

## Confronto tra due metodi per la costruzione delle curve del peso alla nascita per i neonati laziali. Anni 2000-2003

## Comparison of two methods for constructing birth weight charts in an Italian region. Years 2000-2003

Arianna Polo, Patrizio Pezzotti, Angela Spinelli, Domenico Di Lallo

Laziosanità, Agenzia di sanità pubblica della Regione Lazio, Roma

Corrispondenza: Arianna Polo, AO Tutela della salute della donna e del bambino, Laziosanità, Agenzia di sanità pubblica della Regione Lazio, via di Santa Costanza 53, 00198, Roma; tel. 0683060350, fax 0683060463; e-mail: polo@asplazio.it

### Cosa si sapeva già

■ Le curve dei percentili del peso alla nascita per età gestazionale costituiscono uno strumento clinico importante per valutare lo stato di salute del neonato e il suo grado di crescita intrauterina. L'interesse clinico viene indirizzato ai valori di riferimento per una diagnosi di ritardo di crescita intrauterina e di postmaturità o macrosomia del neonato.

### Cosa si aggiunge di nuovo

■ Sono stati stimati i percentili di peso alla nascita con due tecniche statistiche riprese dalla letteratura italiana. Le due tecniche partono da basi statistiche differenti, ma sostanzialmente hanno portato a risultati simili. Il confronto del 10° percentile con i due studi italiani, a distanza di anni, sembra suggerire che ci sia stata una diminuzione delle morti fetali e della natimortalità nelle classi di età gestazionale e peso alla nascita più basse.

### Riassunto

**Obiettivo:** applicare alla popolazione dei nati vivi singoli del Lazio per gli anni 2000-2003 due diversi approcci statistici per la stima di curve di peso alla nascita per età gestazionale, e ottenere così stime più aggiornate.

**Disegno e setting:** sono stati analizzati i dati relativi al 2000-2003 forniti dal Sistema informativo ospedaliero del Lazio, che, per tutti i parti, raccoglie informazioni clinico-epidemiologiche attraverso la scheda RAD (Rapporto accettazione dimissione), del neonato, che contiene i dati del Certificato di assistenza al parto. Per costruire queste curve sono state applicate e adattate due tecniche statistiche utilizzate in due precedenti studi italiani. Nel primo caso è stato applicato il metodo della decomposizione di due distribuzioni normali a componenti omoschedastiche per l'asimmetria o bimodalità nella distribuzione del peso alla nascita. I percentili ottenuti relativi alla stima della componente con peso maggiore sono stati poi utilizzati in un modello polinomiale di terzo grado in funzione dell'età gestazionale, per stimare i valori finali «smussati». Il secondo metodo, non parametrico, assume che, a una fissata età gestazionale, la posizione dei percentili possa essere ottenuta come funzione polinomiale di posizioni gaussiane. Questo approccio deriva dall'assunzione che la «normalità» della distribuzione a ogni settimana di gestazione non sempre è verificata. Inizialmente sono stati calcolati, per entrambi i sessi, i percentili grezzi per ogni età gestazionale, stimandoli attraverso una serie di regressioni quantili ristrette a finestre di tre settimane; successivamente queste stime sono state uti-

lizzate in un modello polinomiale con variabile dipendente il logaritmo del peso alla nascita e con variabili esplicative l'età gestazionale fino al terzo grado, gli z-score corrispondenti ai vari percentili (fino al secondo grado), il sesso e l'interazione fra sesso, età gestazionale e z-score.

**Risultati:** sono stati analizzati 157.335 nati vivi singoli, da madri residenti nel Lazio con cittadinanza italiana. La distribuzione grezza dei percentili dei pesi alla nascita per settimana di gestazione presenta forti irregolarità soprattutto per i percentili più estremi, per la bassa numerosità di nati vivi pretermine. I due metodi hanno prodotto risultati simili, tuttavia, il primo era meno influenzato dai valori estremi osservati e potenzialmente anomali, il secondo, invece, stima percentili oltre la 41<sup>a</sup> settimana inferiori a quelli delle settimane precedenti. Da un confronto con le curve dei due studi italiani pubblicati precedentemente, si osserva che i percentili stimati in questo studio per i nati altamente pretermine risultano essere quasi sempre inferiori.

**Conclusioni:** questo studio ha permesso di ottenere stime più aggiornate delle curve di peso alla nascita per età gestazionale e i due metodi utilizzati hanno sostanzialmente prodotto stime simili. Il confronto con il 10° percentile dei nati vivi altamente pretermine relativi agli anni Novanta può implicare una diminuzione della nati-mortalità tra bambini non solo pretermine ma anche di basso peso. Questi risultati potrebbero essere considerati per la definizione di nuovi standard dei pesi alla nascita in Italia.

(*Epidemiol Prev* 2007; 31(5): 261-269)

**Parole chiave:** peso alla nascita, percentili, età gestazionale, pretermine, curve di crescita

## Abstract

**Objective:** to apply two different statistical methods to the live births of Lazio region in the years 2000-2003 and calculate updated estimate of the curves of percentiles of birth weight for gestational age.

**Design and setting:** the data analysed, including clinical-epidemiological and obstetric-neonatal information, have been extracted from birth certificates for the Italian region of Lazio for the period 2000-2003. Two methods of analysis, previously used in two Italian studies, have been applied. In the first method the observed distribution for each gestational week has been decomposed as a mixture of two normal distributions with homoscedastic components. The percentiles obtained, relative to the estimate of the component with the greater weight, have been then used in a third degree polynomial regression with gestational age as covariate, to estimate the final smoothed values. The second method assumes that, for a fixed gestational age, the position of the percentiles can be obtained as a polynomial function of Normal scores. Initially, for both sexes, the percentiles for every gestational age have been estimated using quantile regressions restricted to windows of three weeks. These have been subsequently smoothed by a polynomial model using the logarithm of the birth weight as the dependent variable and gestational age (up to the third degree), the z-score corresponding to

the percentiles observed in the three week windows (up to the second degree), sex and the interaction between sex, gestational age and z-score as independent variables.

**Results:** data relating to 157,335 single live births to Italian women resident in the Lazio region have been analysed. The raw curves of the birth weight percentiles for the preterm babies are very irregular for the more extreme percentiles because of the very low number of deliveries of live pre-term babies. The two methods have produced similar results. However, the first method was less influenced by extreme and potentially anomalous values. The second method tended to estimate percentiles beyond 41<sup>st</sup> week of gestation inferior to those of the previous weeks. A comparison has been made with the curves obtained in the two previous Italian studies and the new estimated percentiles tend to be inferior for the very preterm live births.

