

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA**  
**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**  
**Dottorato di Ricerca in Scienze Pediatriche**  
**Coordinatore Prof.re Giovanni Sorge**

---

**Dott.ssa Alessandra Nicolosi**

**IL BAMBINO NATO PICCOLO PER L'ETÀ GESTAZIONALE(SGA):  
PREVALENZA, E GRAVITÀ DELLA BASSA STATURA IN UNA  
POPOLAZIONE DI BAMBINI NATI SGA**

—————  
**Tesi di Dottorato di Ricerca**  
—————

**Relatore:**  
**Chiar.ma Prof.ssa Manuela Caruso**

---

**Anno Accademico 2011/2012**

# INDICE

---

<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>pag.3</b>
---------------------------	--------------

## **PRIMA PARTE**

➤ Definizione .....	<b>pag.6</b>
➤ La crescita fetale ed il suo monitoraggio .....	<b>pag.10</b>
➤ Fisiologia dell' accrescimento fetale e caratteristiche ormonali del bambino nato SGA.....	<b>pag.13</b>
➤ Cause di ritardo di crescita intrauterina .....	<b>pag.18</b>
➤ Epidemiologia e storia naturale del bambino SGA .....	<b>pag.22</b>
➤ Crescita staturale nel bambino nato SGA .....	<b>pag.24</b>
➤ SGA e complicanze a breve e a lungo termine .....	<b>pag.27</b>
➤ Trattamento .....	<b>pag.34</b>

## **SECONDA PARTE**

### **STUDIO DELLA PREVALENZA E GRAVITÀ DELLA BASSA STATURA PER FASCE DI ETÀ IN BAMBINI NATI SGA**

➤ Premessa .....	<b>pag.49</b>
➤ Scopo dello studio .....	<b>pag.56</b>
➤ Materiali e metodi .....	<b>pag.58</b>
➤ Risultati .....	<b>pag.63</b>
➤ Discussione e conclusioni.....	<b>pag.67</b>
➤ Figure e Tabelle .....	<b>pag.73</b>
➤ Bibliografia .....	<b>pag.83</b>

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni sempre maggiore interesse è stato riservato allo studio dei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA, *Small for gestational age*) ovvero quei soggetti che presentano peso e/o lunghezza alla nascita inferiore al 3° percentile o alle - 2 DS. Fino ad alcune decine di anni fa, tale categoria non era considerata a rischio, se non nel breve termine; oggi invece la letteratura scientifica è ricca di dati che indicano che i bambini nati SGA, rispetto ai nati di peso adeguato (AGA, *Adequate for gestational age*) presentano una probabilità maggiore di sviluppare in età adulta iposomia, malattie cardiovascolari e metaboliche, quali ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia, insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica e diabete di tipo II, identificando il quadro della sindrome metabolica o sindrome X, e problematiche neuropsicologiche quali disturbi dell'attenzione e iperattività, deficit nell'apprendimento, ridotta autostima e difficoltà di interazione sociale. Nonostante le numerose ricerche non risulta ancora

chiara l'eziologia che sottende l'associazione tra basso peso alla nascita e patologie dell'età adulta, anche se diverse sono state le ipotesi avanzate.

Malgrado la maggior parte dei soggetti SGA manifesti una crescita di recupero, definita "catch-up growth", entro il terzo anno di vita, circa un bambino su 10 non la esibirà presentando, quindi un quadro di iposomia.

Dal momento che dai dati in letteratura si evince che il nascere piccoli per l'età gestazionale comporta quindi un maggiore rischio di sviluppare sin dall'infanzia problematiche di carattere endocrino-metabolico oltre al problema dell'iposomia, risulta fondamentale nei bambini dismaturi effettuare accurati controlli al fine di attuare strategie di prevenzione e di riconoscere tempestivamente la presenza di eventuali complicanze.

La presente trattazione si pone come fine quello di fornire un approfondimento sulla condizione dei bambini *Small for gestational age*, affrontando nella prima parte l'analisi dei dati riportati in

letteratura relativi la definizione, l'epidemiologia e le problematiche correlate quali complicanze e possibilità di trattamento, e descrivendo, nella seconda parte, lo studio epidemiologico, osservazionale, da me condotto al fine di verificare le problematiche relative alla bassa statura in una popolazione di bambini nati SGA del nostro territorio.

## PRIMA PARTE

### DEFINIZIONE

L'acronimo SGA, *small for gestational age*, venne utilizzato per la prima volta da Sonderling 1953 che iniziò a studiare questi neonati e ad identificare caratteristiche cliniche comuni. In passato venivano considerati piccoli per l'età gestazionale tutti i nati con peso inferiore al 10° percentile rispetto alla settimana di gestazione.[1]

Attualmente si definisce piccolo per l'età gestazionale o dismaturato, un neonato che presenta alla nascita peso e/o lunghezza inferiori alle – 2 DS o inferiori al 3° percentile per la popolazione di riferimento, che viene indicata in base al sesso, alla settimana gestazionale e all'etnia del neonato. [2]

La “Consensus” pubblicata nel 2007 dalla European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), Growth Hormone Research Society (GRS) e Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES), ha stabilito che i neonati che alla nascita presentano una lunghezza e/o un peso inferiore a -2DS dalla media per sesso ed età gestazionale vengono

definiti SGA (Small for Gestational Age) e pertanto tale definizione è da considerarsi oggi la più valida a livello mondiale. [3]

L'acronimo SGA è spesso erroneamente considerato sinonimo di IUGR (Intrauterine Growth Retardation) pur non essendo i due termini equivalenti. La definizione di IUGR è primariamente di tipo ostetrico, basata quindi sulle valutazioni ecografiche seriate che consentono di evidenziare il ritardo o l'arresto di crescita e la sua epoca di comparsa. I feti IUGR presentano un'inibizione della crescita conseguente a processi patologici di origine materna, placentare e/o fetale tale per cui il feto non raggiunge il suo potenziale di crescita mostrando un rallentamento durante lo sviluppo intrauterino. Un neonato che ha presentato un ritardo di crescita intrauterino non necessariamente può essere classificato come uno SGA, né viceversa un neonato SGA può essere definito IUGR. Infatti un feto che presenta un rallentamento intrauterino di crescita può collocarsi dal punto di vista biometrico/auxologico alla nascita anche sopra le -2 DS. [4]

In base ai dati antropometrici rilevati alla nascita, i neonati vengono classificati come:

- *piccoli per l'età gestazionale (SGA Small for gestational age)* quando presentano peso e/o lunghezza inferiori al 3° percentile o alle -2 DS;
- *adeguati per l'età gestazionale (AGA Adequate for gestational age)* quando presentano peso e/o lunghezza compresi tra 3° e 90° percentile;
- *grandi per l'età gestazionale (LGA Large for gestational age)* quando presentano peso e/o lunghezza superiori al 90° percentile. [5] (Fig. 1)

Nell'ambito dei piccoli per l'età gestazionale si possono inoltre distinguere i seguenti sottogruppi:

- SGA simmetrico: (low profile o armonico), più frequentemente associato a malattie genetiche, infezioni congenite o insufficienza utero-placentare severa ad esordio precoce, determinata da condizioni patologiche materne o da anomalie primarie della placentazione, caratterizzato da un costante e consistente ritmo di crescita subottimale;
- SGA asimmetrico: (late flattening o disarmonico) che non è generalmente associato ad anomalie strutturali, ma rappresenta il

risultato di un'insufficienza utero-placentare di grado lieve moderato, ed è caratterizzato da una rapida riduzione del ritmo di crescita fetale nell'ultima parte della gravidanza e viene generalmente diagnosticato dopo la 32° settimana.

In base alle caratteristiche auxologiche è possibile distinguere quindi:

- SGA-W (*low birth weight*) con peso inferiore alle -2 DS
- SGA-L (*low birth length*) con lunghezza inferiore alle -2 DS
- SGA-WL (*low birth weight and length*) con peso e lunghezza inferiori alle -2 DS.

Un'accurata identificazione dei soggetti SGA dipende sia da una precisa misurazione de effettuarsi al momento della nascita mediante strumentazione adeguata che dall'inserimento dei dati ottenuti in appropriate curve di crescita neonatali distinte per sesso, etnia, e settimane gestazionali. Errori di misurazione, di datazione dell'età di gestazione o l'uso di curve non adeguate all'etnia, spesso possono condizionare la mancata o l'erronea individuazione dei neonati dismaturi.

## **LA CRESCITA FETALE E IL SUO MONITORAGGIO**

La crescita fetale è determinata dall'interazione sinergica di numerosi fattori di natura genetica, ambientale e materno-fetale. Le fasi di accrescimento embrio-fetale possono essere codificate essenzialmente in tre momenti: periodo pre-embrionale (costituito dalle prime 4 settimane di gestazione), periodo embrionale (compreso tra la 10<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana) e periodo fetale (dalla 13<sup>a</sup> settimana sino al termine di gravidanza).

La crescita embriofetale può essere anche suddivisa in tre fasi in base all'espansione cellulare:

- fase iperplastica (4<sup>a</sup> e la 20<sup>a</sup> settimana), caratterizzata da rapide mitosi ed incremento del DNA cellulare;

- fase iperplastica/ipertrofica (20<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana) con riduzione del numero delle mitosi e progressivo incremento delle dimensioni cellulari;

- fase ipertrofica (28<sup>a</sup> e la 40<sup>a</sup> settimana) caratterizzata da un rapido incremento delle dimensioni cellulari, accumulo di grasso, di tessuto muscolare e connettivo.

Nel monitoraggio della crescita fetale si inserisce quale metodica fondamentale il rilevamento ecografico dei parametri biometrici che consentono sia un'accurata valutazione dell'epoca gestazionale che l'identificazione di anomalie della crescita intrauterina. La scelta del parametro biometrico per datare e valutare accuratamente una gravidanza dipende fundamentalmente dal momento della gestazione in cui si esegue l'ecografia.

La misurazione della lunghezza cranio-caudale (CRL) è infatti il migliore parametro quando si intende datare la gravidanza in epoca precoce, il diametro bi-parietale (DBP) viene invece utilizzato nel II trimestre e la circonferenza addominale (CA) è il parametro biometrico

più specifico per valutare la crescita soprattutto dell'ultimo trimestre.

La misurazione della circonferenza cranica (CC) rappresenta un valido parametro da associare al DBP.

Nel tentativo di rendere più accurato e completo lo studio della crescita fetale, nel corso degli anni sono stati presi in considerazione anche altri parametri biometrici, definiti accessori, quali la lunghezza della scapola, la circonferenza cardiaca, la circonferenza del braccio, la misurazione dello spessore tissutale del fianco e di quello sottoscapolare. Questi dati, inoltre vengono integrati con dati funzionali relativi il "comportamento fetale" strettamente collegato alla presenza di un'alterazione della crescita. Importante è infatti la misurazione del liquido amniotico (AFI Amniotic Fluid Index), lo studio del profilo biofisico fetale, la valutazione delle proporzioni intrafetalì, nonché alcuni segni definiti minori, ma non di secondaria importanza, come il grading placentare o la distribuzione del grasso sottocutaneo fetale.

Per interpretare i dati biometrici fetalì, diviene indispensabile disporre di valori normali di riferimento.

## **FISIOLOGIA DELL' ACCRESCIMENTO FETALE E**

### **CARATTERISTICHE ORMONALI DEL NEONATO SGA**

L'IGF-1 e l'IGF-2 sono i fattori di crescita fetale più importanti.

L'IGF-2 svolge il suo compito prevalentemente nella fase embrionale e nella fase più precoce della crescita fetale, mentre l'IGF-1 prevale nella fase più tardiva.

L'IGF-1 stimola la crescita fetale mediante meccanismi endocrini e paracrini, svolgendo un'azione mitogena e anabolica, e regola il metabolismo della placenta.

La conferma di ciò è stata fornita da una serie di esperimenti nei quali sono stati ottenuti topi knock-out per i geni dell'IGF-1, dell'IGF-2 e del recettore per gli IGFs (IGFr). I topi knock-out per il gene dell'IGF-1 o dell'IGF-2 presentavano un peso alla nascita pari al 60% del peso degli animali non mutati, quelli knock-out per il gene dell'IGFr presentavano un peso pari al 45% del peso normale e quelli knock-out sia per i geni dell'IGF-1 che dell'IGF-2 avevano un peso pari al 30% del peso normale e non erano vitali [6].

Anche nell'uomo numerose evidenze cliniche hanno confermato il ruolo di questi fattori di crescita: i neonati piccoli per l'età gestazionale presentano, infatti, livelli di IGF-1 e IGF-2 inferiori a quelli dei neonati di peso appropriato.

