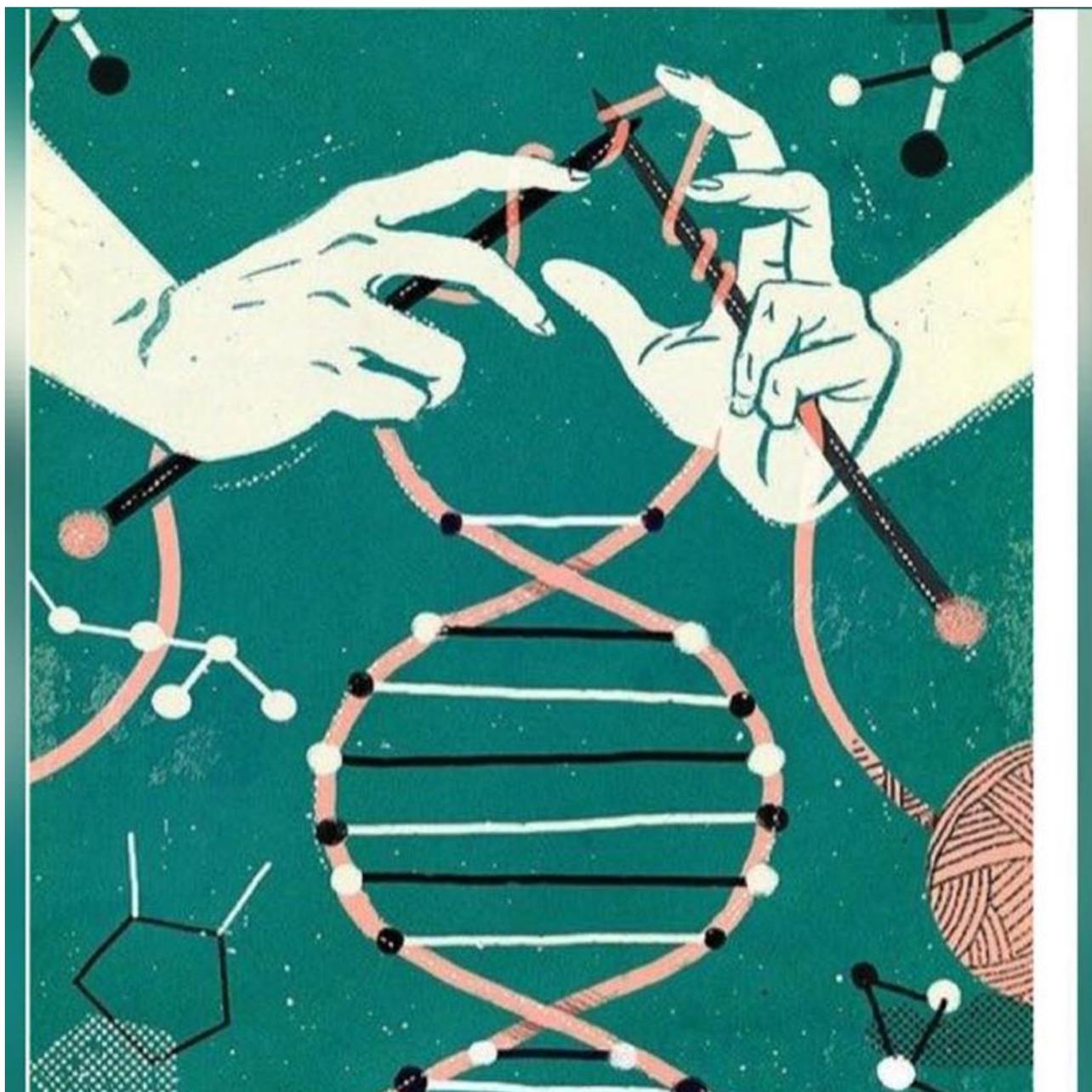


SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

RASSEGNA N. 40 OTTOBRE 2023



Care colleghe e cari colleghi SIPNEI

Siamo un gruppo di socie, che vengono da percorsi differenti ma accomunate dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e migliorarci ogni giorno; curiose per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti Sipnei della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia in funzione di adulti più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali è arricchito da articoli correlati.

Contributi a cura di:

Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino

Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda e Milano

Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma

Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)

Dott. Lisa Gaiarsa - osteopata, Vicenza

Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)

Dott. Federica Lavista - medico psicoterapeuta, Torino

Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)

Arch. Silvia Moneti - architetto e insegnante, Cesena

Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza

Dott. Rosario Savino - medico neuropsichiatra infantile, Napoli

Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona

Dott. Rossana Terni - psicologa psicoterapeuta, Vicenza e Napoli

Rassegna a cura di: Ornella Righi, Eleonora Lombardi Mistura e Vera Gandini.

La seguente rassegna ha preso spunto dall'osservazione, in diversi centri di endocrinologia pediatrica, di un aumento significativo del numero di bambine con diagnosi di pubertà precoce dallo scoppio della pandemia da Covid-19, aumento potenzialmente correlato ai cambiamenti drastici dello stile di vita, all'incremento di peso, all'uso più frequente di dispositivi elettronici e allo stress.

La pubertà precoce si definisce come la comparsa dei caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nelle ragazze e dei 9 anni nei ragazzi ed ha una netta predominanza femminile. La riattivazione prematura della secrezione pulsatile di GnRH ipotalamico porta alla pubertà precoce centrale, il meccanismo più comune dello sviluppo sessuale precoce.

Caratteristiche sono la velocità di crescita accelerata e l'età ossea avanzata. Determinando la fusione prematura delle epifisi, tale condizione può causare una bassa statura in età adulta. La pubertà precoce si associa, inoltre, ad un rischio statisticamente maggiore di sviluppare la sindrome dell'ovaio policistico, il cancro al seno e l'insulino-resistenza. Inoltre, a causa delle preoccupazioni relative all'immagine corporea legate all'età, sembra correlarsi ad una maggiore probabilità di problemi psicologici e sociali concomitanti e futuri.

