

Il bambino nato piccolo per l'età gestazionale

RITA SALOMONE, FRANCESCO CHIARELLI*

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

*Segretario Generale della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE)

Il ritardo di accrescimento intrauterino costituisce una delle principali cause di morbilità e mortalità nel bambino. Questa condizione è associata a un aumentato rischio di patologie in età adulta, in particolar modo malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. È stato realizzato un Consensus condiviso da esperti delle più importanti società di Endocrinologia Pediatrica per identificare i meccanismi alla base di questa condizione e proporre strategie di gestione. L'articolo riassume le principali raccomandazioni del Consensus.

La crescita intrauterina è un processo biologico complesso che inizia al momento del concepimento e prosegue fino al termine della gravidanza. Diversi ordini di fattori (fetali, placentari e materni) possono interferire in tale processo, comportando il mancato raggiungimento del potenziale di crescita del feto, cioè un ritardo di accrescimento intrauterino (IUGR) (Figura 1).

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato l'associazione tra basso peso alla nascita e complicanze a lungo termine in età adulta. I nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) avrebbero infatti, oltre al rischio di ipostaturalità, un aumentato rischio di sviluppare obesità, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, malattie cardiovascolari, intolleranza glucidica o diabete mellito di tipo 2. Tali patologie degenerative hanno in comune uno stato di insulino-resistenza che sarebbe da attribuire alla persistenza in epoca post-natale di adattamenti endocrino-metabolici avvenuti in "periodi critici" della vita fetale per assicurare la sopravvivenza a breve termine del feto in condizioni intrauterine sfavorevoli.

Infatti, secondo l'"ipotesi di Barker", in seguito a condizioni intrauterine non favorevoli, vi sarebbe una riprogram-

SGA, BIRTH WEIGHT, BIRTH LENGTH, INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION (IUGR)
(*Medico e Bambino* 2007;26:363-369)

Key words

Small for gestational, Intrauterine growth retardation

Summary

Being small for gestational (SGA) leads to consequences not only in the neonatal period but also in adulthood. During the last 15 years, a number of long term risks of being SGA have been clearly identified, including hypertension, ischaemic heart disease, glucose intolerance, type 2 diabetes, premature pubarche, and ovarian hyperandrogenism. Careful follow-up of this high risk population could allow early intervention to improve some risk factors (eg obesity, hypercholesterolemia, life style) in order to prevent or postpone long-term complications. In February 2006 a group of 42 physicians convened in Manchester to integrate such data into their health-care management of children born small for gestational age (SGA). The meeting was convened, with representation from paediatric endocrine societies (European Society for Paediatric Endocrinology-ESPE and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society-LWPES) and the Growth Hormone Research Society (GRS), to examine current data relevant to the early, mid and long-term outcome of children born SGA. The working groups formulated evidence-based answers to commonly asked questions, providing a platform for consensus development in the international scientific community in this relevant field for paediatricians.

IL METODO

Per la stesura del Consensus sono stati creati dei gruppi di lavoro costituiti da esperti che si sono occupati della revisione della letteratura di singoli argomenti. Nell'incontro di febbraio 2006 a Manchester (UK) è stato stilato, alla presenza di tutti i membri invitati alla realizzazione del Consensus, il documento finale pubblicato successivamente su *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2007; 92(3):804-10).

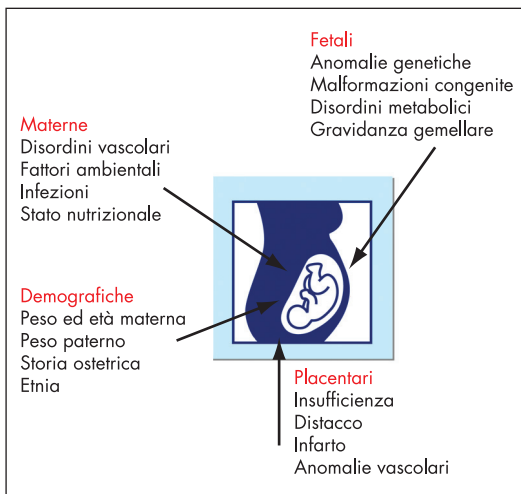


Figura 1. Cause di ritardo di crescita intrauterino.



