

IL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINA

Una condizione multifattoriale

RENATA BORTOLUS¹, FABIO PARAZZINI^{1,2}, DANIELE TREVISANUTO³

¹Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano; ²Clinica Ostetrico-Ginecologica I, Università di Milano

³Dipartimento di Pediatria - Servizio di Patologia Neonatale, Università di Padova

LOW BIRTH WEIGHT: DETERMINANTS OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION
(M&B 3, 159-163, 1997)

Key words

Low birth weight, Intrauterine growth retardation

Summary

This review describes the main risk factors for small for gestational age (SGA). Fifteen percent of infants born each year in the world are low birth weight (less than 2500 g), and 90% of these infants are born in developing countries. Most of LBW in developed countries are premature, while in developing countries low birth weight mainly intrauterine growth retardation (IUGR). We reviewed the literature concerning the most important determinants of IUGR over the last ten years. Genetic and constitutional, demographic and psychosocial, obstetric and nutritional factors and toxic exposures in pregnancy were considered. In developed countries, the most important single determinant of IUGR is cigarette smoking. In developing countries, the major determinants are: poor nutrition during pregnancy, low pre-pregnancy weight and poor weight gain during pregnancy.

Il basso peso alla nascita (Low Birth Weight - LBW), principale determinante della mortalità neonatale e della mortalità e morbosità infantile, può essere la conseguenza di una durata ridotta della gestazione, di un ritardo di crescita intrauterina o di entrambi. L'individuazione dei fattori associati alla prematurità e alla dismaturità non è però sempre agevole, non solo per la difficoltà di differenziare le variabili legate ai due diversi eventi, ma anche, all'interno di un'etiologia multifattoriale, per la necessità di discriminare i fattori causali da quelli associati e per determinare quindi il loro peso reale sul fenomeno. Questa revisione si propone di descrivere le principali evidenze relative ai più importanti fattori di rischio associati ai nati piccoli per l'età gestazionale (Small for Gestational Age - SGA).

Problemi di definizione

Il basso peso alla nascita è definito dall'OMS come un peso nei nati inferiore a 2500 g (prima del 1976 si parlava di valori inferiori o uguali a 2500 g). Il ritardo di crescita intrauterina risente invece di una notevole variabilità di definizione essendo indicato, a seconda degli autori, come un peso alla nascita inferiore al 10° o al 5° percentile per la settimana gestazionale, al di sotto di 2 deviazioni standard (DS) del valore medio per l'epoca gestazionale oppure inferiore a 2500 g con un'età gestazionale \geq 37 settimane.

La distribuzione geografica

Il 15% circa dei bambini che nascono ogni anno nel mondo pesa meno di 2500 g e più del 90% di essi appartiene ai Paesi

in via di sviluppo. La frequenza di LBW è elevata soprattutto nei Paesi del Sud-Est asiatico e dell'Africa, e più in generale nell'area in via di sviluppo con valori, per alcuni Paesi come l'India, il Bangladesh e lo Sri-Lanka, da 4 a 7 volte più elevati rispetto ai valori europei, canadesi, giapponesi.

Nonostante le difficoltà nella determinazione dell'effettiva epoca gestazionale e nella rilevazione dei dati in alcuni Paesi, Villar e Belizan¹, analizzando 11 diverse regioni nelle nazioni sviluppate e 25 in quelle in via di sviluppo, hanno indicato come nelle prime si concentrino i prematuri, a differenza dei dismaturi presenti soprattutto nel Sud del mondo. Inoltre per popolazioni nelle quali la proporzione di nati di peso inferiore a 2500 g eccede il 10%, i neonati con ritardo di crescita intrauterina rappresentano la maggioranza mentre, nei Paesi con percentuali inferiori (5-7%), i prematuri con un peso appropriato per l'età gestazionale rappresentano la quota principale.