Gli articoli presentati, partendo dall'aumentata incidenza durante la pandemia, riportano alla nostra attenzione i meccanismi epigenetici che influenzano lo sviluppo puberale precoce. Infatti, sebbene la pubertà abbia una forte determinazione genetica, la sua progressione, come evidenziato dai tre articoli presentati e dai loro correlati, è altamente sensibile a segnali endogeni ed esogeni dipendenti da fattori ambientali, come dieta, stato nutrizionale, esposizione a interferenti endocrini e stress.

Buona lettura!

ARTICOLO 1

Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 28;14:1132769.

doi: 10.3389/fendo.2023.1132769.eCollection 2023.

COVID-19 pandemic phases and female precocious puberty: The experience of the past 4 years (2019 through 2022) in an Italian tertiary center

Laura Chioma, Mariangela Chiarito, Giorgia Bottaro, Laura Paone, Tommaso Todisco, Carla Bizzarri, Marco Cappa

ABSTRACT

Objective: Since the outbreak of COVID-19 pandemic, several centers of pediatric endocrinology worldwide have observed a significant increase in the number of girls presenting with precocious or early puberty. We aimed to compare the incidence rates of female precocious puberty before and during the different phases of COVID-19 pandemic.

Methods: We have retrospectively analyzed all the consultations recorded in the outpatient clinic database of the Endocrinology Unit of Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy, from the lockdown start in March 2020 up to September 2020, in comparison with the consultations recorded in the same months of 2019, 2021 and 2022. Age, height, weight, body mass index, Tanner's pubertal stage and bone age at presentation, birth weight, ethnicity, family history of central precocious puberty (CPP), maternal age at menarche, history of adoption were retrieved from clinical records. Serum levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) both at baseline and after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation, and basal estradiol levels were collected.

Results: In 2019, 78 girls with suspected precocious puberty were referred for endocrinological consultation, compared to 202 girls in 2020, 158 girls in 2021 and 112 girls in 2022. A significant increase in the proportion of girls diagnosed with rapidly progressive CPP was observed in 2020, compared to 2019 (86/202 vs. 18/78, $p < 0.01$). In the following periods of 2021 and 2022, a gradual decrease in the number of cases of progressive CPP was evident, so much that the number of cases was not significantly different from that observed in 2019 (56/158 in 2021 and 35/112 in 2022, $p = 0.054$ and $p = 0.216$ respectively, compared to 2019).

Conclusions: Our research suggests that drastic lifestyle changes, such as those imposed by COVID-19 lockdown, and the consequent stress may affect the regulation of pubertal timing. The remarkable increase in CPP cases observed during the 2020 first pandemic wave seems to be reduced in 2021 and 2022, concurrently with the progressive resumption of daily activities. These data seem to support the hypothesis of a direct relationship between profound life-style changes related to the pandemic and the rise in precocious puberty cases.

ABSTRACT TRADOTTO

Fasi pandemiche COVID-19 e pubertà precoce femminile: l'esperienza degli ultimi 4 anni (dal 2019 al 2022) in un centro italiano di terzo livello

Obiettivo:

Dallo scoppio della pandemia COVID-19, diversi centri di endocrinologia pediatrica in tutto il mondo hanno osservato un aumento significativo del numero di bambine che presentano una pubertà precoce. Il nostro obiettivo è stato quello di confrontare i tassi di incidenza della pubertà precoce femminile prima e durante le diverse fasi della pandemia COVID-19.

Metodi:

Abbiamo analizzato retrospettivamente tutte le consultazioni registrate nel database dell'ambulatorio dell'Unità di Endocrinologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia, dall'inizio del lockdown nel marzo 2020 fino a settembre 2020, confrontandole con le consultazioni registrate negli stessi mesi del 2019, 2021 e 2022. L'età, l'altezza, il peso, l'indice di massa corporea, lo stadio puberale di Tanner e l'età ossea alla presentazione, il peso alla nascita, l'etnia, l'anamnesi familiare di pubertà precoce centrale (CPP), l'età materna al menarca, l'anamnesi di adozione sono stati recuperati dalle cartelle cliniche. Sono stati raccolti i livelli sierici dell'ormone follicolo-stimolante (FSH), dell'ormone luteinizzante (LH) sia al basale che dopo la stimolazione con ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e i livelli basali di estradiolo.

Risultati:

Nel 2019, 78 ragazze con sospetta pubertà precoce sono state sottoposte a consultazione endocrinologica, rispetto a 202 ragazze nel 2020, 158 ragazze nel 2021 e 112 ragazze nel 2022. Nel 2020 è stato osservato un aumento significativo della percentuale di ragazze con diagnosi di CPP rapidamente progressiva rispetto al 2019 (86/202 vs. 18/78, $p < 0,01$). Nei periodi successivi, 2021 e 2022, si è evidenziata una graduale diminuzione del numero di casi di CPP progressiva, tanto che il numero di casi non era significativamente diverso da quello osservato nel 2019 (56/158 nel 2021 e 35/112 nel 2022, rispettivamente $p = 0,054$ e $p = 0,216$, rispetto al 2019).

Conclusioni

La nostra ricerca suggerisce che cambiamenti drastici dello stile di vita, come quelli imposti dal lockdown per COVID-19, e il conseguente stress, possono influire sulla regolazione del timing puberale. Il notevole aumento dei casi di CPP osservato durante la prima ondata pandemica del 2020 sembra ridursi nel 2021 e 2022, in concomitanza con la progressiva ripresa delle attività quotidiane. Questi dati sembrano supportare l'ipotesi di una relazione diretta tra i profondi cambiamenti dello stile di vita legati alla pandemia e l'aumento dei casi di pubertà precoce.

COMMENTO

La pubertà precoce (PP) è definita come l'insorgenza dei caratteri sessuali secondari in un'età insolitamente prematura. Si verifica principalmente nelle ragazze e si manifesta con lo sviluppo del seno prima degli 8 anni o con il menarca prima dei 10 anni. Può causare la fusione prematura delle epifisi, con conseguente bassa statura in età adulta; ne conseguono comunque problemi psicologici e sociali.