Figura 2. Neonato piccolo per l'età gestazionale.

mazione endocrina, soprattutto dell'asse GH-IGF e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che determinerebbe sequele metaboliche permanenti, in epoca post-natale e in età adulta. Fattori genetici possono inoltre influenzare la secrezione e l'azione insulinica in epoca fetale e predisporre alla resistenza insulinica in età adulta. Il basso peso alla nascita, inoltre, sarebbe associato ad alterazioni della funzione riproduttiva quali riduzione delle dimensioni ovariche e uterine, con ipersecrezione di FSH nelle femmine, e a incompleta differenziazione sessuale o ipospadia nei maschi. Inoltre, in ragazze adolescenti nate SGA, un adrenarca prematuro ed esagerato sarebbe associato a una condizione di iperandrogenismo ovarico funzionale e di iperinsulinismo. Tali alterazioni potrebbero favorire lo sviluppo della sindrome dell'ovaio policistico e contribuire alla ridotta ovulazione osservata in tali pazienti.

Il progresso delle conoscenze scientifiche nell'assistenza neonatale ha determinato un aumento della sopravvivenza di bambini nati di basso peso; pertanto, il pediatra si trova sempre più spesso a dover gestire bambini nati di basso peso (Figura 2). Poiché la condizione di SGA può costituire un fattore di rischio di complicanze metaboliche e cardiovascolari, un adeguato follow-up di questa popolazione a rischio consentirebbe di ridurre o posticipare l'insorgenza di tali malattie in età adulta.

Data la rilevanza del problema, è stato realizzato un Consenso condiviso da esperti delle più importanti Società che si occupano di Endocrinologia pediatrica: *European Society of Pediatric Endocrinology* (ESPE), *Growth Hormone Research Society* (GRS) e *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) in associazione con *Sociedad Latino-Americana de Endocrinología Pediátrica* (SLEP), *Asia Pacific Paediatric Endocrine Society* (APPE), *Australasian Paediatric Endocrine Group* (APEG) e *Japanese Society for Pediatric Endocrinology* (JSPE).

I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati recentemente, "Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and Growth Hormone Research Society", su *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2007;92(3): 804-10).

DEFINIZIONE

La definizione di SGA si basa su valori biometrici e richiede la conoscenza dell'età gestazionale basata sugli esami ecografici effettuati nel primo trimestre di gestazione, l'accurata determinazione dei parametri auxologici alla nascita

(peso, altezza, circonferenza cranica) e dati di riferimento derivati da una popolazione rilevante.

Esistono varie definizioni di SGA: neonati con peso e/o altezza al di sotto del 10° centile oppure neonati con peso e/o altezza al di sotto del 3° centile oppure neonati con peso e/o altezza < 2 deviazioni standard (DS) rispetto al valore di riferimento atteso (Tabella 1).

Si raccomanda di definire come SGA un neonato di peso e/o altezza inferiore a 2 DS rispetto ai dati di riferimento.

Le definizioni di SGA e di ritardo di crescita intrauterino (IUGR) sono state spesso usate scambievolmente. È però importante distinguere la condizione di SGA da quella di IUGR. Con la definizione di IUGR si intende, infatti, un insieme di eventi che determinano, agendo sul potenziale geneticamente determinato di crescita fetale, un ridotto sviluppo del feto. Pertanto, i due termini non sono sinonimi. Infatti, si potrebbe avere un feto IUGR che nasce di peso superiore alle 2 DS, mentre nessun neonato sarà definito SGA se il suo peso rientra nel range di riferimento prefissato. La definizione di SGA non tiene conto di alcuni fattori che possono influenzare la crescita, quali lo stato nutrizionale materno, l'etnia ecc. È importante, inoltre, differenziare un bambino che nasce piccolo costituzionalmente da un bambino che nasce piccolo a causa di una sindrome o di un'infezione congenita. Questi fattori potrebbero essere utilizzati per creare un peso alla nascita "corretto", in modo tale da aumentare la possibilità di identificare un bambino con una crescita fetale anormale. L'applicazione di questo metodo, in particolare nei bambini con

DEFINIZIONE DI NATO PICCOLO PER L'ETÀ GESTAZIONALE (SGA)

- Neonato con peso e/o altezza al di sotto del 10° centile rispetto al valore di riferimento atteso
- Neonato con peso e/o altezza al di sotto del 3° centile rispetto al valore di riferimento atteso
- Neonato con peso e/o altezza < 2 DS rispetto al valore di riferimento atteso.

Tabella 1

modesto ritardo di crescita intrauterino (tra il 3° e il 10° centile), individuerrebbe un gruppo a rischio che sfugge dalla definizione puramente antropometrica.

