

**Università degli Studi di Padova**

---

DIPARTIMENTO DI SCIENZE STATISTICHE  
Corso di Laurea in Statistica e Tecnologie Informatiche

**È possibile costruire curve di crescita per malattie rare?  
La sindrome di Shwachman-Diamond  
come primo esempio italiano.**

Relatore:

**Ch.ma Prof.ssa Laura Ventura**  
Dipartimento di Scienze Statistiche

Candidato:

**Alessio Micheletto**  
Matricola 618021



*“Mi vengono in mente i giorni  
interi che ho passato sui libri per  
preparare un esame  
all’università che adesso  
nemmeno ricordo.  
Sarà servito a qualcosa? Me lo  
auguro, visto che erano giorni  
della mia vita.”*

---

Fabio Volo  
É una vita che ti aspetto

# Indice

<b>1</b>	<b>La sindrome di Shwachman-Diamond</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Le curve di crescita</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Metodi e modelli per la stima delle curve di crescita</b>	<b>7</b>
3.1	Metodo LMS . . . . .	7
3.2	Metodo GAMLSS . . . . .	9
3.2.1	Regressione tramite polinomi frazionari . . . . .	10
3.2.2	Regressione spline cubica . . . . .	11
3.3	Metodo LMS per dati non indipendenti . . . . .	12
<b>4</b>	<b>Stima delle curve di crescita</b>	<b>14</b>
4.1	Il campione . . . . .	14
4.2	Metodo computazionale . . . . .	17
4.3	Stima delle curve: Metodo LMS . . . . .	18
4.3.1	Curva di crescita per il peso - pazienti maschi . . . . .	18
4.3.2	Curva di crescita per il peso - pazienti femmine . . . . .	18
4.3.3	Curva di crescita per l'altezza - pazienti maschi . . . . .	20
4.3.4	Curva di crescita per l'altezza - pazienti femmine . . . . .	22
4.3.5	Curva di crescita per il BMI - pazienti maschi . . . . .	22
4.3.6	Curva di crescita per il BMI - pazienti femmine . . . . .	27
4.4	Stima delle curve - metodo GAMLSS (polinomi frazionari) . . . . .	29
4.4.1	Curva di crescita per il peso - pazienti maschi . . . . .	29
4.4.2	Curva di crescita per il peso - pazienti femmine . . . . .	29
4.4.3	Curva di crescita per l'altezza - pazienti maschi . . . . .	32
4.4.4	Curva di crescita per l'altezza - pazienti femmine . . . . .	34
4.4.5	Curva di crescita per il BMI - pazienti maschi . . . . .	34
4.4.6	Curva di crescita per il BMI - pazienti femmine . . . . .	35
4.5	Stima delle curve - metodo GAMLSS . . . . .	41
4.5.1	Curva di crescita per il peso - pazienti maschi . . . . .	41
4.5.2	Curva di crescita per il peso - pazienti femmine . . . . .	43
4.5.3	Curva di crescita per l'altezza - pazienti maschi . . . . .	45
4.5.4	Curva di crescita per l'altezza - pazienti femmine . . . . .	45

4.5.5	Curva di crescita per il BMI - pazienti maschi . . . . .	49
4.5.6	Curva di crescita per il BMI - pazienti femmine . . . . .	52
4.6	Stima delle curve - metodo LMS per dati non indipendenti . . . . .	55
<b>5</b>	<b>Le curve di crescita applicate nell'ambito medico</b>	<b>56</b>
5.1	Confronto tra le curve di crescita per il peso . . . . .	57
5.2	Confronto tra le curve di crescita per l'altezza . . . . .	60
5.3	Confronto tra le curve di crescita per il BMI . . . . .	63
5.4	Un caso clinico . . . . .	66
<b>6</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>69</b>
<b>A</b>	<b>Distribuzioni usate col metodo GAMLSS</b>	<b>71</b>
A.1	Distribuzione normale . . . . .	71
A.2	Distribuzione logistica . . . . .	72
A.3	Distribuzione Gamma . . . . .	72
A.4	Distribuzione <i>t Family</i> . . . . .	72
A.5	Distribuzione di Wald . . . . .	72
A.6	Distribuzione di Box-Cox Cole e Green . . . . .	73
A.7	Distribuzione di Box-Cox <i>t</i> . . . . .	73
A.8	Distribuzione Box-Cox Power Exponential . . . . .	74
A.9	Distribuzione di Johnson . . . . .	74
<b>B</b>	<b>Quantili e z-scores stimati per tutti i modelli</b>	<b>75</b>
B.1	Peso . . . . .	76
B.2	Altezza . . . . .	88
B.3	BMI . . . . .	92
<b>C</b>	<b>Curve di crescita scelte</b>	<b>100</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>108</b>

# Sommario

Obiettivo di questo elaborato è la costruzione di curve di crescita per pazienti affetti dalla sindrome di Shwachman-Diamond. La sindrome di Shwachman-Diamond è una malattia molto rara che coinvolge diversi organi. Una caratteristica di questi pazienti è la bassa statura e lo scarso peso. Un paziente con sindrome di Shwachman-Diamond infatti si colloca per lo più al di sotto del terzo centile delle curve di crescita della popolazione normale. È quindi difficile stabilire per un medico come procede la crescita staturo-ponderale (se un paziente con sindrome di Shwachman presenta una crescita regolare) o dire in che centile si trova rispetto alla popolazione malata. In questo elaborato, per la prima volta, vengono stimate curve di crescita per i pazienti italiani affetti da sindrome di Shwachman.

Nel Capitolo 1 viene descritta brevemente la patologia, spiegando le sue caratteristiche principali. Nel Capitolo 2 si descrivono le curve di crescita andando a presentare le loro caratteristiche principali, il loro scopo e i dati necessari per poterle stimare. Nel Capitolo 3 vengono descritti i metodi e modelli utilizzati nella stima delle curve di crescita. Nel Capitolo 4 vengono presentati i risultati ottenuti e, infine, nel capitolo 5 verranno presentati alcuni esempi applicativi. Il Capitolo 6 è dedicato alle conclusioni. Nelle Appendici A e B, rispettivamente, si trovano le distribuzioni usate e le tabelle con i quantili e gli z-scores ottenuti da tutti i metodi stimati. Infine, in Appendice C, sono riportate le curve di crescita scelte.

# Capitolo 1

## La sindrome di Shwachman-Diamond

*“La vita è un buco che si infila  
in un altro buco. E stranamente  
lo riempie.”*

---

Margaret Mazzantini  
Venuto al mondo

La sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una rara malattia con un ampio spettro di organi coinvolti ed una espressione fenotipica estremamente varia. Fu descritta per la prima volta nel 1964 da Shwachman, distinguendola dalla fibrosi cistica. Nel 2003 è stato identificato il gene SBDS, responsabile della sindrome, e questo ha permesso con l'analisi del DNA di determinare la diagnosi della SDS prima che lo spettro clinico completo si sia manifestato. Stime precise dell'incidenza della malattia, prevalenza, sopravvivenza e distribuzione in base al sesso e all'età sono difficili a causa della bassa frequenza della malattia stessa. Ad oggi, l'incidenza della malattia è stimata approssimativamente a 1:100000/1:150000 nati vivi e il tasso di incidenza maschi/femmine appare essere sbilanciato verso i primi (m/f ratio = 1.2). L'attendibilità del tasso m/f, comunque, è molto approssimativa sia per il basso numero di diagnosi sia perché i sintomi della malattia (es. bassa statura) sono molto più rilevanti nei maschi che nelle femmine.

La sindrome è caratterizzata da una estrema eterogeneità del fenotipo. Le alterazioni principali della malattia sono:

- insufficienza pancreatica esocrina (da ipoplasia del pancreas esocrino);
- gravi disfunzioni del midollo osseo e del sangue, principalmente neutropenia (da ipoplasia midollare);
- importanti ritardi di crescita;

- anomalie ossee;
- problemi neurocognitivi;
- complicazioni renali e dentali.

L'ipoplasia del pancreas esocrino indica un difetto congenito di sviluppo di quella parte del pancreas che produce gli enzimi per digerire gli alimenti. Ne deriva un'insufficienza pancreatica e quindi un difetto importante nella digestione e nell'assorbimento degli alimenti. Questo difetto tende ad attenuarsi con l'età, così da renderne difficoltosa l'identificazione clinica, senza il ricorso ad esami sofisticati, nelle età più avanzate.

Le disfunzioni del midollo osseo sono molteplici. Vi è nel complesso uno scarso sviluppo del midollo, rimpiazzato in parte da tessuto grasso, con conseguente scarsa produzione di globuli rossi, di piastrine e di quei globuli bianchi chiamati granulociti neutrofilo, deputati alle difese di prima linea contro i batteri.

Il difetto più frequente riguarda i neutrofilo: si parla di neutropenia, che può essere continuativa o più frequentemente intermittente.

Un caratteristica dei soggetti malati di SDS è che presentano ritardi importanti di crescita: gran parte di loro si trovano sotto il 3° centile delle usuali curve di crescita, sia per il peso sia per l'altezza. Si pensava che le basse stature fossero causate dal fatto che il pancreas esocrino non funzionava correttamente e quindi l'organismo non assorbiva i nutrienti derivanti dall'alimentazione, ma si è scoperto che i problemi di crescita sono una caratteristica insita nella malattia. La crescita dei pazienti malati di SDS, è comunque armonica, con una buona corrispondenza tra l'andamento dell'altezza e quello del peso.

I pazienti inoltre presentano seri problemi neurocognitivi: la maggior parte dei soggetti ha un quoziente intellettivo basso ( $QI < 85$ ) e fa fatica a trovare un lavoro, costruirsi una propria famiglia e inserirsi nella società.

La SDS va sospettata nei bambini che presentano ritardi importanti di crescita nei primi mesi di vita, disturbi intestinali con emissioni di feci voluminose e con neutropenia, associata o meno ad anemia e basso numero di piastrine. Anche nel giovane e nell'adulto può esserci il sospetto di malattia: i segni sono la bassa statura con neutropenia non altrimenti spiegata. Nelle età più avanzate i disturbi da insufficienza pancreatica possono anche mancare o essere assai poco evidenti.

Per la diagnosi della malattia, alcuni esami che misurano direttamente o indirettamente la funzione pancreatica, accanto ad esami del sangue per il conteggio dei globuli bianchi, globuli rossi e piastrine, nonché esami radiologici sulle ossa, consentono di formulare correttamente la diagnosi in presenza di un test del sudore negativo. Il test del sudore serve a differenziare questa sindrome dalla fibrosi cistica, la malattia cui la SDS può somigliare; l'analisi genetica permette di fornire una certezza di diagnosi.

Le cure al momento disponibili per la malattia sono soltanto sintomatiche.

Nel prossimo capitolo si descrivono le curve di crescita andando a presentare le loro caratteristiche principali, il loro scopo e i dati necessari per poterle stimare.

## Capitolo 2

# Le curve di crescita

*“Pensai che mi avesse atteso,  
che fosse venuta incontro per  
soccorrermi. Che fosse nata per  
quello. Che quello fosse il suo  
destino. Era scivolata in mezzo  
a noi per caso, come un figlio  
mentre si fa l’amore.”*

---

Margaret Mazzantini  
Venuto al mondo

Molti esperimenti, in particolare negli studi biomedici, sono condotti per costruire un intervallo di riferimento entro il quale una certa variabile di interesse, ad esempio il peso, l'altezza o il Body Mass Index (BMI), dovrebbe distribuirsi in una popolazione di riferimento. Ci si riferisce quindi a un insieme di valori che ci si aspetta di osservare, con una certa probabilità, nella variabile di interesse sotto condizioni di normalità cioè in individui sani. La definizione convenzionale di intervallo di riferimento è una coppia di numeri (limiti di riferimento) che copre, per esempio, il 90% di un insieme di osservazioni (valori di riferimento) ottenute da uno specifico gruppo di soggetti (campione di riferimento). Gli intervalli di riferimento, quindi, sono uno strumento molto utile e rapido per i medici per sospettare qualche anomalia in un individuo.

Le curve di crescita forniscono per ogni età  $t$  un intervallo di riferimento dove si stima che la variabile si distribuisca con probabilità fissata  $p$ . Per la stima delle curve di crescita si ha bisogno di un vettore di osservazioni per ogni classe di età. La letteratura consiglia di osservare la variabile di interesse con frequenza 2-3 mesi nel periodo 0-24 mesi, perché la velocità di crescita in questo periodo è molto rapida e la variabilità è elevata, e poi con frequenza semestrale/annuale fino al compimento del ventesimo anno di età. Il campione di riferimento, per la costruzione di una curva di crescita, può essere disegnato in vari modi:

**Campione longitudinale:** si sceglie un gruppo di pazienti che vengono osservati per tutto l'arco della crescita. Le stime fornite da un campione longitudinale sono le più precise, ma questo comporta uno studio che si propaga per molti anni ed un campione che si assottiglia sempre di più col passare del tempo (soggetti che decidono di interrompere con le visite). Se lo studio prevede l'uso di dati longitudinali, il modello scelto dovrà tenere conto della non indipendenza delle osservazioni.

**Campione trasversale:** per ogni classe di età si sceglie un campione di soggetti e si conducono le misurazioni. Ogni soggetto sarà osservato una sola volta e quindi lo studio viene condotto in poco tempo. Gli svantaggi sono che le stime possono essere tanto distorte dal trend secolare quanto più ampio sarà il range di età (età massima - età minima) che si andrà ad analizzare.

Le applicazioni pratiche per la stima di modelli con dati longitudinali non sono molto diffuse e sono tuttora oggetto di ricerca. Gran parte delle curve di crescita di riferimento disponibili in letteratura sono stimati con modelli che analizzano dati trasversali.

Quindi in base alla tipologia del campione si andrà a scegliere il modello più adeguato.

I modelli per la costruzione delle curve di crescita inoltre si dividono in tre grandi categorie:

**Modelli parametrici:** la loro caratteristica è di assumere una distribuzione nota e di fornire stime precise. Lo svantaggio è che poche volte l'assunzione della distribuzione è verificata.

**Modelli non parametrici:** non assumono nessuna distribuzione per la variabile di interesse e quindi possono modellare dati non normali, fortemente asimmetrici e con valori anomali. Le stime fornite da un modello non parametrico presentano lo svantaggio di avere errori standard più elevati delle stime eseguite con un modello parametrico.

**Modelli semi-parametrici:** sono la classe di modelli più usata. L'assunzione di una distribuzione viene fatta solo in parte e presentano caratteristiche sia dei modelli parametrici che di quelli non parametrici.

Il WHO (World Health Organization) con un articolo di Borghi *et. al* (2006), partendo da una lunga lista di più di 30 modelli, opera una selezione di modelli consigliati per la costruzione delle curve di crescita. I metodi per la costruzione delle curve di crescita, secondo i criteri del WHO, devono avere le seguenti caratteristiche:

- stimare con precisione anche i quantili più estremi;

- permettere formule per il calcolo diretto degli z-scores, cioè i corrispettivi quantili di una variabile normale standardizzata;
- stimare i centili simultaneamente per evitare l'incrocio delle curve;
- trattare l'età come variabile continua.

La lista finale dei metodi raccomandati, per il tipo di dati che verrà analizzato in seguito, si riduce principalmente a:

1. Metodo LMS (*Lambda Mu Sigma*) (Cole e Green, 1992);
2. Metodo GAMLSS (*General Additive Model for Location Scale and Shape*) (Rigby e Stasinopoulos, 2007) che è un'estensione del metodo LMS.

Nei prossimi capitoli si andranno a sviluppare le principali caratteristiche di questi modelli.

## Capitolo 3

# Metodi e modelli per la stima delle curve di crescita

*“Ogni guerriero della luce ha avuto paura di affrontare un combattimento.  
Ogni guerriero della luce ha tradito e mentito in passato.  
Ogni guerriero della luce ha imboccato un cammino che non era il suo.  
Ogni guerriero della luce ha ferito qualcuno che amava.  
Perciò è un guerriero della luce: perchè ha passato queste esperienze, e non ha perduto la speranza di essere migliore.”*

---

Paulo Coelho  
Manuale del guerriero della luce

### 3.1 Metodo LMS

Il metodo più conosciuto e più usato nella costruzione delle curve di crescita è il metodo LMS proposto da Cole e Green (1992). Sia  $Y$  la variabile di interesse con media  $\mu$ , che si assume positiva (condizione sempre verificata in tutte le misure antropometriche), e che si assume asimmetrica.

Quindi si considera una trasformazione di Box-Cox (Box e Cox, 1964) di indice  $\lambda$  e si assume la variabile  $X = Y^\lambda$  normalmente distribuita. In

particolare si ha

$$X = \begin{cases} \frac{\left(\frac{Y}{\mu}\right)^\lambda - 1}{\lambda} & \text{se } \lambda \neq 0 \\ \log\left(\frac{Y}{\mu}\right) & \text{se } \lambda = 0 \end{cases}$$

Il valore ottimale di  $\lambda$  viene calcolato massimizzando la funzione di verosimiglianza per  $\lambda$ . Nel programma statistico R ([cran.r-project.org](http://cran.r-project.org)) è presente la funzione `boxcox` del pacchetto `MASS` che, dato un vettore di osservazioni e un insieme di valori della potenza  $\lambda$ , restituisce il valore ottimale di  $\lambda$ . La variabile  $X$  ha media zero ed è continua per  $\lambda = 0$ . Per  $\lambda = 1$ , la deviazione standard (SD) di  $X$  è il coefficiente di variazione di  $Y$  e questa proprietà rimane approssimativamente vera per moderati valori di  $\lambda$  ( $0.8 < \lambda < 1.2$ ). Indicando la SD di  $X$  con  $\sigma$ , lo z-score di  $X$  è definito come

$$Z = \frac{X}{\sigma}$$

che è quindi uguale a

$$Z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{Y}{\mu}\right)^\lambda - 1}{\lambda\sigma} & \text{se } \lambda \neq 0 \\ \frac{\log\left(\frac{Y}{\mu}\right)}{\sigma} & \text{se } \lambda = 0 \end{cases}$$

dove  $Z$  ha distribuzione  $\mathcal{N}(0, 1)$ .

Assunto che i valori di  $\lambda$ ,  $\mu$  e  $\sigma$  varino al variare di  $t$  (le classi di età nelle curve di crescita), si avranno tre curve  $L(t)$ ,  $M(t)$  e  $S(t)$ , rispettivamente, che indicano per ogni istante di tempo la trasformazione per i dati, la media e la deviazione standard, rispettivamente. Segue che

$$Z(t) = \begin{cases} \frac{\left(\frac{Y}{M(t)}\right)^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)} & \text{se } L(t) \neq 0 \\ \frac{\log\left(\frac{Y}{M(t)}\right)}{S(t)} & \text{se } L(t) = 0 \end{cases}$$

Da queste formule segue che il quantile di livello  $\alpha$  della variabile di interesse  $Y$  è

$$q_\alpha(t) = \begin{cases} M(t) + (1 + L(t)S(t)z_\alpha)^{\frac{1}{L(t)}} & \text{se } L(t) \neq 0 \\ M(t)e^{S(t)z_\alpha} & \text{se } L(t) = 0 \end{cases}$$

dove  $z_\alpha$  è il quantile di livello  $\alpha$  della distribuzione normale standard.

La stima delle curve  $L(t)$ ,  $M(t)$  e  $S(t)$  avviene col metodo della massima verosimiglianza penalizzata (Green, 1987) e queste curve vengono poi lisce tramite l'uso di spline cubiche (si veda il Paragrafo 3.2.1). Il vantaggio di questo metodo, oltre ad essere relativamente semplice, è quello di fornire curve di crescita nell'unità di misura originale, nonostante i dati abbiano possano aver subito trasformazioni consistenti (ad es. se  $\lambda = 0.68$ ).

### 3.2 Metodo GAMLSS

Un'estensione del modello LMS è il modello GAMLSS (*General Additive Model for Location Scale and Shape*), utilizzando il quale si può assumere una vasta gamma di distribuzioni anche con valori elevati di asimmetria e curtosi. Il modello permette non solo di stimare la media della variabile risposta, ma anche di altri parametri della distribuzione, come parametri lineari e/o funzioni additive non parametriche delle variabili esplicative e/o effetti casuali. In R il metodo è implementato nel pacchetto **GAMLSS**.

Un modello GAMLSS assume osservazioni indipendenti  $y_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , tratte da una variabile con funzione di densità  $f(y_i; \theta^i)$ , con  $\theta^i = (\theta_{1i}, \theta_{2i}, \theta_{3i}, \theta_{4i}) = (\mu_i, \sigma_i, \nu_i, \tau_i)$  vettore di quattro parametri, ognuno dei quali può essere funzione di variabili esplicative.

I primi due parametri,  $\mu_i$  e  $\sigma_i$ , sono parametri di posizione e scala, rispettivamente, mentre gli altri due, se presenti, sono parametri di forma (modellano rispettivamente asimmetria e curtosi). Il modello assunto può comunque essere generalizzato con più di quattro parametri.

Rigby e Stasinopoulos (2007) definiscono la formulazione originale del modello GAMLSS come segue. Per  $k = 1, \dots, 4$ , sia  $g_k(\cdot)$  una funzione monotona nota che mette in relazione i parametri della distribuzione con le opportune variabili esplicative, ossia

$$g_k(\theta^k) = \eta_k = X_k \beta_k + \sum_{j=1}^{J_k} Z_{jk} \gamma_{jk}$$

Quindi, vale

$$g_1(\mu) = \eta_1 = X_1 \beta_1 + \sum_{j=1}^{J_1} Z_{j1} \gamma_{j1}$$

$$g_2(\sigma) = \eta_2 = X_2 \beta_2 + \sum_{j=1}^{J_2} Z_{j2} \gamma_{j2}$$

$$g_3(\nu) = \eta_3 = X_3 \beta_3 + \sum_{j=1}^{J_3} Z_{j3} \gamma_{j3}$$

$$g_4(\tau) = \eta_4 = X_4 \beta_4 + \sum_{j=1}^{J_4} Z_{j4} \gamma_{j4}$$

dove  $\mu, \sigma, \nu, \tau$  e  $\eta_k$  sono vettori di lunghezza  $n$ ,  $\beta_k = (\beta_{1k}, \beta_{2k}, \dots, \beta_{J_k k})$  è un vettore di lunghezza  $J_k$ ,  $X_k$  è una matrice nota di disegno di dimensioni  $n \times J_k$ ,  $Z_{jk}$  è un'altra matrice nota di disegno di dimensioni  $n \times q_{jk}$  e  $\gamma_{jk}$  è una variabile aleatoria di dimensione  $q_{jk}$ , per la quale si assume  $\gamma_{jk} \sim \mathcal{N}_{q_{jk}}(\mathbf{0}, G_{jk}^{-1})$ , dove  $G_{jk}^{-1}$  è l'inversa generalizzata della matrice  $G_{jk} =$

$G_{jk}(\lambda_{jk})$ , di dimensioni  $q_{jk} \times q_{jk}$ , che può dipendere dal vettore di iperparametri  $\lambda_{jk}$ . Invece, dove  $G_{jk}$  è singolare, allora  $\gamma_{jk}$  è supposta avere una funzione di densità impropria a priori proporzionale a  $\exp(-\frac{1}{2}\gamma_{jk}^T G_{jk} \gamma_{jk})$ .

Il vettore di parametri  $\beta_k$  e gli effetti casuali  $\gamma_k$  sono stimati massimizzando la funzione di log-verosimiglianza penalizzata, definita come

$$l_p(\beta_k, \gamma_k) = l(\beta_k, \gamma_k) - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^4 \sum_{j=1}^{J_k} \lambda_{jk} \gamma_{jk}^T G_{jk} \gamma_{jk},$$

dove  $l(\beta_k, \gamma_k)$  è la funzione di log-verosimiglianza per  $\beta_k$  e  $\gamma_k$ .

Nel pacchetto **GAMLSS** in **R** la funzione può essere massimizzata attraverso due algoritmi:

1. algoritmo di Cole e Green (CG), che è la generalizzazione dell'algoritmo proposto per il metodo LMS (Cole e Green, 1992);
2. algoritmo di Rigby e Stasinopoulos (RS) (Stasinopoulos *et al.*, 2012).

La differenza tra i due è che il metodo RS non utilizza, per la massimizzazione della funzione di log-verosimiglianza penalizzata, le derivate seconde incrociate. Però non si deve far l'errore di definire l'algoritmo RS come un caso particolare di quello CG. Inoltre, per il modello GAMLSS, possono essere assunte molte distribuzioni, discrete e continue, anche con elevati valori di asimmetria e curtosi.

In questo elaborato si andranno a stimare diversi modelli adattando varie distribuzioni come consigliato in Stasinopoulos *et al.* (2012). Per la lista delle distribuzioni usate, con le loro principali caratteristiche, si rimanda all'Appendice A. Per il lisciamento delle curve di  $\mu, \sigma, \nu$  e  $\tau$  si è usata sia una regressione spline cubica che una regressione tramite polinomi frazionari. Nei prossimi paragrafi verranno descritti entrambi i metodi.

### 3.2.1 Regressione tramite polinomi frazionari

I polinomi frazionari (PF) forniscono un'ampia gamma di tipi di funzioni appropriate per la modellazione dei dati (Royston e Altman, 1994). Molti esempi di usi *ad hoc* dei PF nella regressione sono disponibili in letteratura (si vedano ad esempio, Count, 1942, e Wingerd, 1970). In questo paragrafo si spiegherà brevemente l'uso dei PF; maggiori dettagli si trovano in Royston e Altman (1994).

Una funzione PF di grado  $m > 0$  e con argomento  $T > 0$  è definita come

$$\beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j T^{(p_j)},$$

dove i  $\beta_j$  sono coefficienti reali e

$$T^{(p_j)} = \begin{cases} T^{p_j}, & \text{se } p_j \neq 0 \\ \log(T), & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

Le potenze  $p_1, \dots, p_m$  sono numeri reali distinti. Un polinomio convenzionale di grado  $m$  ha  $p_j = j$  per ogni  $j$ , mentre nei PF le potenze  $p_j$  sono scelte da un set predefinito  $\mathcal{P}$ . Royston e Altman (1994) suggeriscono di considerare  $\mathcal{P} = \{-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, \dots, \max(3, p)\}$ .

La definizione completa di un PF comprende anche la possibilità di ripetere il grado delle potenze, ossia

$$\beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j H_j,$$

dove  $H_1 = T^{(p_1)}$  e, per  $j = 2, \dots, m$ ,

$$H_j = \begin{cases} T^{(p_j)}, & \text{se } p_j \neq p_{j-1} \\ H_{j-1} \log(T), & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

Ad esempio un PF di grado 3 e potenze (1, 3, 3) presenta la forma:

$$\beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 T^3 + \beta_3 T^3 \log(T).$$

### 3.2.2 Regressione spline cubica

La regressione spline è un particolare metodo di regressione basato sulle funzioni spline. A differenza della regressione polinomiale, che utilizza un solo polinomio per approssimare la funzione nell'intervallo di definizione, l'interpolazione spline è ottenuta dividendo l'intervallo in più sotto-intervalli e scegliendo per ciascuno di essi un polinomio di grado  $d$ , solitamente piccolo. Vengono poi imposte ulteriori condizioni in modo che i polinomi si saldino tra di loro in modo liscio, imponendo la continuità delle prime  $d-1$  derivate.

Siano dati un intervallo  $[a, b]$  e un intero positivo  $n$ . Posto

$$h = (b - a)/n,$$

si definiscono

$$x_i = a + ih \quad \text{e} \quad y_i = f(x_i), \quad \text{per } i = 0, 1, \dots, n.$$

Si chiama *spline cubica interpolante* della funzione  $f(x)$  nei nodi  $x_0, x_1, \dots, x_n$  una funzione  $s(x)$  tale che

$$s(x) = \begin{cases} s_0(x), & \text{se } x_0 \leq x \leq x_1 \\ s_1(x), & \text{se } x_1 \leq x \leq x_2 \\ \dots \\ s_{n-1}(x), & \text{se } x_{n-1} \leq x \leq x_n \end{cases}$$

dove ogni  $s_i(x)$  è un polinomio di grado  $\leq 3$ , e tale inoltre che

1.  $s(x_i) = y_i \quad \forall i$ ;
2.  $s(x) \in C^2[a, b] \Leftrightarrow s(x)$  derivabile con continuità fino al secondo ordine in  $[a, b]$ .

Poichè ciascuno dei polinomi  $s_i(x)$ , per  $i = 0, 1, \dots, n$ , è individuato dai suoi 4 coefficienti, la funzione  $s(x)$  sarà individuata da  $4n$  coefficienti complessivamente. Tuttavia, questi coefficienti sono vincolati dalle condizioni di interpolazione (1), che sono in tutto  $n + 1$ , e dalle condizioni di regolarità (2) che sono in tutto  $3(n + 1)$ . Sottraendo il numero dei vincoli dal numero dei coefficienti che identificano la spline  $s(x)$ , si ottiene

$$4n - (n + 1) - 3(n + 1) = 2$$

e quindi, per identificare completamente la funzione spline, servono due condizioni aggiuntive. Si scelgono le due condizioni aggiuntive come

$$s''(a) = s''(b) = 0,$$

che identificano una funzione spline detta *spline cubica naturale*.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda a de Boor (2001).