**Conclusions:** this study has produced new curves of birth weight for gestational age. The analysis has been based on two different techniques, which have produced substantially similar results. For the tenth percentile, our estimates are lower than those obtained in previous studies suggesting a reduction in the late foetal mortality of babies who are not only pre-term but also of low weight. These results could be used in order to define new standards for birth weights in Italy. (*Epidemiol Prev* 2007; 31(5): 261-269)

Keywords: birth weight, percentiles, gestational age, preterm, growth chart

## Introduzione

Le curve del peso alla nascita per età gestazionale costituiscono, per il clinico, un supporto importante per valutare lo stato di salute del neonato e il suo grado di crescita intrauterina. Negli anni più recenti, con la diffusione della valutazione ecografica dello sviluppo fetale, queste curve hanno avuto una maggiore diffusione.<sup>1</sup> L'interesse clinico viene particolarmente indirizzato ai valori estremi della distribuzione, quelli al di sotto del 10° percentile e al di sopra del 90° percentile, che rappresentano, rispettivamente, i valori soglia di riferimento per la definizione di *small for gestational age* (SGA) e *large for gestational age* (LGA).<sup>2</sup>

Queste curve solitamente non sono basate sui dati «grezzi», ma sono derivate da modelli statistici più complessi in quanto i dati grezzi spesso sono poco numerosi per le età gestazionali estreme e sono caratterizzati da potenziali errori di misclassificazione relativi alla misurazione dell'età gestazionale.<sup>1</sup> In letteratura sono stati considerati diversi approcci statistici per la costruzione di queste curve del peso alla nascita per età gestazionale.<sup>1-20</sup> Alcuni autori<sup>3</sup> hanno ipotizzato una distribuzione normale del peso per ogni età gestazionale e per quelle pretermine hanno proposto di individuare la moda corrispondente al peso più basso; sulla base di questo valore hanno calcolato il 10° e 25° percentile e per simmetria il 90° e 75° percentile. Altri autori<sup>4</sup> hanno invece stabilito un range di pesi plausibili per ogni età gestazionale pretermine, estrapolando da questo una distribuzione «corretta». Altri<sup>5-7</sup> han-

no invece utilizzato tecniche non parametriche per la difficoltà di ipotizzare l'assunzione di normalità che, a causa di asimmetria o bimodalità, per le settimane pretermine viene a mancare. Altri<sup>1,8</sup> hanno descritto le distribuzioni del peso osservato come una mistura di distribuzioni normali, assumendo che ci sia una combinazione di due sottopopolazioni (i veri e falsi pretermine) e ottenendo con un modello di probabilità due distribuzioni distinte. In altri lavori, infine, le curve stimate sono state costruite attraverso varie tecniche di *smoothing* parametriche.<sup>9-11</sup>

Tuttavia, qualsiasi sia il metodo statistico utilizzato, lo scopo è quello di costruire delle curve che siano corrette dalla misclassificazione di neonati incorrettamente considerati pretermine<sup>1</sup> e di eliminare valori implausibili del peso alla nascita per le varie età gestazionali. In due lavori italiani<sup>1,5</sup> sono state pubblicate curve con due differenti approcci statistici.<sup>1,5</sup> Il primo<sup>1</sup> si riferisce a una popolazione di nati di circa 20 anni fa nel Lazio; nel secondo, invece, le curve sono derivate da una popolazione di nati arruolati in diversi ospedali italiani di due aree del Nord Italia. In quelle del Lazio è stata utilizzata la tecnica della decomposizione di due distribuzioni normali a componenti omoscedastiche, in quelle della Società Italiana di Neonatologia (SIN) è stato applicato un metodo non parametrico derivato da quello descritto da Healy<sup>21</sup> e seguito da un modello polinomiale.

Scopi dello studio sono:

- applicare alla popolazione dei neonati del Lazio del 2000-

2003 le metodologie impiegate nei due studi italiani;

■ confrontare le curve ottenute dai due metodi con quelle dei due studi italiani e di altre pubblicate nella letteratura internazionale;

■ ottenere curve di riferimento aggiornate per la popolazione laziale.

## Materiali e metodi

### La popolazione in studio

I dati utilizzati sono ricavati dal Sistema informativo Ospedaliero (SIO) del Lazio che, attraverso una specifica scheda di dimissione per il neonato (RAD-neonato), raccoglie per tutte le nascite avvenute nella regione tutte le informazioni relative al

certificato di assistenza al parto (CedAP) nonché altre di interesse ostetrico neonatale.

Nell'analisi sono state considerate le seguenti variabili: l'età gestazionale al parto, la vitalità (nato vivo, nato morto), il sesso e il peso alla nascita del neonato (in grammi), la nazione di nascita della madre, il comune di residenza della madre e il tipo di parto (singolo o plurimo).<sup>22</sup>

Nel periodo considerato, 2000-2003, i nati vivi nel Lazio risultavano 198.495. Sono stati esclusi dall'analisi i nati vivi con sesso o età gestazionale o peso alla nascita sconosciuti (50), i nati da madri nate all'estero (31.793), i nati da madri residenti fuori Lazio (7.486) e i nati da parto plurimo (4.987). Sono stati infine esclusi tutti i casi per i quali era stata riportata un'età gestazionale superiore alle 44 settimane (149). I casi inclusi nell'analisi fanno quindi riferimento a 157.335 nati vivi singoli di età gestazionale compresa fra 21 e 43 settimane.

### Controllo di qualità dei dati

Il SIO effettua un controllo automatico per identificare valori fuori dal range di plausibilità o incompatibili con altre informazioni. In parti-