ACCRESIMENTO E SVILUPPO

La crescita

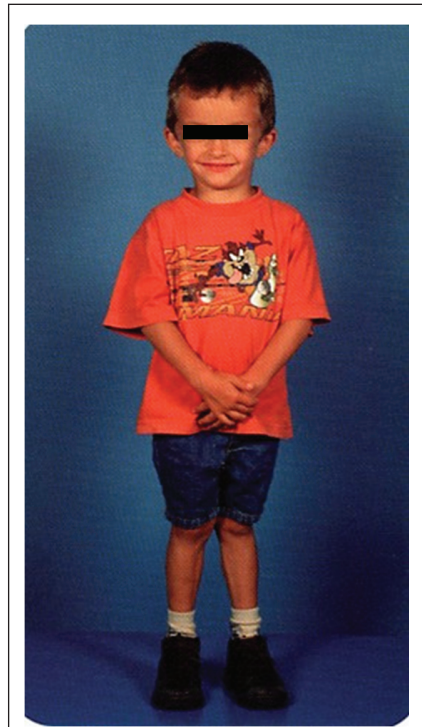
La ripresa della crescita post natale è un processo fisiologico che si verifica nell' 85-90% dei bambini nati piccoli per l'età gestazionale durante i primi 4 anni di vita, anche se nella maggior parte dei casi, si verifica nel primo anno di vita ed è completata intorno ai 2 anni di età (Figura 3). I bambini che non hanno la ripresa della crescita (catch-up growth) rimangono bassi durante l'infanzia e l'età adulta, raggiungendo un'altezza finale di circa 1 DS sotto la media. La prematurità costituisce un caso particolare. Infatti, il prematuro nato SGA può impiegare 4 anni o più per rientrare in un range di crescita normale. I nati estremamente prematuri e con un grave ritardo di crescita, specialmente se di lunghezza inferiore per l'età gestazionale, meno probabilmente raggiungeranno una statura finale entro il range di normalità, mentre quelli con genitori alti più facilmente raggiungeranno un'altezza da adulto normale. I nati pretermine di peso adeguato per l'età gestazionale possono sperimentare una riduzione della velocità di crescita nelle prime settimane

di vita; quelli che falliscono la ripresa della crescita nella prima infanzia possono essere considerati per il trattamento di promozione dell'accrescimento con GH. Si raccomanda di misurare nei nati SGA peso, altezza e circonferenza cranica ogni 3 mesi nel primo anno di vita, poi ogni 6 mesi. I bambini che non hanno una significativa ripresa della crescita nei primi 6 mesi di vita o che rimangono bassi a 2 anni devono essere valutati per altre condizioni che possono determinare l'arresto della crescita.

Composizione corporea

I soggetti nati piccoli per l'età gestazionale hanno una scarsa massa magra e possono presentare un aumento dell'adiposità addominale (Figura 4).

Molti studi hanno chiaramente dimostrato che i bambini nati piccoli per l'età gestazionale, che hanno un recupero della crescita in altezza (catch-up growth), hanno un'aumentata incidenza di obesità in età adulta. Nella pratica clinica la valutazione della composizione corporea viene effettuata mediante il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI). Questo parametro ha però un valore limitato in quanto il BMI è solo una stima indiretta dell'adiposità totale; inoltre, non distingue il grasso sottocutaneo da quello viscerale. Dati derivati da due revisioni della letteratura hanno evidenziato che l'allattamento materno può proteggere dal rischio di sviluppare obesità a lungo termine.



Bambino di 5 anni e 2 mesi; altezza 95,3 cm (-4,2DS); peso 11,9 kg; peso alla nascita 2,160 kg (2,59DS).

Si evidenzia l'aspetto tipico del bambino SGA, caratterizzato da volto triangolare, con testa grande e fronte alta e scarsa massa corporea, molto evidente a livello di gambe e braccia.

Cortesia della Dr.ssa Hokken-Koelega

Figura 4. Bambino nato piccolo per l'età gestazionale.

Pertanto, anche se nessuno studio specifico è stato fatto su una popolazione di bambini SGA, in virtù di questi dati si può affermare che un'alimentazione molto calorica può non essere adeguata per questo gruppo di bambini.

Conseguenze neurologiche e intellettive

Molti studi osservazionali hanno evidenziato l'esistenza di un'associazione tra la condizione di SGA e lo sviluppo cognitivo. Gli SGA che non effettuano la ripresa della crescita sono quelli in cui la prognosi è peggiore. In particolare modo, la condizione di SGA è associata a una scarsa attività cognitiva nella matematica e nella comprensione della lettura e a un'aumentata incidenza di deficit di attenzione e ipe-