I determinanti del ritardo di crescita intrauterina

Vi è una generale evidenza sull'origine multifattoriale del basso peso alla nascita, sia per i neonati prematuri che per i dismaturi. Un contributo fondamentale alla comprensione dei fattori di rischio chiamati in causa in questa patologia rimane ancora oggi la revisione della letteratura di Kramer², pubblicata nel 1987. A partire da questo riferimento indispensabile e dopo ricerca computerizzata con l'ausilio del MEDLINE e la verifica delle voci bibliografiche riportate negli articoli di maggior rilievo, ci siamo

soffermati sui principali lavori in lingua inglese apparsi in letteratura dal 1985 a oggi e riguardanti i fattori di rischio del basso peso alla nascita relativamente alla quota dei neonati piccoli per l'età gestazionale. Non sono stati considerati determinanti come il sesso del bambino, la gravidanza multipla, patologie quali l'ipertensione, il diabete, le infezioni in gravidanza (es. rosolia, citomegalovirus, malaria), o eventi malformativi che, notoriamente, possono essere associati a un ritardo di crescita intrauterina. I fattori di rischio qui di seguito indicati, insieme ad altri, sono comunque stati esaminati in un'analisi più dettagliata pubblicata di recente³.

Fattori genetici e costituzionali

Origine etno-razziale

Vi sono evidenze che i nati da donne di razza nera, indiane e pakistane, hanno un peso alla nascita inferiore a quello delle bianche europee e nord-americane, e che alcuni gruppi etnici (ebrei del Nord Africa e indiani del Nord America) tendono ad avere bambini più grandi⁴. Tali evidenze sono state confermate da numerosi studi condotti prevalentemente negli Stati Uniti, dove la compresenza di razze diverse ne favorisce la conduzione, con un rischio di bambini piccoli per l'età gestazionale circa doppio nei nati da donne nere e asiatiche rispetto ai nati da donne bianche e un minor peso alla nascita per i bambini di razza nera rispetto ai nati di razza bianca di circa 100-150 g.

Altezza e peso materno pregravidico

Il peso e l'altezza materni, considerati sia da soli che complessivamente, influenzano la crescita intrauterina e risentono di fattori costituzionali ma anche dello stato nutrizionale di una determinata popolazione.

In accordo con i risultati di Kramer, l'effetto dell'altezza materna sul peso alla nascita è dell'ordine di 7-14 g per cm, con un rischio di ritardo di crescita intrauterina aumentato dal 60% al 100% per le donne alte meno di 150-152 cm.

Anche per il peso troviamo dei rischi relativi più che raddoppiati per un peso materno inferiore ai 50 kg. Un andamento simile risulta evidente anche negli studi che hanno preso in considerazione indici più accurati come il peso per l'altezza e l'indice di massa corporea (peso in kg/altezza in cm²). In particola-

re l'effetto sul peso alla nascita risulta essere dell'ordine di 16-18 g per unità di indice di massa corporea, con un incremento notevole dei rischi, fino a sei volte, per sottogruppi di giovani multipare con un indice di massa corporea inferiore o uguale a 19.5⁴.

Fattori socio-demografici

Età materna

La maggior parte dei lavori non ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sul peso alla nascita, che mostra variazioni da 2 a 11 g per anno di età materna. L'analisi delle fasce estreme di età ha messo in evidenza per le adolescenti l'assenza di relazione o la presenza di un effetto moderatamente protettivo^{5,6}; per le donne in età matura una buona parte degli studi sembra indicare un incremento del rischio, dal 60% a un aumento di circa tre volte nelle donne di età superiore a 35-36 anni (*Tabella I*).

Stato socio-economico: istruzione e occupazione dei genitori

Numerosi indicatori dello stato socio-economico di una popolazione (istruzione, occupazione, reddito, dimensioni dell'abitazione) sono stati studiati in relazione al ritardo di crescita intrauterina. Segnalazioni di rischi aumentati dal 50% all'80% per 4 anni o meno di istruzione materna nelle aree in via di sviluppo e per 9-12 anni nei Paesi sviluppati, fanno riscontro ad altrettanti risultati inconsistenti.

Studi condotti in Scozia in tempi recenti e relativi ad oltre 200.000 nati singoli tra il 1981 e l'84 hanno indagato la classe sociale, utilizzando come riferimento la professione dei genitori. Per i bambini i cui genitori esercitavano lavori manuali è stato individuato un rischio doppio di ritardo di crescita intrauterina rispetto ai bimbi di genitori adibiti ad attività lavorative non manuali⁷.