Il GH è il primo ormone ipofisario ad essere secreto nella vita intrauterina. La sua presenza nell'ipofisi è stata documentata a partire dalla nona-decima settimana di gestazione e va ad aumentare progressivamente sino alla nascita. Fino alla prima metà della gestazione, la sua secrezione è infatti, priva di controllo inibitorio, che inizia a comparire successivamente, in seguito alla maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi. Ciononostante non sembra che il GH svolga un ruolo significativo nella crescita fetale, probabilmente anche per una relativa scarsità di recettori.

Quindi, mentre nella vita extrauterina il GH è il principale regolatore dei livelli circolanti di IGF-1, nella vita fetale non sembra avere questa azione. Sono state rilevate, a tal proposito, concentrazioni normali di IGF-1 nel sangue cordonale di neonati anencefalici e, nell'animale da

esperimento, livelli circolanti non modificati di IGF-1 e IGF-2 dopo ipofisectomia o decapitazione fetale [6].

E' stata invece chiaramente dimostrata l'esistenza nel feto di un *asse glucosio-insulina-IGF-1* piuttosto che il classico *asse GH-IGF-1*.

La carenza di insulina provocata da pancreasectomia fetale porta ad una diminuzione dei livelli circolanti di IGF-1, mentre l'iperinsulinemia indotta nel feto provoca un innalzamento dei livelli di IGF-1. L'insulina è presente nel pancreas fetale e nel plasma a partire dall'ottava settimana di gestazione, favorendo l'utilizzo di glucosio e aminoacidi da parte dei tessuti fetali, stimolando la produzione di IGF-1, regolando le IGFBP e legandosi ai recettori dell' IGF-1.

Quale ruolo abbiano le IGFBPs nella crescita fetale non è ancora ben chiarito. La IGFBP-3 che nella vita extrauterina è la più abbondante, nella vita fetale lo è di meno; di contro, la IGFBP-1 e la IGFBP-2 circolano in più alte concentrazioni che nella vita extrauterina. La IGFBP-1 è quella che più riflette la crescita fetale, modulando la

biodisponibilità dell'IGF-1 e i suoi livelli sono inversamente correlati con il peso fetale e neonatale [7].

A conclusione di quanto detto, nei nati SGA, rispetto ai neonati AGA, si riscontrano bassi livelli di IGF-1, IGF-2, IGFBP-3 e insulina, alte concentrazioni di IGFBP-1 e IGFBP-2 e ipersecrezione di GH.

L'andamento dei livelli di GH nei bambini SGA è stato oggetto di numerosi studi che negli anni '80 hanno portato alla descrizione di diversi tipi di anomalie dell'asse GH-IGFs: deficit totale e parziale di GH, disfunzione neurosecretoria, alterazione del profilo secretorio.

Tuttavia questi risultati spiegavano solo in parte la bassa statura dei bambini nati SGA, poiché interessavano solo il 60 % dei soggetti, mentre il restante 40% presentava una secrezione di GH normale [8-9] .

Nel corso degli anni '90 in contrapposizione all'ipotesi di una ridotta secrezione di GH, si è fatta strada l'ipotesi di una insensibilità parziale al GH, basata sulla presenza di bassi livelli di IGF-1 con livelli normali o aumentati di GH e sulla risposta alla terapia con rhGH, che è scadente a dosi sostitutive e buona a dosi farmacologiche.

La teoria ha poi subito un'ulteriore evoluzione con il configurarsi di un quadro di resistenza ormonale multipla a GH, IGF-1 e insulina[14], instauratasi come adattamento del feto all'ambiente uterino. In condizione di carenza di nutrienti, in qualsiasi modo determinatasi, il feto privilegierebbe la propria sopravvivenza a scapito dello sviluppo somatico, riprogrammando il sistema endocrino e sviluppando una resistenza ai fattori di crescita. In questi feti, si verifica così un aumento delle resistenze vascolari a livello dei vasi somatici e splancnici e una riduzione delle resistenze a livello del circolo cerebrale, il cosiddetto fenomeno del "brain sparing" o centralizzazione del circolo [10].

## CAUSE DI RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO

Le cause di ritardo di crescita intrauterino si dividono in:

- cause intrinseche o fetali
- cause estrinseche o materno placentari
- cause demografiche

l'identificazione delle quali è importante ai fini della prognosi e del trattamento [11].

Le cause intrinseche sono rappresentate da fattori che agiscono direttamente sul feto, ossia “noxe patogene fetali”, che possono determinare una sofferenza fetale con una riduzione del normale accrescimento associato o meno alla presenza alla nascita di dismorfismi o di altri deficit. Tra queste vengono ricordate le anomalie cromosomiche (trisomia 21, 13, 18, sindrome di Turner, sindrome di Silver-Russel, patologie causate da delezioni), difetti genetici (delezioni a carico del gene dell'IGF-1), problemi metabolici e malformazioni

congenite (anencefalia, agenesia renale, osteogenesi imperfetta) (Tab. 1).

Le cause estrinseche si presentano in genere nelle fasi tardive della gravidanza a comportano un ridotto apporto di nutrienti e/o di ossigeno solitamente dovuti a gestosi, insufficienza placentare o inadeguata alimentazione materna.

Se tali condizioni assumono un andamento cronico e dunque insistono sull'intera durata della gestazione si traducono in un deficit sia del peso che della lunghezza (SGA simmetrici), se invece si manifestano in un preciso momento della gravidanza la loro azione si traduce per lo più in deficit ponderale (SGA asimmetrici).

I fattori *materni* includono malattie croniche sistemiche (ipertensione, nefropatia, diabete mellito), infezioni (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpesvirus), malnutrizione, fumo di sigaretta, abuso di alcool, droghe e farmaci.

Fattori *placentari* sono associati ad anomalie anatomo-strutturali della placenta, ad insufficienza o ad infarto placentare.

Tra i fattori *demografici*, infine, vengono inclusi l'età, il peso, l'altezza della madre, il grado di parità, la razza materna e paterna.

Ovviamente il peso alla nascita non può rappresentare un indicatore assoluto per interpretare un disturbo di crescita intrauterino, in quanto è indispensabile "relativizzare" il peso del neonato a fattori ambientali e all'etnia di appartenenza. L'aspetto socio-ambientale riveste nell'interpretazione dei dati auxologici alla nascita un ruolo fondamentale, pertanto è corretto valutarli correttamente con curve di crescita adeguate. Nei paesi in via di sviluppo le maggiori cause di dismaturità includono il fumo, l'inadeguato stato nutrizionale materno, la giovane età della gravida, lo stato di salute e la presenza di infezioni. Mentre nei paesi sviluppati rivestono un ruolo importante, oltre al fumo di sigaretta, la gemellarità indotta spesso da pratiche di fertilizzazione assistita, l'età avanzata materna e la dieta a volte restrittiva e rigida della gestante.

La prevalenza dei neonati SGA è significativamente più alta nei nati pretermine rispetto ai nati a termine. Tra i nati SGA pretermine,

l'ipertensione materna sembra essere la causa più comune, mentre per quanto riguarda le anomalie genetiche e cromosomiche, tossine e infezioni congenite, non sembra esserci una sostanziale differenza tra nati SGA pretermine e a termine [12] .

Esiste, infine, una buona percentuale di casi, per i quali non è possibile risalire ad un preciso fattore causale della condizione SGA, le forme cosiddette "*idiopatiche*". Nel tentativo di chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base dello scarso accrescimento in utero e dell'eventuale scarso accrescimento post-natale, molti studi sono stati condotti in questi bambini, indagando in particolare l'asse GH-IGFs.

## EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE DEL BAMBINO

### SGA

Si stima che in Italia il 3-5 % della popolazione sia nata “Small for gestational age”. Negli studi epidemiologici “storici” di Albertsson-Wikland K. et al. [13] , de Zegher F. et al. [14] , Paz I. et al. [15] , Hokken-Koelega AC et al. [16] , si riporta che il 5-10% dei neonati nasce SGA e il 90% di questi presenta un periodo di recupero staturale, “catch-up growth”, con il raggiungimento di una statura all’interno del range di normalità, quindi superiore a -2 DS. Questo si realizza di solito nei primi 12 mesi di vita e si conclude intorno al 2°-3° anno, nei soggetti SGA nati a termine, mentre può realizzarsi entro il 4° anno nei nati pretermine.

Nel restante 10% dei casi non si verifica un adeguato recupero staturale, con il rischio per questi bambini di avere una statura finale inferiore a -2 DS ed essere quindi adulti di bassa statura. Va

infatti, ricordato che alcuni studi riportano che nella popolazione adulta con bassa statura, circa il 20% sono soggetti nati piccoli per l'età gestazionale [17] .

E' da tenere presente,inoltre, che l'incidenza dei nati SGA può variare in rapporto alla popolazione in esame, all'area geografica e alle curve di crescita utilizzate come riferimento.

## **LA CRESCITA STATURALE NEI BAMBINI NATI SGA**

La problematica della bassa statura nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale riguarda solamente quella percentuale di soggetti che non presenta un'adeguata crescita di recupero postnatale.

Nella maggior parte dei casi, infatti, come già detto, i neonati SGA mostrano un notevole sviluppo staturale già nel primo anno di vita, successivamente la velocità di crescita rallenta nel secondo anno e il recupero si completa all'età di 4-5 anni. La crescita successiva di questi soggetti è regolare, per cui raggiungono un'altezza finale normale.

Soltanto in una piccola percentuale di casi, il deficit staturale persiste, a causa dell'assenza di un efficace catch-up growth. Quest'ultimo si definisce come una fase di ripresa della crescita, in risposta alla rimozione di fattori patologici che, precedentemente, avevano inficiato il decorso fisiologico dell'accrescimento [18].

Gli studi di Fitzhardinge et al. [19] hanno dimostrato che approssimativamente il 30% dei neonati SGA non presentava un adeguato catch-up growth. Un notevole ridimensionamento del problema della bassa statura è scaturito dagli studi di McKusick [20], di Kitchen [21] e di Chaussein [22], i quali hanno riscontrato un deficit staturale nell'8 -20 % dei soggetti nati SGA. Albertsson- Wikland e Karlberg [17] hanno registrato un deficit di crescita postnatale nel 10-15% dei neonati e, analogamente, de Zegher et al. [23] hanno evidenziato la persistenza di un'altezza minore di -2 DS per tutto il periodo dell'infanzia nel 10% dei nati SGA. Una possibile spiegazione per queste discordanze statistiche è rappresentata dal fatto che le percentuali variano in relazione ai parametri e ai criteri usati per definire la condizione di neonato SGA [13].

La conferma dell'esistenza del rischio della bassa statura in età adulta, è data dai risultati degli studi retrospettivi di Paz et al. [15] e di Albertsson-Wikland et al. [24], secondo i quali circa il 20% della popolazione adulta di bassa statura è nata SGA.

Da qui, l'importanza del follow-up dei bambini nati SGA e delle loro curve di crescita per la predizione dell'altezza finale. La presenza o assenza del catch-up growth fisiologico entro i 2-4 anni di età, permette di stabilire abbastanza precocemente il grado di deficit della statura definitiva e l'opportunità di un intervento terapeutico.

## **SGA E COMPLICANZE A BREVE E A LUNGO TERMINE**

Verso la fine degli anni '80 sono stati effettuati numerosi studi su soggetti adulti affetti da patologie cardiovascolari ed è emerso che esisteva un gruppo di soggetti con obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete tipo II che in anamnesi presentavano basso peso alla nascita. Conseguentemente si è cercato di capire se potesse esistere una relazione inversa tra le due condizioni, ossia se i bambini SGA presentassero fattori di rischio aggiuntivi rispetto alla popolazione per queste patologie; numerosi studi epidemiologici hanno infatti evidenziato una relazione tra basso peso alla nascita e presenza di malattie cardiovascolari e metaboliche in età adulta.

