

I nuovi standard antropometrici del progetto INTERGROWTH-21st

Enrico Bertino, Paola Di Nicola, Alessandra Coscia

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Università - AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

In 2006, WHO produced international growth standards for infants and children from birth up to age 5 years on the basis of recommendations from a WHO expert committee. Using the same methods and conceptual approach, INTERGROWTH-21st Project developed international standards for fetuses and newborn infants. INTERGROWTH-21st is a multi-ethnic population-based project that assessed fetal growth and newborn size in eight geographically defined urban populations distributed worldwide. These groups were selected using strict individual eligibility criteria in order to obtain a population at low risk of impaired fetal growth. Fetal ultrasound measurements and neonatal anthropometric measures were obtained by trained anthropometric teams using the same methods and the same equipment at all sites. Quality control measures and standardization strategy were employed in all the study sites (adapted from the WHO Child Growth Study protocol). In the eight study sites 4607 women were considered eligible for calculation of the international standards of fetal growth according to gestational age. In addition, for the calculation of the 3rd, 10th, 50th, 90th, and 97th centile values at birth between 33 and 43 weeks of gestational age, separately for males and females, 20486 pregnant women with single fetuses were considered eligible. These fetal and neonatal standards at birth complement the WHO growth standard during the so-called "first 1000 days of life"; they can be useful both for clinical practice and epidemiologic studies.

Nel 2006 l'OMS ha prodotto gli standard auxologici internazionali per i bambini di 0-5 anni. Usando gli stessi metodi e lo stesso approccio concettuale, il progetto INTERGROWTH-21st ha sviluppato, completando il quadro, gli standard antropometrici internazionali fetali e neonatali. Il progetto INTERGROWTH-21st è uno studio multietnico, di popolazione, che ha valutato la crescita fetale e le dimensioni antropometriche neonatali in 8 popolazioni geograficamente definite. La selezione dei soggetti è avvenuta tramite criteri di inclusione restrittivi con esclusione di tutti i casi esposti a fattori di rischio ritenuti in grado di influenzare la crescita fetale. Le misurazioni ecografiche fetali e quelle antropometriche neonatali sono state effettuate con tecniche standardizzate accurate, sottoponendo i misuratori e gli strumenti di misura a periodici controlli di qualità. Negli 8 centri sono state selezionate complessivamente 4607 donne seguite durante la gravidanza. I centili costruiti al termine del progetto rappresentano gli standard internazionali per la crescita fetale. La costruzione degli standard antropometrici internazionali alla nascita si è basata su 20.486 neonati singoli di età gestazionale compresa tra 33 e 43 settimane. Gli standard fetali e neonatali completano le carte OMS utilizzate per la valutazione dell'accrescimento durante i cosiddetti "primi 1000 giorni di vita" e possono essere utili sia per studi epidemiologici sia nella pratica clinica.

Introduzione

Il modo più semplice e diffuso per valutare lo stato di salute in età pediatrica è quello della valutazione della crescita, utilizzando come strumento appropriati standard di riferimento. Le carte antropometriche sono considerate lo strumento di elezione anche per la classificazione auxologica dei feti e dei neonati e mantengono un ruolo di rilievo nella pratica clinica e nella ricerca. Nei passati decenni sono state proposte numerose carte fetali e neonatali che tuttavia presentano grande eterogeneità nelle modalità di costruzione e nella qualità metodologica¹⁻³. In particolare resta aperto il dibattito se utilizzare differenti carte nazionali o un unico standard internazionale.

Nel 1994 il Comitato di Esperti dell'OMS ha raccomandato l'utilizzo di standard internazionali per la valutazione della crescita. In base a queste raccomandazioni l'OMS ha prodotto uno standard di crescita dalla nascita a 5 anni di età pubblicato nel 2006⁴, che costituisce oggi uno strumento condiviso da utilizzare universalmente⁵. Fino a ora mancavano standard internazionali sulla crescita fetale e sulle dimensioni dei neonati. Per questo motivo l'Università di Oxford ha promosso il progetto multicentrico e multietnico INTERGROWTH-21st, realizzato da aprile 2009 a marzo 2014 e finalizzato alla costruzione di uno standard antropometrico internazionale fetale e neonatale. Gli standard fetali e neonatali sono stati pubblicati in due separati articoli su *Lancet* nel mese di settembre 2014.