### 3.3 Metodo LMS per dati non indipendenti

Wade e Ades (1998) hanno proposto un'estensione del metodo LMS di Cole (1992) per dati non necessariamente indipendenti.

Si assume di avere un vettore di  $n$  osservazioni  $y = (y_1, \dots, y_n)$  (anche dipendenti tra loro) eseguite alle età  $x = (x_1, \dots, x_n)$  e si esegue una trasformazione di Box-Cox per rendere normali i dati. La funzione di log-verosimiglianza per  $\mu$ ,  $\sigma$  e  $\lambda$  è

$$l(\mu, \sigma, \lambda) = -\frac{1}{2} \log |\Sigma| - \frac{1}{2} \omega^T \Sigma^{-1} \omega + \sum_{i=1}^n \log \left| \frac{\partial \omega_i}{\partial y_i} \right| \quad (3.1)$$

dove  $\omega$  è il vettore di dimensioni  $n \times 1$  delle osservazioni trasformate

$$\omega_i = \frac{\tau(x_i, y_i) - \mu(x_i)}{\sigma(x_i)},$$

con

$$\tau(x, Y) = \frac{Y^{\lambda(x)} - 1}{\lambda(x)},$$

$\mu(x), \sigma(x), \lambda(x)$  funzioni lisce dell'età dipendenti dai vettori di parametri  $\mu, \sigma, \lambda$ , rispettivamente. Inoltre,  $\mu(x)$  e  $\sigma(x)$  sono, rispettivamente, la media e la deviazione standard della variabile trasformata  $\tau(x, Y)$ . La componente

$\Sigma = [\rho_{ij}]$  è la matrice  $n \times n$  di correlazione, dove  $\rho_{ij}$  è il coefficiente di correlazione lineare tra le osservazioni trasformate  $\omega_i$  e  $\omega_j$  (se  $i = j \Rightarrow \rho_{ij} = 1$ ). Le stime dei vettori  $\mu, \sigma, \lambda$  sono ottenute massimizzando la log-verosimiglianza 3.1. Il centile di ordine  $\alpha$  della distribuzione di  $\tau(x, Y)$  è ottenuto dalla formula

$$C_\alpha(x) = [(\mu(x) + z_\alpha \sigma(x))\lambda(x) + 1]^{\frac{1}{\lambda(x)}}.$$

Nel prossimo capitolo si andranno a presentare le applicazioni pratiche dei metodi presentati.

## Capitolo 4

# Stima delle curve di crescita

*“Porque el amor, mientras la vida nos acosa, es simplemente una ola alta sobre las olas.”*

---

Pablo Neruda

### 4.1 Il campione

Il campione è costituito da 752 osservazioni relative a 89 pazienti. Per ogni soggetto sono disponibili in media 8.45 (sd=9.85) osservazioni (Figura 4.1). I dati analizzati sono stati recuperati da più fonti: la maggior parte (594 osservazioni) provengono dal database ISIDE del Centro di Fibrosi Cistica dell’Ospedale Civile Maggiore di Verona (<http://www.cfcverona.it/INFORMATICA.html>) e dal registro italiano per la SDS. Le restanti osservazioni (158) sono state integrate dalle cartelle cliniche dei pazienti. Cinque osservazioni sono state rimosse perché presentavano dati errati non verificabili.

Per ogni paziente sono state raccolte informazioni relative a peso e altezza (quest’ultima non disponibile in 26 casi nei pazienti maschi e 12 nelle pazienti femmine) e si è quindi calcolato, nei casi in cui si hanno entrambi le variabili, il Body Mass Index (BMI) ottenuto dal rapporto peso/altezza<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>). In totale si hanno 752 osservazioni disponibili su 89 pazienti (47 maschi e 42 femmine).

Le 752 osservazioni (Figura 4.2) non sono distribuite uniformemente in tutto l’arco temporale, ma la gran parte delle osservazioni fa riferimento ad età inferiori ai 10 anni (399 osservazioni sotto i 6 anni e 536 sotto i 10); si vedano gli scatterplots riportati nelle Figure 4.3 e 4.4 dove si nota che le nuvole di punti sono molto più dense nei primi anni di vita.

Risulta difficile fare una stima delle curve di crescita per il periodo 0-20 anni come è usuale in ambito medico, vista la scarsità di dati nella fascia d’età

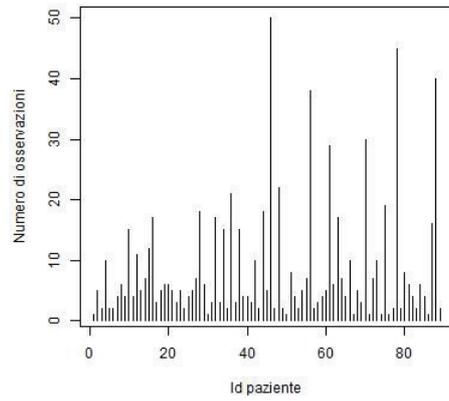


Figura 4.1: Frequenza delle osservazioni per ogni paziente

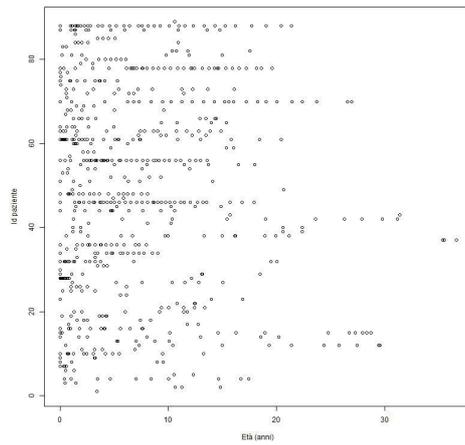


Figura 4.2: Distribuzione delle osservazioni disponibili

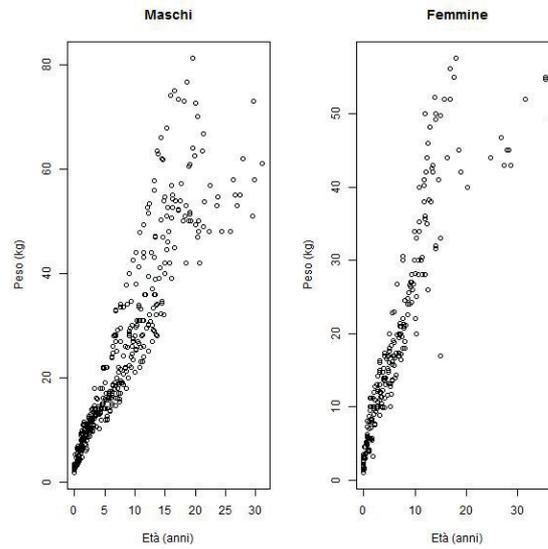


Figura 4.3: Scatter plot pesi pazienti maschi e femmine

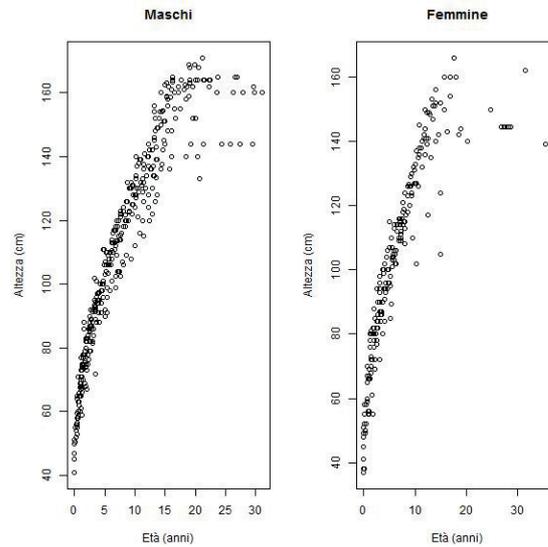


Figura 4.4: Scatter plot altezze pazienti maschi e femmine

	Numero pazienti	Numero osservazioni
MASCHI	47	476
FEMMINE	42	276
TOTALE	89	752

Tabella 4.1: Numero di osservazioni per pazienti maschi e femmine

10-20 (solo 178 record). Si è deciso, quindi, di stimare le curve di crescita per maschi e femmine solo nel periodo 0-6 anni. Nonostante la limitazione della stima ai 6 anni, il lavoro non perde la sua importanza. Si tratta della prima stima in assoluto di curve di crescita per questa patologia. Inoltre, i primi anni di vita sono importantissimi per la valutazione della crescita: l'indice correlazione tra il centile che un bambino ha nei primi 4-5 anni di vita e quello che ha in età adulta è alta (Nicoletti, 1994).

Inoltre, visto che alcuni pazienti avevano osservazioni molto ravvicinate tra loro, si è deciso di suddividere il periodo di un anno in sottoperiodi da due mesi ciascuno. Si è calcolata quindi la media delle osservazioni in ogni periodo considerando l'età centrale della fascia di osservazione. In questo modo un paziente contribuisce al più con una osservazione per periodo nella stima del modello. Per i pazienti maschi, dopo questa procedura, si hanno a disposizione nel periodo 0-6 anni 190 osservazioni (14 altezze e, di conseguenza, BMI mancanti) mentre nelle femmine sono disponibili 123 osservazioni (11 altezze e BMI mancanti).

## 4.2 Metodo computazionale

La stima delle curve di crescita è stata eseguita interamente mediante l'uso del software statistico R (<http://cran.r-project.org>) e della libreria GAMLSS (<http://www.gamlss.org>).

I modelli stimati col metodo LMS descritto nel Paragrafo 3.1 sono stati stimati mediante l'uso della funzione `lms()` presente nel pacchetto GAMLSS.

Si è poi usata la funzione `gamlss()` per stimare i modelli col metodo GAMLSS (Paragrafo 3.2) con regressione spline cubica e con i polinomi frazionari. In entrambi i casi, si sono stimati vari modelli utilizzando un insieme di distribuzioni (Appendice A), come descritto nel manuale della libreria (Stasinopoulos *et al.*, 2012) e si è scelto il modello che fornisce il minor AIC (*Akaike Information Criterion*) ottenuto dalla somma della devianza residua più due volte i gradi di libertà del modello.

Per la diagnostica si è proceduto analizzando il *worm plot* (van Buuren e Fredriks, 2001), che riporta le differenze tra i residui standardizzati empirici e quelli attesi, il *qqplot*, il test di Shapiro-Wilk per verificare la normalità dei residui e la differenza tra la percentuale attesa e quella osservata al di

sotto dei centili stimati. Infine, se la stima del modello risulta soddisfacente, vengono prodotti il grafico della curva di crescita stimata, e in Appendice 2 si trovano le tabelle con i valori dei centili e gli z-scores stimati.

### 4.3 Stima delle curve: Metodo LMS

Nei prossimi paragrafi verranno stimati i modelli per peso, altezza, BMI sia per pazienti maschi, che per le femmine, ottenuti mediante il metodo LMS e l'uso della funzione `lms()` presente nel pacchetto `GAMLSS`.

#### 4.3.1 Curva di crescita per il peso - pazienti maschi

La Figura 4.5 mostra il *worm plot* ed il *qqplot* del modello stimato col metodo LMS. La linea continua del *worm plot*, che stima il trend dei residui, è praticamente orizzontale, ed i residui si collocano all'interno della banda di confidenza delimitata dalle due parabole tratteggiate, segno di un buon modello. Il *qqplot* mostra che i residui sono allineati con la bisettrice del primo e terzo quadrante e, tramite il test di Shapiro-Wilk (p-value=0.39), si accetta l'ipotesi di normalità.

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	3.16
10	11.05
25	22.11
50	50.53
75	77.89
90	87.89
97	96.84

Tabella 4.2: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il peso dei pazienti maschi (metodo LMS)

La Tabella 4.2 riporta le differenze tra quantili stimati e le frequenze osservate. Le differenze sono minime in tutti i centili stimati. La curva di crescita stimata col metodo LMS sembra dunque essere soddisfacente. In Figura 4.6 è riportata la curva di crescita stimata. Le tabelle dei quantili e z-scores riferite alle curve di crescita descritte nel seguito sono riportate in Appendice B.

#### 4.3.2 Curva di crescita per il peso - pazienti femmine

Osservando la Figura 4.7 si nota che sia il *worm plot* che il *qqplot* non evidenziano particolari trend nei residui. Il test di Shapiro Wilk porta ad accettare l'ipotesi di normalità (p-value=0.605). La frequenza osservata di osservazioni

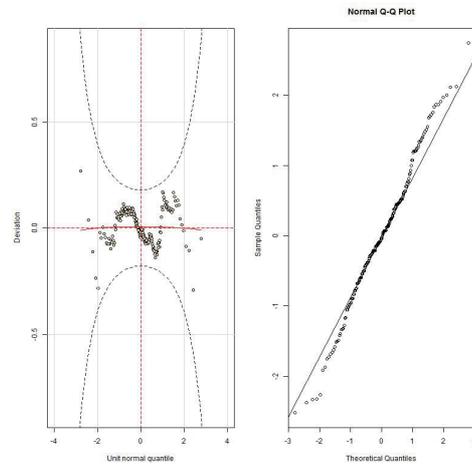
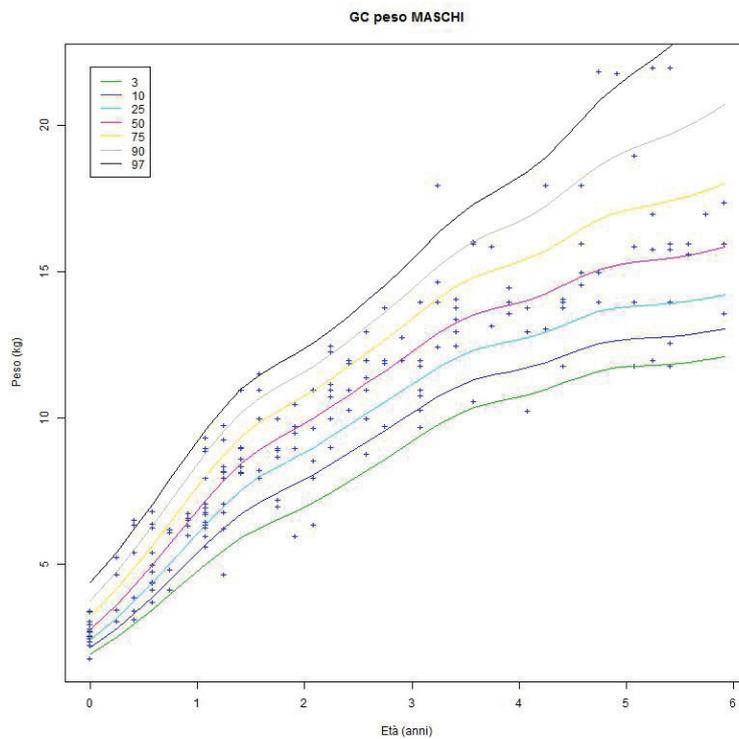
Figura 4.5: *Worm plot* e *qqplot* per il peso dei pazienti maschi (metodo LMS)

Figura 4.6: Curva di crescita per il peso dei pazienti maschi (metodo LMS)

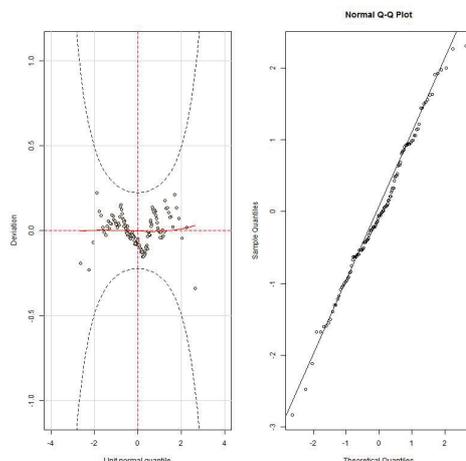


Figura 4.7: *Worm plot* e *qqplot* per il peso delle pazienti femmine (metodo LMS)

sotto i centili stimati è riportata in Tabella 4.3. Si nota che le differenze tra

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.46
10	9.83
25	20.49
50	54.10
75	73.77
90	89.34
97	95.08

Tabella 4.3: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il peso delle pazienti femmine (metodo LMS)

quantili attesi e frequenze osservate sono basse. La differenza massima si riscontra nella stima del 25° centile (4.51%) e nel 50° centile (4.10%). Si nota anche che il modello stima bene i centili più estremi, dove le differenze sono minime.

In Figura 4.8 è riportata la curva di crescita per il peso stimata.

### 4.3.3 Curva di crescita per l'altezza - pazienti maschi

Nella Figura 4.9 sono riportati il *worm plot* e il *qqplot* del modello stimato. Non si evidenziano particolari trend ed il test di Shapiro-Wilk porta all'accettazione dell'ipotesi nulla ( $p\text{-value}=0.44$ ). La Tabella 4.4 evidenzia che la stima del modello è buona, in quanto le differenze tra centili stimati

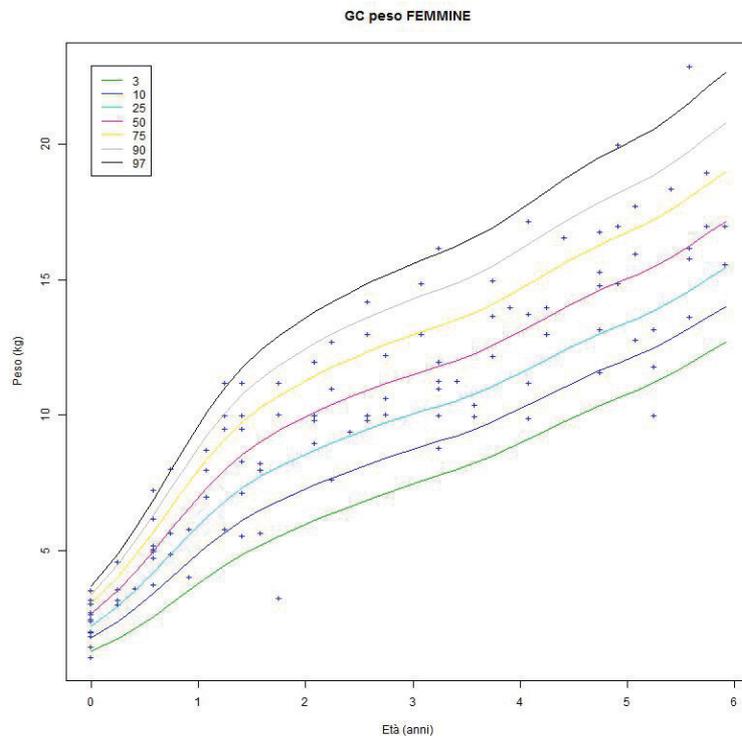


Figura 4.8: Curva di crescita per il peso delle pazienti femmine (metodo LMS)

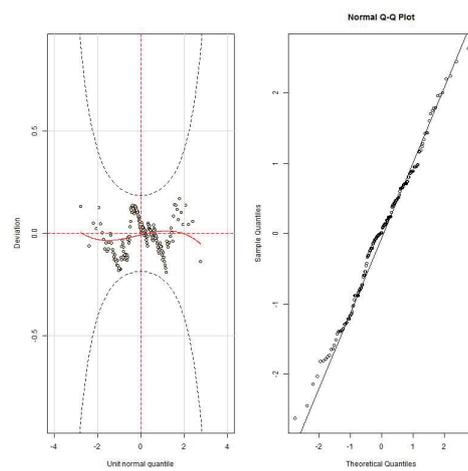


Figura 4.9: *Worm plot* e *qqplot* per l'altezza dei pazienti maschi (metodo LMS)

e frequenze osservate sono piccole anche nei centili più estremi. La curva di

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.27
10	12.5
25	27.27
50	48.86
75	75.57
90	90.91
97	96.02

Tabella 4.4: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per l'altezza dei pazienti maschi (metodo LMS)

crescita stimata è riportata in Figura 4.10.

#### 4.3.4 Curva di crescita per l'altezza - pazienti femmine

La Figura 4.11 mostra che i residui stanno all'interno della banda di confidenza nel *worm plot* e si allineano con la bisettrice del primo e terzo quadrante nel *qqplot*. Si accetta l'ipotesi di normalità anche per il test di Shapiro-Wilks (p-value=0.44). Nella Tabella 4.5 sono riportate le differenze tra frequenze osservate e attese per il modello stimato. Le differenze sono piccole in tutti

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.68
10	9.82
25	20.54
50	51.79
75	74.11
90	87.50
97	97.32

Tabella 4.5: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per l'altezza delle pazienti femmine (metodo LMS)

i centili stimati. Il modello è soddisfacente. La curva di crescita è riportata in Figura 4.12. Le tabelle con i quantili e gli z-scores stimati sono riportati in Appendice B nelle Tabelle B.15 e B.16, rispettivamente.

#### 4.3.5 Curva di crescita per il BMI - pazienti maschi

I residui del modello stimato stanno tutti all'interno della banda di confidenza del *worm plot* (Figura 4.13). L'ipotesi di normalità è verificata sia

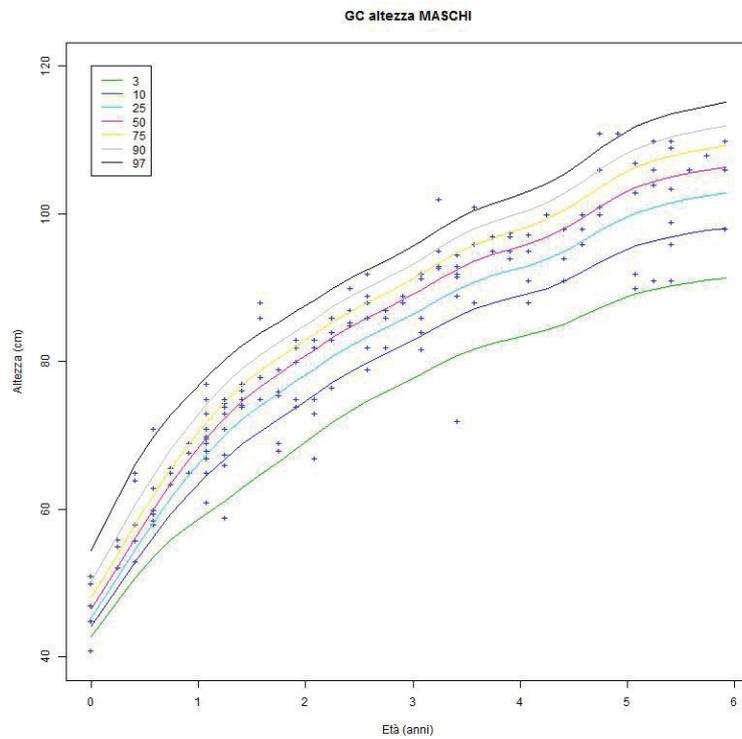
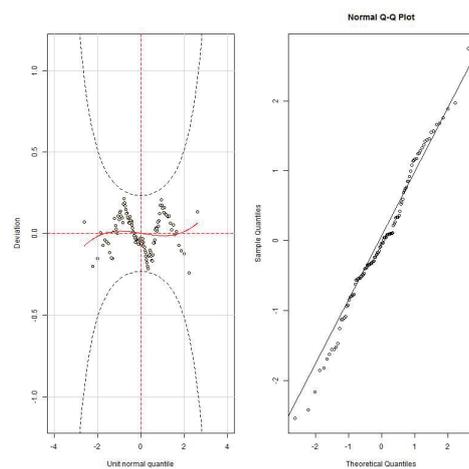


Figura 4.10: Curva di crescita per il peso dei pazienti maschi (metodo LMS)

Figura 4.11: *Worm plot* e *qqplot* per l'altezza delle pazienti femmine (metodo LMS)

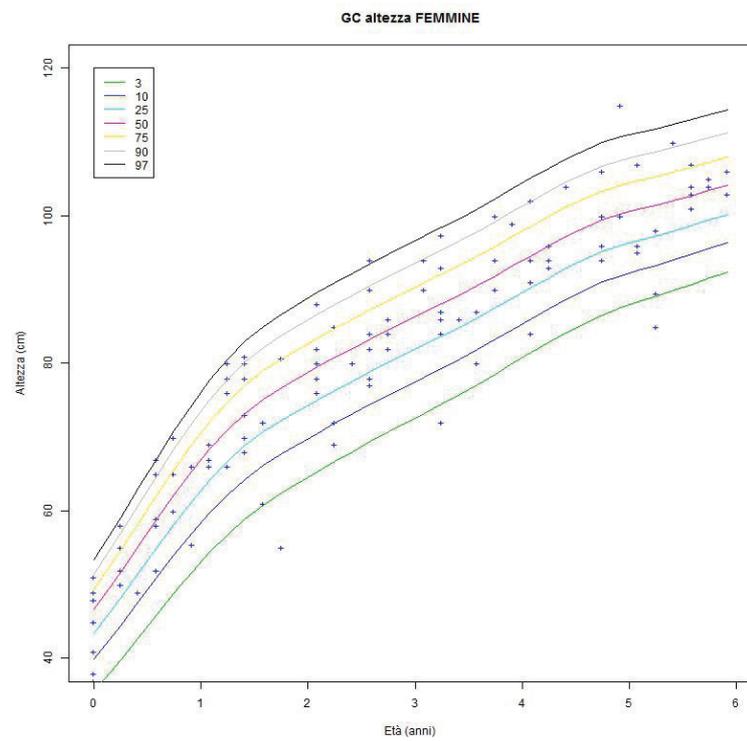


Figura 4.12: Curva di crescita per l'altezza pazienti delle femmine (metodo LMS)

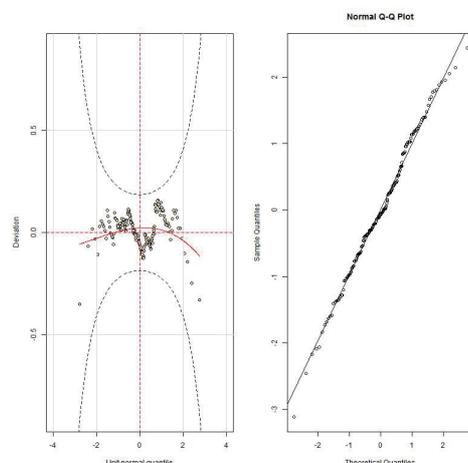


Figura 4.13: *Worm plot* e *qqplot* per il BMI dei pazienti maschi (metodo LMS)

graficamente, osservando il *qqplot*, sia mediante il test di Shapiro-Wilks ( $p$ -value=0.62). La Tabella 4.6 mostra che la stima del modello è buona, essendo tutte le frequenze osservate vicine ai quantili stimati. La curva di crescita

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.84
10	10.79
25	23.30
50	52.27
75	74.43
90	90.91
97	96.59

Tabella 4.6: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il BMI pazienti maschi (metodo LMS)

stimata è riportata in Figura 4.14. Si nota che la curva di crescita non risulta soddisfacente; il 97° quantile presenta un andamento che non descrive una situazione reale e tutti i quantili convergono alle sole due osservazioni disponibili all'età di 6 anni. La stima fornita dal metodo LMS non è quindi utile ai fini pratici. Le tabelle con i quantili e z-scores stimati non verranno riportate in Appendice A e B.

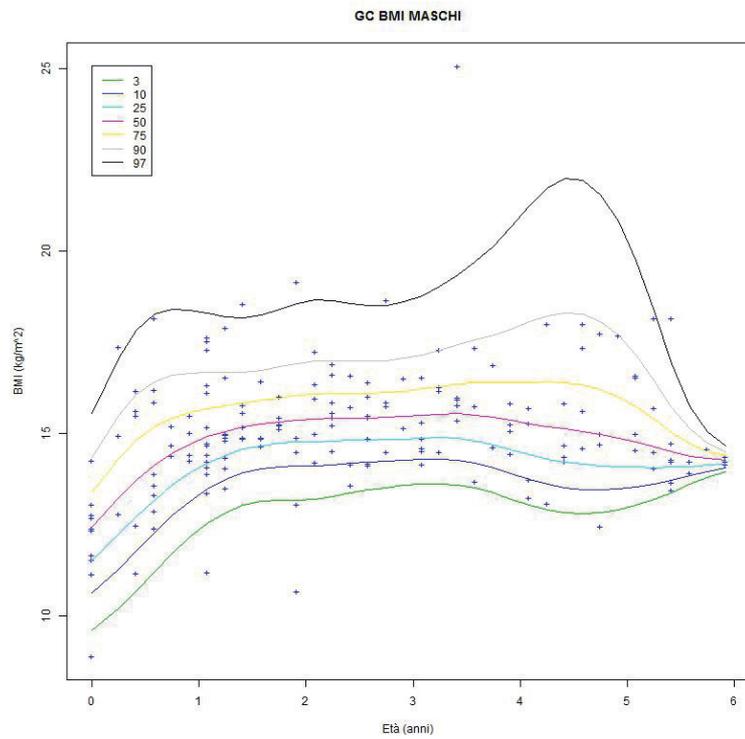


Figura 4.14: Curva di crescita per il BMI dei pazienti maschi (metodo LMS)

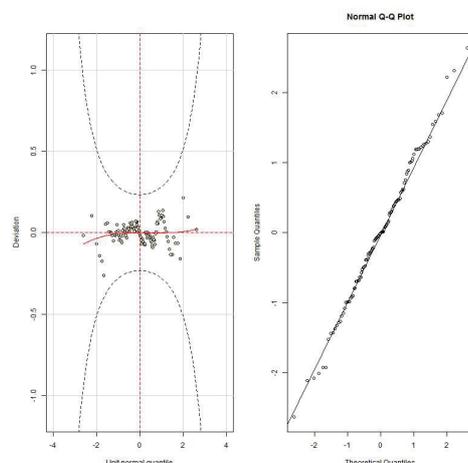


Figura 4.15: *Worm plot* e *qqplot* per il BMI delle pazienti femmine (metodo LMS)

#### 4.3.6 Curva di crescita per il BMI - pazienti femmine

Nella Figura 4.15 sono riportati il *worm plot* e il *qqplot* del modello stimato. Come si può notare, la linea continua che stima l'andamento nei residui nel *worm plot* evidenzia un'assenza di trend e, inoltre, il *qqplot* mostra che i residui sono ben allineati lungo la bisettrice. Il test di Shapiro-Wilk porta ad accettare l'ipotesi di normalità ( $p\text{-value}=0.96$ ). Nella Tabella 4.7 sono

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	5.35
10	10.71
25	25.89
50	50.89
75	75.89
90	91.96
97	97.32

Tabella 4.7: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il BMI delle pazienti femmine (metodo LMS)

riportate le differenze tra quantili stimati e frequenze osservate. L'unico centile dove la differenza sembra un po' elevata è il terzo, mentre negli altri le differenze sono piccole.