Fattori ostetrici

Parità

Vi è una generale evidenza che la frequenza di nati piccoli per l'età gestazionale sia minore nelle pluripare rispetto alle primipare. Studi recenti attribuiscono alle nullipare una riduzione del peso alla nascita stimata intorno ai 100-150 g rispetto alle multipare. Inoltre le donne alla prima gravidanza tendono ad avere

un rischio circa doppio di dare alla luce un neonato piccolo per l'epoca gestazionale rispetto alle multipare, osservazione che appare costantemente in studi condotti nelle aree a diverso sviluppo.

Non esistono invece delle forti evidenze che una parità elevata rappresenti un determinante indipendente del ritardo di crescita intrauterina.

Intervallo tra le gravidanze

La relazione tra ritardo di crescita intrauterina e intervallo tra le gravidanze è stata indagata in numerosi studi, ma le evidenze disponibili sono tuttora inconsistenti. È possibile che l'effetto dell'intervallo tra le gravidanze sul peso alla nascita sia più evidente negli intervalli di tempo insufficienti a ripristinare nell'organismo materno riserve adeguate per affrontare una nuova gravidanza. Lieberman e collaboratori⁷ hanno osservato, per le donne con un intervallo inferiore o uguale a tre mesi tra il parto e il concepimento successivo, un rischio tre volte più elevato di partorire un bambino SGA rispetto alle donne con un intervallo di 24-36 mesi.

Precedente nascita di fratelli di basso peso

Vi è una consistente evidenza che la nascita di un bambino di basso peso rappresenti un fattore di rischio, per le gravidanze successive, di dare alla luce neonati piccoli per l'età gestazionale.

Le evidenze più recenti confermano sostanzialmente l'esistenza di una relazione positiva tra la nascita di un pregresso LBW o pretermine e il rischio di un ritardo di crescita intrauterina nelle gravidanze successive, con la presenza di rischi relativi più che raddoppiati, che si distribuiscono uniformemente nelle aree a diverso sviluppo, e un effetto sul peso alla nascita valutabile intorno ai 100 g.

Cure prenatali

Il numero e l'adeguatezza delle cure prenatali possono essere considerati un indicatore di migliori condizioni di vita, a loro volta associate ad una riduzione del rischio di ritardo di crescita intrauterina.

Nonostante l'assenza di risposte conclusive per tale relazione, indagini recenti provenienti soprattutto da Paesi in via di sviluppo sembrano indicare una progressiva riduzione del rischio all'aumentare del numero delle visite^{8,9}.

Incrementi significativi del peso alla nascita dell'ordine di 200-300 g si evi-

INFLUENZA ESERCITATA DALL' ETÀ MATERNA SUL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINA E SUL PESO DELLA NASCITA

Autore, anno (area geografica)	Popolazione	Risultati
Martin e Bracken, 1986 (Connecticut)	3891	RR=3.2 (p=0.03) (35 aa vs 20 aa)
Rubin et al, 1986 (Danimarca)	500	assenza di relazione
Ferraz et al, 1988 (Brasile)	2013	RR=1.3 (IC 95% 0.9-2.0) (<20 aa)
		RR=1.6 (IC 95% 1.1-2.4) (≥35 aa)
Haddow et al, 1988 (Maine)	1231	assenza di relazione
Shi Wu Wen et al, 1990 (Maryland)	17.149	suggerito effetto debolmente protettivo ≥19 aa
		incrementi di rischio all'aumentare dell'età ≥26 aa
De Sanjose e Roman, 1991 (Scozia)	259.462	RR=0.9 (p<0.05) (<20 aa vs 20-29 aa)
		effetto incerto per età ≥30 aa
Factor-Livtak et al, 1991 (Jugoslavia)	1502	11 g ^a per anno
Hulsey et al, 1991 (S. Carolina)	10.159	2 g ^a per anno
Ogawa et al, 1991 (Giappone)	6831	7 g ^a per anno
		assenza di relazione per età ≥35 aa
Peoples-Sheps et al, 1991 (N. Carolina)	2711	RR=0.9 (p=ns) (>20 aa)
		RR=1.3 (p=0.000) (≥30 aa)
Barros et al, 1992 (Brasile)	4747	assenza di relazione
Goldenberg et al, 1992 (Alabama)	1205	assenza di relazione
Mavalankar et al, 1992 (India)	2782	assenza di relazione
Michielutte et al, 1992 (N. Carolina)	25.408	RR=0.4 (p≤0.05) (≤15 aa)
		assenza di relazione per età ≥16 aa
Scholl et al, 1992 (New Jersey)	887	RR=0.7 [^] (IC 95% 0.3-1.4) (12-15 aa vs 18-29 aa)
Cnattingius et al, 1993 (Svezia)	538.829	fumatrici di età ≥35 aa risultano ad alto rischio
Bateman et al, 1993 (New York State)	748	assenza di relazione
Read e Stanley, 1993 (Australia)	3058	RR=2.9 (p=0,01) (<20aa)*
Bracken et al, 1995 (Connecticut)	2967	RR=1.0 (IC 95% 0.8-1.4) (13-31 aa vs 32-45 aa)
Lang et al, 1996 (Massachusetts)	10.889	RR=1.6 (IC 95% 0.8-3.2) (≤15 aa vs 25-34 aa)
		assenza di relazione per età ≥16 aa