Metodi e risultati dei due studi

Il progetto INTERGROWTH-21st è uno studio multicentrico e multietnico realizzato tra aprile 2009 e marzo 2014 in 8 centri di diversi Paesi del mondo (Italia-Torino, Inghilterra-Oxford, Brasile-Pelotas, Stati Uniti-Seattle, India-Nagpur, Cina-Beijing, Oman-Muscat, Kenia-Nairobi).

Secondo un approccio analogo a quello

Recensione degli articoli: Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:869-79; Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:857-68.

che ha prodotto i precedenti standard realizzati dall'OMS⁴, la selezione delle popolazioni, sia per lo studio fetale che per quello neonatale, è stata eseguita secondo criteri di inclusione restrittivi finalizzati a ottenere "una popolazione sana di riferimento" esente il più possibile da fattori di rischio ritenuti in grado di influenzare la crescita fetale (tabella 1)⁶.

Per costruire gli standard longitudinali di crescita fetale sono state selezionate complessivamente, nelle 8 aree geografiche, 4607 donne gravide con feti singoli, arruolate a meno di 14 settimane di gestazione e seguite regolarmente con controlli ecografici periodici.

Gli standard trasversali antropometrici neonatali sono stati invece costruiti utilizzando una popolazione totale di 20.486 nati singoli sani di età gestazionale compresa tra 33 e 43 settimane. Le misurazioni ecografiche fetali e quelle antropometriche neonatali sono state effettuate con protocolli, tecniche e strumenti standardizzati. Gli strumenti di misurazione e i misuratori sono stati sottoposti a periodici controlli di qualità. Poiché in tutti i Paesi partecipanti sono stati selezionati i centri a cui afferiva oltre l'80% delle gravidanze dell'area geografica, lo studio è stato definito *population-based*. In tutti i centri sono state implementate strategie uniformi di assistenza in gravidanza e nel periodo neonatale. Gli aspetti metodologici e concettuali del progetto sono stati descritti in un numero monografico del *BJOG* nell'anno 2013⁶.

Nei due studi vengono presentati il 3°, 10°, 50°, 90° e 97° centile delle principali variabili antropometriche fetali e neonatali utilizzate abitualmente nella pratica clinica.

Valutazione metodologica

Una prima considerazione va fatta sulle definizioni utilizzate nei due studi. Mentre le carte ecografiche sono correttamente definite "standard di crescita fetale", nell'articolo sugli standard neonatali viene giustamente utilizzato il termine "standard antropometrici neonatali" invece di "carte di crescita intrauterina", impiegato spesso in passato. Queste carte infatti, basate necessariamente su valutazioni di tipo trasversale, non possono essere utilizzate per descrivere o studiare la crescita intrauterina dei feti, la quale può essere solo ricavata da indagini ecografiche longitudinali, come

avvenuto nel primo degli studi recensiti. Il dibattito sulla costruzione e sull'utilizzo delle carte da utilizzare per la valutazione auxologica di feti e neonati, così come dei soggetti in età pediatrica, è tutt'ora aperto. In particolare è discusso se questi debbano essere, secondo la terminologia inglese, un *reference* o uno standard. Quando non vengono impiegati criteri di esclusione restrittivi sui fattori di rischio per la crescita, la carta costituisce un *reference* che descrive "come la crescita realmente e mediamente è" in una determinata popolazione. La maggioranza delle carte antropometriche fetali e neonatali attualmente disponibili sono *reference* costruiti, tra l'altro, con grande eterogeneità metodologica.