	n.	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
<b>età gestazionale maschi</b>										
21	4	410	410	410	420	535	645	650	650	650
22	6	430	430	430	460	500	500	610	610	610
23	11	390	390	400	430	540	700	860	890	890
24	25	460	490	500	650	700	750	860	990	1.030
25	23	600	700	710	750	770	900	970	980	1.180
26	28	530	600	700	750	865	995	1.140	1.180	1.440
27	51	610	770	800	890	1.000	1.200	1.355	1.410	1.450
28	54	450	475	590	900	1.193	1.350	1.700	2.000	2.160
29	72	560	580	850	1.075	1.315	1.515	1.700	2.000	2.000
30	95	880	940	1.000	1.275	1.500	1.670	1.900	1.980	2.030
31	128	1.000	1.080	1.130	1.350	1.615	1.900	2.110	2.270	2.490
32	180	1.100	1.155	1.295	1.555	1.810	2.055	2.225	2.300	2.450
33	284	1.240	1.350	1.510	1.838	2.120	2.400	2.680	3.160	3.380
34	480	1.400	1.535	1.735	2.055	2.360	2.615	2.930	3.180	3.300
35	977	1.700	1.830	2.000	2.330	2.620	2.900	3.200	3.400	3.550
36	2.180	2.030	2.143	2.320	2.590	2.870	3.125	3.440	3.640	3.750
37	6.167	2.280	2.390	2.550	2.800	3.070	3.340	3.600	3.790	3.900
38	15.897	2.510	2.620	2.750	2.990	3.240	3.500	3.750	3.920	4.030
39	20.392	2.640	2.740	2.882	3.100	3.350	3.630	3.900	4.060	4.160
40	19.878	2.760	2.850	3.000	3.210	3.480	3.750	4.000	4.180	4.300
41	11.581	2.840	2.940	3.070	3.300	3.570	3.850	4.110	4.290	4.400
42	2.097	2.850	2.950	3.100	3.320	3.600	3.880	4.150	4.300	4.390
43	203	2.720	2.800	3.000	3.280	3.610	3.870	4.130	4.290	4.370
<b>età gestazionale femmine</b>										
21	1	325	325	325	325	325	325	325	325	325
22	4	370	370	370	410	455	495	530	530	530
23	8	420	420	420	470	565	615	800	800	800
24	18	480	480	500	550	650	730	800	820	820
25	24	400	480	480	623	700	820	850	950	1.120
26	23	500	510	580	650	780	880	1.000	1.020	1.050
27	45	455	500	540	750	970	1.100	1.270	1.290	1.310
28	61	470	500	580	820	1.040	1.250	1.387	1.500	1.750
29	54	520	610	790	975	1.150	1.340	1.400	1.500	1.550
30	80	860	895	945	1.090	1.345	1.645	1.852.5	2.065	2.080
31	123	970	1.000	1.140	1.350	1.550	1.800	2.070	2.560	2.730
32	151	1.100	1.160	1.240	1.410	1.700	1.950	2.195	2.550	2.700
33	247	1.180	1.260	1.390	1.650	1.950	2.200	2.480	2.810	2.900
34	397	1.480	1.570	1.700	1.940	2.210	2.500	2.870	3.250	3.470
35	833	1.620	1.800	1.970	2.220	2.460	2.800	3.100	3.320	3.450
36	1.923	1.860	2.000	2.170	2.440	2.720	3.000	3.280	3.470	3.570
37	5.401	2.190	2.300	2.440	2.670	2.940	3.200	3.440	3.600	3.710
38	14.882	2.400	2.500	2.650	2.855	3.100	3.350	3.600	3.750	3.860
39	19.125	2.540	2.630	2.750	2.980	3.215	3.480	3.730	3.900	4.000
40	19.490	2.630	2.730	2.860	3.080	3.330	3.590	3.840	4.000	4.100
41	11.364	2.700	2.800	2.940	3.150	3.400	3.680	3.940	4.100	4.200
42	2.076	2.700	2.810	2.940	3.170	3.440	3.730	4.000	4.190	4.320
43	192	2.550	2.780	2.930	3.195	3.405	3.705	3.950	4.150	4.215

Tabella 1. Percentili grezzi del peso alla nascita per età gestazionale, maschi e femmine. Lazio 2000-2003.

Table 1. Raw percentiles of birth weight by gestational age, males and females. Lazio 2000-2003.

colare, viene confrontata l'età gestazionale riportata sulla scheda CedAP con quella che si può ricalcolare dalla data dell'ultima mestruazione. In caso di differenza superiore alle due settimane, il record viene rinviato nuovamente alla struttura per eventuali correzioni; nell'analisi statistica si è deciso di utilizzare come variabile di interesse l'età gestazionale ecografica poiché ritenuta più accurata rispetto a quella dipendente da fattori anamnestici della donna.

E' stato poi effettuato un controllo interno di qualità dei dati prima dell'analisi definitiva, vengono identificati i valori anomali di peso alla nascita per ciascuna settimana di gestazione attraverso la costruzione di un box-plot sul peso alla nascita e sull'età gestazionale; in particolare, per tutti i nati vivi sono stati rivisti ed eventualmente modificati i casi con peso inferiore a 500 grammi e superiore a 5000 grammi. Sono stati poi effettuati controlli per identificare valori anomali basati sulla combinazione del peso alla nascita e delle e di settimane di gestazione

La plausibilità dell'informazione è stata verificata dal confronto con la diagnosi ICD-9-CM. Se questa è in evidente contraddizione con il peso riportato, quest'ultimo viene corretto, ritenendo più accurata l'informazione della diagnosi (per esempio: età gestazionale di 28 settimane, peso di 2.150 grammi e diagnosi ICD9-CM 765.14 «disturbi relativi ad

altri neonati pretermine di peso 1.000-1.249 grammi»; il peso viene corretto a 1.150 grammi). Queste correzioni hanno riguardato meno dello 0,5% dei valori.

**Analisi statistica**

Per la costruzione delle curve dei percentili del peso alla nascita sono state considerate le due tecniche utilizzate nei due studi italiani.<sup>1,5</sup>

Nel primo caso (metodo 1) è stato utilizzato il metodo della mistura di due distribuzioni normali a componenti omoschedastiche (cioè stessa varianza per le componenti della mistura),<sup>23,24</sup> in quanto la distribuzione dei pesi alla nascita per settimana di gestazione (soprattutto per quelle inferiori a 36 settimane), ha spesso una forma bimodale o fortemente asimmetrica; questo accade poiché l'età gestazionale riferita, soprattutto per quelle più basse, può essere sottostimata fino a 4 settimane da quella reale.<sup>8</sup> I percentili ottenuti con la decomposizione, che potevano ancora presentare un'irregolarità nell'andamento all'aumentare delle settimane di gestazione, sono stati poi smussati utilizzando un modello polinomiale di terzo grado del peso alla nascita in funzione dell'età gestazionale. Nel secondo caso (metodo 2) è stato utilizzato il metodo non parametrico di Healy<sup>21</sup> riproposto e in parte modificato dalla Società italiana di neonatologia (SIN)<sup>5</sup> e, con ulteriori mo-