Oltre ai problemi staturali il bambino SGA può presentare infatti alterazioni endocrino-metaboliche, immunologiche, cardiovascolari e neuropsichiche a breve-lungo termine, che quindi possono manifestarsi

durante il periodo neonatale, l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta, tra queste si ricordano:

- soprappeso/obesità
- insulino-resistenza/intolleranza glucidica/diabete non insulino-dipendente
- pubertà anticipata
- progressione della maturazione ossea
- dislipidemia
- ipertensione arteriosa
- patologie cardio-vascolari (infarti, trombosi, emorragie)
- irregolarità mestruali, riduzione dell'ovulazione, subfertilità
- sindrome metabolica o sindrome X

I meccanismi fisiopatologici dell'associazione tra vita fetale e malattie dell'adulto non sono noti. Indubbiamente un ambiente intrauterino “ostile” condiziona un normale processo di sviluppo fisiologico. Per spiegare una possibile connessione tra “denutrizione” fetale ed insorgenza di malattie endocrino metaboliche è stata proposta l'ipotesi

del fenotipo risparmiatore ovvero “thrifty phenotype”. Secondo questa ipotesi, la malnutrizione intrauterina sarebbe il fattore scatenante per innescare nel feto una serie di meccanismi di adattamento indispensabili per la sua sopravvivenza a breve termine, ma che comportano allo stesso tempo delle modificazioni permanenti del metabolismo energetico, responsabili a lungo termine, dello sviluppo di insulino-resistenza ed alterazioni multiorgano. Infatti questi meccanismi di adattamento avvengono per favorire lo sviluppo dei tessuti nobili come quello nervoso, cardiaco, renale, a scapito di altri tessuti (adiposo ed endoteliale). Sembrerebbe instaurarsi a livello periferico una riduzione della sensibilità insulinica, in modo particolare a livello del tessuto adiposo, condizionante la riduzione della glicogenesi e della lipogenesi con conseguente raggiungimento di livelli plasmatici ottimali di glucosio e acidi grassi liberi indispensabili per un corretto sviluppo del sistema nervoso e degli organi splancnici. La presenza di una ridotta sensibilità periferica all’insulina e la presenza di alterazioni a carico delle cellule endoteliali, pancreatiche e

del tessuto adiposo spiegherebbe la predisposizione di questi bambini a sviluppare nell'età adulta patologie glicometaboliche. L'ambiente intrauterino "avverso" condiziona il feto ad indurre una serie di modificazioni a carattere adattativi per consentire almeno ad alcuni organi di svilupparsi adeguatamente a discapito di tessuti meno importanti. Tuttavia questo adattamento, finalizzato alla sopravvivenza del feto, comporta delle conseguenze immediate e a lungo termine.

I bambini nati SGA nel corso della prima e della seconda infanzia presentano spesso scarso appetito e scarso accrescimento ponderale [25]. Al contrario, una percentuale di loro dopo la

seconda infanzia presenta un eccessivo accrescimento ponderale [26] e un aumentato rischio di sviluppare la sindrome metabolica, caratterizzata da insulino-resistenza, iperinsulinemia, anomalie del metabolismo glucidico, dislipidemia, ipertensione e obesità [27].

Secondo l'ipotesi delle "origini fetali della sindrome X" di Barker [28], durante la vita intrauterina, la carenza di ossigeno e di nutrienti provoca un rallentamento della divisione cellulare, mediante sia l'effetto diretto

della denutrizione stessa che l'alterazione della disponibilità di fattori di crescita ed ormoni, che si traduce in una riprogrammazione della struttura, della funzione e del metabolismo delle cellule, portando all'insorgenza delle alterazioni metaboliche della sindrome X.

L'insulino-resistenza può essere già presente ad un anno di vita [29]; in età prepuberale è molto più frequente in coloro che hanno avuto un rapido aumento di peso [30] . Non ci sono tuttavia evidenze che il diabete mellito di tipo 2 , la ridotta tolleranza al glucosio o la dislipidemia siano più comuni nei bambini nati SGA rispetto alla normale popolazione infantile [31] . Vi è un piccolo effetto sulla pressione arteriosa, principalmente sistolica, ma non un aumentato rischio di ipertensione nell'infanzia o nell'adolescenza [32] . Il rischio per cardiopatia coronarica e ictus aumenta invece nell'età adulta [33].

Molti bambini SGA presentano uno sviluppo puberale nei limiti della norma [34]. Tuttavia, in alcune ragazze il menarca avviene 5-10 mesi prima rispetto al normale, condizionando ciò una perdita nella statura definitiva [35]. Le ragazze SGA che mostrano un rapido aumento di

peso nella prima infanzia, hanno maggiori probabilità di presentare un adrenarca prematuro, associato a una condizione di iperandrogenismo ovarico funzionale, iperinsulinismo e maggiori probabilità di sviluppare la sindrome dell'ovaio policistico [36].

Nei ragazzi nati SGA l'ipospadia e il criptorchismo sono più frequenti della norma [37].

Non ci sono dati sostanziali che mostrano una disfunzione ovarica, una ridotta fertilità o una menopausa precoce nelle donne nate SGA [38].

Tuttavia, alcune adolescenti possono presentare un ridotto grado di ovulazione, una riduzione delle dimensioni ovariche e uterine e ipersecrezione di FSH [39].

Non ci sono attualmente evidenze di alterazioni importanti dell'asse tiroideo [40].

In relazione alla salute dell'osso, invece, la nascita SGA è stata associata a un limitato contenuto minerale osseo e a una minore densità ossea, che però non è significativamente predittiva di

fratture nella vita adulta [41]. L'essere nati SGA può associarsi ad una ridotta abilità cognitiva nel calcolo e nella comprensione di testi scritti, a maggiori disturbi emozionali e comportamentali, nonché a deficit di attenzione e iperattività [42].

Non è stato dimostrato che il basso peso alla nascita sia associato ad un aumentato rischio di cancro, con la possibile eccezione per quello testicolare e, in minor misura, per quello renale [43].

Infine, è stato riportato che le donne nate SGA presentano un maggior rischio di avere un figlio SGA, così come di andare incontro a pre-eclampsia e diabete gestazionale [44].

## **TRATTAMENTO**

Nell'affrontare il tema del trattamento con ormone della crescita nei bambini nati SGA, ritengo utile ricordare il percorso compiuto dagli anni '80 fino al raggiungimento di un consenso internazionale definito nella Consensus Statement redatta nel 2007 [3].

Già a partire dagli anni '80 sono stati condotti studi clinici [45-46-47], finalizzati a valutare l'efficacia di un trattamento con GH (Growth-Hormone) nei soggetti di bassa statura nati SGA.

Essendo infatti state evidenziate, in un certo numero di questi bambini, alterazioni dell'asse GH-IGF-1, si è pensato che il GH potesse rappresentare uno strumento terapeutico. I primi studi eseguiti non ottennero buoni risultati, ciò venne attribuito all'uso di basse dosi di GH (pressocchè le dosi adoperate nel deficit di GH); d'altra parte, altri studi avevano dimostrato che in questi soggetti l'alterazione dell'asse

GH-somatomedine consisteva più che in una condizione di deficit ormonale in uno stato di resistenza al GH e/o all'IGF-1; gli studi furono quindi proseguiti con l'impiego di dosi maggiori [45].

Le sperimentazioni cliniche che negli anni hanno fornito i risultati più incoraggianti sono stati quelli del gruppo francese, belga e olandese.

Nel 1994, Chatelain et al. [46] eseguirono uno studio randomizzato a doppio cieco, controllato per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico con rhGH, somministrato per due anni, in bambini prepuberi IUGR che non avevano esibito il fisiologico catch-up growth.

A tale scopo divise il campione in due gruppi trattati con basse o alte dosi di GH (0.4 UI/Kg/w o 1.2 UI/Kg/w), concludendone che il "catch-up growth" può essere indotto dalla terapia con GH e soprattutto che è dose dipendente, avendo registrato con i dosaggi più elevati migliori velocità di crescita.

Nel 1997, Czernichow confermò l'utilità della terapia con rhGH nei bambini nati SGA [47]. adottando due protocolli con dosaggi molto alti di GH (1.2 UI/Kg/sett e 1.4 UI/Kg/sett). Alla fine del primo anno di

terapia la velocità di crescita raddoppiò, il recupero fu meno vivace nel secondo e nel terzo anno, ma la curva di crescita si mantenne al di sopra di quella precedente al trattamento.

Risultati ancora più promettenti si osservarono, però, nello studio di de Zegher, il quale adottò regimi terapeutici di GH con dosaggi particolarmente elevati. Nel 1996 de Zegher mise in risalto gli effetti del GH a dosi soprafisiologiche, mettendo a confronto due protocolli terapeutici (0.2 UI/Kg/die e 0.3 UI/Kg/die) sulla crescita nei bambini nati SGA con insufficiente “catch-up growth” [48]. Alla fine del biennio, il “catch-up growth” era stato stimolato in entrambi i gruppi dei pazienti trattati, ma l’incremento staturale-ponderale, (velocità di crescita, età ossea, peso e BMI), era nettamente maggiore nei bambini che seguivano il regime terapeutico più alto. Si osservò un sostanziale aumento dei fattori ormonali coinvolti nell’asse endocrino GH-somatomedine, quali IGF-1, IGFBP3 ed insulina, con livelli invariati di IGF-2. Inoltre, non si osservarono alterazioni significative nel metabolismo glucidico, infatti pur evidenziandosi una moderata

resistenza all'insulina, i livelli di glicemia a digiuno e la concentrazione di HbA1c erano perfettamente normali.

Successivamente, nel 1999, de Zegher et al. eseguirono il follow-up di quei bambini, a cui era stato precedentemente somministrato rhGH al dosaggio di 66 o 100  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$  (pari rispettivamente a 0.2 e 0.3 UI/Kg/die) per due anni, che erano ancora prepuberi dopo due anni di sospensione del trattamento [49]. All'inizio del 5° anno, ai pazienti che presentavano un'altezza inferiore a -2 DS fu offerta la possibilità di iniziare un nuovo ciclo di terapia con GH al dosaggio di 66  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$  per altri due anni. Si dimostrò così che i bambini che intrapresero un secondo ciclo di terapia raggiunsero alla fine dei sei anni un'altezza finale superiore rispetto agli altri. In conclusione, quindi questo secondo trial conferma l'efficacia della terapia ormonale ad elevate dosi nei bambini nati SGA di bassa statura e pone in risalto la possibilità di intraprendere anche un ulteriore ciclo terapeutico qualora il primo non abbia dato gli esiti sperati e di ottenere risultati validi anche con uno schema terapeutico discontinuo.

Infatti, nel 2000, de Zegher et al. si proposero di valutare l'efficacia di due diversi schemi posologici: regime continuo per sei anni consecutivi ad dosaggio più basso e regime discontinuo ad dosi più elevate, alternando cicli di due anni di terapia con intervalli di due anni di sospensione. Da un punto di vista clinico, entrambi gli schemi terapeutici si dimostrarono ugualmente efficaci, ma la "compliance" e l'accettazione del trattamento, erano sicuramente migliori nel regime discontinuo, poiché l'elevato dosaggio era ben tollerato dai pazienti, il numero complessivo di iniezioni era inferiore e il consumo di GH minore [50].

Infine, Sas et al., in uno studio randomizzato, a doppio cieco, analizzarono gli effetti di una terapia con rhGH a lungo termine in bambini prepuberi nati SGA con marcato deficit staturale [51]. adottando due protocolli terapeutici di 3 UI/m<sup>2</sup>/die e 6 UI/m<sup>2</sup>/die di GH. Complessivamente il trattamento in entrambi i gruppi produsse notevole incremento dell'altezza.

Differentemente dai protocolli di de Zegher, Chatelain e Czernichow, la terapia a lungo termine di Sas risultava essere notevolmente più efficace in quanto nel periodo immediatamente successivo alla sospensione del trattamento farmacologico la velocità di crescita si manteneva entro il range normale, senza subire decelerazioni postume, come quelle osservate negli altri studi europei.

Ovviamente il conseguimento di eccellenti risultati si accompagnava ad un parallelo aumentato rischio di alterazioni del metabolismo intermedio provocate dal GH. Tuttavia, dopo un anno di terapia si osservò solo un lieve aumento dei livelli di insulina, segno di insulino-resistenza, in assenza di una compromissione dell'omeostasi glicemica; infatti la glicemia e la concentrazione di HbA1c rimasero sempre normali e nessun bambino sviluppò il diabete mellito.

In un altro studio Sas valutò le modificazioni delle proporzioni corporee valutate attraverso parametri biometrici (statura, altezza seduta, lunghezza mano e piede, diametro biacromiale e bisiliaco) misurati semestralmente, durante sei anni di trattamento con ormone

della crescita [52]., in base anche alle dosi di GH assunte (3 e 6 UI/m<sup>2</sup>/die). I bambini SGA prima del trattamento si presentavano con mani e piedi grandi, spalle e bacino larghi rispetto all'altezza. Il trattamento ormonale in questi pazienti aveva indotto invece, un significativo incremento dose-dipendente della statura, accompagnato al conseguimento di un equilibrio armonico dose dipendente tra i vari segmenti. La correzione della sproporzione corporea è parte integrante del catch-up growth e quindi non determinata da un'azione diretta e specifica del GH.

Le azioni del rhGH sul metabolismo intermedio sono ben note ed è da qui che scaturiscono le preoccupazioni sui possibili effetti collaterali del GH esogeno, per lo più se somministrato ad elevate dosi come nel trattamento della bassa statura nei soggetti SGA.

Nel 1998, Leger et al. valutarono gli effetti a lungo termine del GH. Riguardo l'analisi delle modificazioni a carico del tessuto muscolare ed adiposo indotte dal GH, si osservò dapprima aumento della massa muscolare e riduzione dell'adipe, successivamente un aumento in

entrambi i comparti esaminati, raggiungendo una condizione sovrapponibile a quella riscontrata nei soggetti non trattati. Normale la valutazione a un anno dalla sospensione.