RR = rischio relativo; IC = intervallo di confidenza; ^a effetto sul peso alla nascita; ns = non significativo; [^] nullipare; * età materna al 1° nato, donne con >1 nato SGA

Tabella I

denziano inoltre in donne sottoposte ad almeno quattro visite nell'arco della gestazione. Anche la variabile "adeguatezza" delle cure prenatali, variamente definita, si assocerebbe in misura significativa con il ritardo di crescita intrauterina, determinando un incremento del rischio di circa il 60% per arrivare, in popolazioni di razza nera, a un aumento di oltre tre volte¹⁰.

Fattori nutrizionali

Aumento di peso in gravidanza

Studi che hanno analizzato numerose variabili relative al ritardo di crescita intrauterina hanno individuato rischi relativi elevati in relazione a un incremento ponderale inadeguato in gravidanza. L'effetto positivo sul peso alla nascita risulta essere dell'ordine di 17-21 g per kg di incremento in gravidanza e, nei casi

in cui questo manchi o vi sia addirittura una perdita di peso nel terzo trimestre, il rischio associato a un ritardo di crescita intrauterina aumenta notevolmente¹¹.

Esposizione a sostanze tossiche

Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è associato al basso peso alla nascita e rappresenta il principale determinante del ritardo di crescita intrauterina nei Paesi sviluppati, dove circa il 30% delle donne in età fertile fuma e di queste la metà non smette in gravidanza.

La Tabella II evidenzia la grande quantità di studi provenienti da questi Paesi che hanno indagato l'esposizione al fumo di sigaretta come fattore di rischio per il ritardo di crescita intrauterina. In generale si osserva almeno un raddoppio dei rischi per le donne fuma-

trici, con studi che mostrano un incremento di rischio fino a cinque volte. L'effetto del fumo sul peso alla nascita sembra essere inoltre più marcato per le donne che fumano durante l'ultimo trimestre. Le fumatrici che smettono durante la gravidanza danno alla luce un bambino con peso alla nascita simile a quello delle non fumatrici o di coloro che hanno interrotto prima del concepimento. In generale si osserva una riduzione media del peso intorno a 150-200 g nelle fumatrici.

Da segnalare, in sottogruppi di fumatrici di età superiore o uguale a 40 anni, riduzioni superiori a 350 g¹².

Recentemente sono stati indagati anche gli effetti del fumo passivo in gravidanza sulla crescita fetale. La selezione della letteratura, che ha indagato l'influenza del fumo passivo sul peso alla nascita, non mostra comunque evidenze conclusive in tal senso (Tabella III).