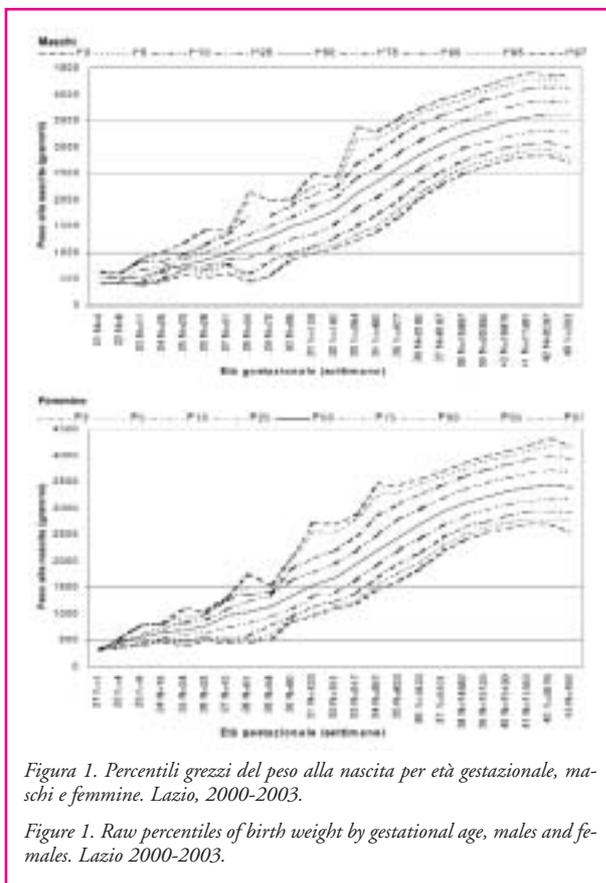


Figura 1. Percentili grezzi del peso alla nascita per età gestazionale, maschi e femmine. Lazio, 2000-2003.

Figure 1. Raw percentiles of birth weight by gestational age, males and females. Lazio 2000-2003.

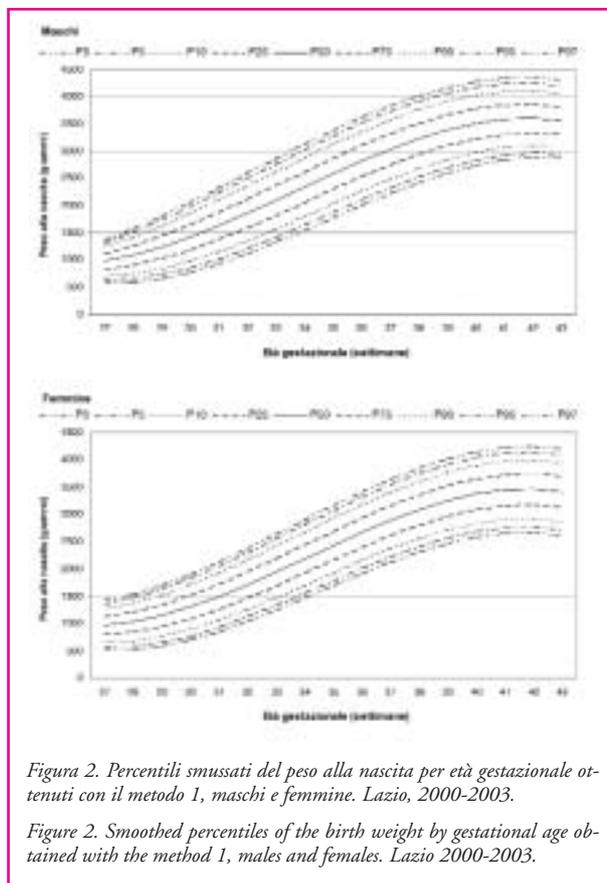


Figura 2. Percentili smussati del peso alla nascita per età gestazionale ottenuti con il metodo 1, maschi e femmine. Lazio, 2000-2003.

Figure 2. Smoothed percentiles of the birth weight by gestational age obtained with the method 1, males and females. Lazio 2000-2003.

difiche, anche da parte nostra (vedi appendice). In questo caso si assume che, a una fissata età gestazionale, la posizione dei percentili possa essere ottenuta come funzione polinomiale di posizioni gaussiane. Dettagli sui due metodi sono riportati in appendice.

Entrambi i metodi hanno mostrato problemi computazionali per i pesi di nati entro le 27 settimane (357 casi di cui 189 maschi e 168 femmine) dovuti alla limitata numerosità intra-settimanale (inferiore a 30); tali casi sono stati quindi esclusi dall'analisi. Nella sezione risultati, tuttavia, vengono mostrati i percentili grezzi del peso alla nascita per tutte le età gestazionali (21-43).

### Risultati

La tabella 1 e la figura 1 mostrano, separatamente per maschi e femmine, i percentili grezzi per settimana di gestazione dei 157.335 nati vivi singoli. Per i pesi mediani (50° percentile) si nota un aumento continuo ma non costante per tutte le settimane di gestazione, eccetto dalla 21<sup>a</sup> alla 22<sup>a</sup> settimana (diminuzione di 35 grammi per i maschi) e dalla 42<sup>a</sup> alla 43<sup>a</sup> (diminuzione di 35 grammi per le femmine). Dalla 36<sup>a</sup> settimana tutte le linee dei percentili mostrano un andamento parallelo ed equidistante dalla linea mediana, indicando una simmetria nella distribuzione dei pesi. Per le settimane precedenti, le curve che mostrano mag-

giore irregolarità sono quelle più estreme e in particolare le curve corrispondenti al 3°, 5°, 95° e 97° percentile.

In figura 2 vengono presentate le curve stimate col metodo 1, che mostrano come da una settimana all'altra l'aumento di peso sia molto graduale, rispecchiando un andamento di crescita all'aumentare dell'età gestazionale; solo dalla 42<sup>a</sup> alla 43<sup>a</sup> settimana si osserva un lieve decremento nel peso per tutti i percentili sia per i maschi sia per le femmine.

Le curve stimate secondo il metodo 2 (figura 3) sono tra loro equidistanti e mostrano un andamento di crescita graduale all'aumentare dell'età gestazionale. Tuttavia, con il metodo 2, il decremento dei percentili stimati dalla 41<sup>a</sup> settimana in poi è ancora più marcato di quello ottenuto col metodo 1.

In figura 4 viene mostrato il confronto tra i percentili grezzi e quelli stimati da entrambi i metodi della distribuzione del peso alla nascita a 33 settimane per i maschi e a 31 per le femmine. Sono state scelte queste due settimane poiché sono quelle che mostrano variazioni più evidenti rispetto al peso mediano grezzo. Fino al 90° percentile, i valori dei due modelli sono tra loro simili e vicini ai percentili osservati. Dal 95° percentile in poi, le stime fornite dai due modelli sono sostanzialmente più basse rispetto ai dati grezzi. Si nota che il metodo 1, per i percentili più estremi, fornisce stime meno vicine al percentile grezzo rispetto al metodo 2.

Per il 10° percentile di peso è stata inoltre calcolata la concordanza tra i due metodi per ciascuna settimana, utilizzando la statistica Kappa. Il valore si mantiene sempre al di sopra di 0,75 per i maschi, mentre per le femmine scende nelle settimane 41-43 con valori pari rispettivamente a 0,74, 0,65 e 0,52 (dati non mostrati).