La curva di crescita stimata è riportata in Figura 4.16.

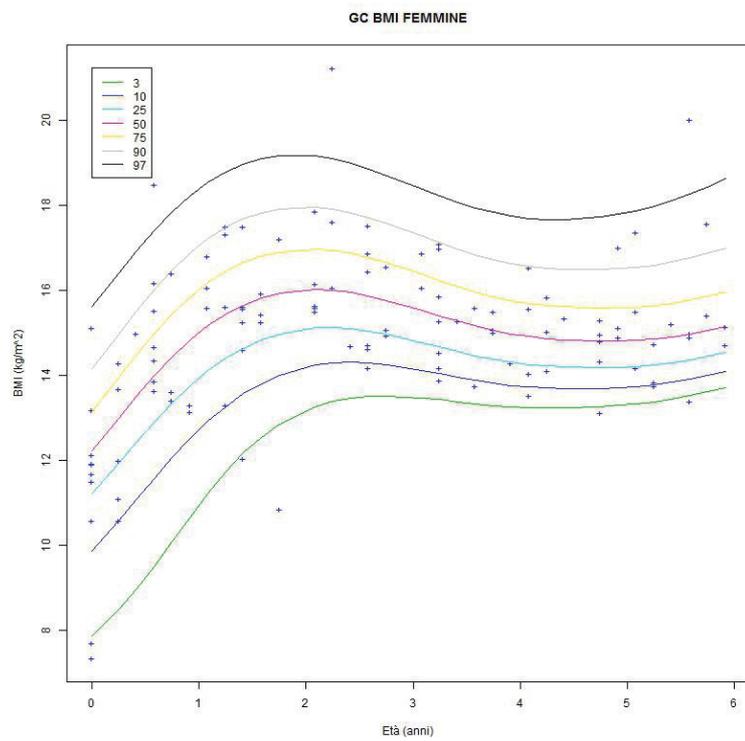


Figura 4.16: Curva di crescita per il BMI delle pazienti femmine (metodo LMS)

## 4.4 Stima delle curve - metodo GAMLSS (polinomi frazionari)

In questo paragrafo verranno riportare le stime dei modelli eseguite col metodo GAMLSS e usando una regressione tramite polinomi frazionari per le curve di  $\mu, \sigma, \nu$  e  $\lambda$ . Verranno usati polinomi frazionari di grado 3 e le potenze  $p_j$  sono scelte dal set predefinito  $\mathcal{P}$  suggerito da Royston e Altman (1994), come descritto nel Paragrafo 3.2.1. Per ogni variabile si sceglie la distribuzione con minor AIC.

### 4.4.1 Curva di crescita per il peso - pazienti maschi

I valori degli indici AIC sono riportati nella Tabella 4.8. Si sceglie la distribu-

MODELLO	AIC
Gamma	709.50
Logistica	709.54
Wald	710.51
Normale	710.85
Box-Cox Cole e Green	715.56
Johnson	725.19
Box-Cox t	728.02

Tabella 4.8: Valori dell'indice AIC per il peso dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

zione Gamma per modellare i dati dei pesi dei pazienti maschi. Analizzando la Figura 4.17 si nota che i residui presentano un leggero trend. L'ipotesi di normalità, tramite il test di Shapiro-Wilk, è accettata (p-value= 0.30). In Tabella 4.9 sono riportate le differenze tra centili stimati e frequenze osservate. La curva di crescita stimata è riportata in Figura 4.18.

### 4.4.2 Curva di crescita per il peso - pazienti femmine

I valori degli indici AIC per le varie distribuzioni sono riportati in Tabella 4.10. La distribuzione che minimizza l'AIC è la normale. In Figura 4.19 si trovano i grafici *worm plot* e *qqplot* per il modello stimato. L'ipotesi di normalità dei residui è accettata (p-value=0.44 per il test di Shapiro Wilk). In Tabella 4.11 si trovano le differenze tra centili stimati e frequenze osservate. Si notano differenze grandi nel 50° e 75° centile. In Figura 4.20 è riportata la curva di crescita stimata.

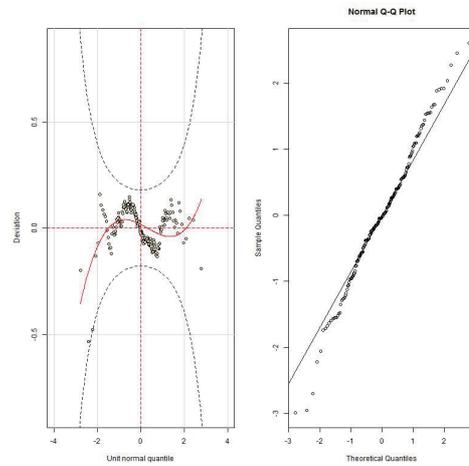


Figura 4.17: *Worm plot* e *qqplot* per il peso dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

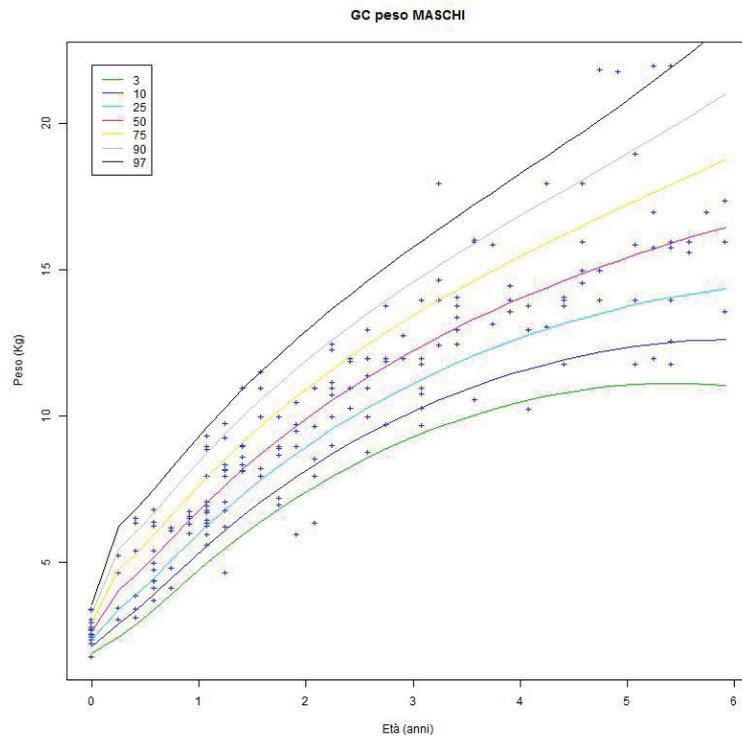


Figura 4.18: Curva di crescita per il peso dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

#### 4.4. STIMA DELLE CURVE - METODO GAMLSS (POLINOMI FRAZIONARI)31

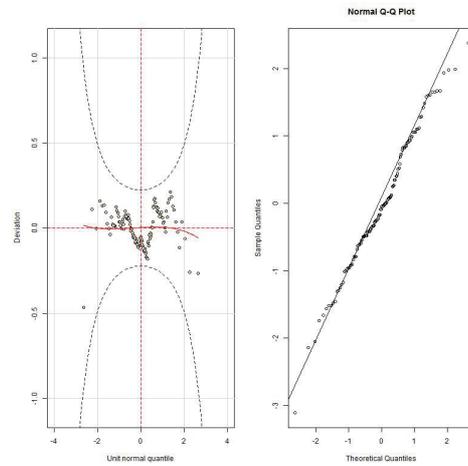


Figura 4.19: *Worm plot* e *qqplot* per il peso delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

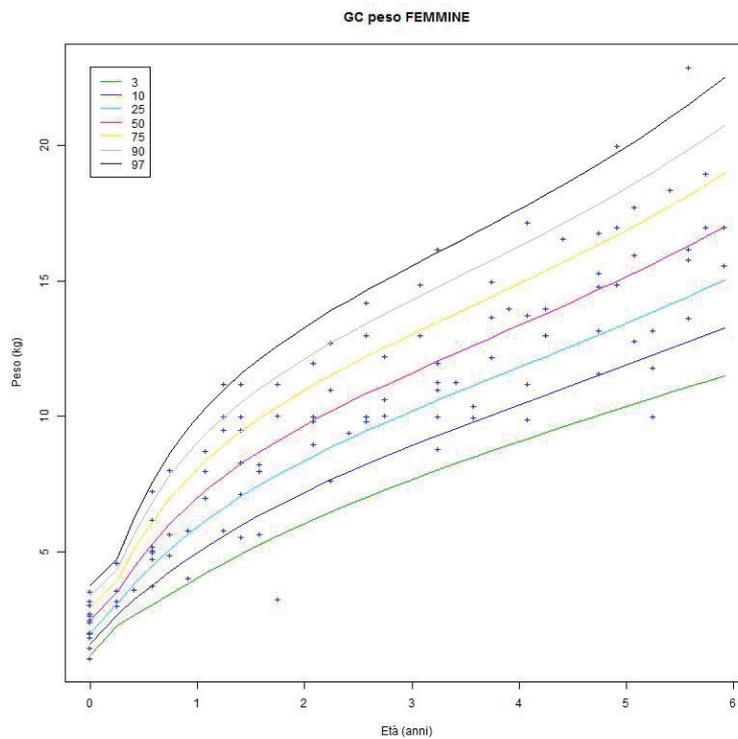


Figura 4.20: Curva di crescita per il peso pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.63
10	10
25	22.10
50	51.05
75	77.89
90	88.94
97	96.32

Tabella 4.9: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il peso dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

MODELLO	AIC
Normale	497.53
Logistica	500.11
Gamma	502.68
Box-Cox Power Exponential	502.81
Box-Cox Cole e Green	502.88
Wald	509.50
t Family	511.53
Box-Cox t	515.42

Tabella 4.10: Valori dell'indice AIC per il peso delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

#### 4.4.3 Curva di crescita per l'altezza - pazienti maschi

In Tabella 4.12 sono riportati i valori degli indici AIC per i modelli stimati. Si sceglie il modello con distribuzione Johnson (Appendice A, Paragrafo A.9). Il *worm plot* e il *qqplot* sono riportati in Figura 4.21. Si nota un leggero trend nei residui, ma l'ipotesi di normalità è accettata (p-value=0.59). La Tabella 4.13 riporta le frequenze osservate al di sotto dei centili stimati. Le differenze sono piccole in qualsiasi quantile, segno di una buona stima.

La curva di crescita stimata è riportata in Figura 4.22. Si nota che la curva di crescita è decrescente in alcuni tratti ed anche "spigolosa". Tale grafico non rappresenta una situazione reale. Non verranno quindi prodotte nell'Appendice le tabelle con i quantili e gli z-scores stimati riferiti a questo modello.

Si è provato anche a stimare il modello con le distribuzioni logistica e *t*-Family che avevano, rispettivamente, il secondo e terzo miglior AIC. I nuovi modelli stimati non presentavano miglioramenti e, anzi, il *worm plot*, il *qqplot* ed il test di Shapiro-Wilk peggiorano in entrambe le stime.

4.4. STIMA DELLE CURVE - METODO GAMLSS (POLINOMI FRAZIONARI)33

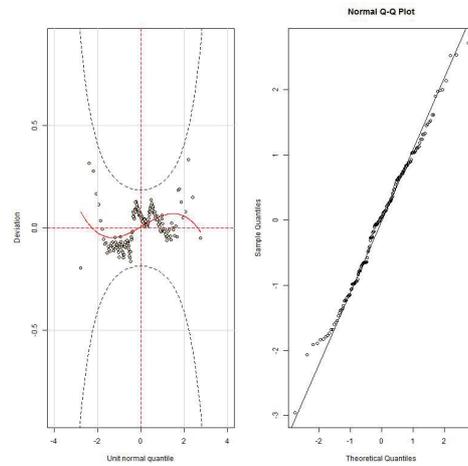


Figura 4.21: *Worm plot* e *qqplot* per l'altezza pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

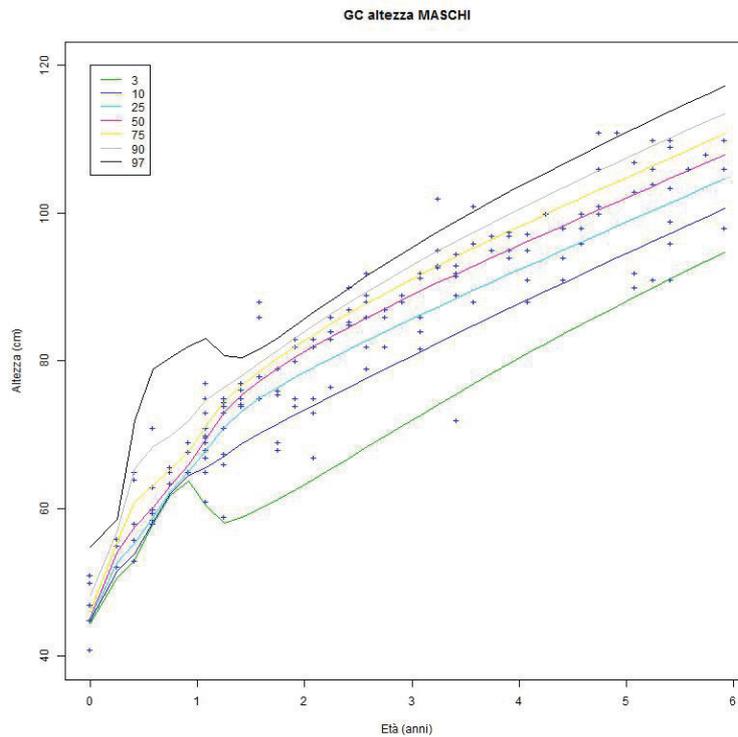


Figura 4.22: Curva di crescita per l'altezza dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.46
10	9.84
25	22.95
50	55.74
75	71.31
90	88.52
97	96.72

Tabella 4.11: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il peso pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

MODELLO	AIC
Johnson	1057.922
Logistica	1060
t Family	1067.02
Normale	1069.07
Box-Cox Cole e Green	1072.03
Gamma	1062.72
Wald	1074.80

Tabella 4.12: Valori dell'indice AIC per l'altezza dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

#### 4.4.4 Curva di crescita per l'altezza - pazienti femmine

La Tabella 4.14 mostra i valori degli indici AIC per i modelli che stimano le curve di crescita per l'altezza delle pazienti femmine. Si sceglie in base all'AIC, di usare una distribuzione logistica per i dati. Il *worm plot* e *qqplot* sono riportati in Figura 4.23. Si nota un trend dei residui nel *worm plot*. L'ipotesi di normalità dei residui è comunque accettata ( $p\text{-value}=0.09$ ). La tabella con le frequenze osservate al di sotto dei centili stimati è riportata in Tabella 4.15. Le differenze tra i centili attesi e le frequenze osservate sono alte, soprattutto nel 25°, 90° e 97° centile. Complessivamente, pertanto, il modello non è soddisfacente. Anche stimando il modello con le distribuzioni normale e gamma che si trovavano, rispettivamente, al secondo e terzo posto della graduatoria dell'AIC, non si è riusciti a produrre un modello discreto. Si è deciso di non riportare il grafico con la curva di crescita e le tabelle con quantili e gli z-scores stimati.

#### 4.4.5 Curva di crescita per il BMI - pazienti maschi

La Tabella 4.16 mostra i valori degli indici AIC per i vari modelli. La di-

#### 4.4. STIMA DELLE CURVE - METODO GAMLSS (POLINOMI FRAZIONARI)35

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.27
10	11.36
25	27.27
50	47.16
75	72.72
90	90.34
97	95.45

Tabella 4.13: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per l'altezza dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

MODELLO	AIC
Logistica	744.45
Normale	745.74
Gamma	748.91
Wald	750.91
Box-Cox Cole e Green	753.73

Tabella 4.14: Valori dell'indice AIC per l'altezza delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

sistribuzione scelta è la Box-Cox-t (Appendice A, Paragrafo A.7). La Figura 4.24 riporta il *worm plot* e il *qqplot* per il modello stimato. Si nota un trend dei residui, ma l'ipotesi di normalità è accettata (p-value=0.77). La Tabella 4.17 mostra che ci sono differenze grandi tra la frequenza attesa e quella osservata nel 10° e 75° centile. La Figura 4.25 mostra la curva di crescita stimata. Dopo i 5 anni le curve convergono alle poche osservazioni disponibili; la curva non è quindi soddisfacente. Per migliorare il modello si sono provate ad eseguire le stime con le distribuzioni Logistica e *t*-Family che sono, rispettivamente, al secondo e terzo posto nella graduatoria AIC. Le stime risultanti sono tutte peggiori del modello con distribuzione Box-Cox-t; la normalità dei residui non è accettata ed i *worm plot* evidenziano un trend importante dei residui. Non sono disponibili in Appendice B le tabelle con i quantili e gli z-scores stimati.

#### 4.4.6 Curva di crescita per il BMI - pazienti femmine

In Tabella 4.18 si trovano i valori degli indici AIC per i modelli che stimano le curve di crescita per il BMI delle pazienti femmine. Si sceglie quindi, in base all'AIC, di usare una distribuzione logistica per i dati. Il *worm plot* e il *qqplot* sono riportati in Figura 4.26. I residui non presentano evidenti

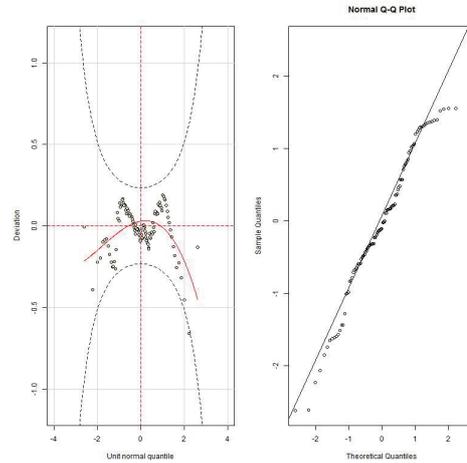


Figura 4.23: *Worm plot* e *qqplot* per l'altezza delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

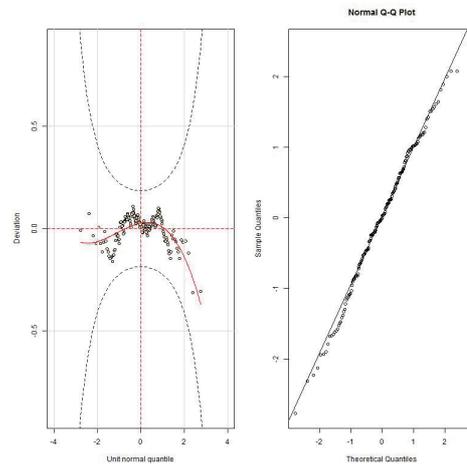


Figura 4.24: *Worm plot* e *qqplot* per il BMI dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

#### 4.4. STIMA DELLE CURVE - METODO GAMLSS (POLINOMI FRAZIONARI)37

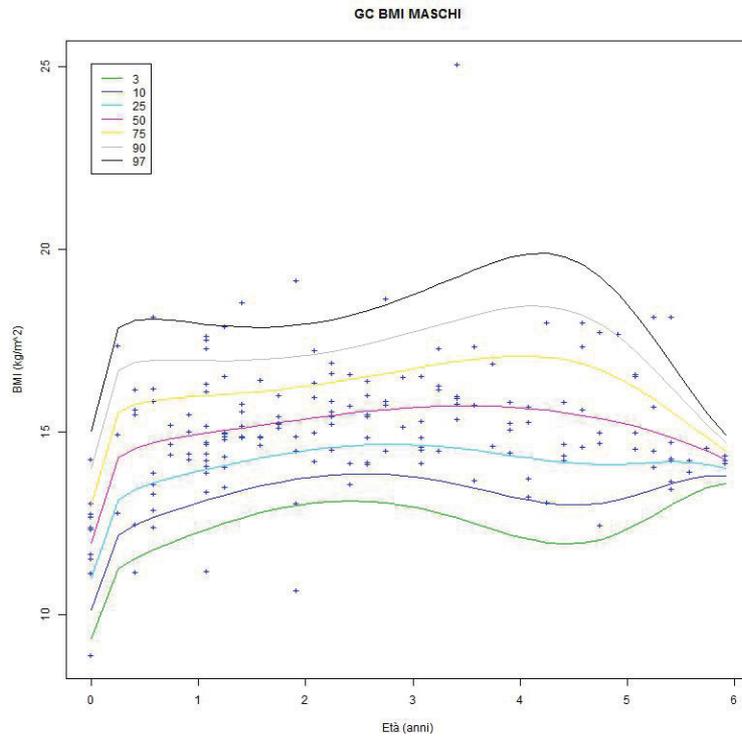


Figura 4.25: Curva di crescita per il BMI dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

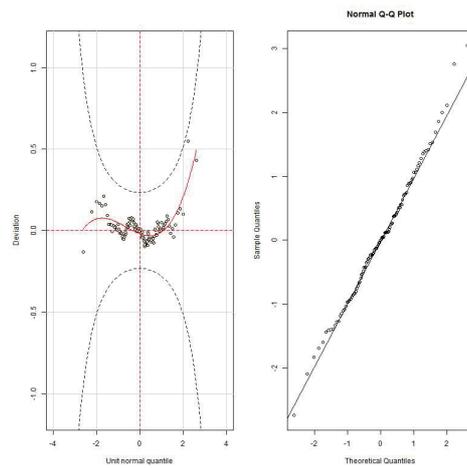


Figura 4.26: *Worm plot* e *qqplot* per il BMI pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	3.57
10	12.5
25	19.64
50	52.68
75	73.21
90	86.61
97	99.11

Tabella 4.15: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per l'altezza delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

MODELLO	AIC
Box-Cox t	646.10
Logistica	646.15
t Family	646.44
Box-Cox Cole e Green	656.83
Wald	661.28
Gamma	663.31
Normale	672.09

Tabella 4.16: Valori dell'indice AIC per il BMI dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

trend e l'ipotesi di normalità è accettata (p-value=0.89). La tabella con le frequenze osservate al di sotto dei centili stimati è riportata in Tabella 4.19. La curva di crescita stimata è riportata in Figura 4.27.

4.4. STIMA DELLE CURVE - METODO GAMLSS (POLINOMI FRAZIONARI)39

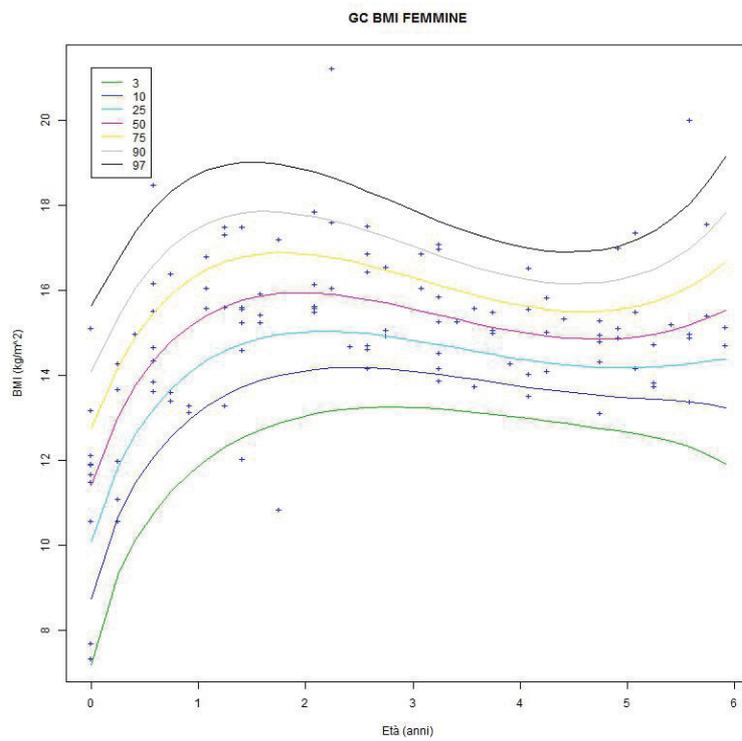


Figura 4.27: Curva di crescita per il BMI delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.21
10	5.11
25	19.89
50	54.54
75	79.54
90	91.47
97	96.02

Tabella 4.17: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il BMI dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

MODELLO	AIC
Logistica	430.8044
Gamma	434.1480
Wald	434.1590
Normale	435.3389
Box-Cox Cole e Green	440.4636
Box-Cox t	445.8667

Tabella 4.18: Valori dell'indice AIC per il BMI delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	1.79
10	9.82
25	25
50	50
75	75
90	89.29
97	96.43

Tabella 4.19: Differenza tra centili attesi e frequenze osservate per il BMI delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)

## 4.5 Stima delle curve - metodo GAMLSS

La stima delle curve di crescita presentata in questo paragrafo avviene attraverso il metodo GAMLSS e, per il liscio delle curve di  $\mu, \sigma, \nu$  e  $\tau$ , è stata usata una regressione spline cubica. Prima si è scelta, tra le famiglie di distribuzioni descritte in Appendice A, la distribuzione che fornisce il minor AIC. Poi, mediante la funzione di ottimizzazione `find.hyper()`, si sono trovati i gradi di libertà ottimali per le spline cubiche.

### 4.5.1 Curva di crescita per il peso - pazienti maschi

I valori di AIC per i vari modelli stimati sono riportati in Tabella 4.20. La

MODELLO	AIC
Box-Cox Cole e Green	701.4586
Box-Cox Power Exponential	702.5852
Gamma	703.0199
Box-Cox t	703.4588
Wald	704.9388
Johnson	705.0204
Logistica	706.5192
Normale	707.2687
t Family	709.8379

Tabella 4.20: Valori dell'indice AIC per il peso dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

distribuzione che fornisce il minor AIC è la Box-Cox Cole e Green. Si usa quindi la funzione `find.hyper()` per scegliere i gradi di libertà ottimali per le regressioni spline cubiche. I gradi di libertà ottimali, sempre secondo il criterio del miglior AIC, sono 2.5 per la media e 1 per deviazione standard e asimmetria.

Il *worm plot* e il *qqplot*, relativi al modello stimato, sono riportati in Figura 4.28.

Osservando il *worm plot*, si nota che i residui non presentano trend e risiedono tutti all'interno della banda di confidenza. Nel *qqplot* i residui centrali sono sovrapposti alla bisettrice del primo e terzo quadrante mentre le code tendono ad allontanarsi. Il test di Shapiro Wilk porta ad accettare l'ipotesi di normalità dei residui (p-value=0.33). In Tabella 4.21 sono riportate le differenze tra centili attesi e frequenze osservate. Le differenze sono piccole (max=3.42% nel 75° centile) e quindi la stima del modello è buona. La curva di crescita stimata dal modello stimato è riportata in Figura 4.29.