EVIDENZE DELLA LETTERATURA SULLA RELAZIONE
TRA ESPOSIZIONE A FUMO DI SIGARETTA E BAMBINI PICCOLI PER L'ETÀ GESTAZIONALE

Autore, anno (area geografica)	Popolazione	Risultati
Ounsted et al, 1985 (Gran Bretagna)	1382	RR=2.8 (IC 95% 1.8-4.2) (<10 sig/die) RR=3.9 (IC 95% 2.6-5.8) (>10 sig/die)
Martin e Bracken, 1986 (Connecticut)	3891	RR=1.9* (IC 95% 1.1-3.1)
Ferraz et al, 1988 (Brasile)	2013	RR=1.4* (IC 95% 1.0-1.8)
Cnattingius, 1989 (Svezia)	280.809	RR=1.9* (15-19 aa) RR=3.4* (40-44 aa)
Alameda Group, 1990 (California)	1149	RR=5.1* (IC 95% 2.4-10.8)
Ferraz et al, 1990 (Brasile)	3406	RR=1.5* (IC 95% 1.1-2.0)
Shi Wu Wen et al, 1990 (Maryland)	17.149	RR=2.0* (p<0.05)
Abrams e Newman, 1991 (California)	2228	RR=3.2 (IC 95% 2.1-4.9) (>10 sig/die)
Ahlborg e Bodin, 1991 (Svezia)	4687	RR=1.1 (IC 95% 0.4-2.9) (1-9 sig/die) RR=2.4 (IC 95% 1.3-4.4) (10-19 sig/die) RR=2.3 (IC 95% 0.7-7.3) (≥20 sig/die)
Bonati e Fellin, 1991 (Italia)	4966	RR=1.9* (p<0.0001)
Mutale et al, 1991 (Gran Bretagna)	184	p<0.01*
Ogawa et al, 1991 (Giappone)	6831	RR=1.6* (p=ns)
Olsen et al, 1991 (Danimarca)	11.698	RR=2.2 (IC 95% 1.7-3.0) (1-9 sig/die) RR=3.4 (IC 95% 2.6-4.3) (≥10 sig/die)
Barros et al, 1992 (Brasile)	4747	RR=1.6* (IC 95% 1.3-2.0)
Michielutte et al, 1992 (N. Carolina)	25.408	RR=2.6* (p≤0.05) (>10 sig/die)
Castro et al, 1993 (California)	7741	RR=2.0* (p<0.001)
Fortier et al, 1993 (Canada)	7025	RR=2.0* (IC 95% 0.8-5.0) (1-10 sig/die) RR=4.8* (IC 95% 3.0-7.7) (>10 sig/die)
Read e Stanley, 1993 (Australia)	3058	RR=2.2* (p<0.001)
Lieberman et al, 1994 (Massachusetts)	11.177	RR=2.2* (IC 95% 1.9-2.5)
Bracken et al, 1995 (Connecticut)	2967	RR=2.7* (IC 95% 2.0-3.7) (3° trimestre)
Shiono et al, 1995 (Stati Uniti)	7403	RR=1.5* (IC 95% 1.2-1.8)
Kistin et al, 1996 (Illinois)	3209	RR=1.8* (IC 95% 1.6-2.0)
Lang et al, 1996 (Massachusetts)	10.889	RR=2.2* (IC 95% 1.9-2.5)

RR = rischio relativo; IC = intervallo di confidenza; *fumatrici verso non fumatrici (non controllate per il fumo passivo); ns=non significativo; *consumatrici di caffeina >300 mg/die

Tabella II

INFLUENZA ESERCITATA DALL'ESPOSIZIONE MATERNA AL FUMO PASSIVO
SUL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINA E SUL PESO ALLA NASCITA

Autore, anno (area geografica)	Popolazione	Risultati
Martin e Bracken, 1986 (Connecticut)	3891	RR=2.2^ (p=0.03) effetto sul peso alla nascita non significativo
Rubin et al, 1986 (Danimarca)	500	-6 g ^a (per ogni sig/die)
Haddow et al, 1988 (Maine)	1231	-108 g ^a *
Brooke et al, 1989 (Gran Bretagna)	1513	effetto sul peso alla nascita non significativo
Ogawa et al, 1991 (Giappone)	6831	effetto sul peso alla nascita non significativo RR=1.0 (IC 95% 0.7-1.5) (≥2 h esposiz/die)
Ahlborg e Bodin, 1991 (Svezia)	4687	RR=1.0^ (IC 95% 0.4-2.2) effetto sul peso alla nascita non significativo
Zhang e Ratcliffe, 1993 (Cina)	1785	effetto sul peso alla nascita non significativo
Fortier et al, 1994 (Canada)	4644	RR=1.1^ (IC 95% 0.8-1.4)