Al fine di effettuare un confronto fra i due metodi e le curve pubblicate nei due studi precedenti, sono stati scelti i risultati riferiti al 10° percentile che definisce un valore comunemente utilizzato per supportare una diagnosi clinica di ritardo di crescita intrauterina.<sup>2</sup> In tabella 2 sono mostrati i risultati riferiti alle settimane 27-29 e 41-43 ottenuti dai due studi precedenti e dai due metodi qui utilizzati. Dalla 31<sup>a</sup> alla 40<sup>a</sup> settimana le stime sono molto simili (dati non mostrati). Per le settimane inferiori a 30 i valori stimati dai due metodi sono complessivamente più bassi rispetto ai due studi precedenti, in particolare rispetto ai neonati laziali del 1985-1987.<sup>1</sup> Per le età gestazionali superiori a 40 settimane, invece, le stime sono complessivamente più alte (a eccezione delle stime del metodo 1 relative alle femmine a 42 e 43 settimane rispetto alle curve della SIN).

Rispetto alle curve della SIN la concordanza per settimana di gestazione è sempre molto elevata con valori superiori a 0,70 tranne che per le femmine a 30 (metodo 1) e a 41 settimane (metodo 2). Rispetto alle precedenti curve del Lazio, la concordanza è stata quasi sempre inferiore rispetto al confronto con le curve SIN, per le settimane di gestazione estreme ( $\leq 30$  e  $> 41$ ) e più elevata per le settimane di gestazione intermedie (dati non mostrati).

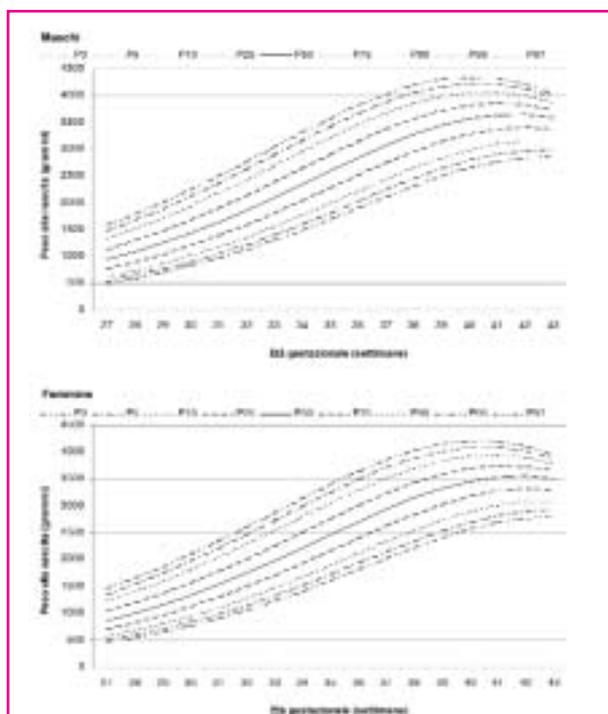


Figura 3. Percentili smussati del peso alla nascita per età gestazionale ottenuti con il metodo 2, maschi e femmine. Lazio, 2000-2003.

Figure 3. Smoothed percentiles of the birth weight by gestational age obtained with the method 2, males and females. Lazio 2000-2003.

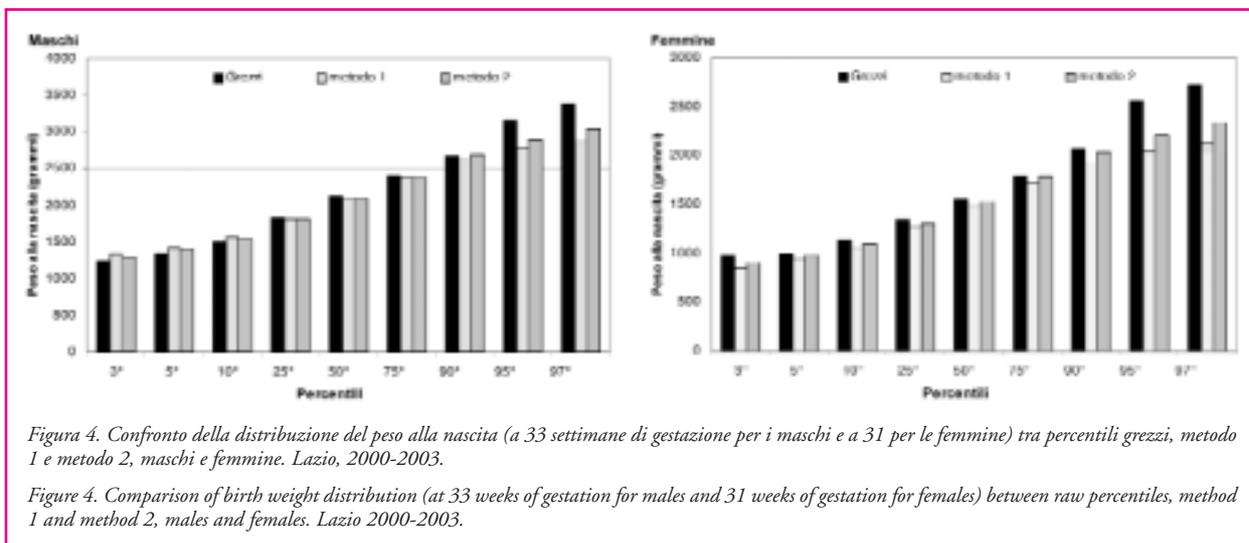


Figura 4. Confronto della distribuzione del peso alla nascita (a 33 settimane di gestazione per i maschi e a 31 per le femmine) tra percentili grezzi, metodo 1 e metodo 2, maschi e femmine. Lazio, 2000-2003.

Figure 4. Comparison of birth weight distribution (at 33 weeks of gestation for males and 31 weeks of gestation for females) between raw percentiles, method 1 and method 2, males and females. Lazio 2000-2003.