Queste caratteristiche rendono impossibile stabilire se le differenze tra le carte siano dovute a reali differenze tra le popolazioni o piuttosto a differenze nella metodologia di costruzione delle carte stesse o nella prevalenza di fattori di rischio nelle diverse popolazioni. Per questi motivi è impossibile costruire un *reference* internazionale^{3,7}. Attualmente esiste in Italia un *reference* antropometrico neonatale di buona qualità metodologica utilizzato nella pratica clinica e nella ricerca⁸. Viceversa, un approccio che utilizzi criteri restrittivi, con esclusione di tutti i casi esposti a fattori di rischio (di salute, nutrizionali, socioeconomici, ambientali) ritenuti in grado di influenzare la crescita fetale, costituisce la base per ottenere uno standard che descrive "come la crescita dovrebbe essere". In tal caso, eventuali differenze tra le carte potrebbero essere espressione di reali differenze tra le popolazioni e, nel caso in cui queste siano trascurabili, è possibile utilizzare le carte come standard internazionale. Questo tipo di approccio, impegnativo dal punto di vista delle risorse umane e finanziarie impiegate, è quello seguito nel progetto INTERGROWTH-21st.

È da osservare come le carte antropometriche presentate nei due studi si accordino bene con gli standard postnatali 0-5 anni OMS. Per esempio il peso, la lunghezza e la circonferenza cranica medi dei nati a termine sono 3,3 chilogrammi (DS 0,5), 49,3 centimetri (DS 1,8) e 33,9 centimetri (DS 1,3), mentre quelli dello studio OMS sono, rispettivamente, 3,3 chilogrammi (DS 0,5), 49,5 centimetri (DS 1,9) e 34,2 centimetri (DS 1,3)⁴. Da osservare come a un anno di età la coorte dello studio INTERGROWTH-21st, di cui è in corso il

follow-up e i cui risultati non sono stati ancora pubblicati, presenti dei valori medi di lunghezza pari al 49° e 52° centile e di circonferenza cranica pari al 49° e 50° centile degli standard OMS rispettivamente per maschi e femmine, evidenziando una concordanza quasi perfetta tra le due diverse carte. È possibile quindi disporre oggi, per la prima volta, di uno standard di crescita internazionale unico per i feti, per i neonati tra 33 e 43 settimane di EG e per i bambini fino a 5 anni di età.

Per verificare la reale possibilità di applicare queste curve come standard a livello mondiale il gruppo di ricerca ha confrontato la variazione delle dimensioni antropometriche nelle 8 popolazioni. I risultati, pubblicati nel mese di luglio 2014, hanno mostrato differenze trascurabili⁹. Per esempio, solo un valore tra l'1,9% e il 3,5% della variabilità totale nella lunghezza cefalo-caudale, nella circonferenza cranica fetale e nella lunghezza dei neonati può essere attribuito a differenze tra i diversi centri. Questa variabilità, molto simile a quella del 3% descritta dall'OMS per la lunghezza dei bambini¹⁰, è inferiore a quella osservata fra soggetti dello stesso centro. Tali osservazioni sono compatibili con recenti studi secondo i quali due individui presi a caso da due popolazioni diverse, quali quelle nordafricane ed europee, possono avere più similitudini genetiche di due individui della stessa popolazione. Ciò suggerisce che le differenze antropometriche tra le varie popolazioni possono essere dovute maggiormente a fattori ambientali, allo stato di salute e di nutrizione piuttosto che alle differenze genetiche¹¹.

Da rilevare che la percentuale di nati pretermine nello studio INTERGROWTH-21st è stata globalmente del 5,5%. Attualmente la percentuale di nati pretermine in Europa varia dal 5 al 10%¹². Questa bassa percentuale di nascite pretermine è verosimilmente conseguente alle caratteristiche della *target population* sulla quale sono costruiti gli standard, esente da fattori di rischio. Da osservare inoltre che nello studio INTERGROWTH-21st la grande maggioranza dei nati pretermine (84%) è rappresentata da neonati fra le 34 e le 37 settimane di età gestazionale (*late preterm*) e quindi a rischio più basso di gravi complicanze dopo la nascita rispetto ai nati di età gestazionale inferiore.