RR = rischio relativo; ^donne non fumatrici (esposte vs non esposte a fumo passivo); ^aeffetto sul peso alla nascita; *differenza nel peso medio alla nascita tra il gruppo a bassa (<0.5 ng/ml) e quello ad alta (> 1 ng/ml) esposizione (dosaggio della nicotina sierica); IC = intervallo di confidenza

Tabella III

Bevande alcoliche (etanolo)

Il consumo di alcool in gravidanza da parte della madre può interferire con la crescita intrauterina. Dalla revisione di Kramer² emerge l'evidenza significativa di un ritardo di crescita intrauterina per dosi ≥ 2 bicchieri/die. Il rischio sarebbe intorno all'80%, con un effetto sul peso alla nascita di circa 150 g. Gli studi più recenti, tutti provenienti da Paesi industrializzati, mettono chiaramente in evidenza l'incertezza del rischio nelle consumatrici di basse dosi di alcool. Anche per l'alcool, come per il fumo, vi sono indicazioni che sia l'esposizione all'alcool nei periodi tardivi della gravidanza a pesare maggiormente¹³.

Caffè

L'evidenza complessiva suggerisce che tre o più tazzine di caffè al giorno possano essere associate a una riduzione del peso alla nascita. In particolare si osserva un incremento del rischio dal 60% fino a tre-quattro volte per dosi superiori a 300 mg al giorno (contenuto in caffeina di una singola tazzina: 107 mg).

Cocaina e marijuana

Il limite degli studi presenti in letteratura sull'uso di cocaina in gravidanza è legato a una scarsa numerosità delle popolazioni considerate, a una frequente associazione della cocaina con altre sostanze stupefacenti e alla presenza, anche con rischi relativi statisticamente significativi, di intervalli di confidenza molto ampi e quindi da interpretare con una certa cautela. Si osserva in generale un aumento dei rischi di tre-quattro volte, con punte estreme di otto-nove volte per le utilizzatrici di cocaina e un effetto medio sul peso alla nascita stimato intorno ai 150 g¹⁴.

Per quanto riguarda il consumo di marijuana, indagini recenti sugli effetti nelle donne in gravidanza non hanno individuato una chiara associazione, evidenziata solamente nel lavoro di Castro e collaboratori¹⁵, che mostra un rischio circa doppio di IUGR per le utilizzatrici di marijuana.

Conclusioni

L'eziologia multifattoriale del basso peso alla nascita e il lungo elenco di determinanti per i quali è stata suggerita o evidenziata una relazione positiva con questo evento, non contribuiscono del tutto a comprendere il ruolo giocato dalle variabili nelle diverse aree del mon-

do. Sulla base di una valutazione dei fattori di rischio che non tenga solamente conto del loro effetto sull'individuo, ma anche della prevalenza nell'intera popolazione, il fumo e le diverse variabili associate alla nutrizione appaiono i primi di una serie di determinanti da considerare nelle aree a diverso sviluppo. Infatti il fumo di sigaretta, associato al basso peso alla nascita e principale determinante prevenibile nei Paesi sviluppati, è attualmente oggetto di campagne preventive¹⁶ e di ulteriori indagini mirate a individuare i sottogruppi di gravide che più di altri necessitano di intervento¹⁷.

Per i Paesi in via di sviluppo, variabili quali il ridotto apporto calorico, il basso peso pregravidico e lo scarso incremento di peso materno in gravidanza, in particolare nelle adolescenti, influenzano marcatamente il basso peso alla nascita.