In tabella 3 i valori del 10° e 90° percentile per le età gestazionali 30 e 42, stimati dai due metodi, vengono confrontati con quelli dei due precedenti studi italiani<sup>1,5</sup> e con quelli di cinque studi internazionali.<sup>2,7,8,12,13</sup> Si nota che le stime proposte in questo studio presentano differenze importanti (per quanto riguarda il peso in grammi) soprattutto rispetto a quelle ottenute in altre nazioni:<sup>7,13</sup> a 30 settimane, per il metodo 1 abbiamo, per i maschi, un range di differenze che va da  $-853^7$  a  $+36^5$ , mentre per le femmine si hanno differenze compresi tra  $-992^7$  e  $-14^5$ . Per quanto riguarda il metodo 2, sempre a 30 settimane, per i maschi il range va da  $-768^7$  a  $+121^5$ , mentre per le femmine i valori sono compresi tra  $-898^7$  e  $+80^5$ . A 42 settimane di gestazione, invece, si ha, rispetto al metodo 1, per i maschi, un range di differenze che va da  $-116^8$  a  $+158^{13}$ , per le femmine le differenze sono tra  $-184^8$  e  $+80^{13}$ ; per il metodo 2 si hanno valori compresi tra  $-70^8$  e  $+204^{13}$  per i maschi e tra  $-32^8$  e  $+232^{13}$  per le femmine.

### Discussione e conclusioni

I dati raccolti routinariamente attraverso il CedAP<sup>22</sup> forniscono informazioni importanti per fini statistici e di sanità pubblica e costituiscono l'unica fonte informativa per i dati su tutti i neonati, sia sani sia con patologie.

Questo studio, utilizzando i CedAP negli anni 2000-2003 della regione Lazio, ha fornito stime più aggiornate delle curve di peso alla nascita per settimana di gestazione per i neonati del Lazio. Le stime sono state ottenute con due metodi statistici diversi, già utilizzati in due precedenti studi italiani.<sup>1,5</sup> Entrambi i metodi hanno fornito stime che hanno eliminato le irregolarità nell'andamento osservato nella distribuzione dei percentili grezzi. Questo è particolarmente evidente per i percentili estremi nei bambini nati pre-termine (neonati con età gestazionale inferiore a 36 settimane). Le due tecniche hanno stimato curve per entrambi i sessi i cui andamenti sono risultati essere molto simili, sia per i maschi

sia per le femmine. La differenza più marcata è quella che si è riscontrata nelle settimane di gestazione 41-43, in cui si è osservato un decremento dei percentili del peso alla nascita rispetto alla settimana 40, soprattutto per il metodo 2. Questo è verosimilmente dovuto alla maggiore sensibilità di questo metodo ai valori grezzi nelle settimane estreme.

Il confronto del 10° percentile con i due studi italiani precedenti<sup>1,5</sup> ha mostrato una buona concordanza tra curve realizzate con criteri simili. Tuttavia si è osservato che il 10° percentile del peso alla nascita per i nati altamente pretermine stimato da questo studio risulta essere sostanzialmente inferiore a quello riportato negli studi precedenti (soprattutto per i neonati laziali del 1985-1987). Dato che i metodi utilizzati hanno prodotto risultati simili, questo risultato sembra quindi suggerire che ci sia una diminuzione della natalità per i nati pretermine e delle morti fetali; questo, di conseguenza, potrebbe aver comportato un aumento dei neonati pretermine soprattutto tra quelli che hanno un basso peso alla nascita per quell'età gestazionale.

Il confronto con studi internazionali ha mostrato differenze non trascurabili dei percentili stimati, considerati importanti valori soglia per definire neonati SGA e LGA.<sup>2</sup> Queste differenze possono essere imputate alla qualità dei dati di partenza (che possono variare da paese a paese), ai criteri specifici di selezione utilizzati, alle caratteristiche demografiche, biologiche e sociali delle popolazioni esaminate e alle procedure statistiche utilizzate per costruire le curve pubblicate in letteratura.

A parte i criteri di selezione di carattere prettamente demografico, sono stati inclusi nell'analisi tutti i nati vivi indipendentemente dalle condizioni clinico-ostetriche del neonato e della mamma. Questo perché criteri di selezione troppo ristretti, che includono quindi solo un limitato sottinsieme del campione e che escludono tutte le condizioni ostetriche che possono modificare il peso alla nascita, hanno una

studi italiani	27 eg		28 eg		29 eg		41 eg		42 eg		43 eg	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
curve Lazio 1985-19871			913	855	971	878	3.001	2.900	3.006	2.885	2.943	2.791
curve SIN 1987-19925	702	629	787	709	907	823	3.044	2.896	3.115	2.961	3.144	2.984
Lazio 2000-2003 (metodo 1)	692	660	741	686	840	768	3.078	2.916	3.117	2.930	3.097	2.878
Lazio 2000-2003 (metodo 2)	633	584	743	688	870	809	3.105	3.014	3.163	3.082	3.162	3.092

Eg: età gestazionale

Tabella 2. Confronto del 10° percentile del peso alla nascita ottenuto dai due modelli rispetto ai due studi italiani, maschi e femmine.

Table 2. Comparison of 10° percentile of the birth weight obtained from the two methods with the two Italian studies, males and females.

limitata generalizzabilità, tendendo a produrre percentili con valori più elevati.

Un limite di questo studio è certamente l'utilizzo, per la costruzione delle curve, di variabili (settimana gestazionale e peso alla nascita) raccolte dai sistemi informativi routinari e non da studi *ad hoc*. Tuttavia, questi dati sono stati confrontati con quelli raccolti da uno studio longitudinale condotto da sei regioni italiane (tra cui il Lazio) in cui il peso alla nascita e la settimana di gestazione sono stati misurati con molta attenzione da clinici; tale studio ha riguardato i neonati a maggior rischio di errore per il peso e l'età gestazionale (22-31 settimane o quelli con età gestazionale  $\geq 32$ , ma con peso alla nascita  $\leq 1.500$  grammi). Il confronto ha mostrato una buona compatibilità tra i dati raccolti *ad hoc* e quelli raccolti di routine dal SIO.<sup>26</sup>

Entrambi i metodi utilizzati hanno mostrato limiti quando applicati a età gestazionali inferiori a 27 settimane, dovuti alla bassa numerosità dei nati. Inoltre, il polinomio di terzo grado è influenzato da valori anomali alle settimane più estreme, comportando inverosimili stime di percentili superiori (o inferiori) alle settimane di gestazione pretermine (post-termine). Infine, si deve sottolineare che queste curve spesso vengono impropriamente definite curve di crescita intrauterina<sup>5</sup> anche se in realtà non vengono costruite a partire da coorti di feti né da indagini trasversali effettuate in utero, ma con valori misurati al momento della nascita. Questo può comportare un indeterminabile bias legato alle nascite che vengono indotte a causa di problemi di salute sia del feto sia della madre e che come tali possono essere di pe-

so più basso rispetto a quelli di crescita intrauterina in condizioni non patologiche. Di conseguenza queste curve possono essere considerate solo delle stime per la crescita intrauterina di tutti i nati.