Questo valore, nella popolazione generale, è invece intorno al 75%, con una

tabella 1

Caratteristiche delle donne al momento dell'arruolamento (<14 settimane di gestazione)*

Età compresa tra 18 e 34 anni compiuti
BMI tra 18,5 e 30
Altezza \geq 153 centimetri
Gravidanza singola
Data dell'ultima mestruazione nota, con cicli mestruali regolari (28 ± 4 giorni), senza uso di contraccettivi ormonali o allattamento al seno nei 2 mesi prima della gravidanza
Concepimento naturale
Anamnesi patologica negativa, non necessità di terapia farmacologica a lungo termine (compreso il trattamento per infertilità o di medicinali da banco, ma con esclusione di assunzione routinaria di ferro, folati, calcio, iodio o integratori multivitaminici)
Nessuna evidenza di problematiche socio-economiche in grado di ostacolare la crescita del feto, valutate secondo le definizioni locali di rischio sociale
Non fumatrici e non facenti uso di droghe come la cannabis nei 3 mesi prima e durante la gravidanza
Non assunzione di alcol (definito come >5 unità - 50 ml di alcol puro - a settimana) durante la gravidanza
Non più di un aborto spontaneo nell'anamnesi delle due gravidanze precedenti consecutive
Nessun bambino pretermine nato (<37 + 0 settimane di gestazione) o con peso alla nascita <2500 g o >4500 g in precedenti gravidanze
Assenza di pregresse mortalità perinatale o neonatale, malformazioni congenite, e nessuna evidenza durante la gravidanza di malattie congenite o anomalie del feto
Nella precedente gravidanza assenza di pre-eclampsia/eclampsia, di sindrome HELLP o di condizioni morbose associate alla gravidanza
Assenza clinicamente significativa di anticorpi atipici da alloimmunizzazione verso i globuli rossi
Esame urine negativo
Pressione sistolica <140 mm Hg e pressione diastolica <90 mm Hg
Assenza di segni o di trattamento per anemia nel corso della gravidanza (monitoraggio dei livelli di emoglobina durante tutta la gravidanza)
Assenza di malattie sessualmente trasmesse, tra cui la sifilide e la tricomoniasi clinica
Professione senza rischio di esposizione a sostanze chimiche o tossiche; esclusione di donne praticanti un'attività molto faticosa valutate secondo standard locali o praticanti sport impegnativi e di contatto, come le immersioni subacquee o attività simili

*Adattata da voce bibliografica 6.

percentuale più alta, rispetto ai soggetti dello studio INTERGROWTH-21st, di neonati molto pretermine e di conseguenza più problematici.

I principali pregi del progetto INTERGROWTH-21st sono i seguenti:

- si tratta del primo studio prospettico multicentrico disegnato *ad hoc* per indagare l'accrescimento intrauterino;

- le tecniche e gli strumenti di misura del feto e del neonato, precisi e accurati, sono stati standardizzati, sottoponendo i misuratori a periodici controlli di qualità intra e inter-personali;
- si tratta di uno studio *population-based* e non *hospital-based*, a differenza di molti altri studi eseguiti finora sia in campo ostetrico che neonatale;
- l'approccio restrittivo nella selezione

della popolazione ha consentito di costruire il primo standard antropometrico internazionale multi-etnico per la valutazione auxologica di feti e neonati;

- il modello statistico (polinomi frazionali) utilizzato per tracciare le carte è appropriato.

I principali limiti dello studio sono invece i seguenti:

- sebbene le differenze etniche tra le dimensioni dei neonati in condizioni ottimali di salute, socio-economiche e ambientali siano molto ridotte, non scompaiono completamente. Questa osservazione era già stata evidenziata nello studio OMS dove la differenza nella lunghezza alla nascita tra neonati norvegesi e indiani era di 1,4 centimetri¹⁰. Pertanto, l'utilizzo di un unico standard internazionale può essere la scelta giusta o sbagliata a seconda che queste differenze siano considerate o no trascurabili^{3,7};
- gli standard antropometrici neonatali sono disponibili solo a partire dalle 33 settimane di età gestazionale. Risulta infatti molto difficile, se non impossibile, reperire soggetti esenti da fattori di rischio nelle età gestazionali più basse;
- i valori soglia per la definizione dei soggetti SGA andranno probabilmente ridefiniti. Infatti, essendo il valore del 10° centile di uno standard più alto rispetto al 10° centile dei *reference*, con l'utilizzo come *cut-off* del primo avremo un numero più elevato di soggetti definiti SGA. Inoltre, non è ancora disponibile, per le variabili antropometriche neonatali, uno strumento che renda possibile la loro espressione in termini di *standard deviation score* (SDS). La possibilità di disporre degli SDS, che esprimono in termini di deviazione standard (DS) la distanza della variabile antropometrica in esame rispetto alla media per l'età gestazionale, permette una precisa quantificazione della crescita utile in campo clinico e nella ricerca.