Contemporaneamente a Leger, Sas et al. nei loro pazienti trattati a lungo termine esaminarono anche le alterazioni metaboliche eventualmente causate da un trattamento prolungato con alte dosi di rhGH. Dallo studio sul metabolismo glucidico eseguito su un campione diviso in due gruppi in base al protocollo terapeutico adoperato (3 UI/m<sup>2</sup>/die o 6 UI/m<sup>2</sup>/die ) si osservò che il GH provocò un certo grado di insulino-resistenza, pur mantenendosi normale la tolleranza glucidica, e i livelli di HBA1c per tutta la durata del trial. Fece eccezione una piccola percentuale di pazienti, che restò invariata con il prolungarsi degli anni di terapia, che manifestò ridotta tolleranza al glucosio (IGT).

Per definire le anomalie del metabolismo lipidico Sas et al. registrarono le modifiche del BMI, delle pliche cutanee e del colesterolo. L'indice di massa corporea (BMI pre-terapia -1.3 DS) raggiunse valori normali al

termine della terapia. L'altezza delle pliche cutanee ridotta significativamente dopo un anno di terapia, successivamente aumentò stabilizzandosi a valori simili a quelli pre-trattamento. Per quanto riguarda il pattern lipidico, che pre-trattamento era perfettamente normale, al termine della terapia si registrò una riduzione sia del colesterolo totale che di LDL, mentre i livelli di HDL si mantennero invariati.

L'ultimo parametro analizzato fu quello della pressione arteriosa, che nella fase pre-terapia, presentava valori alti della componente sistolica e bassi della diastolica. Durante i sei anni di trattamento, si osservò la normalizzazione dell'ipertensione sistolica e una contemporanea riduzione della pressione diastolica.

In base a quanto descritto sopra, i dubbi sugli effetti metabolici avversi, indotti dalla GH terapia, dovrebbero attenuarsi poiché al contrario il trattamento ormonale sembra agire positivamente sullo stato metabolico dei bambini SGA. Soltanto prolungare ulteriormente il follow-up in un

numero maggiore di pazienti potrà nel tempo risolvere definitivamente il dilemma sui potenziali rischi metabolici in età adulta.

Tornando ai giorni nostri, possiamo concludere che l'obiettivo iniziale della terapia con GH è quello di accelerare la velocità di crescita dei bambini SGA, consentendo loro una crescita di recupero. L'obiettivo finale è quello di normalizzare la statura finale.

Gli studi a lungo termine [23-53-54-55] hanno, infatti, mostrato che l'incremento medio della statura finale è di circa 1DS (approssimativamente 7-8 cm) rispetto ai bambini non trattati.

I fattori prognostici per una buona risposta alla terapia sono l'alta statura genetica, l'inizio precoce della terapia, la durata del trattamento e, secondariamente, anche la dose utilizzata.

La conclusione di questi studi riportata dalla "Consensus" del 2007 [3] è la seguente: *i bambini nati SGA, che al termine dei primi 4 anni di vita hanno mantenuto una riduzione dell'altezza eccedente le -2DS, sono candidati ad un trattamento con GH, prolungabile fino al completamento della crescita.*

Sono state pubblicate indicazioni ufficiali da parte della “Food and Drug Administration” (FDA) nel 2001 e da parte della “European Agency for the Evaluation of Medicinal Products” (EMA) nel 2003 [3] .

La terapia con GH è tanto più efficace quanto prima venga intrapresa e secondo i criteri della FDA, il trattamento può essere iniziato già all'età di due anni, in presenza di una mancata normalizzazione della velocità di crescita.

Secondo i criteri più restrittivi dell'EMA, la terapia può essere proposta quando, all'età di quattro anni, il bambino SGA presenti una statura di -2 DS e la velocità di crescita sia inferiore al 50° centile.

Inoltre, la FDA non tiene in considerazione della statura media familiare, mentre l'EMA include tra le indicazioni al trattamento un'altezza, espressa in termini di SDS, più di 1 DS al di sotto della statura media familiare.

Anche la dose raccomandata è diversa tra le due società: 70 µg/kg/die per la FDA e 50 µg/kg/die per l'EMA (Tabella 2). Nella Consensus cui si fa riferimento, è stato proposto che la dose iniziale si collochi tra i 35 e i 70 µg/kg/die, con le dosi più alte impiegate nei soggetti con un più marcato ritardo di crescita.

Le indicazioni relative alla prescrizione dell'ormone somatotropo nei nati SGA sono riportate nella Nota CUF 39, versione del 22 Settembre 2009 [56].

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere

ai seguenti criteri:

- ◆ Peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS (<3° percentile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di "Gagliardi et al." [57] e comunque inferiore a 2500 gr.
- ◆ Età, al momento della proposta di somministrazione del GH, uguale o superiore ai 4 anni;

- ◆ Statura inferiore o uguale a -2.5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.
- ◆ Autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

In Italia, l'autorizzazione al trattamento con l'ormone della crescita in bambini SGA è concessa per 2 anni, previa verifica e autorizzazione da parte delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento. Dopo 2 anni di terapia, il proseguimento terapeutico potrà essere nuovamente autorizzato dalle Commissioni Regionali dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti, secondo quanto stabilito dalla nota AIFA [56] .

Il trattamento con GH dovrebbe produrre una risposta evidente in termini di SDS della velocità di crescita maggiore di +0.5 DS nel primo anno di trattamento, o superiore a 0 DS nel secondo anno di terapia. In caso di risposta inadeguata, è indicata una rivalutazione che tenga conto

della compliance, della dose di GH, della diagnosi e della decisione di interrompere il trattamento.

Nei soggetti con risposta positiva al trattamento con GH, la sospensione del trattamento dopo 2-3 anni porta a una perdita del guadagno di crescita e non è pertanto raccomandata.

L'interruzione del trattamento nell'adolescenza è invece raccomandata quando la velocità di crescita scende sotto i 2 cm/anno. Relativamente al follow-up terapeutico si raccomanda il monitoraggio standard della terapia con GH. I livelli di IGF-1 pre-trattamento possono avere un ruolo predittivo della responsività al trattamento con GH, mentre in corso di terapia, il monitoraggio dell'IGF-1 rappresenta uno strumento utile per monitorare la dose.

Gli effetti collaterali dovuti al trattamento non sono più frequenti nella popolazione SGA rispetto alle altre condizioni trattate con GH, né si sono manifestati maggiori problemi di sicurezza [58]. Non è attualmente noto se la terapia con GH nei soggetti SGA proseguita per

tutta l'infanzia e l'adolescenza si associ a benefici o comporti un aumento dei rischi, per esempio di tipo metabolico, in età adulta.

## **SECONDA PARTE**

### **STUDIO DELLA PREVALENZA E GRAVITÀ DELLA BASSA STATURA PER FASCE DI ETÀ NEI BAMBINI NATI SGA**

#### **PREMESSA**

Un problema frequente per i bambini nati SGA è il tardivo invio al Pediatra endocrinologo o perché la condizione SGA non è riconosciuta o considerata responsabile della bassa statura o perché spesso si attende troppo a lungo uno spontaneo recupero della crescita.

Una corretta individuazione del soggetto *small for gestational age*, presuppone una esatta datazione dell'età gestazionale, una corretta misurazione e valutazione dei dati antropometrici alla nascita, oltre che l'utilizzo di metodi standardizzati di misurazione per lunghezza, peso e

circonferenza cranica, e la corretta collocazione di tali parametri su curve di riferimento. Un errore in questa fase può già condizionare la diagnosi e l'individuazione del problema. In seconda istanza spesso, la presente condizione è poco conosciuta quale causa di bassa statura e ancor meno di complicanze metaboliche a distanza. Qualche volta, invece, probabilmente la crescita inadeguata è considerata un'inesorabile e inevitabile conseguenza dell'essere nati piccoli, su cui non è possibile intervenire.

D'altra parte, è da verificare se l'incidenza della condizione SGA, correttamente valutata con dati normativi appropriati, sia realmente del 10% , in quanto i criteri utilizzati per la definizione alla nascita di SGA non sono stati sino ad oggi del tutto uniformi. Infatti, come già detto, se in passato venivano considerati piccoli per l'età gestazionale tutti i nati con peso inferiore al 10° percentile rispetto alla settimana di gestazione, attualmente si definisce SGA, un neonato che presenta alla nascita peso e/o lunghezza inferiori alle -2 DS o inferiori al 3° percentile sulle curve per la popolazione di riferimento, in base al sesso, alla settimana

gestazionale e all'etnia del neonato. Pertanto, sarebbe verosimile trovare un'incidenza diversa rispetto a quella riportata in letteratura, anche solo sulla base della correzione del cut-off adoperato per la diagnosi dei neonati SGA.

Solo dal 1997 sono disponibili dati italiani, ottenuti da una popolazione esclusivamente del nord-est italiano. In particolare nell'area comprendente il Veneto, il Friuli Venezia Giulia e il Trentino Alto Adige, è stata valutata la popolazione dei nati dal 1990 al 1996 e su un totale di 316.862 neonati, il 4,4 % risultava essere SGA.

Così come si evince dal lavoro di Bertino et al. del 2007 [59] si rende indispensabile stabilire precisi requisiti di validità delle carte antropometriche neonatali, al fine di evitare errori diagnostici nel suo utilizzo. Dal citato lavoro si evince che una carta antropometrica, è ritenuta valida quando sia ricavata da una raccolta di consistenti dati nell'ambito di studi prospettici multicentrici, prenda in considerazione i principali parametri antropometrici alla nascita, peso, lunghezza e circonferenza cranica, ottenuti utilizzando tecniche standard di

misurazione, previa verifica ecografica dell'età gestazionale, si riferisca a una popolazione monoetnica, consideri la popolazione maschile separatamente da quella femminile, consideri la parità, sia specifica per nati singoli, consideri un ampio range di età gestazionale, compreso tra la 24 e la 42 settimana.

Analizzando, nello studio di Bertino et al. del 2009 le quarantatre carte pubblicate e disponibili in letteratura nell' intervallo di tempo dal 1998 al 2008, si rileva che nessuna di queste risponde a tutti i requisiti di validità richiesti. In particolare, si osserva che nel 72% dei casi viene considerato il genere, nel 77% la condizione di nato singolo, nel 49% dei casi le carte si riferiscono ad un range di epoca gestazionale compreso tra le 24 e le 42 settimane, nel 30% si può fare affidamento su tecniche di misurazioni standard, mentre solo il 9% di tali curve considera una popolazione monoetnica e altrettanto considera la condizione di primogenito o di nato da successiva gravidanza. Il 9% può fare affidamento su verifica ecografia dell'età gestazionale e su dati ricavati da studi prospettici e multicentrici [60] (Tab. 3).

Tale difficoltà nel reperimento di una curva di riferimento davvero valida pone non indifferenti difficoltà diagnostiche. Infatti non sarebbe corretto considerare allo stesso modo tutti i neonati, dal momento che ognuno presenta pattern di crescita differente a seconda per esempio dell'origine etnica, un cinese infatti presenta parametri alla nascita ben diversi da un bambino tedesco; così come un nato singolo da un gemello, o un primogenito da un nato da successiva gravidanza. In quest'ultimo caso infatti i parametri antropometrici sono migliori nei secondogeniti vs i primogeniti, con effetto progressivamente più evidente con l'avanzare dell'età gestazionale (Fig.2). Da qui la presa coscienza della necessità di poter usufruire di riferimenti che oltre a prendere in considerazione tutte le possibili condizioni, siano affidabili, in quanto ricavate da studi attendibili con rigidi criteri di inclusione e basati su congrue casistiche.

Nel 1996 la Task Force della Società Italiana di Neonatologia (SIN) ha definito i criteri essenziali secondo i quali sono state tracciate le carte neonatali per il Nord-Ovest e il Nord-Est d'Italia. Queste

carte, tuttavia, presentavano alcune limitazioni, in quanto erano riferite al ristretto periodo 1979-97, non erano validate per il resto d'Italia e non includevano le età gestazionali inferiori alle 26 settimane.

Dal 2005 al 2009 grazie alla collaborazione tra la Società Italiana di Neonatologia, Società di Statistica Medica ed Epidemiologia e Società di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica è stato portato avanti il Progetto Multicentrico Nazionale, definito Italian Neonatal Study, che si poneva come obiettivo quello di costruire referenze per peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita, attraverso uno studio prospettico sulla popolazione neonatale con età gestazionale compresa tra 23 e 42 settimane. Dei 65.572 pazienti osservati, 45.462 pazienti rispondevano ai criteri di inclusione, mentre 14.108 venivano esclusi in quanto mancanti dei dati su data di nascita, età gestazionale o dati antropometrici, o figli di un genitore non italiano, e 3000 circa venivano esclusi in quanto nati da gravidanze multiple.