In conclusione, le curve del peso alla nascita per i nati vivi del Lazio negli anni 2000-2003, costruite con due tecniche che partono da assunti statistici differenti, sono risultate abbastanza simili tra loro, ma leggermente differenti da quelle calcolate a fine anni Ottanta, specie sotto le 30 settimane di gestazione. Sebbene con i limiti dell'uso di variabili raccolte con sistemi informativi routinari, le curve qui presentate possono rappresentare valori di riferimento aggiornati per la definizione di SGA e LGA dei neonati del Lazio e possono risultare un utile supporto a una valutazione clinica dello stato di salute del neonato alla nascita. L'applicazione di uno standard appropriato per una data popolazione può essere uno strumento valido per il clinico nella classificazione del neonato in base al suo accrescimento intrauterino; la scelta di questo standard va effettuata tenendo conto delle caratteristiche della popolazione su cui è stato costruito e delle finalità per le quali deve essere utilizzato. Questo studio mostra, quindi, che la costruzione di standard di riferimento di curve del peso alla nascita per età gestazionale è possibile attraverso l'utilizzo di sistemi informativi routinari regionali.

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti: si ringrazia per la preziosa collaborazione John Osborn e Isabella Verdinelli dell'Università degli studi La Sapienza di Roma e Paolo Papini di Laziosanità - Agenzia di sanità pubblica.

riferimenti	LGA (90° percentile) a 30 settimane		SGA (10° percentile) a 42 settimane	
	M	F	M	F
valori proposti con metodo 1	1.857	1.718	3.117	2.930
valori proposti con metodo 2	1.942	1.812	3.163	3.082
Di Lallo et al <sup>1</sup>	1.946	1.786	2.982	2.858
SIN <sup>5</sup>	1.821	1.732	3.115	2.961
Kramer et al <sup>8</sup>	1.837	1.783	3.233	3.114
Alexander et al <sup>7^</sup>	2.710	2.710	2.998	2.884
Williams et al <sup>2</sup>	2.159	2.113	3.086	2.936
Zhang and Bowes <sup>13*</sup>	2.320	2.250	2.959	2.850
Arbuckle et al <sup>12</sup>	1.870	1.800	3.200	3.070

LGA: Large for Gestational Age • SGA: Small for Gestational Age  
^valori sesso-specifici non riportati • \*Valori medi per primipare e multipare

Tabella 3. Confronto tra valori dei percentili di altri standard nazionali e internazionali rispetto a quelli proposti.

Table 3. Comparison between percentile values of other national and international standards compared to proposals.

## Appendice

### Metodo 1: mistura di due distribuzioni normali a componenti omoschedastiche

La distribuzione dei pesi alla nascita per settimana di gestazione di forma bimodale può essere espressa dalla formula:

$$f(y_j) = \pi_1 \phi(y_j; \mu_1, \sigma^2) + \pi_2 \phi(y_j; \mu_2, \sigma^2)$$

dove

$$\phi(y_j; \mu, \sigma^2) = (2\pi)^{-1/2} \sigma^{-1} \exp\left\{-\frac{1}{2} (y_j - \mu)^2 / \sigma^2\right\}$$

denota la densità univariata con media  $\mu$  e varianza  $\sigma^2$  (in questo caso la densità del peso alla nascita per la  $j$ -ma età gestazionale).

I parametri incogniti di questa formula (la media  $\mu_1$  della prima componente, la media  $\mu_2$  della seconda componente, la varianza  $s$  di entrambe le componenti e le proporzioni  $\pi_1$  e  $\pi_2$  che definiscono le probabilità di appartenere alle componenti) sono stati stimati mediante l'utilizzo dell'algoritmo E-M.<sup>24</sup> In particolare, per la stima dei parametri si è fatto uso di una procedura, basata sull'algoritmo E-M,<sup>24</sup> proposta da Stanislav Kolenikov<sup>25</sup> che è implementata come comando «denormix»<sup>25</sup> del software statistico STATA (versione 8.0), scaricabile gratuitamente da <http://econpapers.repec.org/software/bococode/s416605.htm>. I parametri sono stati stimati separatamente per ogni settimana di gestazione e sesso. I percentili di riferimento per la costruzione delle curve di peso alla nascita sono stati poi calcolati attraverso la formula seguente:

$$\mu \pm z_\alpha \sigma$$

dove  $\mu$  e  $\sigma$  sono rispettivamente la media e la varianza della componente della mistura associata alla proporzione più elevata e  $z$  è il valore della normale standardizzata associato al valore  $\alpha$  del percentile. I percentili ottenuti, che potevano ancora presentare un'irregolarità nell'andamento all'aumentare delle settimane di gestazione, sono stati poi smussati con un modello polinomiale di terzo grado del peso alla nascita in funzione dell'età gestazionale.

Questo metodo, tuttavia, ha mostrato problemi computazionali per i pesi alla nascita inferiori alle 27 settimane dovuti alla limitata numerosità intra-settimanale (inferiore a 30) e quindi esclusi dall'analisi. Sono state perciò escluse dall'analisi, dall'analisi mostrata nella sezione risultati, le stime delle curve del peso alla nascita solo sopra le 27 settimane.

### Metodo 2: utilizzato dalla Società italiana di neonatologia e riadattato

Questo metodo è derivato da un approccio non parametrico suggerito per costruire curve di percentili in funzio-

ne dell'età, per variabili per le quali non sempre è soddisfatta la condizione di normalità, come il peso.<sup>21</sup> È un metodo indipendente dalla forma della distribuzione della variabile oggetto d'analisi e assume che la posizione dei percentili a una fissata età possa essere ottenuta come una funzione polinomiale delle posizioni gaussiane. Si basa su due passi brevemente sintetizzati:

■ **passo 1:** le misure osservate vengono prima ordinate in ordine crescente di età. Sono poi selezionate le prime  $k$  misure, corrispondenti a una frazione del numero totale di osservazioni (5-10%) stabilita a priori. Viene fatta una regressione di queste  $k$  misure in funzione dell'età e vengono calcolati i residui. I percentili sono infine derivati dalla distribuzione ordinata dei residui (esempio: il 3° percentile della settimana 30 è calcolato sommando al valore predetto della settimana 30 il residuo che corrisponde al 3° percentile della distribuzione dei residui). Questa procedura è poi ripetuta utilizzando le misure da 2 a  $k+1$ , da 3 a  $k+2$ , ..., da  $i$  a  $k+i-1$  fino a che tutte le misure ordinate non sono state incluse;