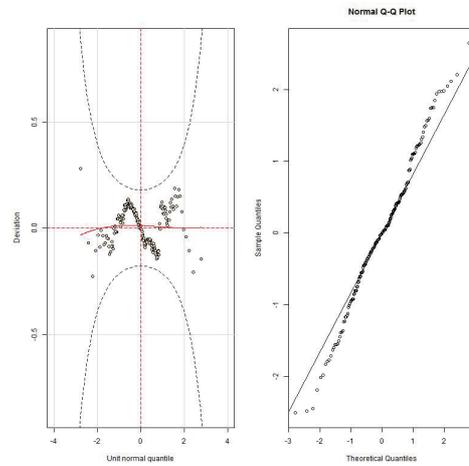


Figura 4.28: *Worm plot* e *qqplot* per il peso dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

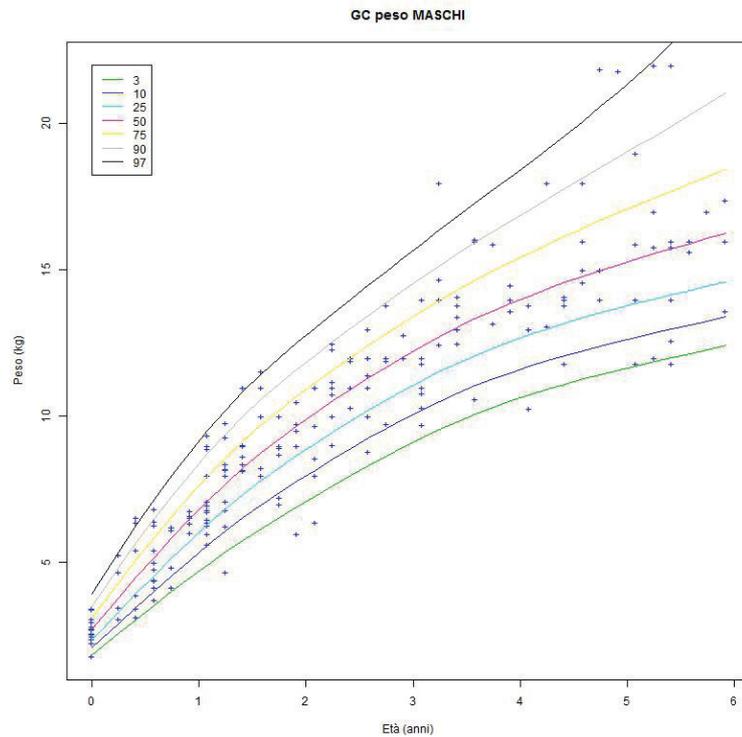


Figura 4.29: Curva di crescita per il peso pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	3.16
10	10.53
25	22.63
50	49.47
75	78.42
90	89.47
97	95.79

Tabella 4.21: Differenza tra centili stimati e frequenze osservate per il peso dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

#### 4.5.2 Curva di crescita per il peso - pazienti femmine

In Tabella 4.22 sono riportati i valori dell'AIC per i modelli che stimano il peso delle pazienti femmine. La distribuzione scelta, che fornisce il minor

MODELLO	AIC
Box-Cox Cole e Green	493.1079
Normale	493.3937
Logistico	494.0061
Box-Cox Power Exponential	494.7846
Box-Cox t	495.1097
t-Family	495.8599
Gamma	496.6757
Johnson	498.8471
Wald	506.2685

Tabella 4.22: Valori dell'indice AIC per i modelli che stimano le curve di crescita per il peso delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

AIC, è la Box-Cox Cole e Green. In base alla funzione di ottimizzazione si sono scelti 2.5 gradi di libertà per la media e 1 per deviazione standard e asimmetria (la distribuzione non modella la curtosi). Il *worm plot* e il *qqplot* sono riportati in Figura 4.30. La normalità dei residui è accettata ( $p$ -value=0.36). Le frequenze osservate al di sotto dei centili stimati sono riportate nella Tabella 4.23. Sono presenti differenze non piccole nei quantili di ordine 50 e 75. La curva di crescita stimata è riportata in Figura 4.31 mentre i quantili e gli z-scores stimati si trovano in Appendice B, nelle Tabelle B.11 e B.12.

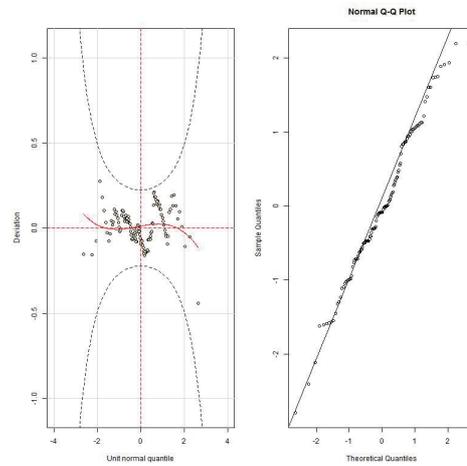


Figura 4.30: *Worm plot* e *qqplot* per il peso delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

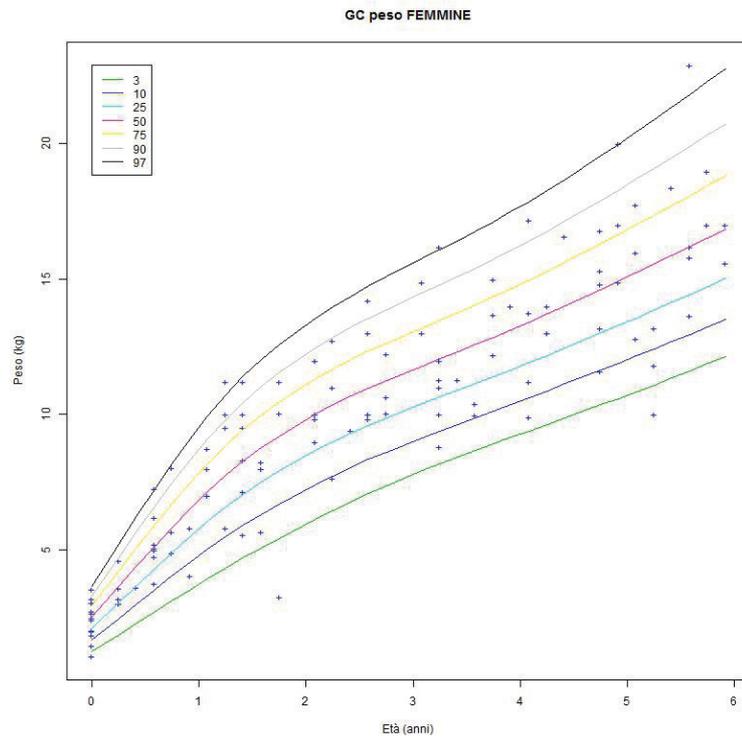


Figura 4.31: Curva di crescita per il peso delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione spline cubica)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.46
10	9.84
25	23.77
50	55.74
75	71.31
90	90.16
97	95.90

Tabella 4.23: Differenza tra frequenza attesa e frequenza osservata per il peso delle pazienti femmine (GAMLSS con regressione spline cubica)

### 4.5.3 Curva di crescita per l'altezza - pazienti maschi

I valori degli indici AIC stimati sono riportati nella Tabella 4.24. Il miglior

MODELLO	AIC
Johnson	1045.737
Box-Cox t	1049.557
Logistica	1051.703
t-Family	1053.513
Box-Cox Cole Green	1056.620
Normale	1061.915
Gamma	1067.825
Wald	1070.160

Tabella 4.24: Valori dell'indice AIC per l'altezza dei pazienti maschi (GAMLSS regressione spline cubica)

modello, secondo il criterio AIC, è quello stimato con distribuzione Johnson. La funzione di ottimizzazione dei gradi di libertà porta a scegliere 4.4 gradi di libertà per la curva della media e un grado di libertà per le curve di deviazione standard, asimmetria e curtosi. Il *worm plot* (Figura 4.32) evidenzia un leggero trend dei residui. Il *qqplot* mostra che i residui non sono allineati perfettamente con la bisettrice del primo e terzo quadrante. Il test di Shapiro Wilk ci porta ad accettare l'ipotesi di normalità (p-value=0.20). Si nota, da una minima differenza tra centili attesi e centili osservati, che la stima del modello è buona. In Figura 4.33 è riportata la curva di crescita stimata.

### 4.5.4 Curva di crescita per l'altezza - pazienti femmine

I valori dell'indice AIC per i vari modelli stimati sono mostrati nella Tabella 4.26. Per la stima della curva di crescita dell'altezza il miglior modello

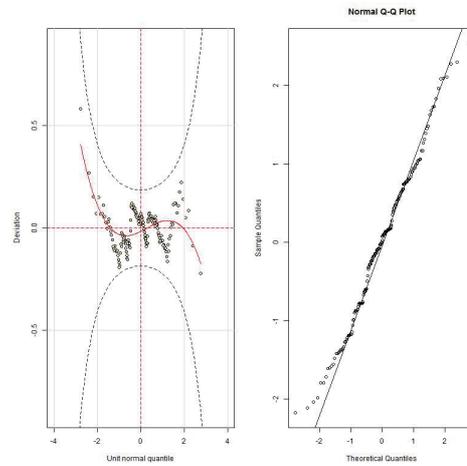


Figura 4.32: *Worm plot* e *qqplot* per l'altezza dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

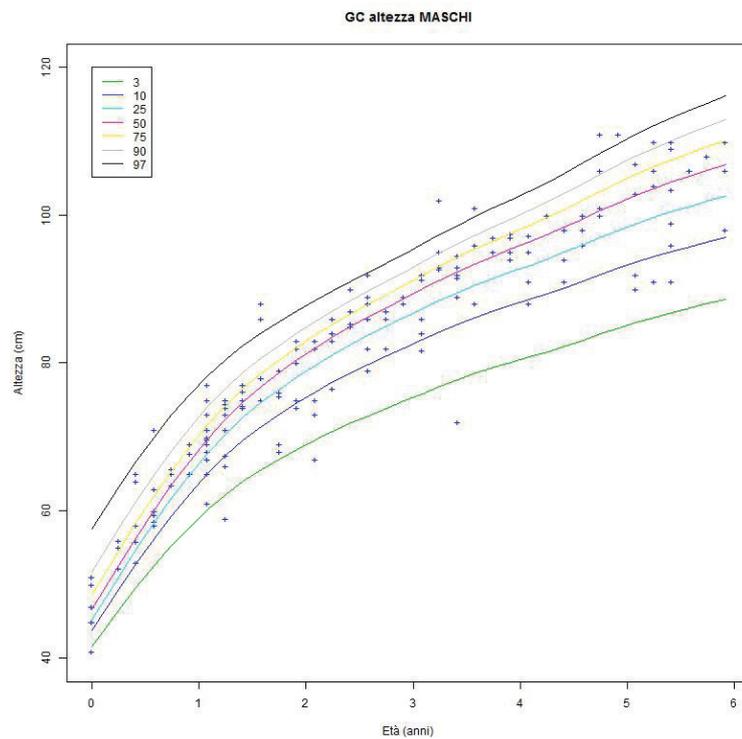


Figura 4.33: Curva di crescita per l'altezza dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.27
10	11.36
25	27.27
50	48.86
75	73.86
90	90.91
97	96.02

Tabella 4.25: Differenza tra frequenza attesa e frequenza osservata per l'altezza dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

MODELLO	AIC
Johnson	734.1169
Logistica	735.5850
Normale	737.0093
Box-Cox Cole e Green	737.9189
Box-Cox t	739.2490
t-Family	739.5736
Gamma	740.5352
Wald	742.7982

Tabella 4.26: Valori dell'indice AIC per i modelli che stimano le curve di crescita per l'altezza delle pazienti femmine

secondo il criterio AIC è quello ottenuto con distribuzione Johnson. I gradi di libertà restituiti dalla funzione di ottimizzazione sono 3.55 per la media, 1.5 per la deviazione standard e 1 per asimmetria e curtosi. Il *worm plot* e il *qqplot* per il modello sono riportati in Figura 4.34. I residui stanno tutti all'interno della banda di confidenza, ma si può notare un trend dei residui stessi, segno di una stima del modello non del tutto soddisfacente. Il *qqplot* mostra che i residui non seguono bene la bisettrice, anche se il test di Shapiro-Wilk porta ad accettare la normalità (p-value=0.14). La differenza tra centili attesi e frequenze osservate è bassa per tutti i centili, anche per quelli più estremi (Tabella 4.27). Il grafico della curva di crescita è riportato in Figura 4.35. Si nota che le curve convergono alle uniche due osservazioni con età pari a 6 anni. La curva di crescita dai 5 ai 6 anni non è utilizzabile ai fini pratici. Per questo motivo, in questo paragrafo, non si sono prodotte le tabelle con i centili e z-scores stimati. Come per l'analisi di altre variabili già viste in questo lavoro, si è provato a migliorare il modello eseguendo delle nuove stime. Si sono stimati modelli con distribuzioni logistica e normale che si trovano al secondo e terzo posto della graduatoria AIC, rispettivamente.

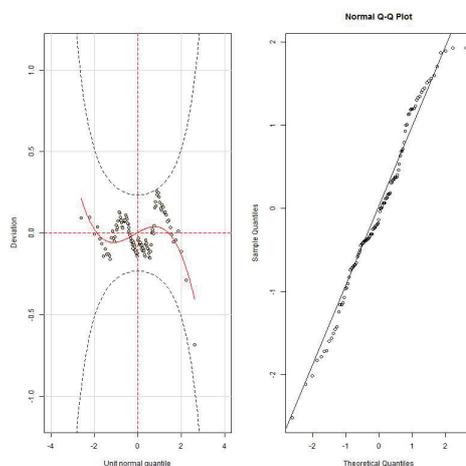


Figura 4.34: *Worm plot* e *qqplot* per l'altezza delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

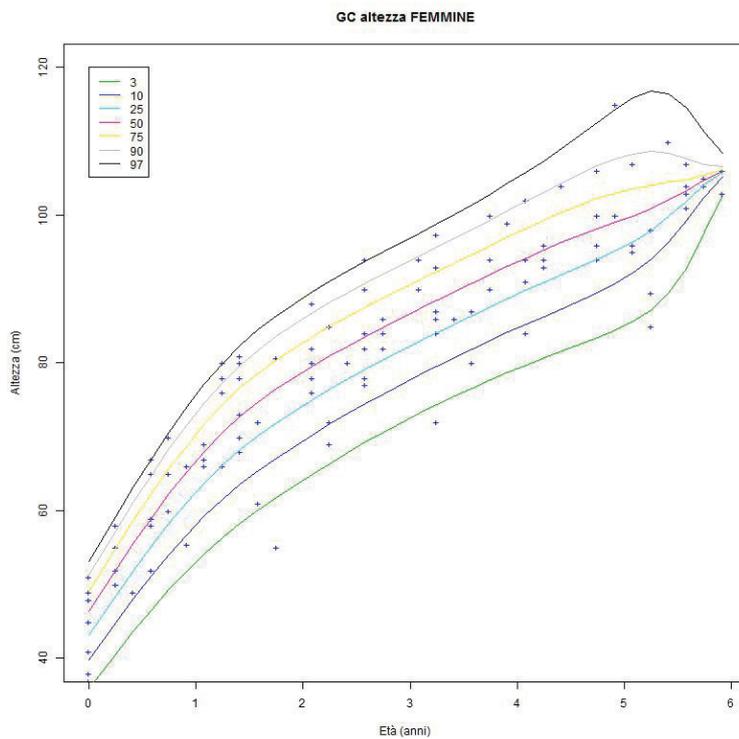


Figura 4.35: Curva di crescita per l'altezza delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.68
10	10.71
25	24.10
50	50.89
75	74.1
90	86.61
97	97.32

Tabella 4.27: Differenza tra frequenza attesa e frequenza osservata per il modello per l'altezza delle pazienti femmine

Dopo aver eseguito la fase di diagnostica, si riscontra che le stime fornite dai due nuovi modelli non migliorano, anzi peggiorano, il modello ottimale con distribuzione Johnson analizzato in questo paragrafo.

#### 4.5.5 Curva di crescita per il BMI - pazienti maschi

Per l'analisi dei dati del BMI nei pazienti maschi i valori dell'indice AIC per i vari modelli stimati sono riportati in Tabella 4.28. Il miglior metodo è

MODELLO	AIC
Johnson	635.8678
Box-Cox t	643.293
t Family	645.2725
Logistica	650.1272
Box-Cox Cole Green	653.9692
Wald	663.3175
Gamma	665.6788
Normale	674.7531

Tabella 4.28: Valori dell'indice AIC per i modelli che stimano le curve di crescita per il BMI dei pazienti maschi

quello stimato mediante la distribuzione Johnson. Utilizzando la procedura di ottimizzazione si sono scelti 3 gradi di libertà nella curva della media e 1 per le curve di deviazione standard, asimmetria e curtosi. Il *worm plot* in Figura 4.36 non evidenzia particolari trend dei residui, che stanno all'interno della banda di confidenza. Il *qqplot* mostra che i residui sono ben allineati con la bisettrice del primo e terzo quadrante. L'ipotesi di normalità è accettata ( $p$ -value = 0.74). La tabella con le differenze tra centili attesi e frequenze osservate mostra che la stima del modello è buona. Di seguito viene riportato il grafico con la curva di crescita stimata (Figura 4.37).

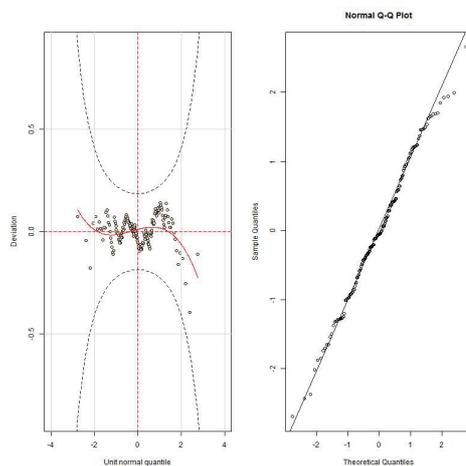


Figura 4.36: *Worm plot* e *qqplot* per il BMI dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.27
10	10.80
25	25
50	53.41
75	74.43
90	89.20
97	97.73

Tabella 4.29: Differenze tra centili stimati e frequenze osservate per il BMI dei pazienti maschi (GAMLSS regressione spline cubica)

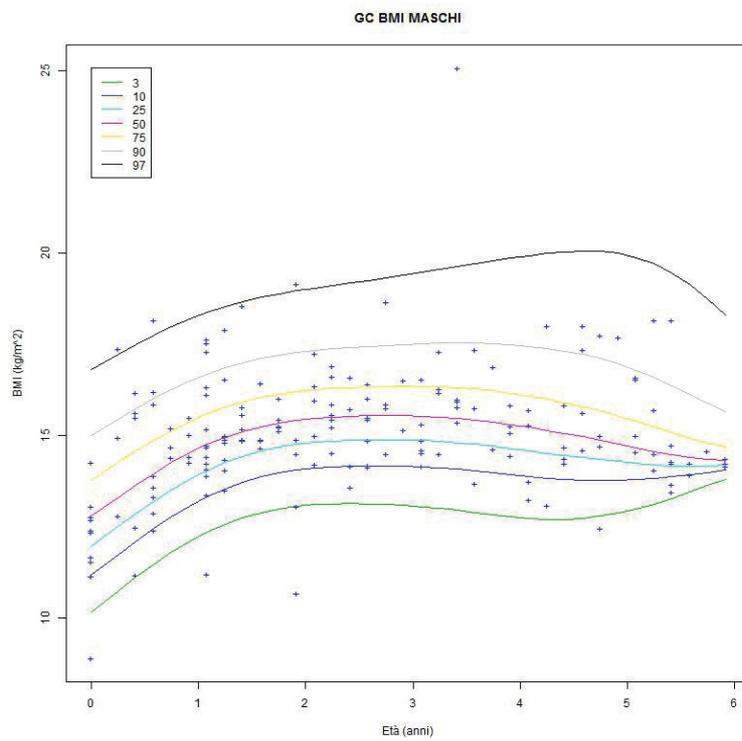


Figura 4.37: Curva di crescita per il BMI dei pazienti maschi (GAMLSS con regressione spline cubica)

MODELLO	AIC
Logistica	424.1579
t-Family	425.4210
Box-Cox Cole e Green	426.8023
Box-Cox t	427.5205
Johnson	429.8203
Gamma	430.4266
Normale	430.6507
Wald	431.7127

Tabella 4.30: Valori degli indici AIC per il BMI delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

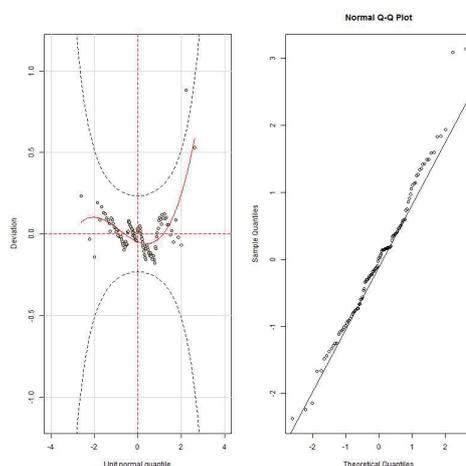


Figura 4.38: *Worm plot* e *qqplot* per il BMI delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

#### 4.5.6 Curva di crescita per il BMI - pazienti femmine

I valori degli indici AIC per i modelli per i modelli che stimano le curve di crescita per il BMI nelle pazienti femmine sono riportati in Tabella 4.30. Il miglior modello è quello ottenuto usando la distribuzione logistica. I gradi di libertà ottimali sono 1 per la media e 1 per la deviazione standard. Il *worm plot* mostra che i residui stanno quasi tutti all'interno della banda di confidenza. Il *qqplot* mostra che i residui sono ben allineati lungo la bisettrice del primo e terzo quadrante. Il test di Shapiro Wilk porta ad accettare l'ipotesi di normalità ( $p\text{-value}=0.23$ ). La Tabella 4.31, con i valori di centili attesi e frequenze osservate, mostra che il modello stimato è buono; le differenze tra ogni centile stimato e le frequenze osservate sono tutte piccole, anche nei centili più estremi. In Figura 4.39 si mostra il grafico della curva di crescita stimata e, nelle Tabelle B.23 e B.24, si trovano i valori dei centili e degli

Centile atteso (%)	Frequenza osservata (%)
3	2.68
10	8.93
25	26.79
50	49.11
75	78.57
90	88.39
97	97.32

Tabella 4.31: Differenza tra centili stimati e frequenze osservate per il BMI delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

z-scores stimati, rispettivamente.

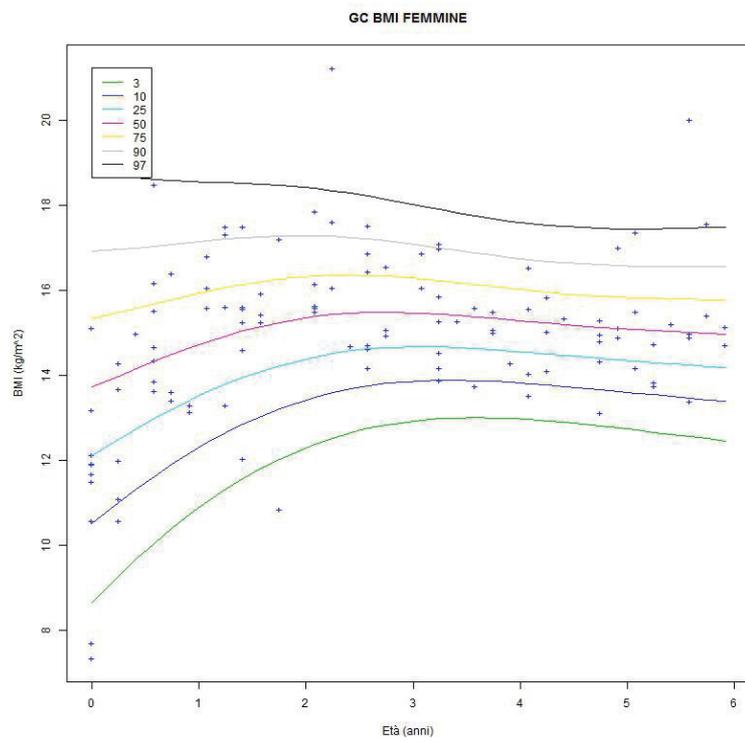


Figura 4.39: Curva di crescita per il BMI delle pazienti femmine (GAMLSS regressione spline cubica)

## 4.6 Stima delle curve - metodo LMS per dati non indipendenti

Si sono considerate in questo lavoro anche le stime dei modelli prodotte con il metodo LMS che incorpora la correlazione (Paragrafo 3.3). Non si è riuscito a trovare nessun pacchetto in R che fornisse risultati soddisfacenti e la letteratura in merito è scarsa.

Si conclude quindi il lavoro con stime effettuate solo con metodi per dati indipendenti. Sebbene il campione sia composto da osservazioni non indipendenti tra di loro, si è deciso di proseguire lo stesso con le stime dei vari modelli, visto che si aveva a disposizione un campione con pochissimi dati, e non come per le curve di crescita per la popolazione normale dove le osservazioni a disposizione sono tantissime. Quando si studiano malattie rare e quindi si hanno a disposizione pochi dati, spesso si deve giungere a questo compromesso sull'indipendenza delle osservazioni; per ulteriori esempi si rimanda il lettore a Antonius *et al.* (2008), Isojima *et al.* (2009), Martin *et al.* (2007) e Verbeek *et al.* (2011).

## Capitolo 5

# Le curve di crescita applicate nell'ambito medico

*“El corazón es agua que se  
acaricia y canta.  
El corazón es puerta  
que se abre y se cierra.  
El corazón es agua  
que se remueve, arrolla,  
se arremolina, mata.”*

---

Miguel Hernandez

Dopo la stima delle curve di crescita presentate nel Capitolo 4, si è selezionato il modello “definitivo” da utilizzare, in base al criterio AIC, per ogni coppia di variabile risposta-sesso.

Si è scelto il modello prodotto dal metodo LMS nella stima delle curve di crescita del peso e dell'altezza delle femmine. Per l'altezza delle femmine il modello col minor AIC sarebbe stato quello stimato con il metodo GAMLSS, regressione spline cubica e distribuzione Johnson, ma forniva una curva di crescita non utilizzabile ai fini pratici, perché era decrescente in alcuni tratti; si è scelto quindi il modello stimato col metodo LMS che era nella seconda posizione della graduatoria AIC.

In tutti gli altri casi si è proceduto con la stima mediante il metodo GAMLSS con regressione spline cubica. Le sei curve di crescita scelte sono disponibili in Appendice C.

Un'applicazione pratica delle curve di crescita è il confronto dei risultati ottenuti con le curve della popolazione normale. Per la fascia di età 0-2 anni si sono confrontate le curve, per i pazienti affetti da SDS, con gli standard di riferimento mondiali proposti dal WHO (<http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>), mentre nella fascia di età 2-6 anni si sono confrontate le curve stimate per i pazienti malati con gli standard italiani proposti da Cacciari *et al.* (2006).

Di seguito si riportano alcuni esempi. Nei Paragrafi 5.1, 5.2 e 5.3 si confrontano le curve di crescita stimate per i pazienti malati con quelle della popolazione sana, mentre nel Paragrafo 5.4 viene analizzato un caso reale per evidenziare l'utilità della stima delle curve di crescita per i pazienti SDS.

## 5.1 Confronto tra le curve di crescita per il peso

In Figura 5.1 è riportato il grafico che confronta le curve di crescita per il peso dei pazienti maschi malati con la popolazione sana. Si nota che il 50° centile della popolazione malata assume valori molto simili al 3° centile della popolazione sana. Il 50% della popolazione affetta da SDS risiede quindi al di sotto del 3° centile della popolazione sana. Il 97° centile della popolazione malata è praticamente sovrapposto al 50° centile della popolazione sana da 1 anno fino ai 3 anni, per poi stabilizzarsi tra il 50° e 97° centile della popolazione normale.

Per le pazienti femmine le conclusioni sono molto simili. In Figura 5.2 si confrontano le curve di crescita dei pazienti femmine affetti da SDS con gli standard della popolazione sana. Come per i pazienti maschi, il 50° centile dei pazienti malati è praticamente accavallato al 3° centile della popolazione non malata e, di conseguenza, il 3° centile dei pazienti malati assume sempre valori inferiori al 3° centile della popolazione normale. Il 97° centile dei pazienti malati assume gli stessi valori della mediana per la popolazione sana fino all'età di 2 anni e mezzo per poi stabilizzarsi al di sopra della mediana stessa.