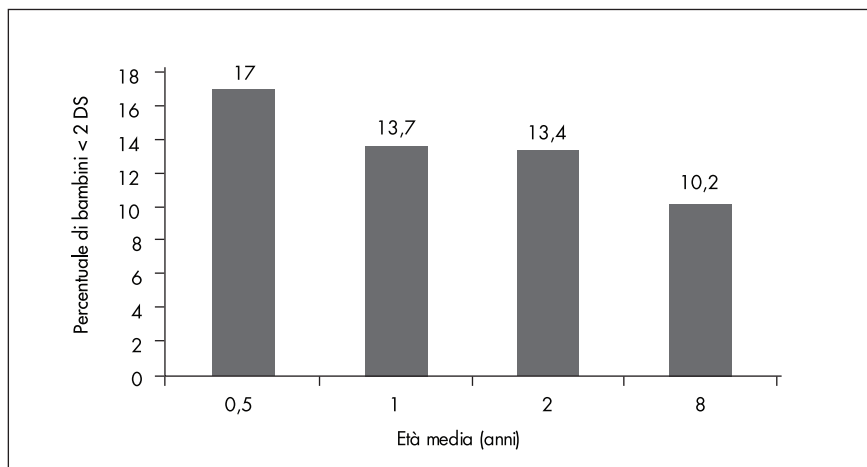


Figura 3. Crescita post-natale in bambini nati piccoli per l'età gestazionale (da Karlberg J, et al. *Pediatr Res* 1995;38:733-9, modificata).

rattività. Questi dati dimostrano che sono necessari una precoce valutazione dello sviluppo neurologico e un intervento nei bambini a rischio.

L'allattamento esclusivo al seno materno potrebbe prevenire alcuni deficit intellettivi. Il trattamento con GH induce un aumento della circonferenza cranica, in particolare nei bambini che alla nascita presentavano una ridotta circonferenza cranica per l'età gestazionale. Inoltre, alcuni Autori hanno evidenziato che il GH può migliorare il quoziente intellettivo dei bambini SGA, ma sono necessari ulteriori studi per confermare questa ipotesi. In realtà, la valutazione a lungo termine dei nati SGA non ha evidenziato differenze significative per quanto riguarda il lavoro, lo stato coniugale o le soddisfazioni della vita; tuttavia questi soggetti occupano meno spesso, rispetto alla popolazione generale, incarichi professionali o manageriali e hanno un reddito più basso.

CONSEGUENZE ENDOCRINE

□ *“Programmazione” endocrina intrauterina.* Esistono evidenze sperimentali di una “programmazione” intrauterina delle funzioni metaboliche ed endocrine. Inducendo il ritardo intrauterino mediante l'insufficienza placentare, la malnutrizione, lo stress, si assiste a un'alterazione delle funzioni di diverse ghiandole endocrine e assi ormonali della prole adulta in numerose specie animali. Tuttavia, esistono pochi dati che confermino l'esistenza di questa “programmazione” nella specie umana. Poiché la malnutrizione intrauterina è il determinante principale delle anomalie endocrine e metaboliche a lungo termine, i bambini SGA con alterata crescita dovuta alla malnutrizione fetale sono quelli a maggior rischio di complicanze post-natali. Una valutazione attenta mediante l'ecografia fetale e l'accurata determinazione dei parametri antropometrici alla nascita costituiscono accorgimenti essenziali per identificare i bambini SGA con IUGR che probabilmente richiedono un follow-up antropometrico, metabolico ed endocrinologico più ravvicinato.

□ *Asse GH-IGF.* L'asse GH-IGF è stato ampiamente studiato nei bambini SGA. Anche se il deficit di GH è una condizione rara in questa popolazione, sono state evidenziate alterazioni nella secrezione diurna del GH di limitata utilità diagnostica e prognostica. Nei bambini SGA i livelli di IGF-I e IGFBP-3 sono inferiori di circa 1 DS rispetto alla media. Pertanto, lo scarso accrescimento potrebbe essere dovuto a una ridotta produzione di IGF-I oppure a una ridotta sensibilità al GH. Dato che lo stato dell'asse GH-IGF-I alla nascita o nella prima infanzia non è predittivo della crescita successiva, il dosaggio di questi ormoni non è indicato di routine. La valutazione dell'asse potrebbe essere necessaria se la velocità di crescita è persistentemente ridotta e se sono presenti segni di ipopituitarismo o deficit di GH. Anomalie genetiche di polimorfismi dell'asse GH-IGF sono state associate con il basso peso alla nascita e con ridotta crescita post-natale, comunque l'utilità dell'analisi genetica è limitata. Studi ulteriori sono necessari per identificare altri geni candidati, come insulina e IGF-II.

□ *Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).* Studi su modelli animali hanno evidenziato che la malnutrizione materna e la terapia con corticosteroidi durante la gravidanza si associano a basso peso alla nascita e iperattività dell'asse e, in età adulta, a ipertensione e intolleranza glucidica. Studi condotti sull'uomo hanno evidenziato che gli effetti della somministrazione in gravidanza di corticosteroidi non sono permanenti; pertanto la valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene non è raccomandata negli SGA.