Dai rigidi criteri di inclusione/esclusione e dall'analisi dei dati si è resa possibile la realizzazione e la pubblicazione delle nuove carte

antropometriche neonatali Italiane, conosciute come carte INeS, Italian Neonatal Study [61] corrette per sesso e grado di parità. (Figg.3-4), Tali carte antropometriche, posseggono i requisiti ritenuti oggi necessari per ritenere affidabile una carta antropometrica neonatale e pertanto rappresentano uno strumento utile da adottare nell'ambito clinico e della ricerca scientifica. In ambito clinico consentono di uniformare la classificazione auxologica dei neonati italiani, nell'ambito scientifico costituiscono la base per studi epidemiologici, quali il monitoraggio di eventuali variazioni antropometriche nel tempo o la valutazione degli effetti di differenti strategie assistenziali e nutrizionali.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

In seguito a queste considerazioni, presso il Centro di Endocrinologia Pediatrica del Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico - Vittorio Emanuele di Catania, abbiamo condotto uno studio in collaborazione con i Pediatri di famiglia, per valutare su una vasta popolazione di bambini la crescita dei nati SGA in differenti fasce d'età.

Obiettivi dello studio sono stati :

- a) verificare la prevalenza dei nati SGA nella nostra popolazione;
- b) valutare la prevalenza dei bambini nati SGA che non presentano un'adeguata crescita di recupero nell'intera popolazione in esame e per singole fasce di età;
- c) valutare la distribuzione della statura nelle diverse fasce di età, in termini di deviazioni standard (DS);

d) valutare la relazione tra la statura dei pazienti e il target genetico, in termini di deviazioni standard.

## **MATERIALI E METODI**

Per la realizzazione del progetto, sono stati coinvolti undici Pediatri di famiglia, aventi in carico ciascuno circa 700-800 bambini di età compresa fra 0 e 14 anni, per un totale di 7895 bambini.

Lo studio è stato articolato in 2 fasi, per la durata totale di 18 mesi.

Nel corso della prima fase, è stato organizzato un workshop di aggiornamento circa le problematiche dei bambini nati SGA, relativamente alla definizione, epidemiologia, etiopatogenesi, possibili complicanze a lungo termine e all'ipotetico trattamento con ormone della crescita. All'interno del workshop, è stata organizzata una sessione pratica per i pediatri di famiglia, dedicata all'uso delle carte antropometriche neonatali e di software specifici, ai fini di ottenere una corretta diagnosi di "neonato SGA".

Nel corso della seconda fase, i pediatri di famiglia, seguendo i criteri e gli strumenti forniti dal progetto, hanno identificato i bambini nati SGA tra i loro assistiti, registrando per ciascuno di essi

i dati alla nascita: età gestazionale, ordine di genitura, peso, lunghezza e circonferenza cranica, rilevati presso i rispettivi punti nascita. I dati auxologici alla nascita, sono stati valutati separatamente per sesso e ordine di genitura, in accordo con le carte INeS [61] relative a tutti i nati singoli di età gestazionale compresa tra 23 e 42 settimane ( Fig.3-4).

Di ciascun bambino nato SGA, ogni pediatra ha poi effettuato una valutazione auxologica attuale, rilevando altezza, peso, indice di massa corporea (BMI) e target genetico.

E' stata allestita e fornita una "scheda raccolta dati" a ciascun pediatra, laddove riportare l'elenco dei pazienti nati SGA individuati nell'ambito della propria casistica, corredato di tutti i dati in possesso, relativi la valutazione antropometrica alla nascita e quella auxologica attuale nonché una scheda che riassume le due valutazioni per ciascun

bambino che non aveva presentato una crescita di recupero, da inviare al Centro insieme al paziente per ulteriore approfondimento (Fig. 5- 6).

I bambini, infatti, che avevano presentato alla “valutazione attuale” statura inferiore a -2 DS sono stati inviati al nostro Centro di Endocrinologia Pediatrica, per procedere all’esecuzione di un’ulteriore valutazione auxologica e di indagini specifiche, quali valutazione dell’età ossea, stadiazione dello sviluppo puberale (secondo gli stadi di Tanner), esami di laboratorio ed eventuali test genetici ai fini di escludere eventuali altre cause di bassa statura e di valutare l’opportunità di un trattamento terapeutico. Tra gli esami di laboratorio sono stati eseguiti gli esami ematochimici di routine, l’assetto del metabolismo fosfo-calcico, lo screening per la celiachia, il dosaggio degli ormoni tiroidei e dell’IGF-1. Tra gli esami genetici, quando opportuno sono stati eseguiti: il cariotipo per escludere la presenza della Sindrome di Turner o altre anomalie cromosomiche, analisi del gene SHOX, dell’UDP7 per la Sindrome di Silver-Russell, dell’

UDP11 per la sindrome di Noonan, analisi del gene FGFR3 per eventuali forme di ipo o acondroplasia.

Nei bambini di età superiore a 4 anni è stata eseguita una radiografia di mano e polso sinistro per la valutazione dell'età ossea con il metodo di Greulich&Pyle.[62] Abbiamo quindi proceduto alla valutazione dei dati auxologici di questa popolazione di pazienti, utilizzando le curve di crescita italiane di "Cacciari et al." [63] (Fig. 7-8), sulla base dei seguenti criteri di inclusione/esclusione dallo studio:

- Criteri di inclusione

a) diagnosi di bambino SGA , secondo i criteri italiani di riferimento:

lunghezza e/ o peso inferiore a -2DS per sesso ed età gestazionale

b) razza caucasica

c) età compresa tra 2 e 14 anni

- Criteri di esclusione

a) anomalie cromosomiche

b) malattie gravi acute o croniche

Tutti i bambini selezionati secondo i suddetti criteri, sono stati divisi per fasce d'età, in 3 gruppi:

- I<sup>a</sup> coorte: pazienti di età compresa fra 2 e 4 anni
- II<sup>a</sup> coorte: pazienti di età compresa fra 5 e 10 anni
- III<sup>a</sup> coorte: pazienti di età compresa fra 11 e 14 anni

La statura e il peso sono stati espressi come Standard Deviation Score (SDS), calcolata come differenza tra il valore numerico dell'altezza/peso – la media (50° centile) di quel valore per sesso ed età nella popolazione di riferimento diviso la deviazione standard.

## RISULTATI

I pediatri di famiglia hanno valutato i dati auxologici alla nascita di tutti i loro pazienti. Nell'ambito dell'intero campione comprendente 7895 soggetti sono stati identificati 145 bambini nati SGA, pari a 1.8% del totale (Grafico 1). Ottantanove soggetti erano maschi (68.6%) e cinquantasei femmine (31.4%) (Grafico 2).

Il campione esaminato presentava le seguenti caratteristiche auxologiche alla nascita: lunghezza media in SDS pari a -1.8 e media del BMI SDS pari a -2.3 .

In particolare, novanta pazienti, pari al 62.1%, sono risultati SGA solo per il peso (media in SDS -2.38), otto pazienti, pari al 5.5%, SGA per la lunghezza (media in SDS -2.63) e quarantasette pazienti, pari al 32.4%, SGA sia per il peso che per la lunghezza (media in SDS rispettivamente -2.39 e -2.69 ) (Grafico 3). .

Relativamente ai dati auxologici attuali, l'altezza media in SDS è risultata pari a -0.66 e la media del BMI SDS -0.69; tuttavia nel 14% dei pazienti il BMI SDS è risultato superiore di 1 DS rispetto all'altezza in SDS, indicando un aumentato rapporto peso/altezza.

La prevalenza dei soggetti con altezza inferiore a -2 SDS è risultata pari al 10.4%, così distribuita nelle diverse fasce di età, il 7.7% tra 2 e 4 anni, il 13.1% tra 5 e 10 anni e il 9.5% tra 11 e 14 anni (Grafico 4-5).

L'altezza in centili della popolazione è risultata così distribuita: il 10.4% presentava altezza inferiore al 3° centile, il 17.2% tra 3° e 10°, il 35% tra 10° e 25°, il 14% tra 25° e 50°, il 21% tra 50° e 75°, il 2.2% tra 75° e 97° centile. Pertanto il 77% della popolazione presentava un'altezza che si collocava al di sotto del 50° centile. (Grafico 6).

Solo di 65 pazienti su 145, è stato possibile ottenere dati relativi al target genetico e, tra questi, nel 17.5% dei casi l'altezza attuale era inferiore al target genetico.

Come detto, il 10.4% del campione osservato, alla "valutazione attuale" del pediatra, aveva manifestato un mancato catch-up growth, con

altezza, dunque al di sotto delle -2 DS, e pertanto era stato inviato al Centro di Endocrinologia Pediatrica per la presa in carico finalizzata al follow-up diagnostico ed eventualmente terapeutico. In particolare, dei quattordici pazienti in esame, quattro pazienti stanno a tutt'oggi eseguendo indagini diagnostiche in ambito endocrinologico e genetico, per escludere altre cause di scarso accrescimento; tre pazienti pur se candidati alla terapia, presentava parametri relativi all'altezza appena al di sopra (-2.3 , -2.2 DS), in termini di DS, rispetto a quelli necessari per la prescrizione secondo la nota AIFA, e pertanto si sta attendendo la valutazione della velocità di crescita per poter considerare la terapia. Ancora, cinque pazienti, con parametri auxoloici rispondenti ai criteri per la terapia, presentano età compresa tra i due e i quattro anni, pertanto anch'essi non rispondenti ai criteri di prescrivibilità.

Per i due pazienti che al contrario rispondevano da subito a tutti i requisiti descritti sulla Nota 39 è stata, previa autorizzazione della Commissione Regionale, prescritta terapia con rhGH, e sono attualmente in corso di follow-up terapeutico, manifestando già al

primo controllo, dopo i primi sei mesi di terapia, un sensibile  
miglioramento della velocità di crescita.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La prevalenza della condizione di bambino nato *Small for Gestational Age* nella nostra casistica è risultata essere pari al 1.8%, pertanto da 3 a 5 volte inferiore rispetto a quella riportata in letteratura, cioè del 5-10% dei neonati. Questa discrepanza potrebbe essere imputata al fatto che, nella maggior parte degli studi del passato [13-14-15-16] , è stato adoperato un diverso cut-off , il 10° centile, il 5° o il 3° centile, oltre al fatto che non sono sempre state utilizzate carte di riferimento appropriate e nel corso degli anni le carte auxologiche di riferimento hanno subito costanti aggiornamenti. A nostra conoscenza questo è il primo studio epidemiologico italiano sulla prevalenza della condizione di SGA eseguito utilizzando le Carte Ines. Pertanto sottolineiamo l'importanza di utilizzare dei dati di riferimento aggiornati e appropriati per ciascuna popolazione, oltre che di

adeguarsi, sia in ambito clinico che scientifico, all'utilizzo del cut-off di -2DS come raccomandato dalla "Consensus" del 2007 [3]. Come detto, l'utilizzo delle Carte Ines oggi in nostro possesso, ci consente di poter valutare separatamente la popolazione maschile da quella femminile, oltre che i primogeniti dai nati dalle successive gravidanze. In merito al sesso, nella nostra popolazione, la percentuale di maschi SGA ottenuta (68.6%), è stata maggiore rispetto a quella delle femmine SGA (31.4%), risultato conforme ai dati disponibili in letteratura.

La prevalenza dei nati SGA che non completano il catch-up growth nel nostro campione è risultata pari al 10.4%, quindi conforme al dato riportato in letteratura [64]. La percentuale dei bambini con altezza inferiore a -2 DS, non presenta differenze significative nelle varie fasce di età, confermando che non si verifica un rilevante catch-up growth dopo i 4 anni e che quindi non è utile attendere ulteriormente prima di inviare il bambino ad una valutazione specialistica e per la presa in carico da parte del pediatra endocrinologo. Un lieve decremento di tale dato si può osservare dalla fascia 5-10 anni a quella 11-14 anni,

verosimilmente da attribuire al sopraggiunto spurt puberale; tuttavia solo la rivalutazione al raggiungimento della statura definitiva potrebbe confermare, o meno, che questo miglioramento dello SDS rifletta un reale guadagno sulla statura finale. Pertanto, anche in questo caso, abbiamo ottenuto risultati conformi agli studi in letteratura, ovvero quei bambini che non presentano un catch-up growth entro i 4 anni di età, non hanno significative probabilità di recupero del deficit staturale negli anni successivi e rappresentano quindi possibili candidati al trattamento con ormone della crescita.

Considerando, inoltre, che la maggior parte della popolazione esaminata (77%) presenta un'altezza al di sotto del 50° centile e il 17.5% presenta un deficit di statura rispetto alla statura media familiare, ciò indica inconfutabilmente che la popolazione di nati SGA è complessivamente più bassa della popolazione generale e rispetto al proprio potenziale genetico. Riteniamo quindi opportuna un'accurata e precoce identificazione della condizione di bambino nato SGA e

auspicabili tutti gli interventi possibili al fine di poter migliorare il recupero staturale.