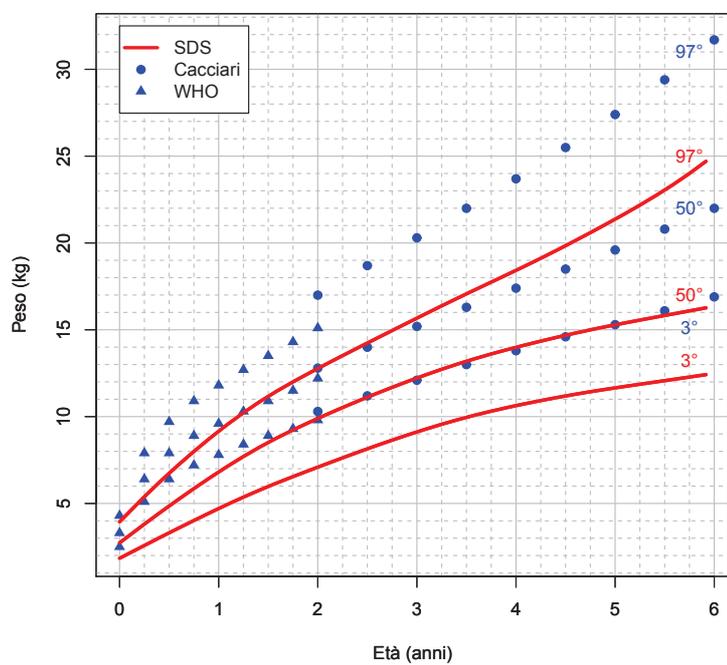


Figura 5.1: Confronto tra le curve di crescita dei pazienti malati con la popolazione sana per il peso dei pazienti maschi

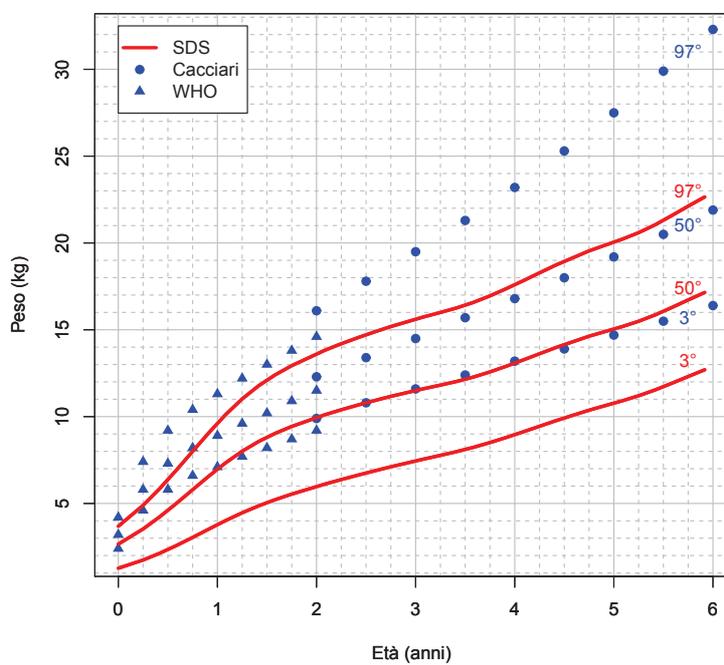


Figura 5.2: Confronto tra le curve di crescita dei pazienti malati con la popolazione sana per il peso delle pazienti femmine

## **5.2 Confronto tra le curve di crescita per l'altezza**

In Figura 5.3 si riporta il confronto degli standard stimati per la popolazione maschile affetta da SDS con quelli della popolazione normale. La grande differenza che si notava nel confronto tra le curve di crescita per il peso la si vede, in maniera ancora più evidente, nel confronto tra le curve di crescita per l'altezza. Il 50° centile dei pazienti malati è sovrapposto al 3° centile della popolazione sana, mentre il 97° centile dei pazienti malati assume i valori del 50° centile per i soggetti sani. Come per il peso, metà della popolazione malata presenta altezze che si distribuiscono al di sotto del 3° centile della popolazione sana.

In Figura 5.4 è riportato il confronto delle curve di crescita delle pazienti femmine malate con gli standard stimati per la popolazione sana. Le conclusioni sono sovrapponibili a quelle dei pazienti maschi.

5.2. CONFRONTO TRA LE CURVE DI CRESCITA PER L'ALTEZZA61

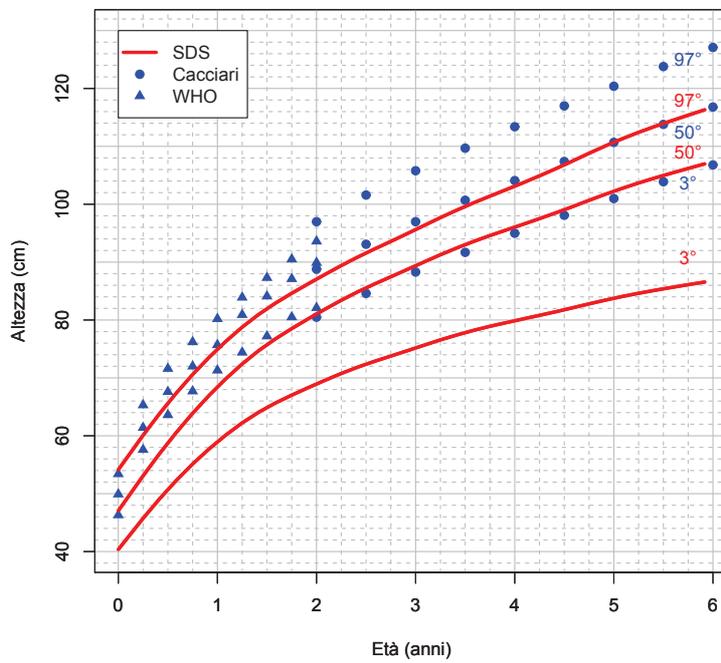


Figura 5.3: Confronto tra le curve di crescita dei pazienti malati con la popolazione sana per l'altezza dei pazienti maschi

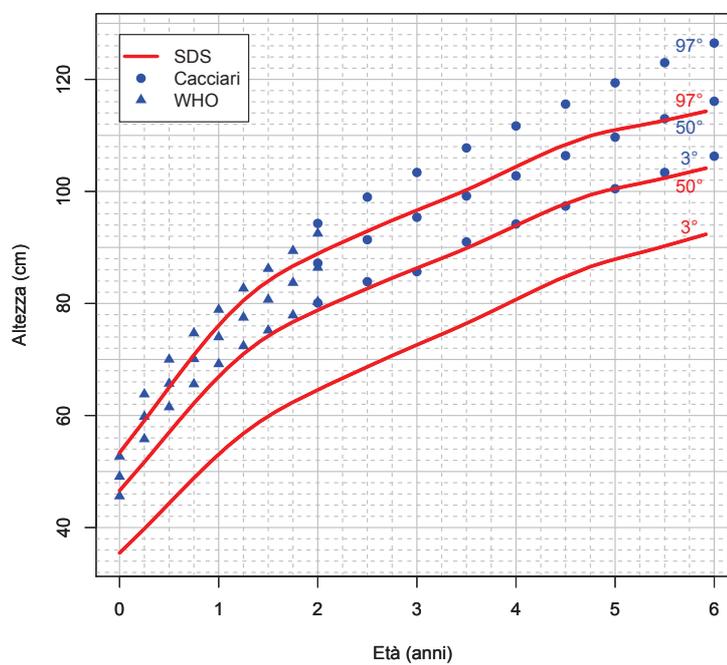


Figura 5.4: Confronto tra le curve di crescita dei pazienti malati con la popolazione sana per l'altezza delle pazienti femmine

### 5.3 Confronto tra le curve di crescita per il BMI

Le grandi differenze che si sono notate nel confronto delle curve di crescita, per il peso e per l'altezza, dei pazienti sani con gli standard della popolazione normale non si riscontrano nel confronto delle curve di crescita per il BMI.

Nelle Figure 5.5 e 5.6 sono riportati i grafici dei confronti per i pazienti maschi e femmine, rispettivamente.

I valori del 3°, 50° e 97° centile della popolazione affetta da SDS sono inferiori ai corrispettivi centili della popolazione sana, ma la differenza è minima, se paragonata a quella per il peso e l'altezza.

Questo perchè i pazienti malati presentano comunque presentano una crescita armonica, quindi il peso è proporzionato all'altezza come nella popolazione sana.

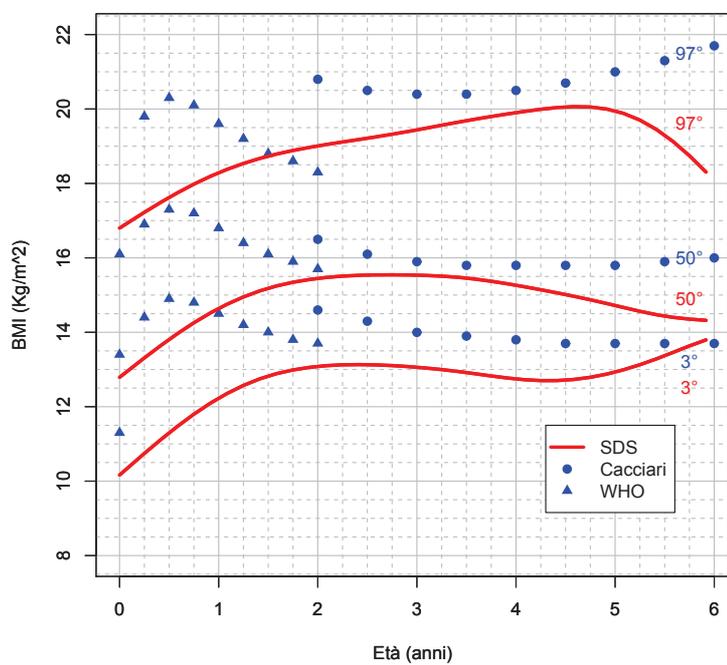


Figura 5.5: Confronto tra le curve di crescita dei pazienti malati con la popolazione sana per il BMI dei pazienti maschi

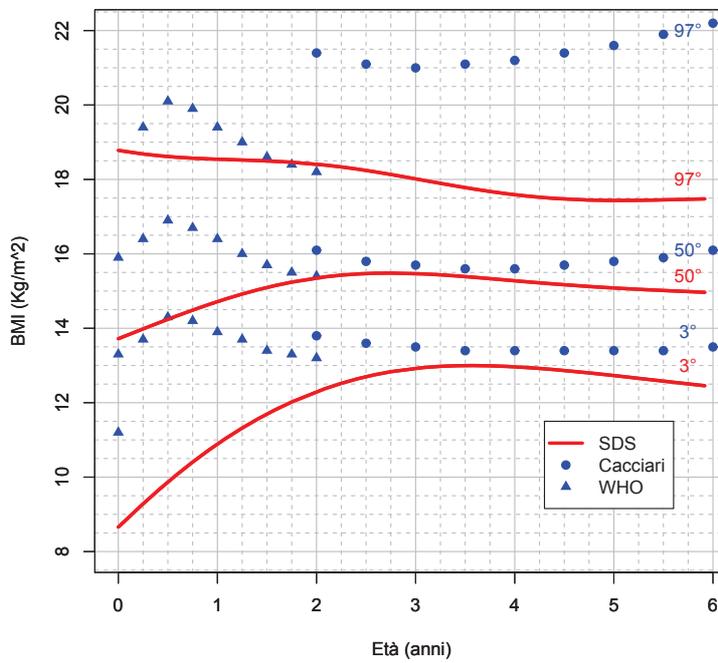


Figura 5.6: Confronto tra le curve di crescita dei pazienti malati con la popolazione sana per il BMI delle pazienti femmine

## 5.4 Un caso clinico

Come anticipato, la stima delle curve di crescita per la popolazione affetta da SDS serve per valutare con precisione se un paziente malato ha una crescita staturò-ponderale regolare o per dire in che centile si colloca rispetto alla popolazione malata.

In questo paragrafo verrà analizzato un caso clinico. In Figura 5.7 sono riportati dei valori del peso per un paziente maschio malato. Come si può notare, le osservazioni si collocano al di sotto del 3° centile per la popolazione normale; è quindi difficile valutare per un clinico se il paziente presenta una crescita regolare, specificatamente per la patologia considerata. Nella Figura 5.7 a destra, il paziente assume valori di peso sul 50° centile fino a due anni, per poi arrivare a toccare il 3° centile a 4 anni e collocarsi infine tra il 3° e 50° centile a 6 anni. Tra i 2 e i 4 anni si nota che la velocità di crescita, cioè la pendenza delle osservazioni è minore rispetto agli standard per i pazienti SDS.

In Figura 5.8 sono riportate le altezze dello stesso paziente. Anche in questo esempio le altezze del paziente malato si collocano tutte sotto il terzo centile della popolazione sana. Se invece vengono riportate sulla curva di crescita per i pazienti malati, vediamo che le osservazioni si collocano sul 50° centile fino all'età di un anno, per poi mantenersi costantemente tra il 3° ed il 50° centile.

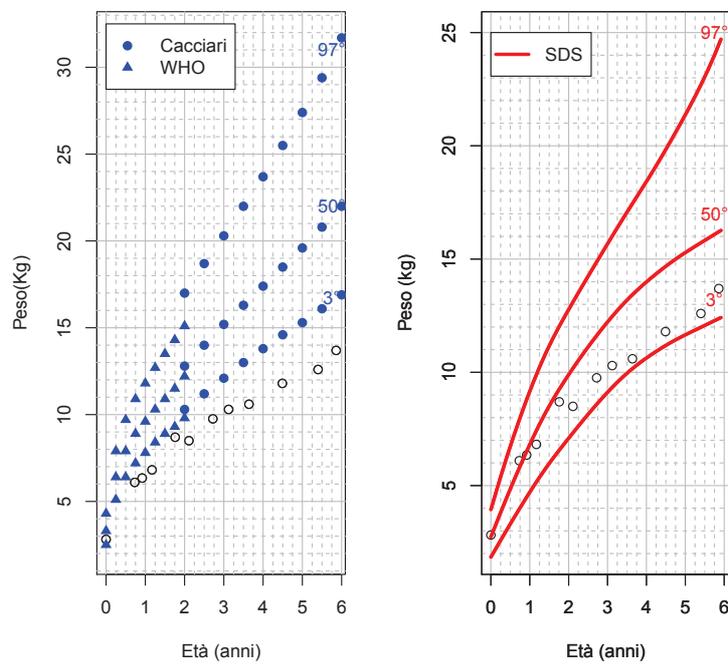


Figura 5.7: Osservazioni dei valori del peso di un paziente malato riportato sulla curva di crescita per la popolazione normale e su quella per la popolazione affetta da SDS

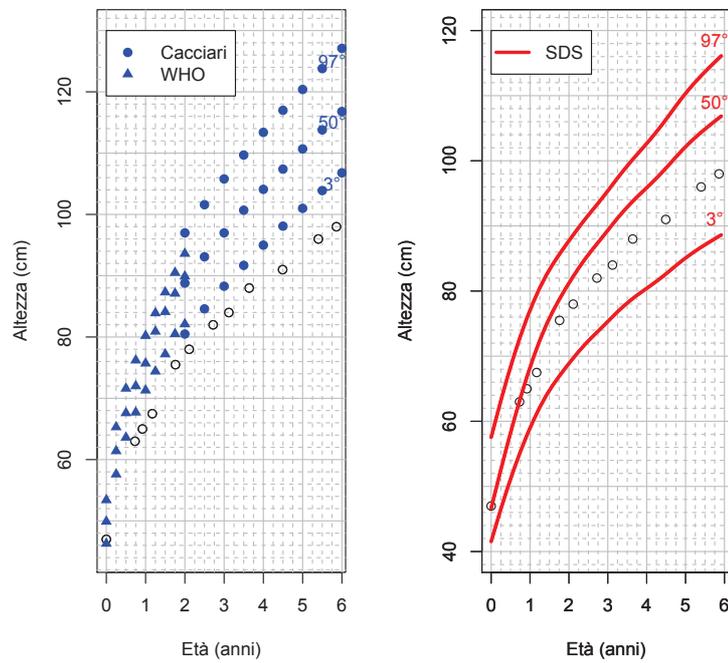


Figura 5.8: Osservazioni dei valori dell'altezza di un paziente malato riportato sulla curva di crescita per la popolazione normale e su quella per la popolazione affetta da SDS

## Capitolo 6

# Conclusioni

*“I guerrieri della luce soffrono per stupidaggini, si preoccupano di cose meschine, si reputano incapaci di crescere.*

*Molte volte pensano che la loro vita non abbia alcun significato. Perciò sono guerrieri della luce. Perché sbagliano. Perché si interrogano. Perché continuano a ricercare un significato. E finiranno col trovarlo.”*

---

Paulo Coelho

Manuale del guerriero della luce

Lo scopo di questo lavoro consiste nella stima di curve di crescita in pazienti affetti da SDS (sindrome caratterizzata da una crescita staturponderale deficitaria), in quanto non presenti in letteratura dati specifici. In questo elaborato per la prima volta si sono stimate tali curve per fornire ai medici uno strumento utile per valutare la crescita dei soggetti malati.

Nel Capitolo 5 si è vista l'utilità delle curve stimate. Metà dei pazienti affetti da SDS presentano pesi e altezze al di sotto del 3° centile di riferimento per la popolazione normale. In tutti questi casi era difficile per un clinico valutare con rapidità se la crescita procedeva in modo corretto o meno.

Nel Paragrafo 5.4 è stato presentato un esempio applicativo delle curve di crescita stimate, tramite la descrizione di un caso reale. Il paziente analizzato presentava valori di peso e di altezza sempre inferiori al 3° centile di riferimento degli standard per la popolazione normale, mentre, se le osservazioni venivano riportate sulle curve di crescita per la popolazione SDS, il paziente si collocava tra il 3° ed il 50° centile, evidenziando anche velocità di crescita diverse tra i periodi 0-2 anni e 2-4 anni. Tuttavia, se si prende in considerazione l'andamento dell'altezza, il grafico fornisce al medico l'infor-

mazione di una crescita staturale regolare, all'interno della curva di crescita stimata per la sindrome. Si può pertanto ipotizzare che, per questo caso, non ci sia necessità di ulteriori indagini specifiche (ormonali) e quindi di terapie.

Il lavoro presenta alcune limitazioni. Le osservazioni non sono indipendenti e la stima delle curve è ridotta fino al sesto anno di età. L'ideale sarebbe stato avere a disposizione un campione longitudinale, di grandi dimensioni proveniente da uno studio prospettico. Questo è impossibile quando si ha a che fare con rare malattie come la SDS.

Nonostante tali limitazioni, il lavoro presenta una notevole importanza. Anche nella stima delle curve di crescita per altre malattie rare, come la sindrome di Wolf-Hirschhorn (Antonius *et. al*, 2008) o la sindrome di Williams (Martin *et. al*, 2007), per esempio, si sono usati modelli per dati indipendenti anche se le osservazioni provenivano da un campione sia trasversale che longitudinale. Inoltre, i primi anni di vita sono fondamentali per valutare la crescita di un bambino e quindi la stima da zero a sei anni è molto utile per un medico.

Questo lavoro, infine, può e vuole essere uno stimolo per ampliare lo studio della malattia, e quindi permettere di stimare le curve di crescita fino all'età adulta, e deve essere considerato un punto di partenza e non di arrivo.

## Appendice A

# Distribuzioni usate col metodo GAMLSS

La prima fase della stima di un modello col metodo GAMLSS è la scelta della distribuzione. Si vanno a stimare diversi modelli ipotizzando varie distribuzioni. La scelta della distribuzione ottimale per i dati avviene usando il criterio “best AIC”, cioè scegliendo quella distribuzione che minimizza la quantità

$$\text{AIC} = 2v - 2\ell(\text{max})$$

dove  $v$  sono il numero dei coefficienti del modello e  $\ell(\text{max})$  è il valore della log-verosimiglianza nel punto di massimo. Il criterio AIC è stato proposto da Akaike (1971).

In questo capitolo verranno elencate le distribuzioni utili nel metodo GAMLSS.

### A.1 Distribuzione normale

E' la distribuzione più nota ed è usata da default nel metodo `gamlss()`, se non viene usato il parametro `family` che come argomento riceve la distribuzione da utilizzare nel modello.

La funzione di densità è

$$f(y; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left\{ -\frac{(y - \mu)^2}{2\sigma^2} \right\}$$

dove  $E(Y) = \mu$  e  $Var(Y) = \sigma^2$ .

## A.2 Distribuzione logistica

Questa distribuzione è appropriata per dati che presentano curtosi moderata. La funzione di densità è

$$f(y; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma} \exp \left\{ - \left( \frac{y - \mu}{\sigma} \right) \right\} \left\{ 1 + \exp \left\{ - \left( \frac{y - \mu}{\sigma} \right) \right\} \right\}^{-2},$$

per  $y \in \mathfrak{R}$ , con  $-\infty < \mu < \infty$  e  $\sigma > 0$ ,  $E(Y) = \mu$  e  $Var(Y) = \pi^2 \sigma^2 / 3$ . Maggiori dettagli si trovano in Johnson *et al.* (1995, pag. 116).

## A.3 Distribuzione Gamma

La distribuzione Gamma è appropriata per dati con asimmetria positiva. La sua funzione di densità è

$$f(y; \mu, \sigma) = \frac{1}{(\sigma^2 \mu)^{\frac{1}{\sigma^2}}} \frac{y^{\frac{1}{\sigma^2} - 1} e^{-y/(\sigma^2 \mu)}}{\Gamma(1/\sigma^2)},$$

dove  $\Gamma(z) = \int_{+\infty}^0 t^{z-1} e^{-t} dt$  è la funzione Gamma. Per numeri interi non negativi vale  $\Gamma(n+1) = n!$ . La distribuzione Gamma è definita per  $y > 0$ , con  $\mu > 0$  e  $\sigma > 0$ . Si ha  $E(Y) = \mu$  e  $Var(Y) = \sigma^2 \mu^2$ . Per approfondimenti si rimanda a Johnson *et al.* (1995, pag. 343).

## A.4 Distribuzione *t Family*

La distribuzione *t Family* è adatta per modellare dati leptocurtici, cioè con curtosi maggiori della distribuzione normale. La funzione di densità della distribuzione *t Family* è

$$f(y; \mu, \sigma, \nu) = \frac{1}{\sigma B\left(\frac{1}{2}, \frac{\nu}{2}\right) \nu^{\frac{1}{2}}} \left[ 1 + \frac{(y - \mu)^2}{\sigma^2 \nu} \right]^{-\frac{\nu+1}{2}},$$

per  $y \in \mathfrak{R}$ , con  $-\infty < \mu < \infty$ ,  $\sigma > 0$  e  $\nu > 0$ . La quantità  $B(a, b) = \Gamma(a)\Gamma(b)/\Gamma(a+b)$  è la funzione beta. La media e la varianza di  $Y$  sono, rispettivamente,  $E(Y) = \mu$  e  $Var(Y) = \sigma^2 \nu / (\nu - 2)$ , con  $\nu > 2$ . Si nota che  $T = (Y - \mu)/\sigma$  ha una distribuzione *t* di Student con  $\nu$  gradi di libertà. Per approfondimenti si rimanda a Johnson *et al.* (1995, pag. 363).

## A.5 Distribuzione di Wald

La distribuzione di Wald è appropriata per dati con elevata asimmetria positiva. La sua funzione di densità è

$$f(y; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2 y^3}} \exp \left\{ - \frac{1}{2\mu^2 \sigma^2 y} (y - \mu)^2 \right\}.$$

La distribuzione è definita per  $y > 0$ , con  $\mu, \sigma > 0$ . La sua media è  $E(Y) = \mu$ , mentre la varianza vale  $Var(y) = \sigma^2 \mu^3$ . Per maggiori dettagli si rimanda a Johnson *et al.* (1994, pag. 261).

## A.6 Distribuzione di Box-Cox Cole e Green

La distribuzione di Box-Cox Cole e Green (BCCG) è utilizzabile per dati con asimmetria sia positiva che negativa. Sia  $Y > 0$  una variabile casuale avente distribuzione BCCG, definita attraverso la variabile trasformata  $Z$  ottenuta come

$$Z = \begin{cases} \frac{1}{\sigma\nu} \left[ \left( \frac{Y}{\mu} \right)^\nu - 1 \right] & \text{se } \nu \neq 0 \\ \frac{1}{\sigma} \log \frac{Y}{\mu} & \text{se } \nu = 0 \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

definita per  $y > 0$ , con  $\mu > 0$ ,  $\sigma > 0$  e  $\nu \in \mathfrak{R}$ . La variabile  $Z$  si distribuisce come una variabile normale standard.

Quindi la funzione di densità di  $Y$  è

$$f(y; \mu, \sigma, \nu) = \frac{y^{\nu-1} \exp\left(-\frac{1}{2}z^2\right)}{\mu^\nu \sigma \sqrt{2\pi} \Phi\left(\frac{1}{\sigma|\nu|}\right)},$$

dove  $z$  è ottenuto dalla (A.1) e  $\Phi(\cdot)$  è la funzione di ripartizione di una distribuzione normale standard. Se la quantità  $\Phi\left(\frac{1}{\sigma|\nu|}\right)$  è trascurabile, la variabile  $Y$  ha media  $\mu$ . La parametrizzazione (A.1) fu introdotta da Cole e Green (1992) assumendo una distribuzione normale standard per  $Z$  e assumendo trascurabile la quantità  $\Phi\left(\frac{1}{\sigma|\nu|}\right)$ .

## A.7 Distribuzione di Box-Cox $t$

Questa distribuzione è stata introdotta da Rigby e Stasinopoulos (2012). Sia  $Y > 0$  una variabile casuale con distribuzione Box-Cox  $t$ , definita attraverso la variabile trasformata  $Z$  mediante l'equazione (A.1). Si assume che la variabile  $Z$  abbia una distribuzione  $t$ , con  $\tau > 0$  gradi di libertà; il parametro  $\tau$  è trattato come un numero continuo.

La funzione di densità di  $Y$  è data da

$$f(y; \mu, \sigma, \nu, \tau) = \frac{y^{\nu-1} f_T(z)}{\mu^\nu \sigma F_T\left(\frac{1}{\sigma|\nu|}\right)}, \quad (\text{A.2})$$

definita per  $y > 0$ , con  $\mu > 0$ ,  $\sigma > 0$  e  $\nu \in \mathfrak{R}$ . La variabile  $Z$  è ottenuta dalla trasformazione (A.1) e  $f_T(t)$  e  $F_T(t)$  sono, rispettivamente, la funzione di densità e la funzione di ripartizione della variabile casuale  $t_\tau$ . Se la quantità  $F_T\left(\frac{1}{\sigma|\nu|}\right)$  è trascurabile allora la variabile  $Y$  ha media  $\mu$ .

## A.8 Distribuzione Box-Cox Power Exponential

La distribuzione è stata definita da Rigby e Stasinopoulos (2004). Sia  $Y > 0$  una variabile casuale con distribuzione Box-Cox Power Exponential (BCPE), definita attraverso la variabile  $Z$  mediante la trasformazione (A.1). Si assume che la variabile casuale  $Z$  abbia distribuzione esponenziale con media  $\tau > 0$ .

La funzione di densità di una variabile BCPE è data dalla (A.2) con  $f_T(t)$  e  $F_T(t)$ , rispettivamente, funzioni di densità e di ripartizione di una variabile esponenziale con media  $\tau$ . Se la quantità  $F_T(\frac{1}{\sigma|\nu|})$  è trascurabile, allora la variabile  $Y$  ha media  $\mu$ .

## A.9 Distribuzione di Johnson

Si propone la parametrizzazione originale della distribuzione di Johnson (Johnson, 1949). Il parametro  $\nu$  determina l'asimmetria della variabile aleatoria, con  $\nu < 0$  che indica asimmetria positiva e  $\nu > 0$  asimmetria negativa. Il parametro  $\tau$  modella la curtosi della distribuzione;  $\tau$  deve essere positivo e spesso assume valori nella regione vicino a 1. Se  $\tau \rightarrow +\infty$ , la distribuzione tende ad una variabile normale standard. La distribuzione è appropriata per dati leptocurtici.

La funzione di densità di una variabile Johnson è data da

$$f(y; \mu, \sigma, \nu, \tau) = \frac{\tau}{\sigma} \frac{1}{(r^2 + 1)^{\frac{1}{2}}} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} z^2 \right\}$$

per  $y \in \mathfrak{R}$ , con  $\mu, \nu \in \mathfrak{R}$ ,  $\sigma, \tau > 0$  e con

$$z = \nu + \tau \sinh^{-1}(r) = \nu + \tau \log [r + (r^2 + 1)^{\frac{1}{2}}],$$

con  $r = (y - \mu)/\sigma$ . Si nota che  $Z$  si distribuisce come una  $\mathcal{N}(0, 1)$ . La media è  $E(Y) = \mu - \sigma \omega^{\frac{1}{2}} \sinh(\nu/\tau)$  e la varianza vale  $Var(Y) = \sigma^2 \frac{1}{2} (\omega - 1) [\omega \cosh(2\nu/\tau) + 1]$ , dove  $\omega = \exp(1/\tau^2)$ .

## Appendice B

# Quantili e z-scores stimati per tutti i modelli

In questa Appendice si riportano tutte le tabelle dei quantili e degli z-scores per i modelli stimati nel Capitolo 4.

Non sono riportate le tabelle dei modelli che non risultano soddisfacenti o che non presentano utilità pratica ai fini medici.