L'incidenza della PP è aumentata in tutto il mondo negli anni della pandemia. Nei periodi successivi, 2021 e 2022, si è evidenziata una graduale e progressiva diminuzione dei casi di PP, tanto che il numero non era significativamente diverso da quello osservato nel 2019. La quarantena domiciliare dovuta alla pandemia ha avuto un impatto significativo sulla vita quotidiana, compresi i cambiamenti delle abitudini alimentari, delle routine di studio e di riposo. La maggior parte dei bambini non andava a scuola frequentando corsi online, e ha subito uno stop a tutte le attività fisico-ricreative, rimanendo a casa per diverse settimane. La riduzione dell'esercizio fisico all'aperto e il maggior consumo di cibi calorici hanno causato una rapida crescita ponderale nei bambini, con un aumento del BMI.

Diversi studi hanno dimostrato che la PP è correlata all'obesità e al sovrappeso. Il meccanismo che porta ad una pubertà precoce può essere legato all'influenza delle adipochine (in particolare leptina e adiponectina) sull'asse HPG, all'espressione delle adipochine e dei loro recettori nelle gonadi, alle attività periferiche del tessuto adiposo e all'azione dell'aromatasi.

Elevati livelli di leptina stimolano la secrezione di kisspeptina che è un peptide prodotto dal gene KISS1. È considerata fondamentale per l'attivazione dei neuroni GnRH e un potente stimolatore della secrezione di gonadotropine indotta dal GnRH. I livelli sierici di kisspeptina sono risultati positivamente correlati al BMI. Numerosi studi hanno dimostrato che le incidenze di obesità e sovrappeso nei gruppi con PP, così come l'BMI e i livelli di leptina e kisspeptina sono significativamente più alti rispetto a quelle del gruppo di controllo.

Pertanto, durante la pandemia, l'aumento della PP nelle ragazze può essere correlato all'aumento dei livelli di leptina e kisspeptina causato dai cambiamenti nella dieta durante l'isolamento domestico, dalla riduzione delle attività all'aperto e dall'aumento del BMI. Inoltre è stato dimostrato che l'uso prolungato di dispositivi elettronici è strettamente correlato all'insorgenza della PP. A causa della quarantena domiciliare, le attività all'aperto sono state ridotte e il tempo dedicato all'apprendimento online e ai videogiochi è aumentato. È dimostrato che i bambini che hanno presentato una PP hanno utilizzato dispositivi elettronici per un tempo significativamente più lungo rispetto a quelli del gruppo di controllo. L'esposizione prolungata a fonti di luce artificiale (luce blu), tra cui smartphone, tablet e computer portatili, causa l'inibizione della secrezione di melatonina. I recettori della MT sono espressi nell'ipotalamo, nell'ipofisi e nelle ovaie e hanno un effetto regolatore sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. La MT si lega ai recettori ipotalamici e inibisce la secrezione di GnRH, inibendo così l'avvio dell'asse gonadico. Studi sugli animali hanno confermato che la MT per via orale può inibire la comparsa di PP. Inoltre, la serotonina, precursore della MT, risulta significativamente più bassa nel gruppo PP rispetto al gruppo di controllo. L'ipotesi avanzata è che l'aumento del tempo trascorso sui dispositivi elettronici inibisca la secrezione di serotonina, che porta alla riduzione dei livelli di MT e favorisce l'insorgenza della PP. La MT è un agente protettivo del corpo umano, è un antiossidante e ha effetti antinfiammatori e immunomodulatori.

In sintesi, l'aumento dell'incidenza di PP nelle ragazze durante la pandemia COVID-19 può essere correlato all'uso prolungato di dispositivi elettronici, ai cambiamenti nella dieta,

alla diminuzione delle attività all'aperto, all'aumento del BMI, oltre che a fattori genetici e a interferenti endocrini.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Endocr Connect. 2022 Feb 14;11(2):e210650. doi: 10.1530/EC-21-0650. PMID: 35029543; PMCID: PMC8859940.

Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience.

Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, Salerno M, Capalbo D, Guzzetti C, Penta L, Di Luigi L, di Iorgi N, Maghnie M, Loche S, Cappa M.

ABSTRACT

Objective: This retrospective study aimed to evaluate children observed for suspected precocious puberty in five Italian centers of Pediatric Endocrinology during the first wave of coronavirus disease 2019 pandemic (March-September 2020), compared to subjects observed in the same period of the previous year.

Design: The study population (490 children) was divided according to the year of observation and final diagnosis: transient thelarche, non-progressive precocious puberty, central precocious puberty (CPP), or early puberty.

Results: Between March and September 2020, 338 subjects were referred for suspected precocious puberty, compared to 152 subjects in the same period of 2019 (+122%). The increase was observed in girls (328 subjects in 2020 vs 140 in 2019, $P < 0.05$), especially during the second half of the period considered (92 girls from March to May vs 236 girls from June to September); while no difference was observed in boys (10 subjects in 2020 vs 12 in 2019). The percentage of girls with confirmed CPP was higher in 2020, compared to 2019 (135/328 girls (41%) vs 37/140 (26%), $P < 0.01$). Anthropometric and hormonal parameters in 2019 and 2020 CPP girls were not different; 2020 CPP girls showed more prolonged use of electronic devices and a more sedentary lifestyle both before and during the pandemic, compared to the rest of the 2020 population.

Conclusions: The present findings corroborate the recently reported association between the complex lifestyle changes related to the lockdown and a higher incidence of CPP in Italian girls.

2.

Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 21;13:839895. doi: 10.3389/fendo.2022.839895. PMID: 35392135; PMCID: PMC8979840.

Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls.

Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, Li X, Weng Z, Huang J, Wang X, Liu S.

ABSTRACT

Objective

To compared the incidence rates and clinical features of precocious girls before and during the COVID-19 pandemic among Shanghai school-aged girls, and explored the potential mechanisms.

Methods

This cross-sectional study collected medical data about precocious girls between 2016 and 2020 from Shanghai Children's Medical Center. Data of inpatient precocious girls from March to August in 2016-2019 (n=246) and 2020 (n=237) were collected. Subjects with abnormal brain and pituitary gland MRI reports, other endocrine diseases or chronic diseases were excluded. Finally, 209 precocious girls were included in the 2016-2019 group and 191 precocious girls were include in the 2020 group. Monthly incidence rates and clinical features were compared between before and during the COVID-19 pandemic. Linear regression models were used to examine the associations between biomarkers to explore the potential mechanisms.