Nei bambini che presentano i requisiti indicati dalle competenti Società scientifiche e Autorità regolatorie dei farmaci, è possibile un trattamento con GH. I dati della letteratura indicano, infatti, che il trattamento con ormone della crescita permette un aumento medio di altezza, dopo 3 anni di terapia, variabile da 1.2 a 2 DS , utilizzando una dose di 35-70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  , con un incremento della velocità di crescita maggiore di +0.5 DS nel primo anno di trattamento.

Inoltre, la presa in carico del paziente SGA, consente di intervenire sull'insorgenza delle complicanze a breve e lungo termine, oltre che su eventuali deficit cognitivi.

In base ai risultati dello studio, non è invece stato riscontrato nella nostra popolazione, tra le complicanze a breve termine, un aumentato rischio di obesità nei bambini nati SGA, fatta eccezione

per il 14% dei pazienti. Alla valutazione auxologica attuale, infatti, l'indice di massa corporea (BMI) è risultato essere complessivamente nei limiti della norma.

A conclusione dello studio, fin qui descritto, riteniamo nostro precipuo obiettivo quello di monitorare in maniera prospettica il campione di pazienti *small for gestational age* esaminati, per valutarne la progressione di crescita e pubertà, l'eventuale comparsa di complicanze a breve e a lungo termine e l'efficacia di eventuali interventi terapeutici.

Riteniamo, inoltre, che sarebbero auspicabili ulteriori studi per poter fornire elementi utili per rispondere a quesiti ancora irrisolti, per esempio sull'utilità di sottoporre a trattamento con ormone della crescita i bambini nati SGA anche prima dei 4 anni e/o con un deficit staturale inferiore a quello descritto sull'attuale regolamentazione sulla prescrivibilità del farmaco.

Ancora, dallo studio sono emersi alcuni interrogativi, per esempio relativamente ad un corretto apporto nutrizionale nei bambini nati SGA

e sulla sua eventuale influenza positiva sul catch-up growth. Inoltre sarebbe interessante valutare l'esistenza di fattori legati al sesso che spieghino la maggiore prevalenza della condizione di neonato SGA nei maschi rispetto alle femmine.

Auspichiamo per il futuro una più massiccia collaborazione da parte dei pediatri di famiglia oltre che maggiore sensibilità e conoscenza del problema legato alla condizione dei bambini SGA anche da parte dei genitori che a volte vivono con rassegnazione la bassa statura dei bambini "nati piccoli".

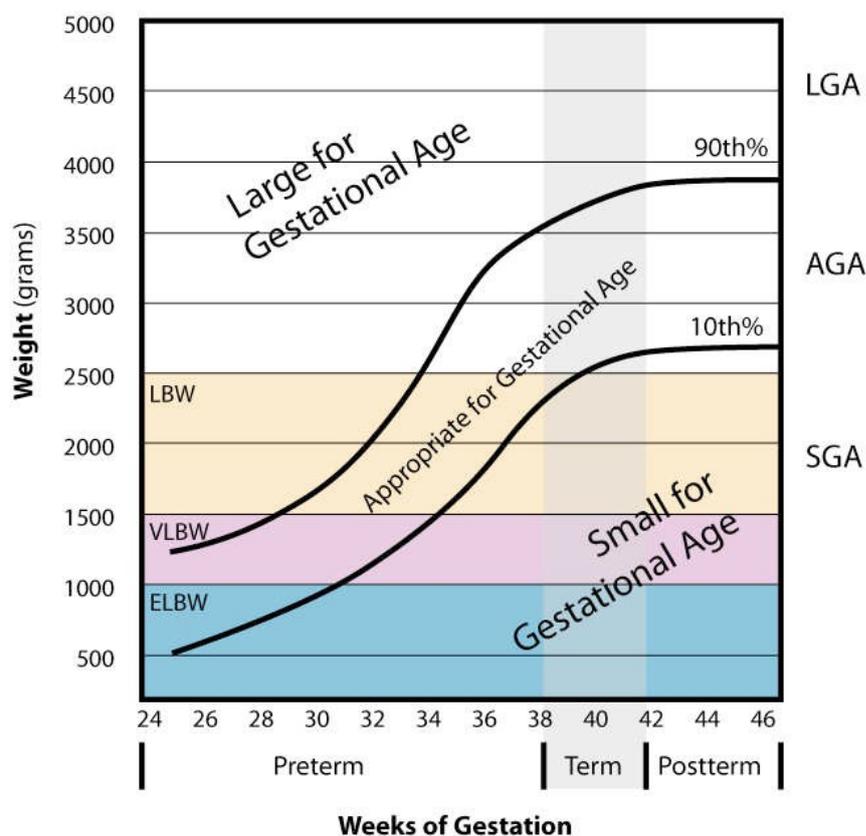
A nostro parere, peraltro, sarebbe auspicabile una valutazione antropometrica alla nascita accurata sulla popolazione dei gemelli, per i quali ancora non esiste una approfondita letteratura, che conduca all'allestimento di carte antropometriche neonatali a loro dedicate per meglio interpretare i parametri auxologici di una sempre più ampia fetta di popolazione che altrimenti potrebbe essere "trascurata" a causa di un'interpretazione non corretta dei parametri alla nascita e con il risultato finale della perdita di una preziosa opportunità terapeutica.

# **FIGURE E TABELLE**

**Tabella 1.** *Factors associated with incidence of infants born SGA.*  
 (da *Small at birth* – R. Willemsen. Chapter 1:14-15. Ed 2008)

<p style="text-align: center;"><b>Fetal factors</b></p> <p>Karyotypic abnormalities</p> <p>Other chromosomal abnormalities</p> <p>Genetic diseases</p> <p>Congenital anomalies</p>	<p>Trisomy 21 (Down syndrome)</p> <p>Trisomy 18 (Edward syndrome)</p> <p>Monosomy X (Turner syndrome)</p> <p>Autosomal deletions</p> <p>Ring chromosomes</p> <p>Achondroplasia</p> <p>Bloom syndrome</p> <p>Potter syndrome</p> <p>Cardiac abnormalities</p>
<p style="text-align: center;"><b>Uterine/placental factors</b></p> <p>Gross structural placenta factors</p> <p>Maternal and/or fetal thrombophilia</p> <p>Insufficient uteroplacental perfusion</p> <p>Placenta praevia</p> <p>Placental abruption</p>	<p>Single umbilical artery</p> <p>Bilobate placenta</p> <p>Placental hemangiomas</p> <p>Infarct, focal lesions</p>
<p style="text-align: center;"><b>Demographic factors</b></p> <p>Maternal age</p> <p>Maternal height</p> <p>Maternal weight</p> <p>Maternal and paternal race</p> <p>Parity</p> <p>Maternal history</p> <p>Multiple gestation</p>	<p>Very young age</p> <p>Older age</p> <p>Nulliparity</p> <p>Grand multiparity</p> <p>Previous delivery of SGA infants</p>

**Figura 1** Accrescimento intrauterino dei neonati SGA, AGA, LGA.



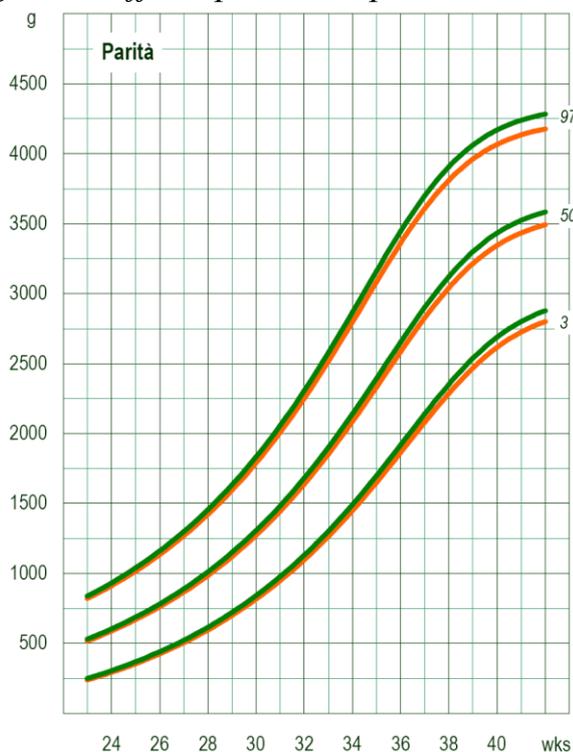
**Tabella 2.** Criteri per l'impiego del GH nei bambini SGA secondo la FDA (Food and Drug Administration) e l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

	Indicazioni approvate dalla FDA	Indicazioni approvate dall'EMA
Età all'inizio (anni)	2	4
Altezza SDS all'inizio	Non determinata	-2.5 DS
Velocità di crescita prima del trattamento	Mancata normalizzazione	< 0 DS per età
Riferimento all'altezza media parenterale	Non determinato	Altezza SDS > 1 DS al di sotto dell'altezza media parenterale
Dose (µg/kg/die)	70	35

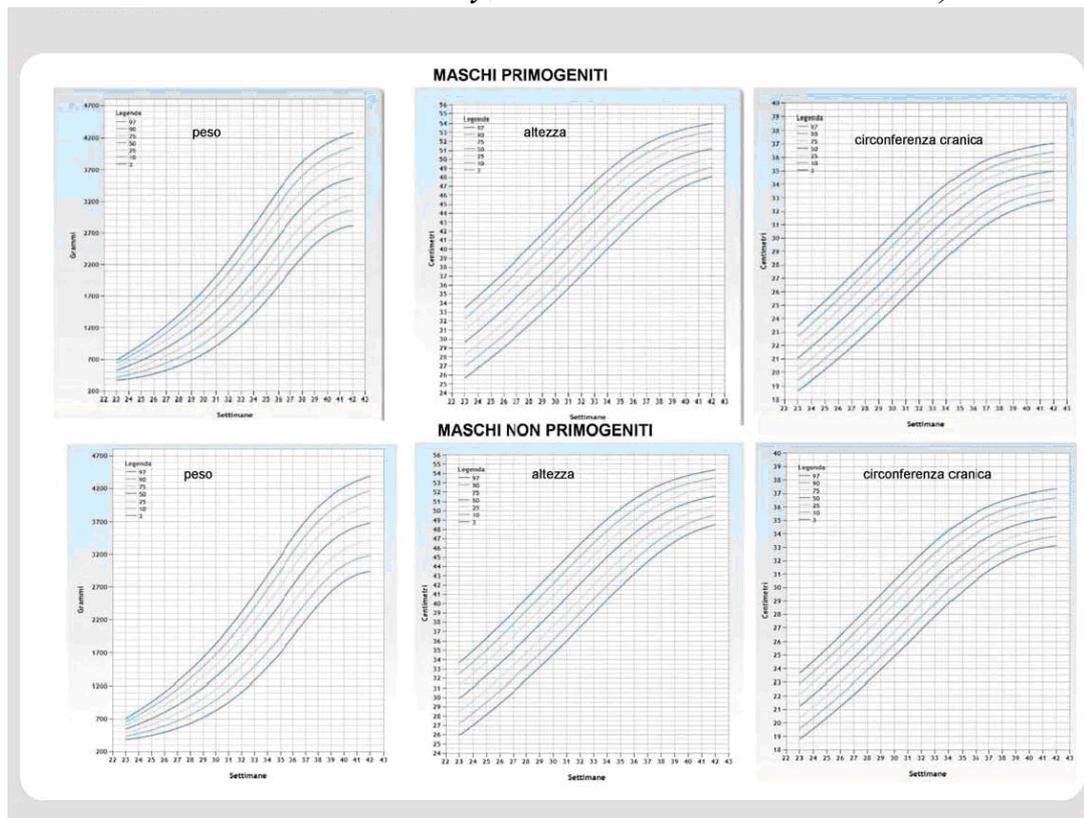
Tabella 3.