**B.1 Peso**

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	1.825805	2.059669	2.327863	2.667971	3.058955	3.460769	3.91036
0.25	2.655081	2.988779	3.370652	3.853827	4.407961	4.97616	5.61057
0.5	3.334951	3.753249	4.225261	4.812698	5.473686	6.13826	6.865618
0.75	3.985868	4.497189	5.057478	5.731895	6.463086	7.171557	7.919344
1	4.737385	5.377599	6.049891	6.823494	7.623826	8.366014	9.118167
1.25	5.514196	6.318184	7.119755	7.997301	8.862907	9.632972	10.38561
1.5	6.073061	7.033356	7.93827	8.881971	9.773922	10.54032	11.26817
1.75	6.344707	7.402199	8.350829	9.302166	10.17282	10.90251	11.5819
2	6.740601	7.836145	8.799137	9.749598	10.60824	11.32073	11.97891
2.25	7.421005	8.490517	9.449267	10.40925	11.286	12.01924	12.70057
2.5	8.181374	9.174433	10.10805	11.07833	11.99171	12.77345	13.51315
2.75	8.837302	9.748803	10.65236	11.63581	12.60023	13.45374	14.28404
3	9.462116	10.32219	11.21487	12.23103	13.27189	14.22912	15.19241
3.25	10.10152	10.94685	11.85419	12.92475	14.0635	15.14889	16.27845
3.5	10.55186	11.39997	12.32977	13.45347	14.68122	15.88326	17.16785
3.75	10.73972	11.59074	12.53799	13.70335	15.00314	16.30328	17.72356
4	10.82196	11.67563	12.6407	13.8505	15.23047	16.6445	18.22917
4.25	11.01321	11.88033	12.87835	14.15784	15.65853	17.24493	19.08527
4.5	11.34898	12.24575	13.29654	14.67531	16.34175	18.16649	20.3722
4.75	11.62367	12.55911	13.67009	15.15409	16.99081	19.06081	21.65253
5	11.70156	12.67534	13.83761	15.39989	17.34892	19.56597	22.37247
5.25	11.66394	12.67216	13.86972	15.46779	17.44023	19.65223	22.40032
5.5	11.6635	12.70409	13.92364	15.52148	17.44499	19.53687	22.03979
5.75	11.74848	12.82153	14.05513	15.63154	17.46936	19.39524	21.60365
6	11.86855	12.97235	14.21409	15.75901	17.50251	19.26587	21.21217

Tabella B.1: Valori dei centili stimati per il **peso** pazienti **maschi** (**metodo LMS**)

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	1.458959	1.782615	2.179897	2.667971	3.268108	4.006682	4.916428
0.25	2.130077	2.593374	3.160068	3.853827	4.703873	5.746318	7.025831
0.5	2.665519	3.256991	3.965837	4.812698	5.821396	7.019355	8.438078
0.75	3.136531	3.888961	4.751656	5.731895	6.836928	8.073975	9.450232
1	3.60844	4.612909	5.686506	6.823494	8.019272	9.270045	10.57262
1.25	3.969719	5.352556	6.691442	7.997301	9.276819	10.5345	11.77358
1.5	4.004659	5.87222	7.460469	8.881971	10.18878	11.40991	12.5636
1.75	3.804863	6.115374	7.854965	9.302166	10.56974	11.71279	12.7629
2	3.994811	6.499451	8.297856	9.749598	10.99656	12.10519	13.11248
2.25	4.846225	7.189074	8.948252	10.40925	11.68504	12.83168	13.8817
2.5	6.044864	7.973547	9.615432	11.07833	12.41523	13.65688	14.82309
2.75	7.071558	8.653407	10.17019	11.63581	13.05951	14.44786	15.80575
3	7.914738	9.293592	10.73358	12.23103	13.7828	15.38617	17.03876
3.25	8.650506	9.939164	11.36118	12.92475	14.63824	16.51021	18.54939
3.5	9.135315	10.39094	11.82202	13.45347	15.31382	17.4357	19.85649
3.75	9.344675	10.57961	12.01884	13.70335	15.68392	18.02379	20.80226
4	9.448286	10.66271	12.10979	13.8505	15.9666	18.56964	21.8147
4.25	9.646348	10.85301	12.32692	14.15784	16.47805	19.48969	23.51557
4.5	9.963083	11.18485	12.7134	14.67531	17.27593	20.87057	26.12855
4.75	10.19904	11.45366	13.05149	15.15409	18.04255	22.25259	28.94531
5	10.22712	11.52506	13.18968	15.39989	18.47266	23.02713	30.45455
5.25	10.13065	11.48079	13.20296	15.46779	18.5658	23.03268	29.96988
5.5	10.05899	11.47318	13.24691	15.52148	18.51809	22.60089	28.40802
5.75	10.05872	11.55023	13.37383	15.63154	18.46663	22.08493	26.78997
6	10.08605	11.66221	13.53189	15.75901	18.42355	21.62609	25.49394

Tabella B.2: Valori dei z-scores stimati per il **peso** pazienti **maschi** (metodo LMS)

## 78 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	1.917304	2.137071	2.376554	2.66312	2.971864	3.269207	3.581225
0.25	2.32899	2.760457	3.250541	3.860637	4.542824	5.220863	5.951653
0.5	3.215625	3.717554	4.278154	4.965056	5.721928	6.465001	7.257673
0.75	4.020183	4.575989	5.190282	5.935472	6.748871	7.541075	8.380438
1	4.771026	5.371616	6.030532	6.824196	7.684684	8.517918	9.39639
1.25	5.477006	6.116819	6.814954	7.651422	8.553746	9.423683	10.3374
1.5	6.141509	6.817099	7.55124	8.427318	9.368722	10.27329	11.22063
1.75	6.765874	7.475236	8.243658	9.157831	10.13726	11.07594	12.05679
2	7.350557	8.092745	8.894827	9.84683	10.8645	11.8379	12.8533
2.25	7.895586	8.67049	9.506481	10.49704	11.55418	12.56387	13.61578
2.5	8.400758	9.208958	10.07983	11.11052	12.20923	13.25757	14.34879
2.75	8.865727	9.708399	10.61577	11.6889	12.83207	13.92218	15.05628
3	9.290039	10.16889	11.11496	12.23354	13.42482	14.56054	15.74186
3.25	9.673132	10.59035	11.57787	12.74561	13.9894	15.17533	16.40899
3.5	10.01433	10.9726	12.00485	13.22614	14.52763	15.76913	17.06111
3.75	10.31285	11.31527	12.3961	13.67604	15.04124	16.34454	17.70176
4	10.56772	11.61789	12.7517	14.09614	15.53199	16.90426	18.3347
4.25	10.77782	11.87976	13.07156	14.4872	16.0016	17.45108	18.96394
4.5	10.94184	12.10004	13.35544	14.84986	16.45188	17.98803	19.5939
4.75	11.05823	12.27763	13.60292	15.18469	16.88468	18.51836	20.22948
5	11.12518	12.41118	13.81336	15.49218	17.30192	19.04565	20.87621
5.25	11.14062	12.49905	13.98588	15.77266	17.70564	19.57388	21.54034
5.5	11.10216	12.53926	14.11928	16.02633	18.09801	20.10745	22.22906
5.75	11.00711	12.52946	14.21205	16.25323	18.48131	20.65138	22.95068
6	10.85246	12.46686	14.26223	16.45313	18.85797	21.21132	23.71487

Tabella B.3: Valori dei centili per il **peso pazienti maschi (GAMLSS con regressione polinomi frazionari)**

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	1.549344	1.875513	2.246003	2.66312	3.128979	3.645521	4.214515
0.25	1.653187	2.249131	2.980968	3.860637	4.898711	6.104466	7.485991
0.5	2.407579	3.121687	3.970906	4.965056	6.112964	7.422501	8.900659
0.75	3.110197	3.915449	4.854371	5.935472	7.16647	8.554326	10.1053
1	3.776132	4.657313	5.670799	6.824196	8.124452	9.577884	11.19021
1.25	4.407987	5.355442	6.434265	7.651422	9.013313	10.52579	12.19418
1.5	5.005387	6.012808	7.15128	8.427318	9.846929	11.41563	13.13848
1.75	5.5671	6.630469	7.82531	9.157831	10.63377	12.25843	14.03667
2	6.091683	7.208674	8.458383	9.84683	11.3796	13.06184	14.89832
2.25	6.577682	7.747285	9.05176	10.49704	12.08864	13.83167	15.73083
2.5	7.023689	8.245968	9.606263	11.11052	12.76427	14.57264	16.54036
2.75	7.428344	8.704263	10.12243	11.6889	13.4093	15.28885	17.3324
3	7.79031	9.121613	10.60061	12.23354	14.02624	15.98409	18.11209
3.25	8.108246	9.497367	11.04097	12.74561	14.61739	16.66196	18.88457
3.5	8.380775	9.830767	11.44356	13.22614	15.18498	17.3261	19.65507
3.75	8.606455	10.12093	11.80828	13.67604	15.7312	17.98024	20.42917
4	8.783747	10.36683	12.13488	14.09614	16.25828	18.62836	21.21294
4.25	8.911001	10.56727	12.42294	14.4872	16.76852	19.27475	22.01311
4.5	8.986432	10.72085	12.67188	14.84986	17.26434	19.92411	22.83727
4.75	9.008118	10.82596	12.88088	15.18469	17.74831	20.58172	23.69409
5	8.974001	10.88073	13.04888	15.49218	18.22321	21.25351	24.59359
5.25	8.881905	10.88303	13.17457	15.77266	18.69206	21.94625	25.54744
5.5	8.729585	10.83044	13.25627	16.02633	19.15818	22.66774	26.56939
5.75	8.5148	10.72026	13.29196	16.25323	19.62522	23.42703	27.67578
6	8.235426	10.54947	13.27915	16.45313	20.09725	24.23468	28.88609

Tabella B.4: Valori dei z-scores per il **peso** pazienti **maschi** (**GAMLSS** con regressione polinomi frazionari)

## 80 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	1.842285	2.095897	2.380751	2.732971	3.125987	3.517471	3.941703
0.25	2.581201	2.937048	3.330472	3.808396	4.331391	4.842471	5.38612
0.5	3.309138	3.765154	4.261362	4.853789	5.490202	6.1012	6.74034
0.75	4.019166	4.571343	5.16279	5.857267	6.590527	7.283234	7.997108
1	4.708495	5.351156	6.029462	6.81398	7.629732	8.389673	9.162963
1.25	5.365116	6.089323	6.84395	7.705599	8.590216	9.404959	10.2256
1.5	5.977959	6.770611	7.588335	8.512908	9.453092	10.31172	11.17015
1.75	6.545752	7.391702	8.258749	9.232934	10.21758	11.11207	12.00219
2	7.089791	7.975077	8.880399	9.89541	10.91923	11.84766	12.77015
2.25	7.625007	8.537338	9.472501	10.52339	11.58581	12.55118	13.51209
2.5	8.146024	9.075992	10.03516	11.11967	12.22274	13.23048	14.23839
2.75	8.645585	9.587301	10.56738	11.68569	12.83357	13.89094	14.95637
3	9.118192	10.06837	11.06809	12.22176	13.41967	14.53492	15.66964
3.25	9.558688	10.5157	11.53475	12.7258	13.97913	15.16072	16.37709
3.5	9.957793	10.92039	11.95832	13.18819	14.50155	15.75745	17.06792
3.75	10.31378	11.28076	12.33709	13.60721	14.98569	16.3251	17.74472
4	10.63232	11.6029	12.6775	13.98987	15.4396	16.87382	18.42162
4.25	10.92279	11.89677	12.99005	14.34724	15.87549	17.41814	19.11794
4.5	11.18969	12.16703	13.27925	14.68344	16.29724	17.96276	19.84198
4.75	11.43297	12.41344	13.54435	14.99668	16.70182	18.50437	20.59324
5	11.65454	12.63744	13.78589	15.28583	17.08579	19.03784	21.36798
5.25	11.86372	12.84795	14.01222	15.55827	17.4554	19.56949	22.1777
5.5	12.07039	13.05481	14.23314	15.82376	17.82079	20.11197	23.04596
5.75	12.27841	13.26225	14.45339	16.08778	18.1889	20.67672	24.00162
6	12.48674	13.46958	14.67276	16.35086	18.56195	21.27171	25.07806

Tabella B.5: Valori dei centili stimati per il **peso** pazienti **maschi** (GAMLSS con regressione spline cubica) **MIGLIOR MODELLO**

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	1.434874	1.794916	2.224381	2.732971	3.331276	4.030807	4.844046
0.25	1.997837	2.514132	3.115299	3.808396	4.600569	5.499045	6.51113
0.5	2.545387	3.222378	3.990973	4.853789	5.813287	6.871792	8.03151
0.75	3.073647	3.913111	4.841666	5.857267	6.958126	8.142656	9.409437
1	3.583984	4.58394	5.662407	6.81398	8.034239	9.319474	10.66652
1.25	4.072813	5.223626	6.436772	7.705599	9.02496	10.39073	11.79952
1.5	4.540962	5.822111	7.148096	8.512908	9.912081	11.34215	12.80035
1.75	4.995863	6.378729	7.79263	9.232934	10.69627	12.18008	13.68232
2	5.461759	6.914747	8.393945	9.89541	11.41627	12.95434	14.50789
2.25	5.95335	7.44488	8.969749	10.52339	12.10241	13.70415	15.32651
2.5	6.458357	7.963126	9.518781	11.11967	12.76139	14.4404	16.1538
2.75	6.959683	8.461408	10.03866	11.68569	13.39774	15.17082	17.00151
3	7.443901	8.933588	10.52743	12.22176	14.01335	15.89933	17.87714
3.25	7.900392	9.37408	10.98211	12.7258	14.60638	16.62501	18.78278
3.5	8.317768	9.773467	11.3938	13.18819	15.16613	17.33718	19.71095
3.75	8.693922	10.13	11.76079	13.60721	15.69188	18.03917	20.67535
4	9.033568	10.44925	12.08935	13.98987	16.19262	18.74623	21.70721
4.25	9.344786	10.74046	12.3897	14.34724	16.68159	19.47909	22.84919
4.5	9.631359	11.00809	12.66647	14.68344	17.16288	20.24734	24.13612
4.75	9.893148	11.25209	12.91922	14.99668	17.63311	21.05176	25.60077
5	10.13245	11.47443	13.14904	15.28583	18.08777	21.88973	27.28155
5.25	10.35924	11.6845	13.36462	15.55827	18.53285	22.77518	29.26937
5.5	10.58366	11.8922	13.57578	15.82376	18.97935	23.73622	31.74127
5.75	10.80922	12.10132	13.78697	16.08778	19.43589	24.80908	35.02688
6	11.0346	12.31078	13.9977	16.35086	19.90676	26.03878	39.78902

Tabella B.6: Valori dei z-scores stimati per il **peso** pazienti **maschi** (GAMLSS con regressione spline cubica) **MIGLIOR MODELLO**

## 82 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	1.252092	1.68245	2.091301	2.520988	2.930706	3.285822	3.62583
0.25	1.826587	2.402743	2.952765	3.533602	4.089667	4.573073	5.036983
0.5	2.497903	3.241941	3.951426	4.700143	5.416464	6.038814	6.63574
0.75	3.203842	4.136416	5.017273	5.939612	6.816266	7.57399	8.297738
1	3.88716	5.016593	6.067183	7.153431	8.175091	9.050984	9.882189
1.25	4.46227	5.752145	6.933955	8.140734	9.264144	10.21967	11.12076
1.5	4.917314	6.288998	7.535976	8.801389	9.973292	10.96603	11.89918
1.75	5.399487	6.778306	8.040092	9.327804	10.5256	11.54346	12.50242
2	6.009773	7.335466	8.579659	9.87522	11.09987	12.15318	13.15487
2.25	6.660638	7.897526	9.100832	10.39083	11.64017	12.73526	13.79259
2.5	7.263071	8.412376	9.569697	10.84844	12.1206	13.26058	14.38169
2.75	7.789032	8.870857	9.991	11.26194	12.55865	13.74628	14.93661
3	8.200225	9.233044	10.32485	11.59007	12.90859	14.13967	15.3951
3.25	8.468158	9.464299	10.53257	11.78963	13.12088	14.38277	15.68787
3.5	8.724423	9.708395	10.77299	12.03801	13.39185	14.68827	16.04212
3.75	9.075251	10.07863	11.16934	12.47222	13.87464	15.22517	16.64323
4	9.492641	10.5396	11.67995	13.04513	14.51816	15.94001	17.43632
4.25	9.896214	10.99899	12.20068	13.6399	15.19341	16.69342	18.27241
4.5	10.25312	11.41751	12.68606	14.20481	15.8433	17.42441	19.08767
4.75	10.51784	11.73945	13.07034	14.66344	16.38157	18.03881	19.78124
5	10.70173	11.96913	13.35121	15.00708	16.79438	18.51954	20.33445
5.25	10.94635	12.25394	13.68353	15.40106	17.26035	19.05997	20.95818
5.5	11.3562	12.705	14.1858	15.97314	17.91785	19.80954	21.81446
5.75	11.8739	13.26162	14.79259	16.65081	18.6853	20.67669	22.8002
6	12.3949	13.81494	15.38922	17.31089	19.42848	21.51482	23.75413

Tabella B.7: Valori dei centili stimati per il **peso** pazienti **femmine** (metodo LMS) **MIGLIOR MODELLO**

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	0.401404	1.162827	1.875065	2.520988	3.122568	3.692358	4.237769
0.25	0.664638	1.707274	2.66152	3.533602	4.350689	5.127865	5.874135
0.5	0.976322	2.343602	3.57581	4.700143	5.752554	6.752643	7.71214
0.75	1.26305	3.009127	4.551847	5.939612	7.225884	8.439158	9.59627
1	1.490368	3.648863	5.513854	7.153431	8.649353	10.04404	11.36199
1.25	1.676879	4.187331	6.313496	8.140734	9.782328	11.29563	12.71306
1.5	1.901729	4.623243	6.882351	8.801389	10.51209	12.07995	13.54167
1.75	2.326932	5.104889	7.377729	9.327804	11.07771	12.68841	14.19464
2	3.131429	5.731427	7.923112	9.87522	11.66987	13.35012	14.94183
2.25	4.16332	6.407628	8.461158	10.39083	12.23055	14.00037	15.71341
2.5	5.093671	7.033527	8.949947	10.84844	12.73242	14.60424	16.4656
2.75	5.839678	7.576833	9.38746	11.26194	13.19312	15.17544	17.20445
3	6.395731	8.000211	9.733805	11.59007	13.56355	15.64953	17.8439
3.25	6.761949	8.276887	9.952339	11.78963	13.78999	15.95456	18.28441
3.5	7.058641	8.536458	10.19356	12.03801	14.0777	16.32037	18.7736
3.75	7.386914	8.884096	10.57504	12.47222	14.5882	16.93563	19.52721
4	7.735608	9.293415	11.05831	13.04513	15.26901	17.74527	20.48949
4.25	8.046854	9.686426	11.54554	13.6399	15.98548	18.59847	21.49529
4.5	8.3004	10.0316	11.99451	14.20481	16.67832	19.43099	22.47888
4.75	8.469785	10.28545	12.34482	14.66344	17.2569	20.14078	23.33071
5	8.580195	10.46078	12.59763	15.00708	17.70544	20.70906	24.03423
5.25	8.765321	10.69813	12.90358	15.40106	18.21015	21.35058	24.84228
5.5	9.118594	11.10078	13.37713	15.97314	18.91511	22.23012	25.94601
5.75	9.585763	11.61184	13.95555	16.65081	19.73362	23.24208	27.21641
6	10.06733	12.12746	14.5275	17.31089	20.52512	24.22197	28.45773

Tabella B.8: Valori dei z-scores stimati per il **peso** pazienti **femmine** (metodo LMS) **MIGLIOR MODELLO**

## 84 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	1.111082	1.524146	1.9426	2.407533	2.872466	3.29092	3.703984
0.25	2.414881	2.822901	3.236245	3.695501	4.154756	4.568101	4.97612
0.5	2.856518	3.494571	4.14095	4.859125	5.577299	6.223678	6.861731
0.75	3.412718	4.207621	5.012897	5.907617	6.802337	7.607613	8.402516
1	3.988215	4.900072	5.823829	6.85019	7.876551	8.800308	9.712166
1.25	4.546378	5.549901	6.56652	7.696057	8.825595	9.842214	10.84574
1.5	5.071852	6.14958	7.241371	8.454431	9.667491	10.75928	11.83701
1.75	5.559065	6.698247	7.852294	9.134524	10.41675	11.5708	12.70998
2	6.007622	7.198568	8.405054	9.745548	11.08604	12.29253	13.48347
2.25	6.420135	7.655258	8.906498	10.29672	11.68694	12.93818	14.1733
2.5	6.80109	8.07431	9.364144	10.79724	12.23034	13.52018	14.79339
2.75	7.156202	8.462552	9.785948	11.25634	12.72673	14.05012	15.35647
3	7.492024	8.827385	10.18017	11.68322	13.18626	14.53905	15.87441
3.25	7.815704	9.176616	10.55529	12.08709	13.61889	14.99756	16.35847
3.5	8.134822	9.518343	10.91992	12.47717	14.03442	15.436	16.81952
3.75	8.457276	9.860884	11.28281	12.86267	14.44253	15.86446	17.26806
4	8.791209	10.21272	11.65279	13.2528	14.85282	16.29288	17.7144
4.25	9.144953	10.58247	12.03875	13.65678	15.27481	16.73109	18.16861
4.5	9.526984	10.97884	12.44965	14.08382	15.71799	17.1888	18.64065
4.75	9.945899	11.41063	12.89447	14.54313	16.19178	17.67563	19.14036
5	10.41039	11.88668	13.38224	15.04392	16.7056	18.20116	19.67745
5.25	10.92921	12.41591	13.92202	15.59541	17.2688	18.7749	20.2616
5.5	11.5112	13.00727	14.52287	16.2068	17.89074	19.40633	20.90241
5.75	12.16523	13.66974	15.19389	16.88732	18.58075	20.1049	21.60941
6	12.90024	14.41235	15.94419	17.64617	19.34816	20.88	22.39211

Tabella B.9: Valori dei centili stimati per il **peso** pazienti **femmine** (GAMLSS regressione con polinomi frazionari)

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	0.339601	1.028912	1.718222	2.407533	3.096844	3.786154	4.475465
0.25	1.652821	2.333715	3.014608	3.695501	4.376394	5.057287	5.73818
0.5	1.664824	2.729591	3.794358	4.859125	5.923892	6.988659	8.053425
0.75	1.928075	3.254589	4.581103	5.907617	7.234131	8.560645	9.887159
1	2.285135	3.80682	5.328505	6.85019	8.371875	9.89356	11.41525
1.25	2.672094	4.346748	6.021403	7.696057	9.370712	11.04537	12.72002
1.5	3.058976	4.857461	6.655946	8.454431	10.25292	12.0514	13.84989
1.75	3.431413	5.33245	7.233487	9.134524	11.03556	12.9366	14.83763
2	3.78329	5.770709	7.758129	9.745548	11.73297	13.72039	15.70781
2.25	4.113293	6.174434	8.235576	10.29672	12.35786	14.419	16.48014
2.5	4.423095	6.547811	8.672527	10.79724	12.92196	15.04667	17.17139
2.75	4.716328	6.896332	9.076335	11.25634	13.43634	15.61634	17.79635
3	4.997966	7.226383	9.454799	11.68322	13.91163	16.14005	18.36847
3.25	5.273926	7.54498	9.816034	12.08709	14.35814	16.6292	18.90025
3.5	5.550815	7.8596	10.16838	12.47717	14.78595	17.09474	19.40352
3.75	5.835752	8.178058	10.52036	12.86267	15.20498	17.54728	19.88959
4	6.136242	8.508429	10.88062	13.2528	15.62499	17.99718	20.36936
4.25	6.460092	8.858989	11.25789	13.65678	16.05568	18.45458	20.85347
4.5	6.815342	9.238168	11.66099	14.08382	16.50664	18.92947	21.3523
4.75	7.21022	9.654522	12.09882	14.54313	16.98743	19.43173	21.87603
5	7.653103	10.11671	12.58031	15.04392	17.50752	19.97113	22.43473
5.25	8.15249	10.63346	13.11443	15.59541	18.07638	20.55735	23.03832
5.5	8.71698	11.21359	13.71019	16.2068	18.70341	21.20002	23.69662
5.75	9.355256	11.86594	14.37663	16.88732	19.39801	21.9087	24.41938
6	10.07607	12.59944	15.1228	17.64617	20.16954	22.69291	25.21628

Tabella B.10: Valori dei z-scores stimati per il **peso** pazienti **femmine** (GAMLSS regressione con polinomi frazionari)

## 86 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	1.244393	1.684428	2.09972	2.533559	2.945159	3.300527	3.63974
0.25	1.847588	2.458652	3.037476	3.644535	4.222382	4.722522	5.200834
0.5	2.476502	3.247035	3.979101	4.749152	5.483931	6.121045	6.731184
0.75	3.110672	4.02772	4.900389	5.819776	6.698134	7.460406	8.190869
1	3.730501	4.777123	5.773646	6.824097	7.828041	8.699474	9.534624
1.25	4.323398	5.476713	6.575548	7.734492	8.84251	9.804452	10.72641
1.5	4.880629	6.11088	7.285463	8.526343	9.714165	10.74627	11.7361
1.75	5.41657	6.692055	7.916371	9.215312	10.46296	11.54983	12.59423
2	5.942912	7.23261	8.482789	9.819725	11.1123	12.24403	13.33594
2.25	6.449134	7.731687	8.990651	10.35106	11.67799	12.84796	13.98317
2.5	6.925742	8.190863	9.449237	10.82452	12.17934	13.38356	14.55978
2.75	7.36938	8.615282	9.870077	11.25678	12.63662	13.87334	15.08979
3	7.78181	9.011377	10.2636	11.66182	13.0665	14.33577	15.59293
3.25	8.168025	9.386167	10.63885	12.05058	13.48141	14.78421	16.08318
3.5	8.538861	9.752636	11.01111	12.44085	13.90131	15.24032	16.58355
3.75	8.904545	10.1217	11.39256	12.84655	14.34217	15.72199	17.11389
4	9.267379	10.49457	11.7839	13.2684	14.80518	16.2312	17.67723
4.25	9.629215	10.87176	12.18471	13.70536	15.28907	16.76677	18.27277
4.5	9.990638	11.25261	12.59334	14.15504	15.79107	17.32592	18.89797
4.75	10.35169	11.63527	13.00632	14.61246	16.30507	17.90183	19.54572
5	10.71496	12.02062	13.42289	15.07525	16.82734	18.48988	20.21084
5.25	11.08708	12.41342	13.84599	15.54447	17.35732	19.08833	20.89082
5.5	11.47774	12.82243	14.28339	16.02682	17.90079	19.70243	21.59073
5.75	11.87836	13.2395	14.7269	16.51348	18.44763	20.32025	22.29637
6	12.28172	13.65821	15.17081	16.99927	18.99291	20.93688	23.00262

Tabella B.11: Valori dei centili stimati per il **peso** pazienti **femmine** (GAMLSS regressione spline cubica)

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	0.379212	1.152804	1.880406	2.533559	3.137303	3.706005	4.248055
0.25	0.621003	1.72049	2.731508	3.644535	4.492674	5.294363	6.060457
0.5	0.908314	2.316388	3.591846	4.749152	5.828128	6.850576	7.82943
0.75	1.226208	2.920202	4.438574	5.819776	7.10988	8.333852	9.506597
1	1.563278	3.513115	5.246211	6.824097	8.298736	9.698105	11.03899
1.25	1.921911	4.083898	5.993873	7.734492	9.362079	10.90689	12.38719
1.5	2.31462	4.625487	6.66342	8.526343	10.27154	11.92992	13.5203
1.75	2.773037	5.153045	7.267278	9.215312	11.04962	12.79896	14.48115
2	3.317655	5.678336	7.818649	9.819725	11.72256	13.55044	15.31817
2.25	3.904476	6.188393	8.320104	10.35106	12.30799	14.20686	16.05823
2.5	4.481416	6.670927	8.777141	10.82452	12.82672	14.7924	16.72751
2.75	5.017995	7.120564	9.198102	11.25678	13.30033	15.33129	17.35146
3	5.506246	7.538066	9.591374	11.66182	13.74653	15.84349	17.95118
3.25	5.949509	7.928056	9.964933	12.05058	14.17828	16.34304	18.54099
3.5	6.356782	8.300994	10.33284	12.44085	14.6165	16.8532	19.14564
3.75	6.739635	8.667055	10.70653	12.84655	15.07817	17.3942	19.7887
4	7.104627	9.028845	11.08691	13.2684	15.56487	17.96933	20.47582
4.25	7.457425	9.388533	11.47403	13.70536	16.07535	18.57786	21.20756
4.5	7.801892	9.746995	11.86671	14.15504	16.60678	19.21737	21.98273
4.75	8.142137	10.10467	12.26234	14.61246	17.15265	19.88073	22.79473
5	8.484193	10.4645	12.661	15.07525	17.7087	20.56267	23.63841
5.25	8.838137	10.8335	13.06662	15.54447	18.27369	21.26062	24.51133
5.5	9.215235	11.22152	13.48748	16.02682	18.85309	21.97964	25.41964
5.75	9.605148	11.61987	13.91548	16.51348	19.43587	22.70503	26.34377
6	9.998924	12.02114	14.34455	16.99927	20.01713	23.43161	27.27791

Tabella B.12: Valori dei z-scores stimati per il **peso** pazienti **femmine** (GAMLSS regressione spline cubica)