Results

Monthly incidence rates of precocious puberty in outpatient girls from March to December 2020 (0.44-1.36%) and in inpatient girls from March to August 2020 (27.04-47.83%) were higher than those in 2016-2019 (0.30-0.52% and 10.53-18.42%, respectively). Serum concentrations of GnRH were higher in the 2020 group than in the 2016-2019 group (2.81 vs 1.99 mg/L). Serum concentrations of MKRN3 (1.02 vs 1.93 ng/ml) and ghrelin (0.38 vs 0.88 ng/ml) were lower in the 2020 group than in the 2016-2019 group. Moreover, the serum concentration of ghrelin was positively associated with the serum concentration of MKRN3 [$\beta=0.891$ (95% CI, 0.612, 1.171); $p<0.001$].

Conclusions

These findings suggest an increased incidence of precocious puberty during the COVID-19 pandemic among Shanghai school-aged girls, which may be associated with decreased serum concentrations of MKRN3 and ghrelin, and indicated ghrelin as a potential regulatory mechanism of puberty.

3.

Int J Endocrinol. 2022 Sep 28;2022:9229153. doi: 10.1155/2022/9229153. PMID: 36213197; PMCID: PMC9534639.

Analysis of the Incidence and Risk Factors of Precocious Puberty in Girls during the COVID-19 Pandemic.

Fu D, Li T, Zhang Y, Wang H, Wu X, Chen Y, Cao B, Wei H.

ABSTRACT

Home quarantine due to the global coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has had a significant impact on children. Lifestyle changes have led to an increase in precocious puberty (PP) among girls, and the underlying risk factors for this remain unclear. Thus, we aimed to assess the influence of environmental, genetic, nutritional, and other lifestyle factors on the risk of PP in girls. We evaluated the incidence of new-onset PP in girls during home quarantine for COVID-19 and analyzed the potential risk factors. This was a retrospective questionnaire and medical record-based study involving 22 representative medical units from 13 cities in Henan Province, China. Girls with new-onset PP (central precocious puberty, 58; premature thelarche, 58; age, 5–9 years) between February 2020 and May 2020 were included, along with 124 healthy, age-matched controls. The number of new-onset PP cases reported during the study period was compared with that reported between February and May in 2018 and 2019. Patients' families completed a questionnaire to assess potential risk factors. There was a 5.01- and 3.14-fold increase in the number of new-onset PP cases from 2018 to 2020 and from 2019 to 2020, respectively; the differences were statistically significant ($p < 0.01$). High-risk factors for PP included longer time spent using electronic devices, decreased exercise time, higher body mass index, vitamin D deficiency, young age (<12 years) of mother during menarche, consumption of fried food and processed meat, residence in rural areas, and consumption of off-season fruits. Thus, we found that lifestyle changes caused due to the COVID-19 pandemic led to a significant increase in PP in girls. Management of the risk factors identified in this study may help in PP prevention.

4.

Fava D, Pepino C *J Endocr Soc.* 2023 Aug 3;7(9):bvad094. doi: 10.1210/jendso/bvad094. PMID: 37873499; PMCID: PMC10590639.

Tosto V, Gastaldi R, Pepe A, Paoloni D, Strati MF, Angelelli A, Precocious Puberty Diagnoses Spike, COVID-19 Pandemic, and Body Mass Index: Findings From a 4-year Study.

Calandrino A, Tedesco C, Camia T, Allegri AEM, Patti G, Casalini E, Bassi M, Calevo MG, Napoli F, Maghnie M.

ABSTRACT

Context

Since the COVID-19 outbreak, the number of girls with suspected precocious puberty has increased.

Objective

To compare the incidence of idiopathic central precocious puberty (ICPP) during COVID-19 with that of the previous 4 years.

Methods

Anthropometric, biochemical, and radiological parameters were collected between January 2016 and June 2021 from 133 girls who met the Rapidly Progressive ICPP criteria (RP-ICPP).

Results

We found a higher incidence of RP-ICPP between March 2020 and June 2021 (group 2) compared with January 2016 through March 2020 (group 1) (53.5% vs 41.1%); 2021 showed the highest annual incidence ($P < .05$). Group 1 and group 2 differed in age at diagnosis (7.96 ± 0.71 vs 7.61 ± 0.94 ; $P < .05$), mean Tanner stage (2.86 ± 0.51 vs 2.64 ± 0 ; $P < .05$), and in the time between the appearance of thelarche and diagnosis (0.93 ± 0.75 vs 0.71 ± 0.62 years, $P < .05$). There was an increase in the number of girls aged <8 years in group 2 and a significantly higher number of girls aged >8 years was found in group 1 (42 in group 1 vs 20 in group 2, $P < 0.05$). Overall body mass index SD score showed higher values in group 2 (1.01 ± 1.23 vs 0.69 ± 1.15 ; $P = .18$), which spent an average of 1.94 ± 1.81 hours per day using electronic devices; 88.5% of this group stopped any physical activity.

Conclusions

A spike in new diagnoses of idiopathic (1.79-fold higher) and RP-CPP coincided with the COVID-19 pandemic. The incidence of RP-ICPP was 1.3-fold higher during COVID-19 with a trend toward an increase in body mass index SD score. The expanding use of digital devices and the reduction of daily physical activity represent possible risk factors.

5.

Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jun 20;14:1190445. doi: 10.3389/fendo.2023.1190445. PMID: 37409230; PMCID: PMC10319012.

Is blue light exposure a cause of precocious puberty in male rats?

Uğurlu AK, Bideci A, Demirel AM, Kaplanoğlu GT, Dayanır D, Gülbahar Ö, Bulut TSD, Döğer E, Çamurdan MO.

ABSTRACT

Purpose

Our study aimed to examine the effects of blue light exposure on prepubertal male rats' puberty and testis tissue.