<b>Table 1</b> Adherence to the characteristics suggested for a reliable neonatal anthropometric chart	
<b>Characteristic</b>	<b>N (%)</b>
Pre-planned multicentre ad hoc study	4 (9)
Descriptive reference	36 (84)
Mono-ethnic population	13 (30)
Charts specific for gender	31 (72)
Charts specific for single or multiple pregnancy	33 (77)
Charts specific for parity	4 (9)
Reliable gestational age assessment	4 (9)
Reliable measuring techniques and instruments	13 (30)
Range of gestational age from 42 to 24 weeks or less	21 (49)
HRV <sup>6</sup> or LMS method <sup>7</sup> used to trace neonatal charts	4 (9)

**Figura 2** *Effetto parità sul peso alla nascita*



**Figura 3. Carte antropometriche neonatali maschili (Carte INeS, Italian NEonatal Study, Bertino E. et al. JPGN 2010)**



**Figura 4. Carte antropometriche neonatali femminili (Carte Ines, Italian NEonatal Study, Bertino E. et al. JPGN 2010)**

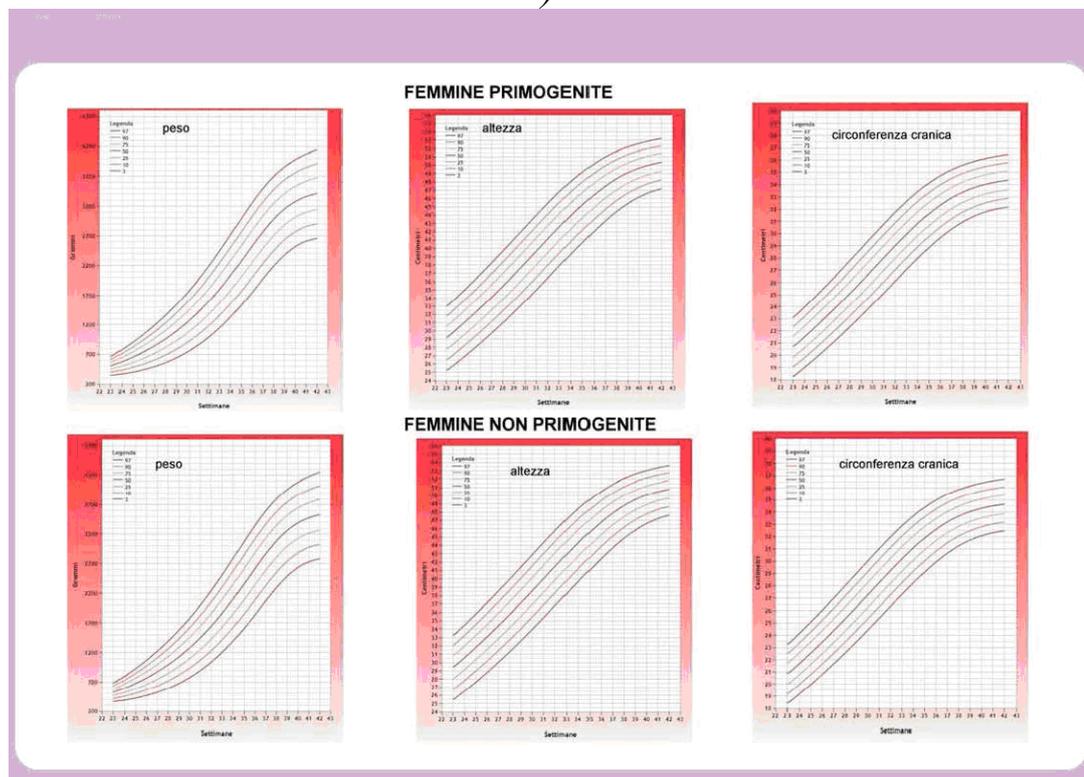


Figura 6

**SCHEDA PAZIENTE**

PEDIATRA: DOTT. \_\_\_\_\_

NOME PAZIENTE \_\_\_\_\_

DATA DI NASCITA \_\_/\_\_/\_\_

**DATI AUNOLOGICI ALLA NASCITA**

ETA' GESTAZIONALE \_\_\_\_\_ sett      ORDINE DI GENITURA \_\_\_\_\_

LUNGHEZZA \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_ SDS\*

PESO \_\_\_\_\_ kg, \_\_\_\_\_ SDS\*

CIRCONFERENZA CRANICA \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_ SDS\*

ALTEZZA MADRE\* \_\_\_\_\_ cm

ALTEZZA PADRE \* \_\_\_\_\_ cm

TARGET\* \_\_\_\_\_ cm

**DATI AUNOLOGICI ATTUALI**

DATA VISITA \_\_/\_\_/\_\_

ETA' CRONOLOGICA \_\_\_\_\_ aa

ALTEZZA \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_ SDS\*

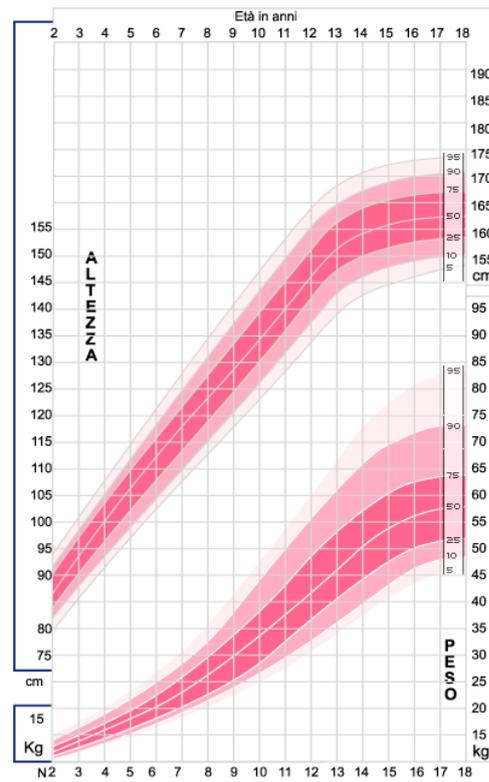
PESO \_\_\_\_\_ kg, \_\_\_\_\_ SDS\*

VELOCITA' DI CRESCITA \_\_\_\_\_ cm/a, \_\_\_\_\_ SDS\*

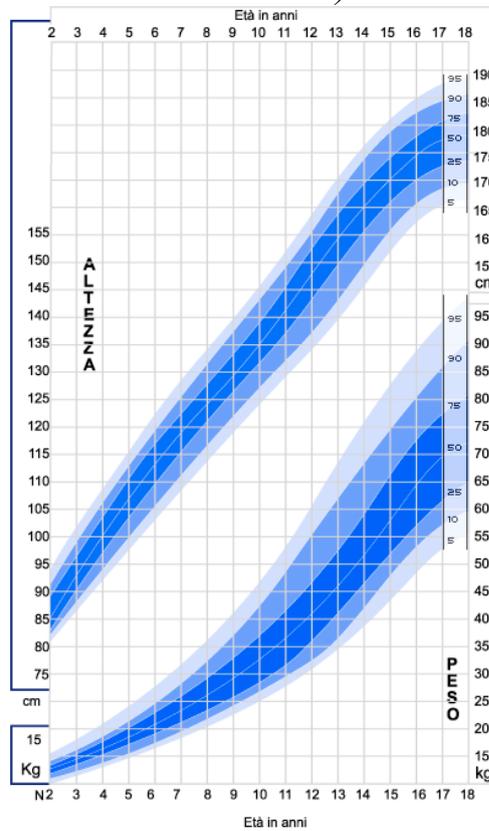
\* CAMPI NON OBBLIGATORI



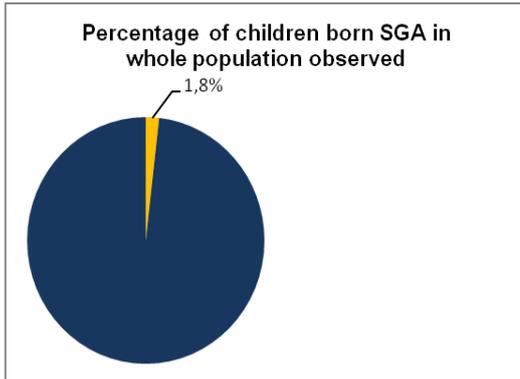
**Figura 7** Curve di crescita femminili (Cacciari E. et al., *JEndocrinol Invest* 2006)



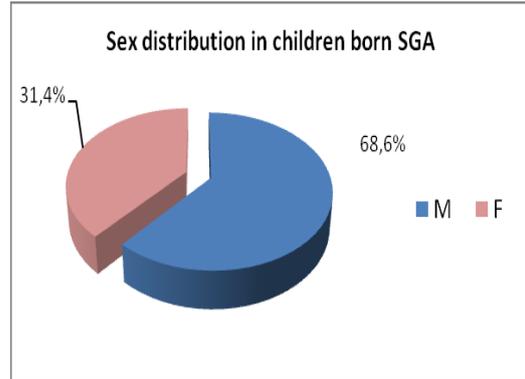
**Figura 8.** Curve di crescita maschili (Cacciari E. et al., *J Endocrinol Invest* 2006)