■ **passo 2:** le stime ottenute al passo 1 potrebbero essere molto irregolari e dovrebbero essere smussate per costruire i percentili finali. Inoltre, non soltanto per ogni percentile si deve avere una curva smussata, ma anche gli intervalli tra i percentili dovrebbero avere un andamento dolce. Per ottenere queste caratteristiche si assume che le curve, per ogni percentile, possono essere interpolate da un polinomio di grado  $p$ . Se  $t$  denota l'età e  $y_i$  il valore smussato dell' $i$ -mo percentile, si ha:

$$y_i = a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + \dots + a_p t^p \quad (1)$$

Supponiamo che  $P_i$  sia la proporzione che indica l' $i$ -mo percentile e che  $z_i$  sia l'equivalente valore di una normale standard. Per esempio, per il 50° percentile si ha che  $P_i=0,50$  e  $z_i=0,00$ , per il 3° percentile  $P_i=0,03$  e  $z_i=-1,881$ . Poi si assume che i coefficienti  $a$ , per  $j$  fissato, siano un polinomio in  $z_i$ :

$$a_{ji} = b_{j0} + b_{j1} z_i + \dots + b_{jq_j} z_i^{q_j} \quad (2)$$

Dove i gradi  $q_j$  del polinomio possono differire da un valore di  $j$  all'altro.

Combinando la (1) e la (2) otteniamo un modello per tutte le stime ottenute al passo 1 e che possono essere interpolate col metodo dei minimi quadrati.

Rispetto al metodo sopra descritto sono stati effettuati alcuni cambiamenti per il passo 1, sia perché avrebbe comportato un numero elevatissimo di regressioni, sia perché inadeguato per la forte disomogeneità nella numerosità per età gestazionale. Infatti, molte delle regressioni avrebbero incluso solo una settimana di gestazione. Si è pensato, così, di apportare una modifica. A partire dal data-set (ordinato in sequenza crescente di età gestazionale), anziché con-

siderare una frazione dei nati, si sono prese le prime 3 settimane di gestazione. Separatamente per maschi e femmine, si è applicata una regressione quantile per i diversi percentili del peso alla nascita in funzione dell'età gestazionale, utilizzando il comando di STATA *qreg* (quantile regression). La regressione quantile permette di misurare l'effetto della settimana di gestazione non soltanto sul centro della distribuzione del peso, ma anche sugli estremi inferiori e superiori delle code e quindi non ha richiesto la stima dei percentili attraverso i residui. Sono stati considerati solo i predetti della settimana intermedia. Il procedimento viene iterato fino a che non vengono ottenute le stime per ogni settimana di gestazione. Per la stima dei percentili alle settimane di gestazione 27 sono state incluse in questa fase di analisi anche i dati relativi alla 26<sup>a</sup> settimana di gestazione (51 neonati: 28 maschi e 23 femmine) per poter calcolare le stime della 27<sup>a</sup>. Per la 43<sup>a</sup> settimana di gestazione la stima dei percentili è stata basata su regressioni quantili relative alle settimane 41-43.

Infine, i percentili ottenuti sono stati ulteriormente smussati mediante un modello polinomiale di terzo grado che usa il logaritmo naturale del peso alla nascita come variabile dipendente e come variabili esplicative l'età gestazionale fino al terzo grado, gli z-score corrispondenti ai vari percentili (fino al secondo grado), il sesso, l'interazione fra sesso ed età gestazionale e quella tra età gestazionale e z-score (l'interazione tripla non è stata inserita nell'analisi dato che l'interazione tra sesso e z-score non era mai significativa). Le analisi qui mostrate sono state ristrette, come nel metodo 1, all'età gestazionali tra le 27 e le 43 settimane.

## Bibliografia

- Di Lallo D, Bertollini R, Papini P, Perucci CA. Percentili del peso alla nascita ottenuti da un Registro di natalità. Problemi metodologici e confronto con altri standard. *Riv Ital Ped* 1991; 17: 567-75.
- Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982; 59(5): 624-32.
- Gruenwald P. Growth of the Human fetus. I. Normal growth and its variation. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94(8): 1112-19.
- Karlberg P, Niklasson A, Ericson A et al. A methodology for evaluating size at birth. *Acta Paediatr Scand* 1985; 319: 26-37.
- Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D et al. Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale. *Riv Ital Ped* 1999; 25: 159-69.
- Miller RD, Richards B. An analysis of birth weight by gestational age of infant born in England and Wales, 1967 to 1971. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81(12): 956-67.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87(2): 163-68.
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW et al. A New and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108(2): e35.
- Kierans WJ, Kendall PRW, Foster LT, Liston RM, Tuk T. New birth weight and gestational age charts for the British Columbia population. *BC Medical Journal* 2006; 48(1): 28-32.
- Fenton TR. A new growth chart for preterm babies : Babson and Brenda's chart updated with recent data and new format. *BMC Pediatrics* 2003; 3: 13.
- Glinianaia SV, Skjærven R, Magnus P. Birthweight percentiles by gestational age in multiple births. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(6): 450-58.
- Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol* 1993; 81(1): 39-48.
- Zhang J, Bowes W Jr. Birth weight for gestational age patterns by race, sex and parity in the United States population. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 200-08.
- Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Archives of Disease in Childhood* 1971; 46(250): 783-87.
- Vazirian S, Sedighnezhad A. Update of growth percentiles for children of Iranian population. *Arch Iranian Med* 2003; 6(3): 163-69.
- Alexander GR, Kogan MD, Himes JH. U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin and gender. *Matern Child Health J* 1999; 3(4): 225-31.
- Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 45-60.
- David RJ. Population-based intrauterine growth curves from computerized birth certificates. *Southern Medical Journal* 1983; 76(11): 1401-06.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM et al. CDC growth chart: United States. *Adv Data* 2000; 8(314): 1-27.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
- Healy MJR, Rasbash J, Yang M. Distribution-free estimation of age-related centiles. *Ann Hum Biol* 1988; 15: 17-22.
- Spinelli A, Polo A, Di Lallo D, Papini P, Guasticchi G. *Le nascite nel Lazio, anno 2003*. Agenzia di sanità pubblica della Regione Lazio, 2005.
- Geoffrey McL, Peel D. *Finite Mixture Models*. New York, John Wiley & Sons, 2000.
- Dempster AP, Laird NM, Rubin DB. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J.Roy Statist Soc* 1977; B(39): 1-38.
- Stanislav K., Decomposition of normal mixture by maximum likelihood: denormix package, STATA NASUG 2001, <http://econpapers.repec.org/software/bocbocode/s416605.htm>
- [http://www.asplazio/asp\\_online/tut\\_soggetti\\_deb/siles/siles\\_neonat\\_pret/mosaic\\_2006/opuscolo\\_mosaic\\_action.pdf](http://www.asplazio/asp_online/tut_soggetti_deb/siles/siles_neonat_pret/mosaic_2006/opuscolo_mosaic_action.pdf).