Methods

Eighteen 21-day-old male Sprague Dawley rats were divided into three groups consisting of six rats in each group: Control Group (CG), Blue Light-6 hours (BL-6), and Blue Light-12 hours (BL-12). CG rats were maintained with 12/12-hour light-dark cycles. The rats of BL-6 and BL-12 were exposed to blue light (450-470nm/irradiance level 0.03uW/cm²) for 6 hours and 12 hours, respectively. Rats were exposed to blue light until the first signs of puberty. The ELISA method was used to analyze the serum levels of FSH, LH, testosterone, DHEA-S, leptin, ghrelin, melatonin, glutathione, glutathione peroxidase, and malondialdehyde. Testes were dissected for histomorphological examination.

Results

The medians of the pubertal entry days of the CG, BL-6, and BL-12 were 38th, 30th, and 28th days, respectively. (p:0.001) The FSH, LH, and testosterone concentrations of all groups were similar. The FSH concentration increased as the LH concentration increased (r: 0.82 p: 0.001). The serum LH concentration increased as serum testosterone, and DHEAS decreased, respectively (r: -0.561, p: 0.01) (r:-0.55 p:0.01). Testicular lengths and weights of the BL groups were smaller compared to CG (p: 0.03),(p: 0.04). GPx was higher for BL-6 and BL-12 than the CG (p:0.021, p:0.024). Testis tissue was compatible with the pubertal period in all groups. As the blue light exposure time increased, spermatogenesis was suppressed, and capillary dilatation and edema in the testis tissue increased.

Conclusion

Our study is the first to show the effects of blue light exposure on male rats' puberty process. And we showed that exposure to blue light and the duration of exposure lead to precocious puberty in male rats. The blue light exposure suppressed spermatogenesis, marked vasodilatation in the interstitial area of the testis, and disrupted the integrity of the basement membrane. These findings intensified with increasing exposure time.

ARTICOLO 2

Nutrients. 2022 Nov 24;14(23):5004. doi: 10.3390/nu14235004. PMID: 36501034; PMCID: PMC9739867.

Diet and Nutrients Intakes during Infancy and Childhood in Relation to Early Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Tang J, Xue P, Huang X, Lin C, Liu S.

ABSTRACT

The onset of puberty has become earlier over the decades, and nutrients and diet are related to the timing of puberty onset. Hence, we aimed to investigate the association between diet or nutrients in infancy, childhood and early puberty. PubMed, Embase, and Cochrane library were searched systematically up to 15 April 2022. The pooled relative risks (RRs) or regression coefficients (beta) were estimated using the random-effect model or fixed-effect model according to the heterogeneity between studies. Twenty-two articles on diet or nutrients in childhood and six about breastfeeding in infancy were included. The prolonged breastfeeding duration in infancy could reduce the risk of early menarche (beta 0.31, 95% CI: 0.01, 0.60, $p = 0.045$). The high intake of yogurt was associated with a 35% reduction in the risk of earlier menarche (RR 0.65, 95% CI: 0.47, 0.89, $p = 0.008$). Girls with severe food insecurity experienced later menarche (RR 0.81, 95% CI: 0.67, 0.98, $p = 0.027$). Conversely, due to the high intake of protein, the risk of early menarche increased by 8% (RR 1.08, 95% CI: 1.01, 1.16, $p = 0.016$). High intake of yogurt, longer duration of breastfeeding, and food insecurity decreased the possibility of earlier menarche, while high intake of protein increased that risk. As a modifiable factor, diet and nutrients in infancy and childhood provide new insights into the future prevention of early puberty.

ABSTRACT TRADOTTO

Dieta e nutrienti assunti durante l'infanzia e la fanciullezza in relazione alla pubertà precoce: revisione sistematica e meta-analisi.

L'inizio della pubertà è anticipato nel corso dei decenni e i nutrienti e la dieta sono correlati al momento dell'inizio della pubertà. Pertanto, abbiamo mirato a studiare l'associazione tra dieta o nutrienti nell'infanzia, nella fanciullezza e nella prima pubertà. Le librerie PubMed, Embase e Cochrane sono state ricercate sistematicamente fino al 15 aprile 2022. I rischi relativi aggregati (RR) o i coefficienti di regressione (beta) sono stati stimati utilizzando il modello a effetti casuali o il modello a effetti fissi in base all'eterogeneità tra gli studi. Sono stati inclusi ventidue articoli sulla dieta o sui nutrienti nell'infanzia e sei sull'allattamento al seno durante l'infanzia. La durata prolungata dell'allattamento al seno durante l'infanzia potrebbe ridurre il rischio di menarca precoce (beta 0,31, IC 95%: 0,01, 0,60, $p = 0,045$). L'elevato consumo di yogurt è stato associato a una riduzione del 35% del rischio di menarca precoce (RR 0,65, IC 95%: 0,47, 0,89, $p = 0,008$). Le ragazze con grave insicurezza alimentare hanno avuto il menarca tardivo (RR 0,81, IC 95%: 0,67, 0,98, $p =$

0,027). Al contrario, a causa dell'elevato apporto di proteine, il rischio di menarca precoce è aumentato dell'8% (RR 1,08, IC 95%: 1,01, 1,16, p = 0,016). Un elevato apporto di yogurt, una maggiore durata dell'allattamento al seno e l'insicurezza alimentare hanno ridotto la possibilità di un menarca precoce, mentre un elevato apporto di proteine ha aumentato tale rischio. In quanto fattore modificabile, la dieta e i nutrienti nell'infanzia e nella fanciullezza forniscono nuove informazioni sulla futura prevenzione della pubertà precoce.

COMMENTO

In questa revisione sistematica e meta-analisi i risultati hanno suggerito che una durata prolungata dell'allattamento al seno e un elevato consumo di yogurt hanno effetti protettivi sul menarca precoce. Esiste un'associazione significativa tra scarsità di nutrimento e insorgenza ritardata del menarca, mentre le ragazze con un elevato apporto di proteine hanno maggiori probabilità di sperimentare un menarca precoce. Tuttavia, non si sono osservate associazioni dirette significative tra pubertà precoce e apporto energetico totale, carboidrati, grassi, latte, latticini, carne, vitamine, lignani, flavonoli e soia.