□ *Pubertà e adrenarca.* Nella maggior parte dei bambini nati SGA l'epoca di comparsa della pubertà è normale, mentre nelle bambine SGA la pubertà e il menarca si verificano circa 5-10 mesi dopo rispetto alla media. La sequenza di eventi che si verificano durante la pubertà sono simili a quelli della popolazione generale, anche se l'altezza finale è spesso sotto la media. Ciò sarebbe dovuto sia alla ridotta crescita prepuberale che a un modesto scatto di crescita puberale. La condizione di SGA è stata associata a elevati livelli di

FSH e a una minore dimensione degli organi genitali durante l'adolescenza. Queste alterazioni possono persistere durante l'età riproduttiva.

Nei bambini SGA di bassa statura la pubertà si verifica più precocemente rispetto ai bambini AGA bassi. Nei bambini SGA trattati con GH l'inizio della pubertà sembra essere anticipato, mentre la durata è normale o leggermente inferiore; la risposta al trattamento continua durante la pubertà, e la dose non sembra influenzare né la durata della pubertà né lo scatto di crescita puberale (spurt). D'altra parte, la variabilità del tempo di inizio e/o della progressione delle fasi puberali negli SGA è influenzata da diversi fattori, quali il gruppo etnico, la nutrizione e altre condizioni. La comparsa di adrenarca prematuro è più frequente nelle ragazze SGA che presentano una rapida ripresa del peso nella prima infanzia. Inoltre, le ragazze SGA possono presentare pubertà e menarca precocemente rispetto alle ragazze AGA con adrenarca prematuro. Negli SGA che non hanno effettuato la ripresa della crescita, l'epoca di comparsa dell'adrenarca non differisce da quello della popolazione generale. L'età ossea è scarsamente predittiva dello sviluppo puberale e dell'altezza finale nei bambini SGA; pertanto la sua valutazione non è raccomandata nel follow-up di routine. Nei ragazzi SGA esiste un'incidenza più elevata rispetto alla popolazione generale di ipospadia e criptorchidismo.

□ *Funzione ovarica.* Non esistono dati significativi che evidenzino disfunzione ovarica, riduzione della fertilità o menopausa precoce nelle ragazze o giovani donne SGA. Tuttavia, alcune adolescenti nate SGA possono presentare un minor numero di cicli ovulatori, aumentata secrezione di androgeni surrenalici e ovarici, eccesso di adiposità addominale e iperinsulinemia. La valutazione delle giovani donne SGA con segni di iperandrogenismo è uguale a quella della popolazione generale.

□ *Metabolismo tiroideo e osseo.* Gli ormoni tiroidei hanno una funzione essenziale sulla crescita fetale e importanti effetti metabolici dopo la nascita. Non ci sono al momento evidenze significative di un'alterazione dell'asse ti-

roideo nei nati SGA; gli studi che hanno evidenziato un aumento del TSH sono stati condotti su una popolazione di nati pretermine.

I nati SGA hanno una riduzione della mineralizzazione e della densità ossea, ma questa associazione si riduce se associata all'altezza finale; pertanto il basso peso alla nascita non è predittivo di una maggiore incidenza di fratture in età adulta.

CONSEGUENZE METABOLICHE

□ **Definizione e valutazione.** La sindrome metabolica, o sindrome dell'insulino-resistenza, è definita come un gruppo di disordini metabolici caratterizzati da insulino-resistenza/ipersulinemia, anormalità del metabolismo glucidico, dislipidemia, ipertensione e obesità. Come per gli adulti, non esiste consenso riguardo alla definizione di sindrome metabolica nel bambino.

Anche se la metodica di elezione per la valutazione dell'insulino-resistenza è il clamp iperinsulinemico-euglicemico, nella pratica clinica il monitoraggio dei fattori di rischio metabolici viene effettuato mediante la valutazione della misurazione della pressione arteriosa, il BMI, la glicemia basale e l'assetto lipidico. Il dosaggio dell'insulinemia basale non è raccomandato nella pratica clinica per l'assenza di accettati criteri diagnostici.