**B.2 Altezza**

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	41.5374	43.78352	45.22218	46.62192	48.57987	51.72269	57.53666
0.25	46.53836	49.33553	51.05218	52.58016	54.54405	57.59137	63.1742
0.5	51.15511	54.57206	56.59894	58.26343	60.21608	63.12249	68.38028
0.75	55.31588	59.38601	61.73836	63.54006	65.46344	68.18703	73.03369
1	58.97579	63.68	66.34862	68.27958	70.16065	72.67722	77.06375
1.25	62.14872	67.42086	70.37427	72.41934	74.25278	76.56168	80.4897
1.5	64.77159	70.51975	73.7155	75.85878	77.64985	79.77451	83.29399
1.75	66.92327	73.06147	76.46155	78.69169	80.4519	82.42538	85.60374
2	68.86866	75.3238	78.89644	81.20536	82.94774	84.80406	87.71019
2.25	70.70082	77.41192	81.13309	83.51825	85.25986	87.03625	89.74214
2.5	72.34787	79.26829	83.12325	85.58842	87.34966	89.08389	91.65855
2.75	73.82367	80.92079	84.90159	87.45308	89.25264	90.97631	93.47538
3	75.31158	82.56616	86.67155	89.31835	91.17347	92.9122	95.37801
3.25	76.80636	84.20261	88.43245	91.18315	93.10868	94.88293	97.34735
3.5	78.15646	85.67702	90.02957	92.89094	94.89908	96.72483	99.21129
3.75	79.34065	86.97141	91.44717	94.42782	96.5317	98.42461	100.9541
4	80.40511	88.13832	92.74268	95.85549	98.07181	100.05	102.6449
4.25	81.48896	89.32383	94.0662	97.32692	99.67402	101.756	104.4373
4.5	82.6511	90.58897	95.47767	98.89945	101.392	103.5912	106.3721
4.75	83.89444	91.93654	96.97609	100.5662	103.2116	105.5329	108.415
5	85.0753	93.21365	98.39825	102.1527	104.9469	107.384	110.3555
5.25	86.13939	94.35795	99.67404	103.5812	106.5137	109.0551	112.1004
5.5	87.10643	95.3881	100.8213	104.869	107.9298	110.5659	113.6734
5.75	88.01932	96.3525	101.8932	106.0739	109.2573	111.9836	115.1484
6	88.91111	97.29026	102.9343	107.2457	110.5513	113.3681	116.5912

Tabella B.13: Valori dei centili per l'altezza pazienti maschi (GAMLSS regressione spline cubica) MIGLIOR MODELLO

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	31.10248	40.91571	44.51108	46.62192	50.02712	59.20967	86.25838
0.25	33.32469	45.75596	50.21739	52.58016	55.95367	64.77739	90.66326
0.5	34.81327	50.19174	55.62672	58.26343	61.56826	69.88597	94.1516
0.75	35.68861	54.1619	60.62245	63.54006	66.73976	74.41635	96.63389
1	36.19128	57.63731	65.09326	68.27958	71.35029	78.30876	98.22682
1.25	36.57993	60.64579	68.99333	72.41934	75.35505	81.59755	99.22094
1.5	36.93175	63.13208	72.22728	75.85878	78.67472	84.27936	99.84639
1.75	37.30416	65.17352	74.88209	78.69169	81.41378	86.48633	100.3159
2	37.89035	67.03119	77.23902	81.20536	83.86156	88.51013	100.9306
2.25	38.73658	68.7949	79.40726	83.51825	86.1423	90.48016	101.823
2.5	39.72068	70.38916	81.33411	85.58842	88.21803	92.35415	102.922
2.75	40.78055	71.8236	83.05127	87.45308	90.12159	94.14407	104.1742
3	42.02998	73.2777	84.75921	89.31835	92.05518	96.0313	105.6946
3.25	43.43661	74.74504	86.45687	91.18315	94.01304	97.9937	107.4114
3.5	44.84412	76.07429	87.99036	92.89094	95.83391	99.85671	109.1113
3.75	46.21632	77.24335	89.34284	94.42782	97.50488	101.6037	110.7598
4	47.57648	78.29685	90.56925	95.85549	99.09263	103.304	112.4228
4.25	49.02612	79.37191	91.81779	97.32692	100.7521	105.1105	114.2411
4.5	50.58663	80.52622	93.1492	98.89945	102.5345	107.0619	116.2276
4.75	52.22622	81.76187	94.56478	100.5662	104.4215	109.1212	118.311
5	53.7991	82.93663	95.90688	102.1527	106.2214	111.0751	120.2474
5.25	55.26323	83.99779	97.10944	103.5812	107.847	112.8294	121.9418
5.5	56.64439	84.96534	98.19074	104.869	109.3169	114.4092	123.4376
5.75	57.97696	85.88101	99.20146	106.0739	110.6958	115.89	124.8289
6	59.28503	86.77664	100.1834	107.2457	112.0413	117.3389	126.1972

Tabella B.14: Valori dei zscores per l'altezza pazienti maschi (GAMLSS regressione spline cubica) MIGLIOR MODELLO

## 90 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

age	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	35.9895	39.73872	42.84496	45.76863	48.307	50.3486	52.18787
0.25	41.05271	45.1577	48.60085	51.87027	54.72739	57.03599	59.12285
0.5	45.80444	50.26667	54.03271	57.62444	60.77343	63.32366	65.63281
0.75	50.09837	54.94998	59.03456	62.92284	66.32682	69.0805	71.57174
1	53.86289	59.13613	63.53181	67.68607	71.3029	74.21713	76.8457
1.25	56.88199	62.54713	67.2075	71.56992	75.34061	78.3631	81.07877
1.5	59.09547	65.01881	69.84354	74.32728	78.18177	81.25936	84.01647
1.75	60.97708	66.94524	71.81058	76.33425	80.22398	83.32996	86.11251
2	63.15631	68.95662	73.75979	78.27531	82.18947	85.33248	88.15962
2.25	65.65223	71.16482	75.84879	80.33361	84.27447	87.46955	90.36403
2.5	68.27273	73.48918	78.0455	82.49673	86.46864	89.72497	92.69973
2.75	70.76607	75.73309	80.17699	84.59816	88.6004	91.91687	94.9715
3	72.89264	77.6494	81.99054	86.37784	90.40065	93.7669	96.89116
3.25	74.70868	79.27034	83.50812	87.85408	91.88837	95.29687	98.48463
3.5	76.62206	81.01397	85.16161	89.47524	93.52849	96.98644	100.2461
3.75	78.84733	83.11355	87.19923	91.50119	95.5881	99.10621	102.4472
4	81.21522	85.40109	89.45075	93.7542	97.87687	101.4505	104.864
4.25	83.49238	87.63983	91.67303	95.97933	100.1227	103.7274	107.1811
4.5	85.59885	89.75147	93.78541	98.08802	102.2237	105.8185	109.2601
4.75	87.22016	91.40083	95.42841	99.69113	103.759	107.2734	110.6205
5	88.24428	92.44969	96.43702	100.5965	104.5137	107.8608	111.0192
5.25	89.23119	93.43157	97.33228	101.3277	105.03	108.1518	111.0656
5.5	90.63588	94.77368	98.537	102.324	105.7797	108.6581	111.3181
5.75	92.2705	96.2779	99.85842	103.4088	106.6084	109.2474	111.6672
6	93.90123	97.73328	101.1087	104.4172	107.3701	109.7872	111.9902

Tabella B.15: Valori dei centili stimati per l'altezza pazienti **femmine** (metodo LMS) **MIGLIOR MODELLO**

age	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	25.19469	35.12809	41.24783	45.76863	49.42653	52.53596	55.26146
0.25	29.52999	40.11836	46.82618	51.87027	55.99226	59.51848	62.62319
0.5	33.45436	44.79362	52.08926	57.62444	62.1701	66.07096	69.51309
0.75	36.59235	48.99732	56.92778	62.92284	67.83522	72.04422	75.75383
1	38.84875	52.65707	61.26904	67.68607	72.90045	77.34344	81.24345
1.25	40.30529	55.5736	64.81478	71.56992	76.99911	81.59197	85.60263
1.5	41.43947	57.71735	67.37135	74.32728	79.87174	84.53671	88.59439
1.75	43.19008	59.58943	69.31721	76.33425	81.92953	86.63754	90.73235
2	46.37751	61.8236	71.29066	78.27531	83.91359	88.69416	92.87405
2.25	50.66545	64.41066	73.42873	80.33361	86.02402	90.91332	95.22861
2.5	55.09521	67.12276	75.67852	82.49673	88.24799	93.26672	97.74627
2.75	58.9743	69.69091	77.85724	84.59816	90.40891	95.55624	100.2022
3	62.12265	71.87797	79.71518	86.37784	92.23283	97.49165	102.2888
3.25	64.77503	73.74795	81.27867	87.85408	93.74004	99.09987	104.0421
3.5	67.37155	75.70761	82.97194	89.47524	95.4034	100.8779	105.983
3.75	70.09751	77.96745	85.03576	91.50119	97.49218	103.0974	108.3809
4	72.78704	80.35775	87.30159	93.7542	99.80827	105.5305	110.9708
4.25	75.21739	82.64566	89.53019	95.97933	102.0694	107.8566	113.3838
4.5	77.29921	84.7505	91.64269	98.08802	104.1654	109.9329	115.4347
4.75	78.74297	86.36143	93.29299	99.69113	105.6597	111.2729	116.5858
5	79.46693	87.37125	94.33031	100.5965	106.328	111.6317	116.5835
5.25	80.10647	88.34679	95.28056	101.3277	106.7267	111.6273	116.1308
5.5	81.25208	89.75189	96.56631	102.324	107.3479	111.8281	115.887
5.75	82.82147	91.40348	97.99046	103.4088	108.049	112.1291	115.7844
6	84.56584	93.06361	99.35298	104.4172	108.6915	112.4094	115.712

Tabella B.16: Valori dei z-scores stimati per l'altezza pazienti **femmine** (metodo LMS) **MIGLIOR MODELLO**

**B.3 BMI**

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	10.16281	11.16353	11.95953	12.79029	13.77522	15.0053	16.80002
0.25	10.74301	11.73476	12.51058	13.31103	14.2603	15.45675	17.22301
0.5	11.29593	12.27956	13.03581	13.80655	14.7207	15.88392	17.62215
0.75	11.79902	12.77591	13.51374	14.25609	15.13661	16.26822	17.98061
1	12.22865	13.20151	13.92339	14.64032	15.49074	16.59474	18.28661
1.25	12.57181	13.54441	14.25389	14.9496	15.77496	16.85714	18.53619
1.5	12.82384	13.80132	14.50306	15.18287	15.98944	17.05705	18.73292
1.75	12.98819	13.97588	14.67471	15.3443	16.139	17.20041	18.88476
2	13.08288	14.08464	14.78422	15.44823	16.23743	17.30112	19.00683
2.25	13.12699	14.14502	14.84754	15.50923	16.29818	17.37224	19.11306
2.5	13.13045	14.1671	14.87442	15.53648	16.33	17.42254	19.21349
2.75	13.10709	14.16529	14.87909	15.54364	16.34575	17.46437	19.32077
3	13.06203	14.14453	14.86592	15.53417	16.34796	17.49968	19.43731
3.25	13.00008	14.10814	14.83667	15.50827	16.33544	17.52646	19.56182
3.5	12.92036	14.05103	14.78334	15.45564	16.2963	17.53234	19.68383
3.75	12.82961	13.97437	14.70333	15.37083	16.22288	17.50845	19.79572
4	12.74949	13.89423	14.60909	15.26311	16.12129	17.45785	19.89902
4.25	12.70506	13.82836	14.51395	15.14221	15.9971	17.38128	19.99004
4.5	12.71706	13.78939	14.42637	15.01313	15.85036	17.27129	20.05156
4.75	12.79217	13.7776	14.34477	14.87291	15.67389	17.11157	20.05132
5	12.93127	13.78985	14.26659	14.71962	15.46225	16.88529	19.94798
5.25	13.1259	13.8246	14.1973	14.56367	15.2248	16.58958	19.70446
5.5	13.36584	13.88939	14.15653	14.43293	14.99204	16.24578	19.30438
5.75	13.62685	13.98394	14.15759	14.3508	14.79578	15.88736	18.75652
6	13.85761	14.07845	14.18073	14.30623	14.63872	15.53517	18.09052

Tabella B.17: Valori dei centili stimati per il **BMI** pazienti **maschi** (GAMLSS con regressione spline cubica) **MIGLIOR MODELLO**

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	6.943467	9.921343	11.5492	12.79029	14.37902	17.25548	23.12177
0.25	7.474088	10.50138	12.11212	13.31103	14.84595	17.67433	23.5604
0.5	7.972155	11.05389	12.6489	13.80655	15.28843	18.06947	23.97929
0.75	8.413678	11.55619	13.13778	14.25609	15.68725	18.42451	24.36758
1	8.772591	11.98443	13.55705	14.64032	16.0263	18.7284	24.72232
1.25	9.033642	12.32534	13.89527	14.9496	16.29835	18.97774	25.04631
1.5	9.188643	12.57396	14.14968	15.18287	16.50431	19.17657	25.34842
1.75	9.240626	12.73368	14.32402	15.3443	16.64951	19.33339	25.64499
2	9.211558	12.8229	14.43422	15.44823	16.74769	19.46379	25.96102
2.25	9.123243	12.86099	14.49702	15.50923	16.81198	19.58214	26.32211
2.5	8.981634	12.85779	14.52239	15.53648	16.85108	19.69899	26.75097
2.75	8.794187	12.82687	14.5247	15.54364	16.8775	19.82726	27.26992
3	8.561724	12.77325	14.50867	15.53417	16.89341	19.96972	27.89394
3.25	8.289413	12.70204	14.47687	15.50827	16.89707	20.12561	28.63984
3.5	7.988114	12.61337	14.42276	15.45564	16.87616	20.28539	29.52585
3.75	7.683186	12.51542	14.34554	15.37083	16.82224	20.44235	30.57753
4	7.415048	12.43126	14.25945	15.26311	16.73973	20.59829	31.82707
4.25	7.239385	12.38799	14.17994	15.14221	16.63176	20.74912	33.30053
4.5	7.219282	12.40881	14.11741	15.01313	16.49473	20.87581	34.99767
4.75	7.412919	12.50271	14.07097	14.87291	16.31741	20.94225	36.87258
5	7.881971	12.67259	14.03752	14.71962	16.08957	20.90031	38.81912
5.25	8.640727	12.90914	14.01898	14.56367	15.81596	20.7021	40.63963
5.5	9.643204	13.19784	14.02914	14.43293	15.52435	20.31764	42.05062
5.75	10.77154	13.50782	14.07493	14.3508	15.24898	19.74376	42.71947
6	11.84605	13.78089	14.13198	14.30623	15.00191	19.00678	42.36947

Tabella B.18: Valori dei z-scores stimati per il **BMI** pazienti **maschi** (**GAMLSS con regressione spline cubica**) **MIGLIOR MODELLO**

## 94 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	7.808938	9.002024	10.21068	11.55358	12.89648	14.10514	15.29822
0.25	9.249025	10.39542	11.55677	12.84712	14.13746	15.29882	16.44521
0.5	10.47607	11.58458	12.70757	13.95528	15.203	16.32599	17.4345
0.75	11.33381	12.41532	13.51093	14.72824	15.94554	17.04116	18.12266
1	11.84979	12.91466	13.99343	15.19202	16.39061	17.46938	18.53426
1.25	12.13432	13.18962	14.25869	15.44651	16.63433	17.7034	18.7587
1.5	12.32572	13.37173	14.4314	15.60877	16.78613	17.8458	18.89182
1.75	12.57597	13.60323	14.64389	15.80015	16.95641	17.99707	19.02433
2	12.91445	13.90437	14.90721	16.02144	17.13566	18.1385	19.12842
2.25	13.20092	14.13362	15.07849	16.12831	17.17813	18.12301	19.05571
2.5	13.35565	14.21647	15.08852	16.05744	17.02635	17.8984	18.75922
2.75	13.41963	14.20438	14.99937	15.88267	16.76596	17.56095	18.3457
3	13.43914	14.15437	14.87894	15.68399	16.48904	17.21361	17.92884
3.25	13.37334	14.03109	14.69742	15.43776	16.1781	16.84444	17.50218
3.5	13.25385	13.86884	14.49185	15.18407	15.87629	16.4993	17.11429
3.75	13.1465	13.73541	14.33201	14.99487	15.65773	16.25433	16.84324
4	13.08	13.66026	14.2481	14.90122	15.55435	16.14219	16.72245
4.25	13.02745	13.61651	14.21325	14.87628	15.5393	16.13605	16.72511
4.5	12.95337	13.56913	14.19292	14.886	15.57908	16.20288	16.81864
4.75	12.8706	13.5322	14.20242	14.94709	15.69176	16.36198	17.02358
5	12.77677	13.50388	14.24047	15.05889	15.8773	16.6139	17.34101
5.25	12.66628	13.47746	14.29922	15.21226	16.1253	16.94707	17.75824
5.5	12.5433	13.45377	14.37612	15.40092	16.42572	17.34807	18.25854
5.75	12.39934	13.42031	14.45461	15.60379	16.75297	17.78726	18.80823
6	12.1943	13.3361	14.49279	15.77796	17.06313	18.21983	19.36162

Tabella B.19: Valori dei centili stimati per il **BMI** pazienti **femmine** (metodo LMS)

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	5.580609	7.5716	9.56259	11.55358	13.54457	15.53556	17.52655
0.25	7.107903	9.020974	10.93405	12.84712	14.76019	16.67326	18.58633
0.5	8.405683	10.25555	12.10542	13.95528	15.80515	17.65502	19.50489
0.75	9.31389	11.11867	12.92345	14.72824	16.53302	18.3378	20.14259
1	9.860922	11.63796	13.41499	15.19202	16.96906	18.74609	20.52312
1.25	10.16333	11.92439	13.68545	15.44651	17.20757	18.96863	20.72969
1.5	10.37207	12.11763	13.8632	15.60877	17.35433	19.0999	20.84547
1.75	10.65735	12.37162	14.08588	15.80015	17.51442	19.22868	20.94295
2	11.06558	12.71753	14.36948	16.02144	17.67339	19.32535	20.9773
2.25	11.45891	13.01538	14.57184	16.12831	17.68478	19.24125	20.79771
2.5	11.74789	13.1844	14.62092	16.05744	17.49395	18.93047	20.36698
2.75	11.95395	13.26352	14.57309	15.88267	17.19224	18.50181	19.81139
3	12.10329	13.29686	14.49042	15.68399	16.87756	18.07113	19.26469
3.25	12.14486	13.24249	14.34013	15.43776	16.53539	17.63303	18.73066
3.5	12.10522	13.13151	14.15779	15.18407	16.21035	17.23663	18.26291
3.75	12.04659	13.02935	14.01211	14.99487	15.97763	16.96039	17.94315
4	11.99624	12.96457	13.93289	14.90122	15.86955	16.83788	17.80621
4.25	11.92726	12.91027	13.89327	14.87628	15.85928	16.84229	17.82529
4.5	11.80331	12.83088	13.85844	14.886	15.91357	16.94113	17.96869
4.75	11.63495	12.739	13.84304	14.94709	16.05114	17.15519	18.25923
5	11.41874	12.63212	13.84551	15.05889	16.27227	17.48565	18.69903
5.25	11.15124	12.50491	13.85859	15.21226	16.56594	17.91961	19.27329
5.5	10.84282	12.36219	13.88155	15.40092	16.92029	18.43965	19.95902
5.75	10.49247	12.19624	13.90001	15.60379	17.30756	19.01133	20.71511
6	10.06177	11.96717	13.87256	15.77796	17.68336	19.58876	21.49416

Tabella B.20: Valori dei z-scores stimati per il **BMI** pazienti **femmine** (metodo LMS)

## 96 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	7.281957	8.854264	10.20495	11.55563	12.90632	14.25701	15.82931
0.25	9.373738	10.68893	11.81874	12.94855	14.07836	15.20817	16.52337
0.5	10.40761	11.71476	12.83766	13.96056	15.08346	16.20636	17.51351
0.75	11.19743	12.48731	13.59538	14.70344	15.81151	16.91958	18.20946
1	11.805	13.06755	14.15214	15.23674	16.32133	17.40592	18.66848
1.25	12.27074	13.49633	14.54917	15.60201	16.65485	17.70769	18.93328
1.5	12.62308	13.80341	14.81737	15.83132	16.84528	17.85923	19.03956
1.75	12.88284	14.01155	14.98117	15.95078	16.9204	17.89001	19.01872
2	13.06585	14.13887	15.06065	15.98243	16.90421	17.82599	18.89902
2.25	13.18468	14.20035	15.07285	15.94536	16.81786	17.69036	18.70603
2.5	13.2499	14.20883	15.0326	15.85636	16.68013	17.50389	18.46283
2.75	13.27082	14.17574	14.95311	15.73049	16.50786	17.28523	18.19016
3	13.25602	14.11151	14.84642	15.58133	16.31623	17.05114	17.90663
3.25	13.21359	14.02582	14.72355	15.42129	16.11902	16.81676	17.62898
3.5	13.15116	13.92767	14.59473	15.26178	15.92884	16.59589	17.3724
3.75	13.07574	13.8254	14.46939	15.11338	15.75737	16.40136	17.15101
4	12.99344	13.72648	14.35619	14.98591	15.61562	16.24533	16.97837
4.25	12.90901	13.6373	14.26293	14.88857	15.5142	16.13983	16.86812
4.5	12.82515	13.56274	14.19637	14.83	15.46363	16.09726	16.83485
4.75	12.74143	13.50554	14.16195	14.81835	15.47476	16.13116	16.89527
5	12.65274	13.46529	14.16331	14.86133	15.55934	16.25736	17.06991
5.25	12.54656	13.43677	14.2015	14.96623	15.73096	16.49569	17.3859
5.5	12.39857	13.40716	14.27359	15.14002	16.00644	16.87287	17.88146
5.75	12.16479	13.35111	14.37021	15.38931	16.40842	17.42752	18.61384
6	11.76732	13.2217	14.47108	15.72046	16.96984	18.21922	19.6736

Tabella B.21: Valori dei centili per il **BMI** pazienti **femmine** (**GAMLSS** regressione polinomi frazionari)

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	3.433448	6.932704	9.504588	11.55563	13.60668	16.17857	19.67782
0.25	6.154566	9.081598	11.23291	12.94855	14.6642	16.81551	19.74254
0.5	7.208134	10.11726	12.25541	13.96056	15.66571	17.80386	20.71298
0.75	8.040208	10.91091	13.02082	14.70344	16.38607	18.49598	21.36668
1	8.714665	11.52455	13.58976	15.23674	16.88372	18.94893	21.75881
1.25	9.270887	11.99851	14.00325	15.60201	17.20077	19.20552	21.93314
1.5	9.734021	12.3609	14.29161	15.83132	17.37104	19.30174	21.92862
1.75	10.12012	12.63213	14.4784	15.95078	17.42316	19.26944	21.78144
2	10.43942	12.8275	14.58269	15.98243	17.38218	19.13737	21.52545
2.25	10.69866	12.95908	14.62044	15.94536	17.27027	18.93164	21.19206
2.5	10.90274	13.0369	14.60546	15.85636	17.10727	18.67583	20.80998
2.75	11.05585	13.06981	14.55003	15.73049	16.91094	18.39116	20.40512
3	11.16205	13.06599	14.46535	15.58133	16.6973	18.09666	20.0006
3.25	11.22554	13.03318	14.36176	15.42129	16.48081	17.80939	19.61703
3.5	11.25052	12.97868	14.24884	15.26178	16.27472	17.54488	19.27304
3.75	11.24082	12.90922	14.13546	15.11338	16.09129	17.31753	18.98594
4	11.19919	12.83061	14.02967	14.98591	15.94214	17.1412	18.77262
4.25	11.1264	12.74724	13.93853	14.88857	15.8386	17.02989	18.65074
4.5	11.01975	12.66131	13.86782	14.83	15.79218	16.99869	18.64025
4.75	10.87114	12.5717	13.82159	14.81835	15.81512	17.065	18.76556
5	10.66387	12.47225	13.80137	14.86133	15.92128	17.2504	19.05878
5.25	10.36761	12.34882	13.80497	14.96623	16.12749	17.58364	19.56485
5.5	9.929866	12.17454	13.82433	15.14002	16.4557	18.10549	20.35017
5.75	9.261057	11.90128	13.84178	15.38931	16.93685	18.87735	21.51757
6	8.207461	11.44426	13.82325	15.72046	17.61767	19.99665	23.23345

Tabella B.22: Valori dei z-scores per il **BMI** pazienti **femmine** (**GAMLSS** regressione polinomi frazionari)

## 98 APPENDICE B. QUANTILI E Z-SCORES STIMATI PER TUTTI I MODELLI

Età (anni)	C3	C10	C25	C50	C75	C90	C97
0	8.658082	10.51994	12.11937	13.71879	15.31822	16.91764	18.7795
0.25	9.282333	11.01162	12.49715	13.98269	15.46822	16.95375	18.68304
0.5	9.867714	11.47672	12.85893	14.24114	15.62336	17.00557	18.61458
0.75	10.4046	11.90669	13.19705	14.48741	15.77777	17.06813	18.57022
1	10.88871	12.29664	13.50613	14.71561	15.92509	17.13457	18.5425
1.25	11.31904	12.64389	13.782	14.92011	16.05822	17.19632	18.52117
1.5	11.69569	12.94667	14.02132	15.09597	16.17062	17.24527	18.49625
1.75	12.01991	13.20473	14.22256	15.24038	16.2582	17.27602	18.46085
2	12.29469	13.41932	14.38544	15.35155	16.31767	17.28378	18.40842
2.25	12.52038	13.5901	14.50905	15.428	16.34694	17.26589	18.33561
2.5	12.69919	13.71873	14.59457	15.4704	16.34623	17.22207	18.24161
2.75	12.83302	13.80786	14.6453	15.48273	16.32017	17.1576	18.13244
3	12.92422	13.8607	14.66517	15.46965	16.27413	17.0786	18.01508
3.25	12.97707	13.88181	14.65901	15.43622	16.21343	16.99063	17.89537
3.5	12.99737	13.87714	14.6329	15.38867	16.14443	16.9002	17.77997
3.75	12.99106	13.85286	14.59319	15.33352	16.07385	16.81418	17.67599
4	12.96367	13.81448	14.54535	15.27623	16.00711	16.73799	17.58879
4.25	12.92065	13.76686	14.4938	15.22073	15.94767	16.6746	17.52081
4.5	12.86534	13.71295	14.44108	15.16921	15.89735	16.62548	17.47308
4.75	12.80062	13.65499	14.38893	15.12288	15.85682	16.59076	17.44513
5	12.72958	13.59518	14.33876	15.08235	15.82594	16.56952	17.43512
5.25	12.6548	13.53476	14.29069	15.04662	15.80254	16.55847	17.43843
5.5	12.57942	13.47556	14.24537	15.01519	15.78501	16.55483	17.45096
5.75	12.50522	13.41792	14.20198	14.98604	15.7701	16.55416	17.46686
6	12.43156	13.36076	14.15898	14.9572	15.75543	16.55365	17.48284

Tabella B.23: Valori dei centili per il **BMI** pazienti **femmine** (**GAMLSS** regressione spline cubica) **MIGLIOR MODELLO**

Età (anni)	-3	-2	-1	0	1	2	3
0	4.10084	8.244512	11.29003	13.71879	16.14755	19.19307	23.33674
0.25	5.049599	8.898213	11.72687	13.98269	16.2385	19.06716	22.91577
0.5	5.929377	9.51031	12.14222	14.24114	16.34006	18.97198	22.55291
0.75	6.727975	10.07095	12.52797	14.48741	16.44685	18.90387	22.24684
1	7.442534	10.57597	12.87898	14.71561	16.55223	18.85524	21.98868
1.25	8.076227	11.02475	13.19186	14.92011	16.64835	18.81546	21.76399
1.5	8.633694	11.41782	13.46409	15.09597	16.72785	18.77412	21.55824
1.75	9.119825	11.75672	13.69479	15.24038	16.78596	18.72403	21.36093
2	9.541938	12.04488	13.88449	15.35155	16.81862	18.65823	21.16117
2.25	9.902025	12.28276	14.03256	15.428	16.82343	18.57323	20.95397
2.5	10.20368	12.47272	14.14043	15.4704	16.80037	18.46808	20.73712
2.75	10.44692	12.61648	14.21107	15.48273	16.7544	18.34898	20.51855
3	10.63203	12.71621	14.24804	15.46965	16.69127	18.2231	20.30727
3.25	10.76258	12.77611	14.25601	15.43622	16.61643	18.09633	20.10986
3.5	10.84396	12.80194	14.24102	15.38867	16.53632	17.97539	19.93337
3.75	10.88164	12.79963	14.20932	15.33352	16.45773	17.86742	19.78541
4	10.88118	12.77469	14.16638	15.27623	16.38609	17.77778	19.67128
4.25	10.8494	12.73269	14.11687	15.22073	16.3246	17.70878	19.59206
4.5	10.79067	12.67707	14.06353	15.16921	16.2749	17.66136	19.54775
4.75	10.70939	12.61084	14.00836	15.12288	16.23739	17.63491	19.53636
5	10.61088	12.53731	13.9532	15.08235	16.2115	17.62739	19.55382
5.25	10.50093	12.45933	13.89872	15.04662	16.19451	17.6339	19.5923
5.5	10.38598	12.38037	13.84621	15.01519	16.18418	17.65002	19.64441
5.75	10.2712	12.30248	13.79543	14.98604	16.17665	17.6696	19.70088
6	10.15719	12.22516	13.74508	14.9572	16.16932	17.68924	19.75722

Tabella B.24: Valori dei z-scores per il **BMI** pazienti **femmine** (**GAMLSS** regressione spline cubica) **MIGLIOR MODELLO**

## Appendice C

# Curve di crescita scelte

In questa appendice sono riportati i 6 grafici delle curve di crescita scelte per ogni coppia variabile-sesso.