E' certo che l'insorgenza della pubertà sia correlata alla durata dell'allattamento al seno nelle prime fasi della vita. Gli studi hanno anche evidenziato un effetto preventivo della durata prolungata dell'allattamento al seno sullo sviluppo precoce del seno. Il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF1) può essere di grande importanza in questa associazione, poiché può promuovere lo sviluppo puberale alleviando l'effetto inibitorio della dinorfina (DYN) sull'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). Il contenuto proteico del latte artificiale è molto più elevato rispetto al latte umano, con conseguente livello più elevato di IGF1. Inoltre, i neonati allattati al seno presentano un conseguente minor rischio di obesità o sovrappeso dopo quattro mesi dalla nascita. Gli studi focalizzati sulla crescita nei primi anni di vita hanno scoperto una correlazione negativa tra peso nella tarda infanzia e momento del menarca. Il rimbalzo precoce dell'adiposità (EAR) facilita la comprensione di questa associazione. Il rimbalzo dell'adiposità che si verifica prima dei cinque anni è un fattore di rischio accertato per l'obesità a valle. I bambini allattati al seno per più di quattro mesi hanno meno probabilità di sperimentare l'EAR, riportato in un ampio studio longitudinale. Il rischio di pubertà precoce causata dall'obesità è, quindi, inferiore nei bambini che non sperimentano l'EAR. Pertanto, l'allattamento al seno per almeno sei mesi, come raccomandato dalle ultime linee guida dietetiche, è fondamentale.

Le ragazze con un elevato consumo di yogurt sembrano avere una minore probabilità di insorgenza precoce del menarca. L'obesità è una causa riconosciuta di pubertà precoce e diversi studi si sono concentrati sulle proteine dello yogurt e sull'azione anti-obesità, con risultati contrastanti. La resistenza all'insulina con il suo impatto sull'obesità, ha un impatto vitale sull'avanzamento dell'insorgenza del menarca. Secondo uno studio di coorte nazionale condotto negli Stati Uniti, i bambini che assumono yogurt regolarmente hanno un profilo insulinico più sano, ma questo impatto può essere influenzato dalla quantità di grassi negli yogurt. Inoltre, i probiotici presenti nello yogurt prevengono l'obesità alterando il microbioma intestinale. I neonati e i bambini malnutriti sono soggetti a magrezza e ad arresto della crescita ed hanno un inizio più tardivo del menarca. Questa connessione è stata smentita da uno studio trasversale condotto negli Stati Uniti forse perché nei paesi ricchi l'insicurezza alimentare è più legata a cibi non salutari come i fritti e le bevande zuccherate piuttosto che alla scarsità del cibo. Un elevato apporto proteico durante l'infanzia è predittore di menarca precoce. Come affermato in precedenza, la resistenza all'insulina è correlata all'inizio precoce della pubertà. Il consumo a lungo termine di diete ad alto contenuto proteico comporta un rischio maggiore di insulino-resistenza. Con

queste premesse, si può ipotizzare che la resistenza all'insulina sia un fattore intermedio che collega l'elevato apporto proteico al menarca precoce. Tuttavia, nei ragazzi, lo sviluppo puberale non sembra essere collegato all'assunzione di proteine. Questo divario di genere può essere spiegato dal fatto che le ragazze sono intrinsecamente più inclini alla resistenza all'insulina rispetto ai ragazzi. L'assunzione di proteine può anche promuovere lo sviluppo puberale mediato dall'aumento del livello di IGF1. Gli studi hanno riportato che le ragazze con livelli di IGF1 più elevati hanno manifestato una comparsa precoce del telarca e del menarca. Da notare che il tipo di assunzione proteica interferisce con l'associazione con le concentrazioni circolanti di IGF1 avendo così diversi impatti sulla pubertà. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per far luce sulla relazione tra i diversi tipi di assunzione di proteine e pubertà precoce.

Rimane controversa la questione se l'assunzione totale di energia e carboidrati influenzi l'inizio della pubertà. Nello studio non si riscontrano effetti dell'assunzione di energia e carboidrati sulla pubertà precoce, ma questo risultato non è supportato in modo solido. Una precedente meta-analisi suggeriva che le ragazze con un livello più elevato di assunzione totale di energia e carboidrati erano inclini all'insorgenza precoce del menarca. Anche se non abbiamo dimostrato il rischio di un menarca precoce dovuto ad un elevato apporto di grassi, sono stati proposti diversi possibili meccanismi. La leptina sembra collegare l'assunzione di grassi all'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG). Un'elevata assunzione di grassi può causare livelli elevati di leptina e persino resistenza alla leptina. La leptina stimola la secrezione di GnRH attraverso la regolazione dei neuroni Kisspeptina, seguita dall'avvio accelerato della pubertà. Anche un elevato apporto di grassi avvia la pubertà precoce inducendo l'obesità. È interessante notare che le diete ricche di grassi possono indurre pubertà precoce indipendentemente dall'obesità e dai livelli di leptina. Tuttavia, diversi tipi di acidi grassi hanno impatti divergenti sullo sviluppo puberale direttamente o attraverso l'obesità.

Gli impatti dei micronutrienti e delle sostanze fitochimiche sulle tappe fondamentali della pubertà rimangono scarsamente studiati. Sebbene una precedente meta-analisi abbia indicato un legame tra la vitamina C e il menarca precoce, mancano prove del meccanismo sottostante. L'impatto intermedio dell'obesità può essere una direzione di ricerca fattibile. Tuttavia, gran parte della letteratura riguardante la relazione tra vitamine e obesità è controversa o contraddittoria. Il lignano, un tipo di sostanza fitochimica, è definito fitoestrogeno per le sue proprietà estrogeniche e antiestrogeniche. Essendo un tipo di polifenoli, i flavonoli hanno molti effetti contro l'obesità grazie alle loro proprietà antiossidanti o antinfiammatorie. Tuttavia, non si trova relazione con lo sviluppo puberale. Nonostante la relazione positiva tra consumo di latte e IGF1, l'assunzione totale di latte non è correlata all'insorgenza del menarca. Con la loro struttura simile al 17β-estradiolo (E2), gli isoflavoni interagiscono con l'asse HPG come fitoestrogeni, influenzando la progressione della pubertà. Pur essendo la principale fonte di isoflavoni, il consumo di soia non sembra avere alcun effetto sulla comparsa del menarca.