Conclusioni

Mancava fino a ora a livello internazionale uno standard di riferimento per la crescita fetale e neonatale, utile in particolare per integrare l'utilizzo delle carte OMS nella valutazione della crescita durante i cosiddetti "primi 1000

giorni di vita”, cioè dal concepimento fino a due anni di età, considerati oggi un periodo critico non solo per lo sviluppo neuro-cognitivo ma anche per lo stato di salute globale in adolescenza e in età adulta, in particolare per quanto riguarda il rischio di obesità, ipertensione, diabete. Gli standard antropometrici internazionali prodotti dal progetto INTERGROWTH-21st colmano questa mancanza e potranno essere utili sia per ricerche epidemiologiche che nella pratica clinica. In particolare, dal punto di vista epidemiologico, potranno essere uno strumento uniforme utile per un confronto tra le varie popolazioni e per la valutazione nel tempo dell'efficacia degli interventi finalizzati a migliorare lo stato di salute, la nutrizione e le condizioni socio-economiche e ambientali nel periodo perinatale. Nella pratica clinica potranno essere utili nei vari Paesi del mondo per l'identificazione dei soggetti con deficit del peso rispetto alla lunghezza (*wasting*), ma soprattutto di quelli con deficit in lunghezza rispetto all'età gestazionale (*stunting*). La diagnosi precoce di *stunting*, infatti, è oggi considerata utile per l'identificazione dei soggetti a rischio, il cui monitoraggio potrà essere proseguito dopo la nascita utilizzando gli standard dell'OMS.

Corrispondenza

enrico.bertino@unito.it

1. Ioannou C1, Talbot K, Ohuma E, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts

box riassuntivo

- Le differenze di crescita di feti e di neonati appartenenti a diversi gruppi etnici si riducono notevolmente in condizioni ottimali socio-ambientali, di salute e di nutrizione. Ciò rende possibile la costruzione di uno standard internazionale per la crescita fetale e neonatale.
- I nuovi standard fetali e neonatali dello studio INTERGROWTH-21st si raccordano bene tra loro e con gli standard post-natali 0-5 anni precedentemente pubblicati dall'OMS, rendendo disponibile un unico standard internazionale di riferimento.
- L'utilizzo dei nuovi standard internazionali potrà affiancarsi ai vari *reference* nazionali, quali per l'Italia le carte INeS, attualmente disponibili e impiegati nella pratica clinica.

of fetal size. BJOG 2012;119:1425-39.

2. Bertino E, Giuliani F, Occhi L, et al. Benchmarking neonatal anthropometric charts published in the last decade. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F233.

3. Bertino E, Milani S, Fabris C, et al. Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F7-F10.

4. de Onis M, Garza C, Onyango AW, et al; le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. [WHO growth standards for infants and young children]. Arch Pediatr 2009; 16:47-53.

5. de Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. Public Health Nutr 2012;15:1603-10.

6. Villar J, Altman DG, Purwar M, et al., for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. BJOG. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23678873> 2013;120 Suppl 2:9-26.

7. Milani S, Buckler JM, Kelnar CJ, et al. The use of local reference growth charts for clinical use or a universal standard: a bal-

anced appraisal. J Endocrinol Invest 2012; 35:224-6.

8. Bertino E, Spada E, Occhi L, et al. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian neonatal study compared with other European studies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:353-61.

9. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the fetal growth longitudinal study and newborn cross-sectional study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:781-92.

10. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. Acta Paediatr Suppl 2006;450:56-65.

11. Witherspoon DJ, Wooding S, Rogers AR, et al. Genetic similarities within and between human populations. Genetics 2007; 176:351-9.

12. EURO-PERISTAT project. European Perinatal Health Report - Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. May 2013.