□ **Stato metabolico in bambini, adolescenti e giovani adulti nati SGA.** I bambini nati SGA possono presentare precocemente insulino-resistenza; nei bambini prepuberi l'insulino-resistenza è più frequente in quelli che hanno effettuato una rapida ripresa dell'accrescimento (*catch-up growth*) e hanno un BMI ≥ 17 kg/m². Studi condotti su adolescenti e giovani adulti hanno evidenziato che la captazione glucidica insulino-mediata è inferiore rispetto a individui nati di peso adeguato e che gli SGA che hanno un elevato BMI durante l'infanzia hanno un rischio maggiore di sviluppare alterazioni del metabolismo glucidico in età adulta. Giovani adulti nati SGA hanno un'alta incidenza di fattori di rischio metabolico (2,3%) rispetto ai nati AGA (0,4%). Tuttavia,

non esiste evidenza (nel senso di studi longitudinali controllati) di una maggior incidenza di diabete tipo 2, intolleranza glucidica, o dislipidemia nei bambini SGA rispetto alla popolazione generale.

Gli SGA hanno una pressione, per lo più sistolica, lievemente aumentata, ma ciò non incrementa il rischio di ipertensione nell'infanzia e nell'adolescenza.

Diversi studi di coorte hanno identificato i fattori di rischio metabolici, sia per i bambini che per gli adulti, ma non ci sono dati che riguardano specificamente la popolazione SGA.

Vi è accordo nell'affermare che alcuni fattori di rischio di disordini metabolici associati alla condizione di SGA possono essere amplificati da altri fattori di rischio, quali la ripresa della crescita ponderale, la storia familiare, il gruppo etnico. Infatti, anche se la maggior parte degli studi effettuati dimostra l'esistenza di un'associazione tra basso peso e insulino-resistenza, l'espressione e l'età d'inizio di questa condizione dipendono dal grado di predisposizione genetica e dalla presenza di altri fattori di rischio. Pertanto l'alterato sviluppo fetale dovrebbe essere considerato come un fattore contribuyente. Una valutazione sistematica di tutti i parametri metabolici non è giustificata in tutti i bambini nati SGA.

La gestione più corretta consiste in un intervento sullo stile di vita, basato sulla prevenzione dell'obesità, la promozione dell'attività fisica e l'abolizione del fumo.

□ **Gestione endocrina: accrescimento e pubertà.** È raccomandata una valutazione precoce dei bambini di bassa statura nati SGA. È importante considerare che gli SGA di bassa statura fanno parte di un gruppo eterogeneo a varia eziologia e il trattamento può essere preceduto da difficoltà nell'effettuare una diagnosi. Devono essere indagati i bambini al di sopra dei due anni di età con un'altezza inferiore a 2 DS. L'uso del GH nel trattamento della bassa statura nei bambini nati SGA è stato studiato negli ultimi 40 anni. Le linee guida ufficiali sono state emanate nel 2001 dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) nel 2003 (*Tabella II*).

La risposta al GH nei primi 2-3 anni di trattamento dipende da diversi fattori, quali l'età e l'altezza all'inizio del trattamento, l'altezza media dei genitori e la dose di ormone utilizzata. In media, dopo 3 anni di trattamento, si verifica una ripresa della crescita di 1,2- 2 DS con dosi da 35 a 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$. La crescita nella fase di mantenimento del trattamento sembra essere meno dose-dipendente.

Sono eligibili per il trattamento con GH i bambini SGA che tra i 2 e i 4 anni non hanno avuto ripresa della crescita (*catch-up growth*) e abbiano un'altezza inferiore alle 2,5 DS. Per quanto riguarda i bambini nati SGA, di età superiore ai 4 anni, che non abbiano presentato ripresa della crescita, alcuni Autori hanno proposto di iniziare il trattamento se l'altezza è inferiore a 2

TRATTAMENTO CON GH NEI BAMBINI NATI SGA

	Indicazioni approvate dalla FDA (2001)	Indicazioni approvate dall'EMA (2003)
Età d'inizio	2 anni	4 anni
Altezza all'inizio del trattamento	non determinata	2.5 DS
Velocità di crescita prima del trattamento	non determinata	< 0 DS per l'età
Altezza prevista sulla base del target zone	non determinata	SDS dell'altezza inferiore a più di 1 DS rispetto all' SDS dell'altezza media dei genitori
Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	70	35

Tabella II

DS, altri se l'altezza è inferiore a 2,5 DS. La maggior parte degli Autori è a favore di iniziare il trattamento se l'altezza è inferiore a 2 DS.

Per quanto riguarda la dose del GH, la dose iniziale del trattamento va da 35 a 70 µg/kg/die, con utilizzo del dosaggio più elevato nei casi di ritardo di crescita marcato.

La maggior parte dei bambini SGA trattati presenta una normale epoca di comparsa della pubertà. Al momento non esistono convincenti evidenze che l'associazione di analoghi del GnRH favorisca risultati migliori.