Dai complessi risultati risulta evidentissimo che la nutrizione intervenga in maniera determinante sulla attivazione dell'asse puberale e diviene dunque fondamentale rendere i genitori capaci di alimentare correttamente i figli.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Nutrients. 2021 Nov 22;13(11):4184. doi: 10.3390/nu13114184. PMID: 34836437; PMCID: PMC8622967.

Effects on Puberty of Nutrition-Mediated Endocrine Disruptors Employed in Agriculture.

Sakali AK, Bargiota A, Fatouros IG, Jamurtas A, Macut D, Mastorakos G, Papagianni M.

ABSTRACT

Pesticide residues are largely found in daily consumed food because of their extensive use in farming and their long half-life, which prolongs their presence in the environment. Many of these pesticides act as endocrine-disrupting chemicals after pre- or postnatal exposure, significantly affecting, among other things, the time of puberty onset, progression, and completion. In humans, precocious or delayed puberty, and early or delayed sexual maturation, may entail several negative long-term health implications. In this review, we summarize the current evidence on the impact of endocrine-disrupting pesticides upon the timing of the landmarks of female and male puberty in both animals (vaginal opening, first estrus, and balanopreputial separation) and humans (thelarche, menarche, gonadarche). Moreover, we explore the possible mechanisms of action of the reviewed endocrine-disrupting pesticides on the human reproductive system. Access to safe, healthy, and nutritious food is fundamental for the maintenance of health and wellbeing. Eliminating the presence of hazardous chemicals in largely consumed food products may increase their nutritional value and be proven beneficial for overall health. Consequently, understanding the effects of human exposure to hazardous endocrine-disrupting pesticides, and legislating against their circulation, are of major importance for the protection of health in vulnerable populations, such as children and adolescents.

2.

Life (Basel). 2021 Dec 7;11(12):1353. doi: 10.3390/life11121353. PMID: 34947884; PMCID: PMC8706413.

The Role of Pediatric Nutrition as a Modifiable Risk Factor for Precocious Puberty.

Calcaterra V, Verduci E, Magenes VC, Pascuzzi MC, Rossi V, Sangiorgio A, Bosetti A, Zuccotti G, Mameli C.

ABSTRACT

Puberty is a critical phase of growth and development characterized by a complex process regulated by the neuroendocrine system. Precocious puberty (PP) is defined as the appearance of physical and hormonal signs of pubertal development at an earlier age than

is considered normal. The timing of puberty has important public health, clinical, and social implications. In fact, it is crucial in psychological and physical development and can impact future health. Nutritional status is considered as one of the most important factors modulating pubertal development. This narrative review presents an overview on the role of nutritional factors as determinants of the timing of sexual maturation, focusing on early-life and childhood nutrition. As reported, breast milk seems to have an important protective role against early puberty onset, mainly due to its positive influence on infant growth rate and childhood overweight prevention. The energy imbalance, macro/micronutrient food content, and dietary patterns may modulate the premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, inducing precocious activation of puberty. An increase in knowledge on the mechanism whereby nutrients may influence puberty will be useful in providing adequate nutritional recommendations to prevent PP and related complications.

ARTICOLO 3

Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 2;13:1029137. doi: 10.3389/fendo.2022.1029137. PMID: 36531492; PMCID: PMC9757059.

A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty

Moise-Silverman J, Silverman LA.

ABSTRACT

Gonadotrophin dependent sexual precocity, commonly referred to as central precocious puberty (CPP), results from a premature reactivation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis before the normal age of pubertal onset. CPP is historically described as girls who enter puberty before the age of eight, and boys before the age of nine. Females are more likely to be diagnosed with idiopathic CPP; males diagnosed with CPP have a greater likelihood of a defined etiology. These etiologies may include underlying CNS congenital defects, tumors, trauma, or infections as well as environmental, genetic, and epigenetic factors. Recently, genetic variants and mutations which may cause CPP have been identified at both the level of the hypothalamus and the pituitary. Single nucleotide polymorphisms (SNPs), monogenetic mutations, and modifications of the epigenome have been evaluated in relationship to the onset of puberty; these variants are thought to affect the development, structure and function of GnRH neurons which may lead to either precocious, delayed, or absent pubertal reactivation. This review will describe recent advances in the field of the genetic basis of puberty and provide a clinically relevant approach to better understand these varying etiologies of CPP.

ABSTRACT TRADOTTO

Una revisione della genetica e dell'epigenetica della pubertà precoce centrale

La precocità sessuale dipendente dalle gonadotropine, comunemente denominata pubertà precoce centrale (CPP), deriva da una riattivazione prematura dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi (HPG) prima della normale età di esordio della pubertà. Storicamente la CPP è descritta quando le ragazze entrano nella pubertà prima degli otto anni e i ragazzi prima dei nove anni. Le femmine hanno maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di CPP idiopatico; i maschi con diagnosi di CPP hanno una maggiore probabilità di un'eziologia definita. Queste eziologie possono includere difetti congeniti del sistema nervoso centrale, tumori, traumi o infezioni, nonché fattori ambientali, genetici ed epigenetici. Recentemente sono state identificate varianti e mutazioni genetiche che possono causare la CPP sia a livello dell'ipotalamo che dell'ipofisi. Polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), mutazioni monogenetiche e modifiche dell'epigenoma sono stati valutati in relazione all'inizio della pubertà; si ritiene che queste varianti influenzino lo sviluppo, la struttura e la funzione dei neuroni GnRH, il che può portare a una riattivazione puberale precoce, ritardata o assente. Questa revisione descriverà i recenti progressi nel campo delle basi genetiche della pubertà e fornirà un approccio clinicamente rilevante per comprendere meglio queste diverse eziologie della CPP.