Per quello che riguarda la gestione complessiva dei bambini di basso peso alla nascita in Nazioni come la nostra, diventa fondamentale affrontare il problema non solo in termini preventivi del ritardo di crescita intrauterina e ancor più del parto pretermine, soprattutto in sottogruppi di popolazione dove i diversi fattori di rischio possono sommarsi e raggiungere una rilevanza clinica non trascurabile^{18,19}. Non bisogna sottovalutare infatti anche gli aspetti diagnostici, per quel che attiene la disponibilità e l'utilizzo di definizioni e strumenti comuni e generalizzabili nella diagnosi dei casi. Non secondari anche quelli terapeutici, rispetto soprattutto alla distribuzione delle risorse tecnologiche disponibili, anche nell'ambito delle cure intensive neonatali, per ottenere un rischio di morte o di patologia invalidante che sia il più possibile uguale per tutti e risenta sempre meno della difficoltà per una parte di essi di accedere alle risorse tecnologiche disponibili²⁰.

Guardare al problema dei bambini di basso peso, tenendo presenti questi diversi settori di intervento, appare oggi indispensabile per poter arrivare a una diminuzione nel tempo della loro frequenza.

Bibliografia

1. Villar J, Belizan J: The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to LBW in developing countries. *Am J Obstet Gynecol* 143, 793-799, 1982.
2. Kramer MS: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 65, 663-737, 1987.

3. Bortolus R, Parazzini F: Il basso peso. Revisione della letteratura sui principali determinanti noti del ritardo di crescita intrauterina. *Ann Ost Gin Med Perin CXIV*, 159-192, 1993.
4. Scholl TO, Hediger ML et al: Young maternal age and parity. Influences on pregnancy outcome. *Ann Epidemiol* 2, 565-575, 1992.
5. De Sanjose S, Roman E: Low birthweight, preterm, and small for gestational age babies in Scotland, 1981-1984. *J Epidemiol Community Health* 45, 207-210, 1991.
6. Michielutte R, Ernest JM et al: A comparison of risk assessment models for term and preterm low birthweight. *Prev Med* 21, 98-109, 1992.
7. Lieberman E, Lang JM. et al: The association of inter-pregnancy interval with small for gestational age births. *Obstet Gynecol* 74, 1-5, 1989.
8. Ferraz EM, Gray RH, Cunha TM: Determinants of preterm delivery and intrauterine growth retardation in North-East Brazil. *Int J Epidemiol* 19, 101-108, 1990.
9. Mavalankar DV, Gray R., Trivedi CR: Risk factors for preterm and term low birthweight in Ahmedabad, India. *Int J Epidemiol* 21, 263-272, 1992.
10. Murray JL, Bernfield M: The differential effect of prenatal care on the incidence of low birth weight among blacks and whites in a prepaid health care plan. *N Engl J Med* 319, 1385-1391, 1988.
11. Read AW, Stanley FJ: Small-for-gestational-age term birth: the contribution of socioeconomic, behavioural and biological factors to recurrence. *Paediatr Perinat Epidemiol* 7, 177-194, 1993.
12. Fox SH, Koepsell TD, Daling JR: Birth weight and smoking during pregnancy. Effect modification by maternal age. *Am J Epidemiol* 139, 1008-1015, 1994.
13. Little RE: Moderate alcohol use during pregnancy and decreased infant birth weight. *Am J Public Health* 67, 1154-1156, 1977.
14. Bateman DA, Ng SKC et al: The effects of intrauterine cocaine exposure in newborns. *Am J Public Health* 83, 190-193, 1993.
15. Castro LC, Azen C et al: Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalence rates and associations with the delivery of small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol* 81, 396-401, 1993.
16. Svanberg B: Smoking during pregnancy. Possibilities of prevention in antenatal care. *Int J Technol Assess Health Care* 8, Suppl. 1, 96-100, 1992.
17. Cnattingius S, Lindmark G, Meirik O: Who continues to smoke while pregnant? *J Epidemiol Community Health* 46, 218-221, 1992.
18. Behrman RE: Preventing low birth weight: a pediatric perspective. *J Pediatrics* 107, 842-854, 1985.
19. Kliegman RM, Rottman CJ, Behrman RE: Strategies for the prevention of low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 162, 1073-1083, 1990.
20. Parazzini F, Pirotta N et al: I determinanti della mortalità perinatale ed infantile nelle regioni italiane, 1980-1983. *Ann Ost Gin Med Perin CXI*, 9-146, 1990.