In caso di mancata risposta al trattamento con GH sono indicate una rivalutazione, che includa la possibilità di complicanze, della dose utilizzata e la decisione di interrompere il trattamento. In caso di buona risposta al trattamento, la sua interruzione dopo 2-3 anni determina un arresto della crescita; pertanto non è raccomandata. L'interruzione del trattamento con GH è raccomandata durante l'adolescenza, quando la percentuale di crescita è inferiore ai 2 cm/anno.

La valutazione dei livelli di IGF-I prima di iniziare il trattamento può essere utile nel predire la risposta al GH; nei bambini in trattamento il dosaggio dell'IGF-I può essere utile per ottimizzare la dose.

L'incidenza degli effetti collaterali nei bambini SGA è simile a quella di altre condizioni trattate con il GH. Tuttavia, non esistono ancora dati certi che chiariscano se la terapia con GH nei bambini SGA è associata a benefici a lungo termine oppure se i rischi metabolici in età adulta possono essere aumentati dal trattamento.

CONSEGUENZE IN ETÀ ADULTA

Esistono numerose evidenze che suggeriscono un'associazione tra basso peso alla nascita e disordini metabolici nella vita adulta. Tuttavia, l'impatto di questa condizione sulla salute pubblica è incerto.

□ *Conseguenze cardiovascolari e metaboliche.* La maggior parte dei dati che evidenziano una correlazione tra basso peso alla nascita e complicanze me-

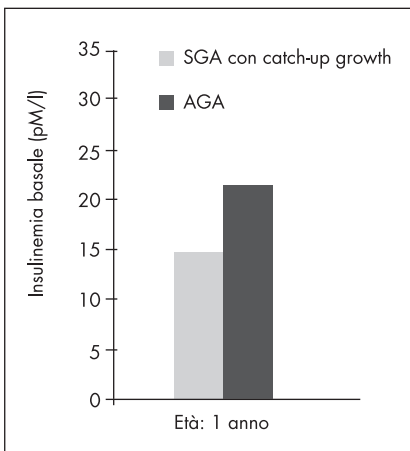


Figura 5. Sensibilità insulinica e ripresa della crescita (catch-up growth) in bambini nati piccoli per l'età gestazionale (da: Soto N, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3645-50, modificata).

taboliche in età adulta derivano da studi osservazionali; pertanto esistono fattori confondenti. Ad esempio, il basso livello socio-economico si associa sia al basso peso alla nascita che a un'aumentata incidenza di fattori di rischio metabolici in età adulta (obesità, ipertensione, fumo). Molti studi hanno dimostrato che il bambino di basso peso alla nascita, ma che successivamente diviene obeso, presenta un elevato rischio di sviluppare insulino-resistenza e patologie cardiovascolari. In particolare, è stato dimostrato che i bambini SGA che hanno una ripresa della crescita in altezza e un elevato BMI hanno più frequentemente insulino-resistenza rispetto ai bambini nati adeguati per l'età gestazionale (Figura 5). Alcuni studi hanno inoltre evidenziato un'associazione inversa tra il peso alla nascita e la pressione arteriosa. Si è visto, infatti, che vi è un aumento di 0,5 mmHg della pressione sistolica per ogni chilogrammo di peso alla nascita.

Per quanto riguarda la patologia coronarica, ogni chilogrammo di peso alla nascita in più si associa a una riduzione del 10-20% di rischio. Tuttavia, esistono fattori confondenti, quali il fumo materno e la familiarità per ipertensione. Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che ogni chilogrammo di peso alla nascita in più si associa a un 20% in meno di ri-

MESSAGGI CHIAVE

- I neonati con basso peso per l'età gestazionale (SGA) hanno un alto rischio di ipostaturalità, bassa tolleranza al glucosio, obesità, patologia cardio-vascolare.
- I bambini SGA con insufficienza placentare (IUGR) richiedono un follow-up antropometrico, metabolico ed endocrinologico più ravvicinato.
- Un adeguato follow-up di questa popolazione a rischio potrebbe consentire di ridurre o posticipare l'insorgenza di complicanze metaboliche e cardiovascolari in età adulta.
- Il pediatra si trova nella situazione ideale per effettuare un programma di prevenzione dei fattori di rischio agendo sullo stile di vita.
- Il trattamento con GH è riservato a bambini che tra i 2 e i 4 anni non hanno avuto la ripresa della crescita e hanno un'altezza inferiore alle 2,5 DS. Per gli altri è indicato il trattamento se l'altezza è inferiore a 2 DS.
- La dose iniziale del trattamento con GH va da 35 a 70 µg/kg/die, con utilizzo del dosaggio più elevato nei casi di ritardo di crescita grave.

schio di patologia coronarica e infarto. Sia il basso peso che l'elevato peso alla nascita sono associati a un aumentato rischio di diabete tipo 2 e intolleranza glucidica. L'intervento durante l'infanzia è particolarmente importante, in quanto in questo periodo della vita il bambino è particolarmente recettivo all'acquisizione di uno stile di vita che condurrà anche nell'età adulta. Il coinvolgimento della famiglia è essenziale, in quanto ha una forte influenza sulle abitudini del bambino. Pertanto l'azione del pediatra, in considerazione del suo ruolo, è fondamentale nell'educazione dei genitori e del bambino a un corretto stile di vita.