COMMENTO

La pubertà non un processo lineare né un singolo evento; la progressione attraverso la pubertà richiede l'interazione di vari fattori genetici ed epigenetici e dipende dalla normale anatomia ipotalamo-ipofisi. Negli ultimi anni prove crescenti hanno dimostrato l'importanza dei meccanismi epigenetici nel controllo della pubertà, indicando il loro potenziale ruolo modulatore. Come emerge dalla revisione presentata e dagli articoli correlati, tra i diversi fattori in grado di influenzare i tempi e il ritmo dello sviluppo puberale, oltre alla genetica, vi sono lo stile di vita, l'alimentazione, le esposizioni pre e postnatali agli interferenti endocrini (in particolare bisfenoli, ftalati, pesticidi, metalli pesanti, oli essenziali, prodotti farmaceutici, parabeni, ritardanti di fiamma e fitoestrogeni), ma anche l'adozione internazionale.

I meccanismi alla base della maggior incidenza della pubertà precoce sono incerti. L'influenza dello stato nutrizionale, sovrappeso o obesità, è stata evidenziata come una delle principali influenze sullo sviluppo puberale prematuro, soprattutto nelle ragazze. Gli ormoni metabolici, come leptina e grelina e nutrienti specifici trasmettono informazioni sullo stato nutrizionale ai circuiti neuronali ipotalamici per determinare l'appetito e il dispendio energetico. Alcuni di questi fattori, come i neuropeptidi che controllano l'omeostasi energetica, partecipano anche al controllo della pubertà. Questo meccanismo si osserva chiaramente nelle due condizioni estreme dello stato energetico corporeo: una carenza energetica cronica, come malnutrizione o anoressia, può essere accompagnata da pubertà ritardata o mancata progressione puberale, mentre un eccesso energetico, come nell'obesità, si associa a un esordio puberale precoce.

Un'età precoce alla pubertà è stata correlata a un rischio più elevato di ovaio policistico, disturbi metabolici, oncologici (cancro estrogeno-dipendente nelle donne in età adulta) e cardiovascolari in età adulta. Inoltre, a causa delle preoccupazioni sull'immagine corporea

legate all'età, sembra esserci una maggiore probabilità di stress psicologici concomitanti sia nell'adolescenza che nelle età successive.

Approfondire la conoscenza dei meccanismi di regolazione, in particolare di quelli legati a stile di vita ed esposizione ambientale e quindi modificabili, si rivela importante per la prevenzione di una condizione che impatta sulla salute sia a breve che a lungo termine.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 22;13:1019468. doi: 10.3389/fendo.2022.1019468. PMID: 36619551; PMCID: PMC9813382.

Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty.

Faienza MF, Urbano F, Mosconi LA, Chiarito M, De Santis S, Giordano P.

ABSTRACT

The pubertal development onset is controlled by a network of genes that regulate the gonadotropin releasing hormone (GnRH) pulsatile release and the subsequent increase of the circulating levels of pituitary gonadotropins that activate the gonadal function. Although the transition from pre-pubertal condition to puberty occurs physiologically in a delimited age-range, the inception of pubertal development can be anticipated or delayed due to genetic and epigenetic changes or environmental conditions. Most of the genetic and epigenetic alterations concern genes which encode for kisspeptin, GnRH, LH, FSH and their receptor, which represent crucial factors of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Recent data indicate a central role of the epigenome in the regulation of genes in the hypothalamus and pituitary that could mediate the flexibility of pubertal timing.

Identification of epigenetically regulated genes, such as Makorin ring finger 3 (*MKRN3*) and Delta-like 1 homologue (*DLK1*), respectively responsible for the repression and the activation of pubertal development, provides additional evidence of how epigenetic variations affect pubertal timing. This review aims to investigate genetic, epigenetic, and environmental factors responsible for the regulation of precocious and delayed puberty.

2.

Sex Dev. 2022;16(1):1-10. doi: 10.1159/000519039. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34649256; PMCID: PMC8820423.

Genetic and Epigenetic Control of Puberty.

Manotas MC, González DM, Céspedes C, Forero C, Rojas Moreno AP.

ABSTRACT

Puberty is a complex transitional phase in which reproductive capacity is achieved. There is a very wide variation in the age range of the onset of puberty, which follows a familial, ethnic, and sex pattern. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis and several genetic,

environmental, and nutritional factors play an important role in the onset of and throughout puberty. Recently, there has been significant progress in identifying factors that affect normal pubertal timing. Different studies have identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) that affect pubertal timing in both sexes and across ethnic groups. Single genes are implicated in both precocious and delayed puberty, and epigenetic mechanisms have been suggested to affect the development and function of the GnRH neuronal network and responsiveness of end organs. All these factors can influence normal puberty timing, precocious puberty, and delayed puberty. The objective of this review is to describe recent findings related to the genetic and epigenetic control of puberty and highlight the need to deepen the knowledge of the regulatory mechanisms of this process in the normal and abnormal context.

3.

Biology (Basel). 2023 Feb 6;12(2):256. doi: 10.3390/biology12020256. PMID: 36829533; PMCID: PMC9953656.

The Emerging Role of Epigenetics in Metabolism and Endocrinology.

Sibuh BZ, Quazi S, Panday H, Parashar R, Jha NK, Mathur R, Jha SK, Taneja P, Jha AK.

ABSTRACT

Each cell in a multicellular organism has its own phenotype despite sharing the same genome. Epigenetics is a somatic, heritable pattern of gene expression or cellular phenotype mediated by structural changes in chromatin that occur without altering the DNA sequence. Epigenetic modification is an important factor in determining the level and timing of gene expression in response to endogenous and exogenous stimuli. There is also growing evidence concerning the interaction between epigenetics and metabolism. Accordingly, several enzymes that consume vital metabolites as substrates or cofactors are used during the catalysis of epigenetic modification. Therefore, altered metabolism might lead to diseases and pathogenesis, including endocrine disorders and cancer. In addition, it has been demonstrated that epigenetic modification influences the endocrine system and immune response-related pathways. In this regard, epigenetic modification may impact the levels of hormones that are important in regulating growth, development, reproduction, energy balance, and metabolism. Altering the function of the endocrine system has negative health consequences. Furthermore, endocrine disruptors (EDC) have a significant impact on the endocrine system, causing the abnormal functioning of hormones and their receptors, resulting in various diseases and disorders. Overall, this review focuses on the impact of epigenetics on the endocrine system and its interaction with metabolism.