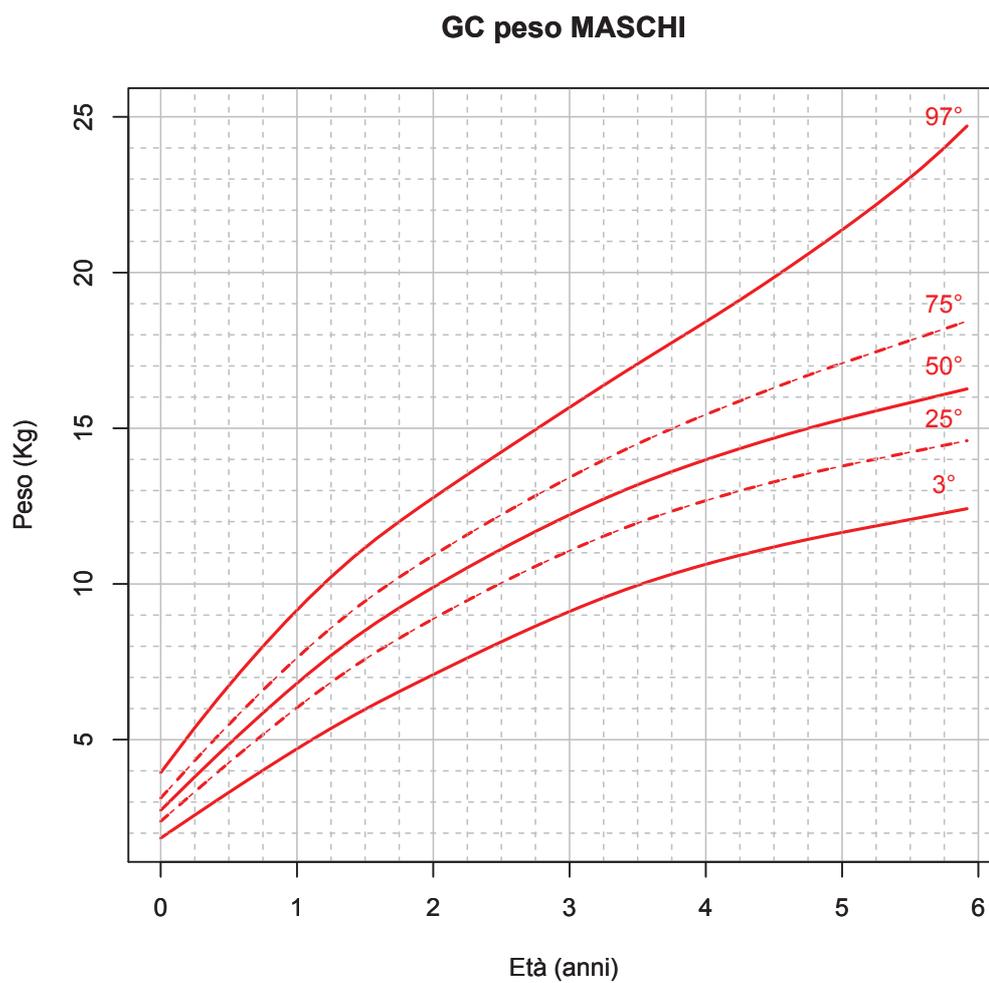


Figura C.1: Curva di crescita per il peso dei pazienti maschi. Nelle Tabelle B.5 e B.6 sono disponibili i valori dei quantili e gli z-scores stimati.

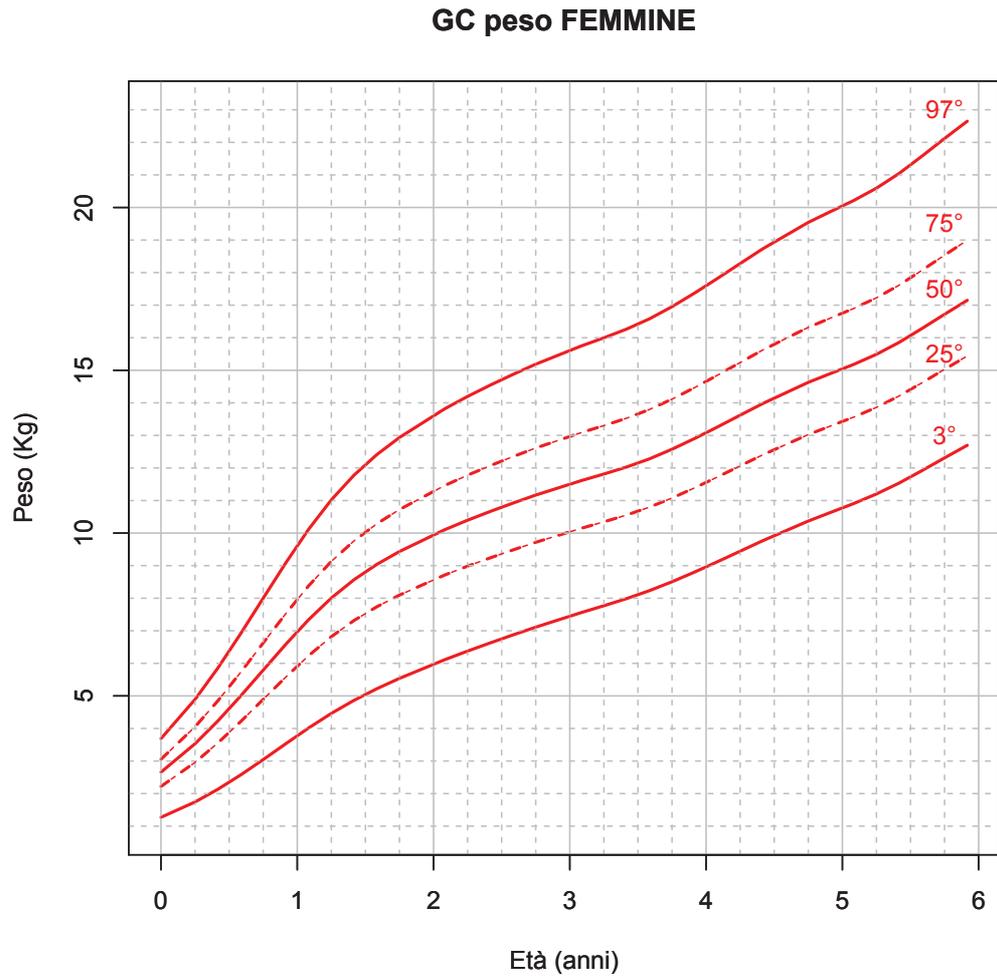


Figura C.2: Curva di crescita per il peso delle pazienti femmine. Nelle Tabelle B.7 e B.8 sono disponibili i valori dei quantili e gli z-scores stimati.

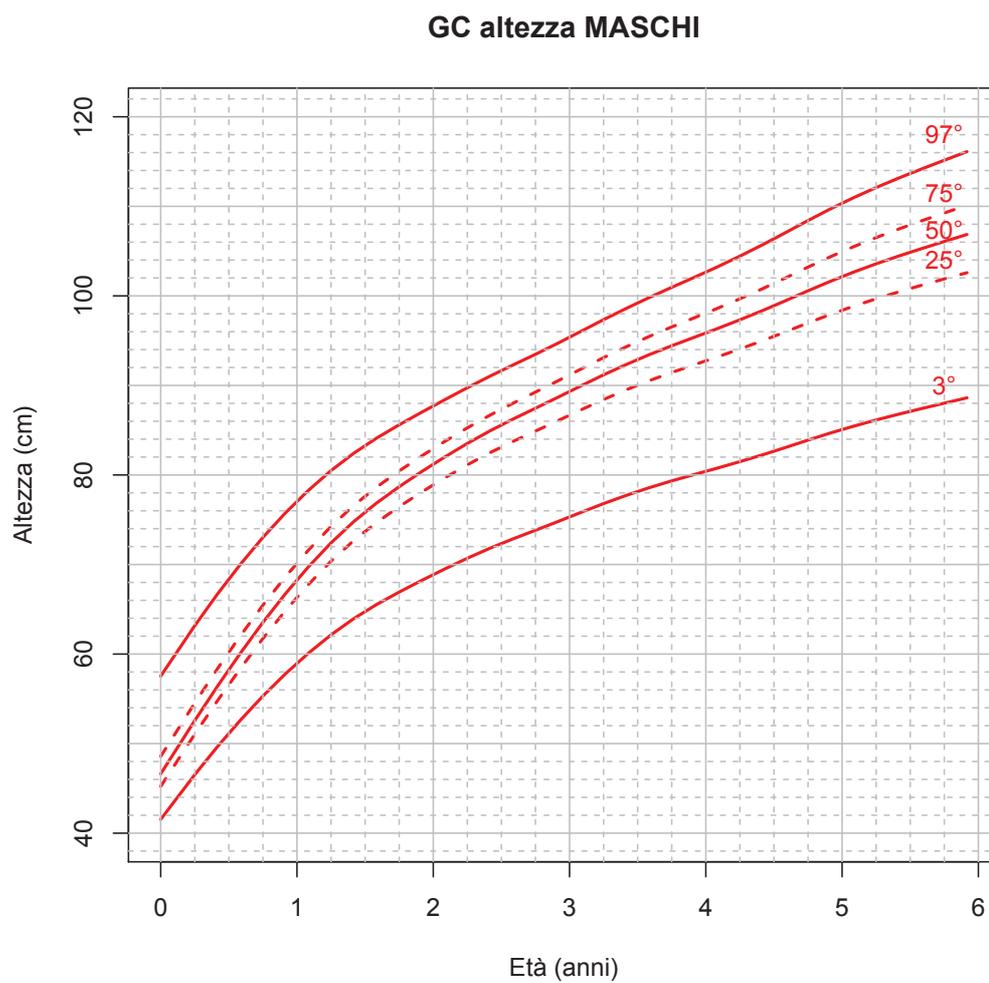


Figura C.3: Curva di crescita per l'altezza dei pazienti maschi. Nelle Tabelle B.13 e B.14 sono disponibili i valori dei quantili e gli z-scores stimati.

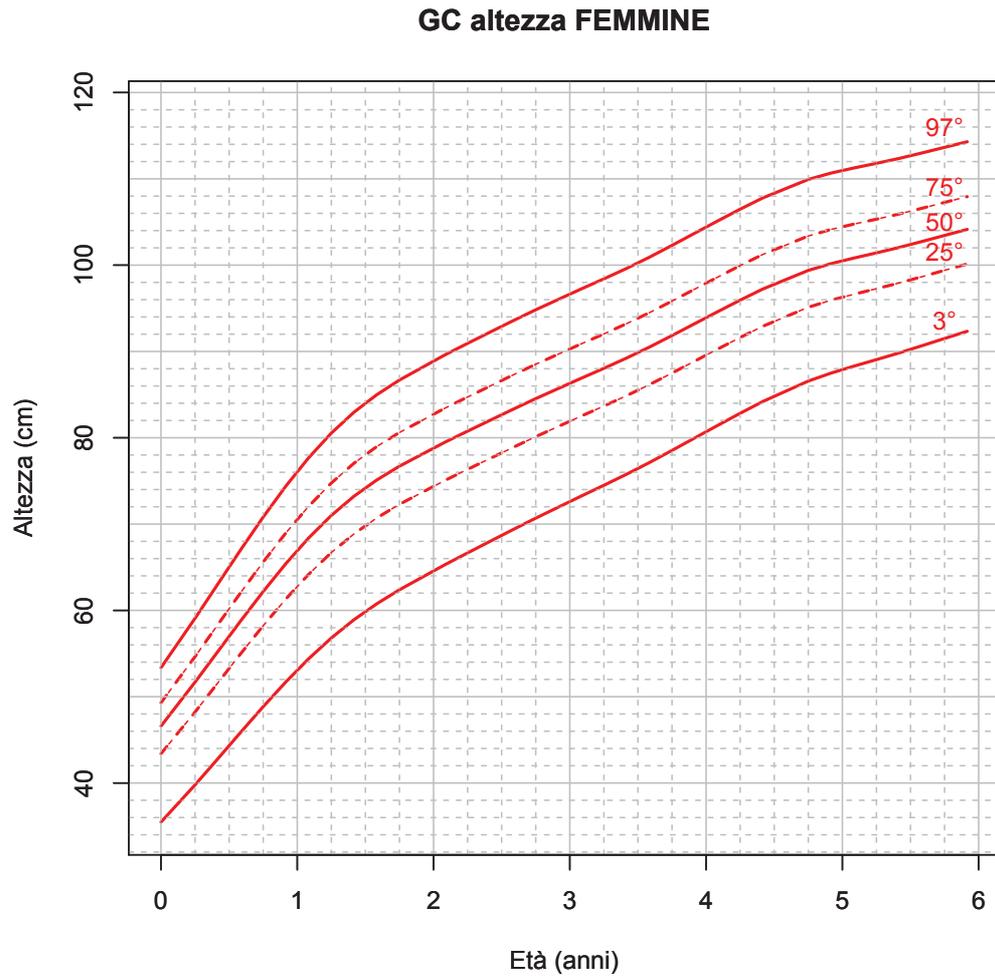


Figura C.4: Curva di crescita per l'altezza delle pazienti femmine. Nelle Tabelle B.15 e B.16 sono disponibili i valori dei quantili e gli z-scores stimati.

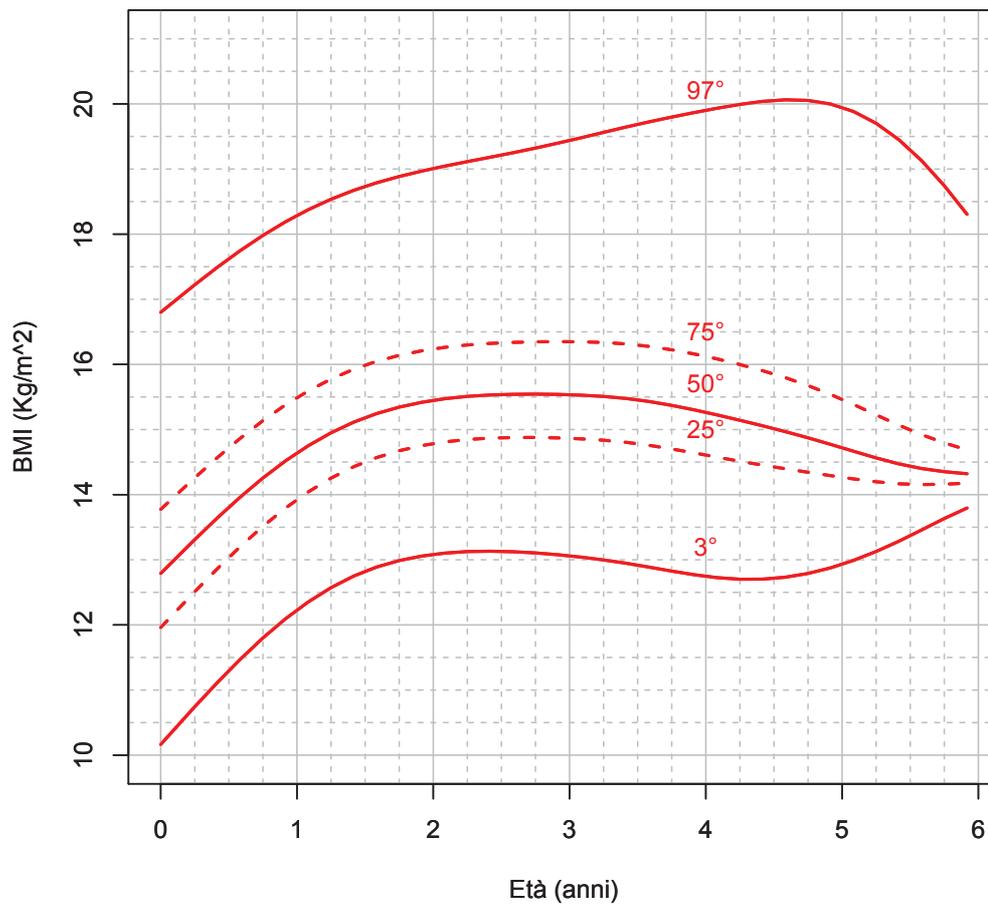
**GC BMI MASCHI**

Figura C.5: Curva di crescita per il BMI dei pazienti maschi. Nelle Tabelle B.17 e B.18 sono disponibili i valori dei quantili e gli z-scores stimati.

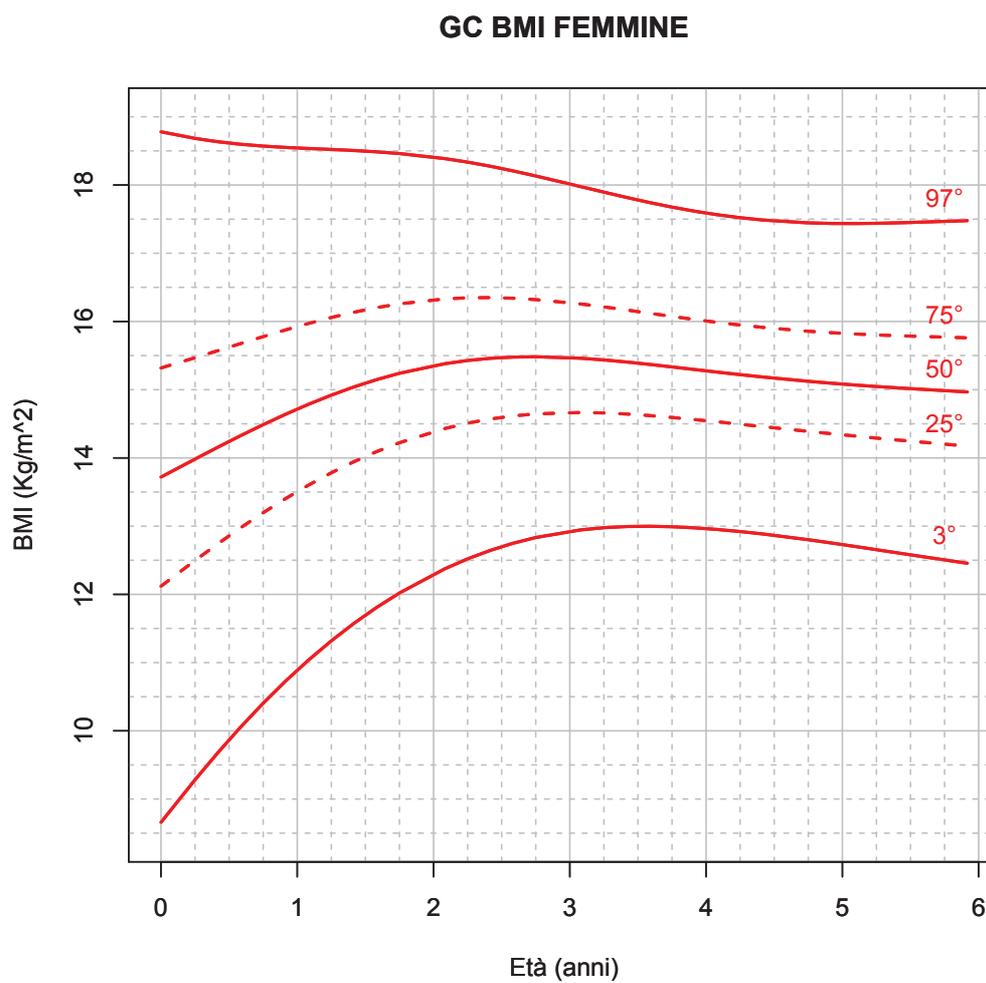


Figura C.6: Curva di crescita per il BMI delle pazienti femmine. Nelle Tabelle B.23 e B.24 sono disponibili i valori dei quantili e gli z-scores stimati.

# Ringraziamenti

Ringrazio il Registro Italiano per la Sindrome di Shwachman per aver concesso i dati per lo studio.

Ringrazio tutti i miei docenti, a partire dai maestri delle elementari per finire ai professori dell'università: grazie per avermi trasmesso ogni giorno la vostra conoscenza e la vostra curiosità di scoprire cose nuove. In modo particolare vorrei ringraziare la professoressa Laura Ventura per aver collaborato ed avermi aiutato in tutto lo svolgimento della tesi.

Ringrazio il mio tutor aziendale, la dottoressa Gloria Tridello, per l'immenso aiuto fornito durante i tre mesi di stage e per la passione che mette nel fare il suo lavoro, ed il dottor Marco Cipolli per avermi aiutato nella stesura della parte medica della tesi. Ringrazio tutto il personale del Centro di Fibrosi Cistica dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona e in modo particolare un pensiero va al Centro di Ricerca Clinica e a tutti i momenti belli passati assieme.

Ringrazio tutti i miei familiari per essermi sempre stati vicini sia nei momenti di gioia che in quelli tristi. In modo particolare ringrazio le mie due fantastiche nonne Anna e Maria.

Ringrazio tutti i miei amici della mia vita, passati e non. Grazie per le gioie che mi avete regalato, per avermi accettato come sono e per tutti i momenti indimenticabili passati assieme. Vi voglio bene.

Un ringraziamento speciale va ad una persona veramente speciale. Ringrazio Ilaria per tutti i giorni che abbiamo vissuto assieme. Ti ringrazio per *“ogni singolo momento nostro, per ogni gesto, il più nascosto”*, per esserci stata in ogni momento difficile e per esserci stata in ogni momento di felicità. Ti ringrazio perchè mi hai fatto crescere e nello stesso tempo mi hai fatto riscoprire il bambino che era nascosto dentro me. Ti ringrazio perchè questa tesi è anche tua. Perchè, a volte, i fratelli ce li scegliamo; e noi lo abbiamo fatto. Te quiero mucho, mi hermanita.

E infine vorrei ringraziare la mia mamma. Grazie per la pazienza che hai avuto con me. So che è difficile sopportarmi, soprattutto prima di ogni verifica o esame di tutti questi sedici anni di studio. Grazie inoltre per tutti i sacrifici che hai fatto per me e per essermi sempre vicina. Grazie di tutto.

# Bibliografia

- [1] Aggett, P. J. (1980). Shwachman's syndrome, *Archives of Diseases in Childhood*. 55: 331-347.
- [2] Antonius, T., Draaisma, J., Levtchenko, E., Knoers, N., Reiner, W., van Ravenswaaij, C. (2008). Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome, *European Journal of Pediatrics*. 167: 807-810.
- [3] Borghi, E., de Onis, M., Garza, C., van den Broeck, J., Frongillo, E. A., Grummer - Strawn, L., van Buuren, S., Pan, H., Molinari, L., Martorell, R., Onyango, A. W., Martines, J. C. (2006), Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves, *Statistics in Medicine*. 25: 247-265.
- [4] Box, G. E. P., Cox, D. R. (1964), *An Analysis of Transformations*. Research methods meeting of the society, 8/4/1964.
- [5] Cacciari, E., Milani, S., Balsamo, A., Spada, E., Bona, G., Cavallo, L., Cerutti, F., Gargantini, L., Greggio, N., Tonini, G., Cicognani, A. (2006). Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr), *Journal of Endocrinological Investigation*. 29: 581-593.
- [6] Cipolli, M. (2001). Shwachman-Diamond syndrome: clinical phenotypes, *Pancreatology*. 1: 543-548.
- [7] Cole, T. J. (1990). The LMS method for constructing normalized growth standards, *European Journal of clinical Nutrition*. 44: 45-60.
- [8] Cole, T. J., Green, P. J. (1992). Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood, *Statistics in Medicine*. 11: 1305-1319.
- [9] Cole, T. J., Freeman, J. V., Preece, M. A. (1998). British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood, *Statistics in Medicine*. 17: 407-429.
- [10] Count, E. W. (1942). A quantitative analysis of growth in certain human skull dimensions, *Human Biology*. 14: 143-165.

- [11] Dall'Oca, C., Bondi, M., Merlini, M., Cipolli, M., Lavini, F., Bartolozzi P. (2011). Shwachman-Diamond syndrome, *Musculoskeletal Surgery*. 1242: 26-39.
- [12] De Boor, C. (2001). *A practical guide to splines (revised edition)*. Springer-Verlag, New York.
- [13] De Onis, M., Onyango, A. W., van der Broeck, J., Chumlea, C., Martorell, R. (2004). Measurement and standardation protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference, *Food and Nutrition Bulletin*. 25 (1): 27-36.
- [14] De Onis, M., Garza, C., Victoria, C. G., Onyango, A. W., Frongillo, E. A., Martines, J. (2004). The WHO multicentre growth reference study: planning, study design and methodology, *Food and Nutrition Bulletin*. 25 (1): 15-26.
- [15] Dror, Y., Donadieu, J., Koglmeyer, J., Dodge, J., Toivanen - Salo, S., Makitie, O., Kerr, E., Zeidler, C., Shimamura, A., Shah, N., Cipolli, M., Kuijpers, T., Durie, P., Rommens, J., Siderius, L., Johnson, M. L. (2011). Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment for Shwachman-Diamond syndrome, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 73: 1-16.
- [16] Gawlik, A., Gawlik, T., Augustyn, M., Woska, W., Malecka - Tendera, E. (2006). Validation of growth charts for girls with Turner syndrome, *International Journal of Clinical Practice*. 60 (2): 150-155.
- [17] Garza, C., de Onis, M. (2004). Rationale for developing a new international growth reference, *Food and Nutrition Bulletin*. 25 (1): 5-14.
- [18] Ginzberg, H., Shin., J., Ellis, L., Morrison, J., Ip, W., Dror, Y., Freedman, M., Heitlinger, L. A., Belt, M. A., Corey M., Rommens, J. M., Durie, P. (1999). Shwachman syndrome: phenotypic manifestation of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar, *The Journal of Pediatrics*. 135 (1): 81-88.
- [19] Green, P. J. (1987). Penalized likelihood for general semi-parametric regression models, *International Statistical Review*. 55 (3): 245-259.
- [20] Isojima, T., Yokoka, S., Ito, J., Horikawa, R., Tanaka, T. (2009). New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome, *Pediatrics International*. 51: 709-714.
- [21] Johnson, N. L. (1949), System of frequency curves generated by methods of translation, *Biometrika*. 36 (1-2): 149-176.

- [22] Johnson, N. L., Kotz, S., Balakrishnan, N. 1994, *Continuous univariate distributions 1. 2nd edition*, Wiley, New York.
- [23] Johnson, N. L., Kotz, S., Balakrishnan, N. 1995, *Continuous univariate distributions 2. 2nd edition*, Wiley, New York.
- [24] Martin, N. D. T., Smith, W. R., Cole, T. J., Preece, M. A. (2007). New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome, *Archives of Diseases in Childhood*. 92: 598-601.
- [25] Nicoletti, I. (1994). *Auxologia normale e patologica*. Edizioni Centro Studi Auxologici/Nicomp LE, Firenze.
- [26] Rigby, R. A., Stasinopoulos, D. M. (2004). Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the Box - Cox power exponential distribution, *Statistics in Medicine*. 23: 3053-3076.
- [27] Rigby, R. A., Stasinopoulos, D. M. (2006). Using the Box-Cox  $t$  distribution in GAMLSS to model skewness and kurtosis, *Statistical Modelling*. 6: 209-229.
- [28] Rigby, R. A., Stasinopoulos, D. M. (2007). Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS) in R, *Journal of Statistical Software*. 23 (7): 1-46.
- [29] Royston, P., Altman, D. G. (1994). Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling, *Applied Statistics*. 43 (3): 429-467.
- [30] Royston, P., Wright, E. M. (1998). A method for estimating age-specific reference intervals ('normal ranges') based on fractional polynomials and exponential transformation, *Journal of the Royal Statistical Society - Series A*. 161: 79-101.
- [31] Sakia, R. M. (1992). The Box-Cox transformation technique: a review, *The Statistician*. 41: 169-178.
- [32] Shwachman, H., Diamond, L. K., Oski, F. A., Khaw, K. (1964), The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction, *The Journal of Pediatrics*. 65 (5): 645-663.
- [33] Stasinopoulos, D. M., Rigby, B., Akantziliotou, C. (2012). *Instructions on how to use the gamlss package in R. Second Edition*.
- [34] Veerbek, S., Eilers, P. H. C., Lawrence, K., Hennekam, R. C. M., Versteegh, F. G. A. (2011). Growth charts for children with Ellis - van Creveld syndrome, *European Journal of Pediatrics*. 170: 207-211.

- [35] Wade, A. M., Ades, A. E. (1998). Incorporating correlations between measurements into the estimation of age-related reference ranges, *Statistics in Medicine*. 17: 1989-2002.
- [36] Van Buuren, S., Fredriks, A. M. (2001). Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth reference curves, *Statistics in medicine*. 20: 1259-1277.
- [37] Van Buuren, S. (2007). *Growth references*. In: Kelnar, C., Savage, M., Saenger, P., Cowell, C., *Growth Disorders 2nd Ed.*, Chapter 11, 165-181. Hodder Arnold, London.
- [38] World Health Organization (2006). *WHO Child Growth Standards - Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development*.
- [39] Wingerd, J. (1970). The relation of growth from birth to two years to sex, parental size and other factors, using Rao's method of the transformed time scale, *Human Biology*. 42: 105-131.