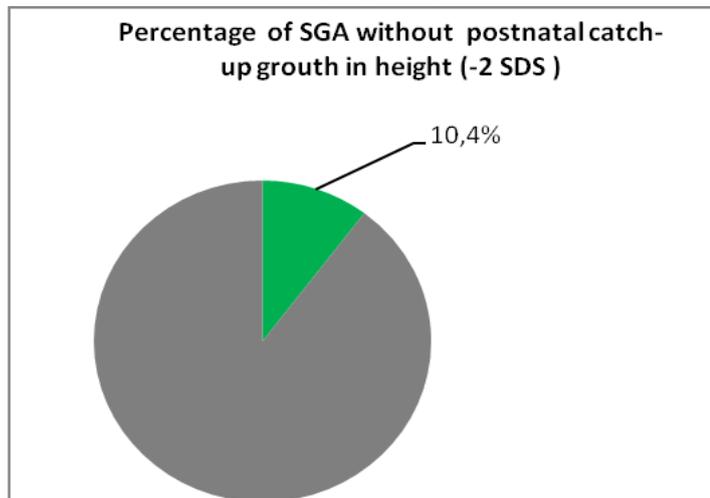
**Grafico 1**



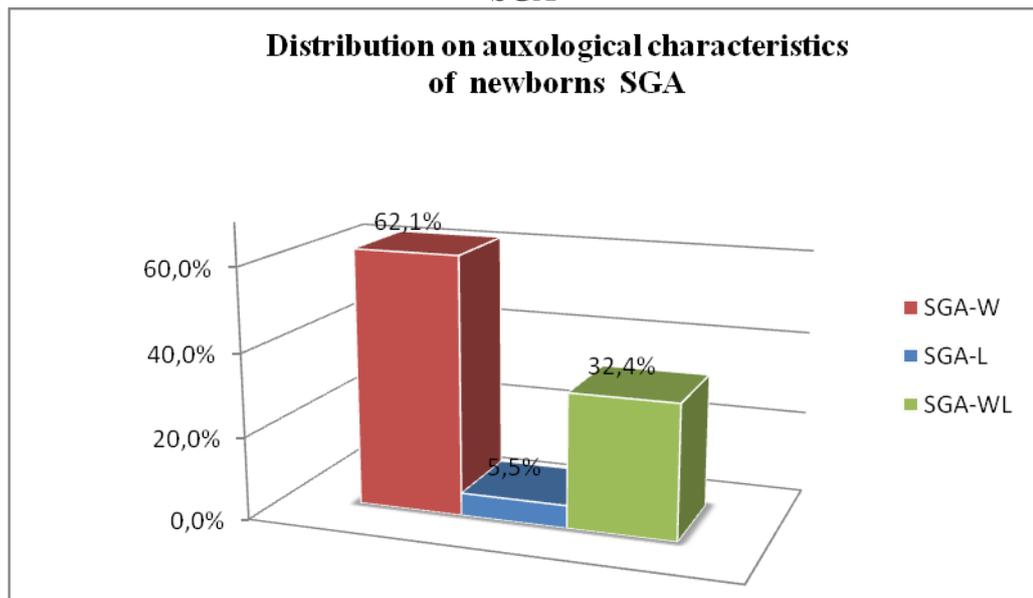
**Grafico2**



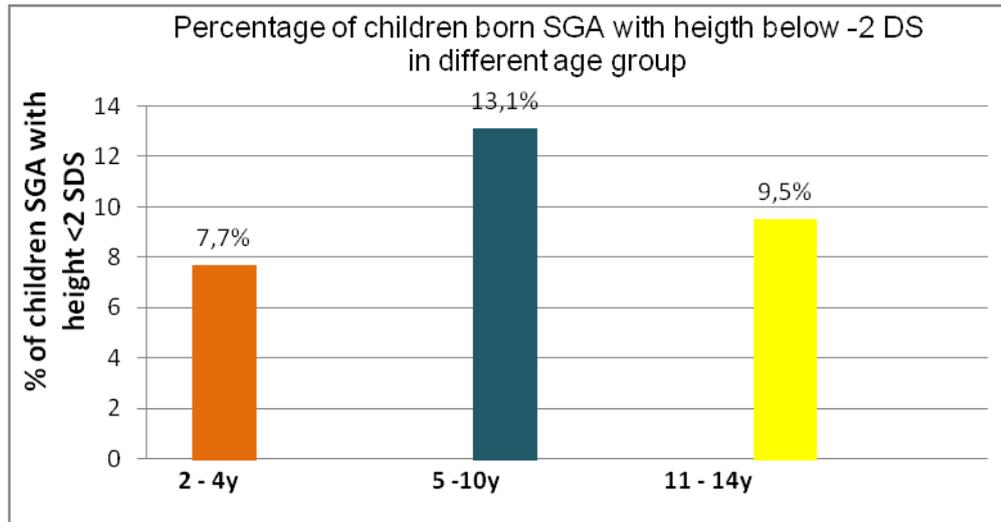
**Grafico 4**



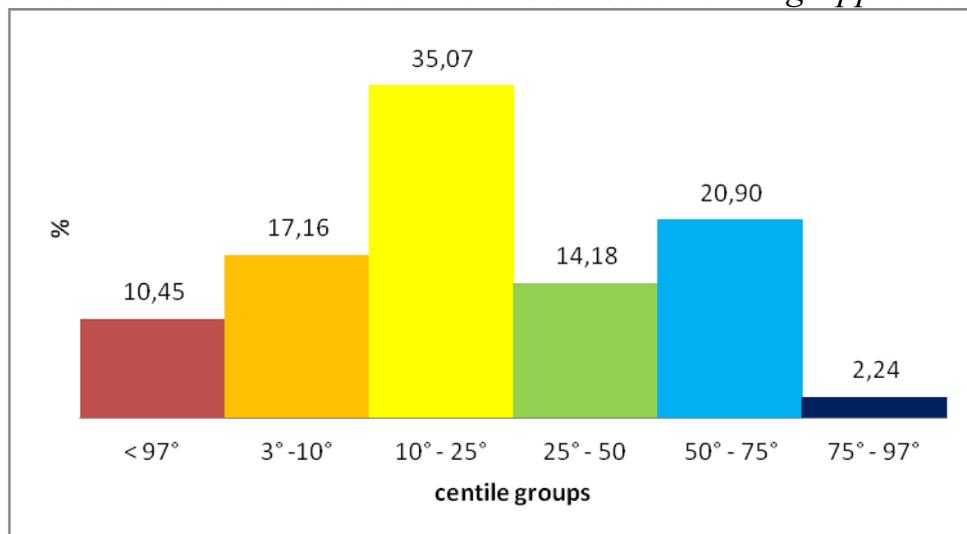
**Grafico 3. Distribuzione in base alle caratteristiche auxologiche dei bambini SGA**



**Grafico 5**



**Grafico 6.** *Distribuzione dei bambini SGA osservati in gruppi di centili*



# BIBLIOGRAFIA

---

1. **Sonderling B.**, *Pseudoprematurity*. Acta paediatrica 1953;42:50-6
2. **Alkalay AL., Graham JM., Pomerance JJ.** *Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines*. J Perinatol 1998;18:142-51
3. **Clayton P.E., Cianfarani S., Czernichow P., Johannsson G., Rapaport R., Rogol A.** *Consensus Statement: trattamento del bambino nato piccolo per l'età gestazionale fino all'età adulta. Consensus statement delle società internazionali di endocrinologia pediatrica e della Growth Hormone Research Society*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92:804-810, 2006-2007.
4. **Bozzola M., Rondini G.** *Intrauterine growth retardation (IUGR)*. Endocrinologia pediatrica McGraw-Hill 2001, pp.54-57[
5. **Das UG, Sysyn GD,** *Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age*. Pediatr Clin North Am 2004;51:639-54
6. **Giudice LC., de Zegher F., Gargosky SE. et al.** *Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth*. J Clin Endocrinol Metab 80:1548-55, 1995.
7. **Gluckman PD.** *The endocrine regulation of fetal growth in late gestation. The role of insulin-like growth factors*. J Clin Endocrinol Metab 80:1047-50, 1995.
8. **Thieriot-Prevost G., Boccara JF., Francoual C., Badoual J., Job JC.** *Serum insulin-like growth factors I and serum growth-promoting activity during the first postnatal year in infants with intrauterine growth retardation*. Pediatr Res 24:380-383, 1988.
9. **Wright NM., Northington FJ., Miller JD., Veldhuis JD., Rogol AD.** *Elevated growth hormone secretory rate in premature infants: deconvolution analysis of pulsatile growth hormone secretion in neonate*. Pediatr Res 32:286-290, 1992.
10. **Bartolozzi G., Guglielmini M., Bonifazi E., Burgio G.R., Chiarelli F., Cucchiara S., Nucci P., Picchio F., Rigamonti W., Ugazio A.G.** *Pediatria: principi e pratica clinica*. Edizione Elsevier-Masson, 2008.
11. **Bernstein P., Divon M.** *Etiologies of fetal growth restriction*. Clin Obstet Gynecol 40:723-9, 1997.
12. **Ruben Willemsen.** *Small at birth*. Chapter 1:11-14, 2008.

13. **Kalberg J., Albertsson-Wikland K., Baber FM., Low LCK., Yeung CY.** *Born small for gestational age: consequences for growth.* Acta Paediatr (Suppl) 417:8-13, 1996.
14. **de Zegher F., Francois I., van Helvoirt M., Van den Berghe G.** *Clinical review 89: small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone.* J Clin Endocrinol Metab 87:2021-2026, 1997.
15. **Paz I., Seidman DS., Danon YL., Laor A., Stevenson DK., Gale R.** *Are children born small for gestational age at increased risk of short stature?* Am J Dis Child 147:337-339, 1993.
16. **Hokken-Koelega AC., de Ridder MA., van Lemmen RJ., et al.** *Children born small for gestational age: do they catch-up?* Pediatr Res 38:267-271, 1995.
17. **Albertsson-Wikland K., Kalberg J.** *Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth.* Acta Paediatr 399:64-70, 1994.
18. **Lombardo G., De Luca F.** *Auxologia normale e patologica e adolescentologia: crescita di recupero e decelerazione di crescita.* In Pediatria, V. Balsamo, CEA, 1999.
19. **Fitzhardinge P.M., Steven E.M.** *The small-for-date infants. Later growth patterns.* Pediatrics 49:671-681, 1972.
20. **McKusick V.A.** *Mendelian inheritance in man.* Baltimore, John Hopkins University Press, 1992.
21. **Kitchen W.H., Doyle L.W., Ford G.W., Callan C.** *Very low birthweight and growth to age 8 years.* Am J Dis Child 146:40-45, 1992.
22. **Chaussain J.L., Colle M., Ducret J.P.** *Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation.* Acta Paediatrica Scand (Suppl) 399:72-73, 1994. 39
23. **de Zegher F., Rosenfield R.G. et al.** *Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born SGA: results over 6 years.* J Clin Endocrinol Metab 84:1558-1561, 1999.
24. **Albertsson-Wikland K., Kalberg J.** *Natural growth in children born small for gestational age with or without catch-up growth.* Acta Paediatr 399:34-40, 1994.
25. **Rogers I., EURO-BLCS Study Group.** *The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life.* Int J Obes Relat Metab Disord 27:755-777, 2003.
26. **Monteiro PO., Victoria CG.** *Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systemic review.* Obes Rev 6:143-154, 2005.
27. **American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Clayton Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F.** *Diagnosis and management of the metabolic syndrome.* Circulation 112- 2735-2752, 2005.
28. **Barker D.J.P.** *The long-term outcome of retarded fetal growth.* Schweiz Med Wochenschr 129: 189-196, 1999.
29. **Soto N., Bazaes R.A., Pena V., Salazar T., Avila A., Iniguez G., Ong K.K., Dunger D.B., Mericq M.V.** *Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small for gestational age infants at age 1*

- year: results from a prospective cohort. J Clin Endocrinol Metab* 88:3645-3650, 2003.
30. **Veening M.A., Van Weissenbruch M.M., Delemarre-Van De Waal H.A.** *Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab* 87:4657-4661, 2002.
  31. **Veening M.A., Van Weissenbruch M.M., Delemarre-Van De Waal H.A.** *Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. Horm Res* 61:103-107, 2004.
  32. **Primates P., Falaschetti E., Poulter N.R.** *Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. Hypertension* 45:75-79, 2005.
  33. **Barker D.J.** *Mothers, babies and disease in later life.* British Medical Journal Publishing Group, 1998.
  34. **Preece M.A.** *Puberty in children with intrauterine growth retardation. Horm Res* 48 (Suppl 1): 30-32.
  35. **Vinces-Calvet E., Espadero R.M., Carrascosa A.; Spanish SGA Collaborative Group.** *Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. J Pediatr Endocrinol Metab* 15:381-388, 2002.
  36. **Ibanez L., Potau N., Francois I., de Zegher F.** *Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab* 83:3558-3662, 1998.
  37. **Hughes I.A., Northstone K., Golding J. and ALSPAC Study Team.** *Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction? Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed.* 87:F150-F151, 2002.
  38. **Ibanez L., Potau N., Ferrer A., Rodriguez-Hierro F., Marcos M.V., de Zegher F.** *Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab* 87:3391-3393, 2002.
  39. **Ibanez L., Potau N., Enriquez G., Marcos M.V., de Zegher F.** *Hypergonadotropinemia with reduced uterine and ovarian size in women born small for gestational age. Hum Reprod* 18:1565-1569, 2003.
  40. **Cianfarani S., Maiorana A., Geremia C., Scire G., Spadoni G.L., Germani D.** *Blood glucose concentrations are reduced in children born SGA and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted post natal catch-up growth. J Clin Endocrinol Metab* 88:2699- 2705, 2003.
  41. **Cooper C., Eriksson J.G., Forsen T., Osmond C., Tuomilehto J., Barker D.J.** *Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life. Osteoporos Int* 12:623-629, 2001.
  42. **Sommerfelt K., Markestad T., Ellertsen B.** *Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. Eur J Pediatr* 157:53-58, 1998.
  43. **Brown L.M., Pottner L.M., Hoover R.N.** *Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. Cancer Res* 46:4812-4816, 1986.
  44. **Drake A.J., Walker B.R.** *The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. J Endocrinol* 180:1-16, 2004.
  45. **Rochiccioli P., Tauber M., Moisan V., Pienkowski C.** *Investigation of growth hormone secretion in patients with intrauterine growth retardation. Acta Paediatr Scand (Suppl)* 349:42-46, 1989.

46. **Chatelain P. et al.** *Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children.* J Clin Endocrinol Metab 78:1454-1460, 1994.
47. **Czernichow P. et al.** *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age.* Acta Paediatr 423:213-215, 1997.
48. **de Zegher F., Rosenfeld RG et al** *High dose growth hormone treatment of short children born small gestational age.* JCEM, 1996; 81:1887-1892
49. **de Zegher F., Rosenfeld RG et al** *Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years.* JCEM, 1999; 84:1558-1561
50. **de Zegher F., Rosenfeld RG et al** *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years.* JCEM, 2000; 85:2816-2821
51. **Sas T. De Waal W., Mulder P., Houdijk M, Jansen M, Reser M, Hokken-Koelega A.** *Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: five years results of a randomized, double-blind, dose-response trial.* JCEM, 1999; 84:3064-3070
52. **Sas T. De Waal W., Mulder P., Hokken-Koelega A.** *Body proportions during six years of growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomized, double-blind, dose-response trial.* JCEM, 2000; 85:675-681
53. **de Zegher F., Rosenfeld R.G. et al.** *High-dose growth hormone treatment of short children born SGA.* J Clin Endocrinol Metab 81:1887-1892, 1996.
54. **de Zegher F., Rosenfeld R.G. et al.** *Growth hormone treatment of short children born SGA: growth response with continuous and discontinuous regimens over 6 years.* J Clin Endocrinol Metab 85:2816-2821, 2000.
55. **Sas T., De Waal W., Mulder P., Houdijk M., Jansen M., Reser M., Hokken-Koelega A.** *Growth hormone treatment in children with short stature born SGA: five- years results of a randomized, double-blind, dose-response trial.* J Clin Endocrinol Metab 84:3064-3070, 1999.
56. **Buzi F., Loche S., Salerno M.** *Guida alla corretta applicazione della nota AIFA 39 per il trattamento con GH nel bambino nato SGA.* Content Ed Net 2011.
57. **Gagliardi L. et al.** *Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale.* I J P 25:159, 1999.
58. **Cutfield W.S., Lindberg A., Rapaport R., Saenger P.** *Safety of growth hormone treatment in children born SGA.* Horm Res 65(suppl 3):153-9, 2006.
59. **Bertino E., Milani S., Fabris and De Curtis M.** *Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not.* Arch.Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2007;92:7-10
60. **Bertino E., Giuliani F., Occhi L.** *Benchmarking neonatal anthropometric charts published in the last decade.* Arch.Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009;94:F233
61. **Bertino E., Spada E., Occhi L., Coscia A., Giuliani F., Gagliardi L., Gilli L., Fabris C., De Curtis M., Milani S.** *Neonatal Anthropometric Charts: the Italian neonatal study compared with other European studies..* JPGN 51:353-61, 2010.

62. **Greulich WW., and Pyle SI.** *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.* University press, Stanford, California 67
63. **Cacciari E. et al.** *Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 years).* J Endocrinol Invest 29(7):579, 2006.
64. **Albertsson-Wikland K., Kalberg J.** 1997 *Postnatal growth children born small for gestational age.* Acta Paediatr 423:193-195.