□ *Cancro.* Non è stata dimostrata l'associazione tra basso peso alla nascita e aumentato rischio di patologia tumorale, ad eccezione del tumore testicolare e del carcinoma renale di basso grado. Al contrario, esistono dati attendibili che dimostrano un'associazione tra elevato peso alla nascita e au-

mentato rischio di cancro, in particolare per il tumore del seno.

□ **Effetti intergenerazionali.** Donne nate piccole per l'età gestazionale hanno un aumentato rischio di partorire nati SGA, oltre al rischio di preclampsia e diabete gestazionale.

CONCLUSIONI

La diagnosi di SGA si basa su un'accurata valutazione antropometrica alla nascita, che include la valutazione di peso, altezza e circonferenza cranica. È necessaria un'accurata sorveglianza clinica degli SGA che non hanno ripresa della crescita. Questo approccio potrebbe includere anche gli AGA pretermine con precoce riduzione della crescita post-natale. Un intervento con GH può essere considerato per gli SGA con grave ritardo di crescita. È essenziale un controllo a lungo termine per quelli che effettuano terapia.

Complicanze endocrine e metaboliche sono state evidenziate in bambini e adolescenti nati SGA, ma non ci sono evidenze che giustifichino una valutazione di routine in tutti i bambini SGA. Sono necessari pertanto ulteriori studi per identificare i fattori di rischio collegati alla crescita fetale e post-natale che determinano insulino-resistenza.

L'associazione tra basso peso e patologia coronarica o infarto nei bambini SGA è stata evidenziata, ma ci sono pochi dati per raccomandare di routine la sorveglianza di tutti gli SGA nella pratica clinica.

Indirizzo per corrispondenza:

Francesco Chiarelli
e-mail: chiarelli@unich.it

Bibliografia di riferimento

- Albertsson-Wikland K, Boguzewski M, Karlberg J. Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998;49(Suppl 2):10-3.
- Chernauek SD. Treatment of short child

born small for gestational age. *Horm Res* 2005;64(Suppl 2):63-6.

- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus Statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):804-10.

- Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):153-9.

- Geremia C, Cianfarani S. Laboratory test and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clin Chim Acta* 2006; 364:113-23.

- Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of the short child born small for gestational age. *Pediatrics* 2001;111:1253-61.

- Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. *Obes Rev* 2006;6:143-54.

- Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to large glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med* 2004;20:339-48.

MeB

INFANTIA2000 Studio



E SEI AL CENTRO DEL SISTEMA

Il pediatra che sceglie **INFANTIA2000** non si avvale soltanto di un software ma di una suite di prodotti e servizi tecnologici che rispondono pienamente alle molteplici esigenze professionali del pediatra moderno.

FIMESAN

FIMESAN S.p.A. • e-health projects & consulting
HEADQUARTERS • MOLFETTA BA IT
SERVICES CENTRE • MELFI PZ IT

LEADER IN ITALIA CON CIRCA 8.000 STUDI MEDICI INFORMATIZZATI

COGLI L'ATTIMO!

CONDIZIONI UNICHE E VANTAGGIOSE

PER ENTRARE
NEL NETWORK FIMESAN
(anche se sei già informatizzato)

RICERCA
MOBILITÀ
FORMAZIONE
INTEGRAZIONE
COMUNICAZIONE
GOVERNO CLINICO



Desidera ricevere maggiori informazioni o richiedere il **CD Demo di INFANTIA2000**?
Le farebbe piacere la visita di un nostro incaricato presso il suo studio?
Ritagli, compili ed invii il coupon per fax al nr. **02.335.17.99.77**

cognome e nome

indirizzo

cap

città

tel

e-mail

Il trattamento dei dati personali avverrà nel pieno rispetto di quanto stabilito dal D. Lgs. 196/2003

Richiedo il CD Demo

Sono interessato alla visita di un vostro incaricato previo appuntamento

Può anche effettuare la richiesta:

contattando il customercare al

Numero Verde
800.011.781

via e-mail all'indirizzo: customercare@fimesan.it

comunicando il seguente codice

COD.PROMO MB052007

Per gli approfondimenti consulti il sito su www.fimesan.it/pediatria