

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Mediche Generali e dei Servizi**

Ciclo XXX

Settore Concorsuale: 06/H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40

**RUOLO DIAGNOSTICO DELLA CRESCITA DELLA MISURA
DELLA CIRCONFERENZA ADDOMINALE FETALE
NELL'IDENTIFICAZIONE DEI FETI PICCOLI PER L'EPOCA
GESTAZIONALE NELLE GRAVIDANZE AD ALTO RISCHIO
UTILIZZANDO LE CURVE "INTERGROWTH-21st"**

Presentata da: Francesca Giorgetta

Coordinatore Dottorato

Supervisore

Prof. Fabio Piscaglia

Prof. Gianluigi Pilu

Esame finale anno 2018

Obiettivi

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare se i feti SGA presentassero un incremento ridotto della circonferenza addominale rispetto ai feti AGA e comprendere se questo potesse avere un ruolo diagnostico nell'identificare i feti a rischio di sviluppare ritardo di crescita sulla base di un incremento ridotto della CA; calcolare inoltre l'accuratezza diagnostica nelle diverse epoche di gravidanza e valutare il contributo diagnostico degli esami ecografici longitudinali eseguiti nel terzo trimestre di gravidanza (<24 settimane).

Metodi

Sono state selezionate pazienti viste consecutivamente presso gli ambulatori di ecografia per la presenza di fattori di rischio per restrizione della crescita fetale di due centri italiani, sono state raccolte le misurazioni della circonferenza addominale fetale registrate ad ogni esame eseguito nella seconda metà della gravidanza. I neonati sono stati definiti piccoli per l'epoca gestazionale (SGA) se avevano un peso alla nascita inferiore al 10° percentile.

Risultati

Su un totale di 420 donne che sono state sottoposte a 1240 ecografie sono state selezionate le ecografie eseguite oltre la 24^a settimana, tra queste 151 feti erano SGA. Si è visto come nella popolazione di gravide a rischio aumentato di restrizione di crescita i feti SGA e AGA presentino una velocità di crescita simile e statisticamente non diversa. La velocità di crescita correla con il basso peso alla nascita, ma molto labilmente, per cui aggiungere il dato velocità di crescita in due esami indipendenti a distanza di 2-4 settimane al semplice z-score della CA nel primo esame non migliora la accuratezza diagnostica. Una piccola quota (7%) dei feti presenta un arresto della crescita, che si manifesta mediamente a 35 settimane (IQR 37-37); i feti con arresto della crescita vengono partoriti prima e sono mediamente più piccoli, sia in valore assoluto che relativamente all'epoca gestazionale e hanno un maggiore (anche se in assoluto molto contenuto) tasso di complicazioni neonatali (12% contro 0,9%).

Conclusioni

I feti SGA e AGA hanno una velocità di crescita simile e statisticamente non diversa ed i controlli longitudinali della crescita fetale sono poco influenti ai fini della diagnosi e della gestione dei feti a rischio di essere SGA, se si esclude quella modesta porzione di feti (7%) che nella ultima parte della gravidanza dimostrano un arresto della crescita. Tali feti infatti sono lievemente più piccoli e hanno un rischio lievemente aumentato di complicazioni. Complicazioni tuttavia che potrebbero essere secondarie alla maggiore prematurità iatrogena, considerando che la nascita avviene spesso su indicazione medica.

**RUOLO DIAGNOSTICO DELLA CRESCITA DELLA
MISURA DELLA CIRCONFERENZA ADDOMINALE
FETALE NELL'IDENTIFICAZIONE DEI FETI PICCOLI
PER L'EPOCA GESTAZIONALE NELLE GRAVIDANZE
AD ALTO RISCHIO UTILIZZANDO LE CURVE
"INTERGROWTH-21st".**

1. INTRODUZIONE
2. EZIOPATOGENESI
3. DIAGNOSI PRENATALE
4. PROGETTO INTERGROWTH-21st.
5. OBIETTIVI DELLO STUDIO
6. MATERIALI E METODI
7. ANALISI STATISTICA
8. RISULTATI
9. DISCUSSIONE

1. INTRODUZIONE

La restrizione di crescita intrauterina (FGR) è un fenomeno frequente, con ampie variazioni in rapporto allo stato di salute della popolazione ostetrica esaminata, complica il 4-8% di tutte le gravidanze nei paesi sviluppati e fino al 25% delle gravidanze nei paesi in via di sviluppo¹ e consiste fondamentalmente in un quadro di denutrizione fetale. Le cause sono numerose e molto eterogenee ricollegabili nella maggior parte dei casi a una disfunzione della placenta, l'organo vascolare che coordina la trasmissione dei nutrienti dall'organismo materno a quello fetale.

I feti con FGR sono soggetti ad un rischio elevato di complicazioni ed esiti sfavorevoli, come distress respiratorio, enterocolite necrotizzante, sepsi, paralisi cerebrale e soprattutto morte endouterina².

In uno dei più ampi studi disponibili il rischio di danno cerebrale aumenta di quattro volte nei feti piccoli per l'epoca gestazionale (SGA) rispetto a quelli di peso appropriato per l'epoca gestazionale (AGA), il rischio di acidemia neonatale di due volte e mezzo, il rischio di morte perinatale e postnatale aumenta di sette volte³ (tabella 1).

Tabella 1: esiti perinatali di feti con crescita fetale inadeguata (SGA) e adeguata (AGA)

	SGA (n=1291) (n (%))	AGA (n=24585) (n (%))	Odds Ratio (95% CI)
Esiti sfavorevoli	101 (7,8)	508 (2,1)	4.1 (3.2 – 5.0)
Danno cerebrale:	17 (1,3)	81 (0,3)	4.0 (2.4 – 6.8)
- Encefalopatia	3 (0,2)	29 (0,1)	2.0 (0.6 – 6.5)
- Emorragia intracranica	6 (0,5)	23 (0,1)	5.0 (2.0 – 12.3)
- Paralisi cerebrale	4 (0,3)	16 (0,1)	4.8 (1.6 – 14.3)
- Ritardo mentale	5 (0,4)	18 (0,1)	5.3 (2.0 – 14.3)
Grave sofferenza fetale:	46 (3,6)	364 (1,5)	2.5 (1.8 – 3.4)
- Apgar <4 al quinto minuto	15 (1,2)	92 (0,4)	3.1 (1.8 – 5.4)
- Convulsioni neonatali	6 (0,5)	75 (0,3)	1.5 (0.7 – 3.5)
- pH ombelicale < 7,0	28 (2,2)	236 (1,0)	2.3 (1.5 – 9.8)
Morte fetale o neonatale:	49 (3,8)	137 (0,6)	7.0 (5.1 – 9.8)
- Natimorto	26 (2,0)	50 (0,2)	10.1 (6.3–16.3)
- Morte intraparto	0 (0,0)	3 (0,0)	NA
- Morte postnatale	23 (1,8)	84 (0,3)	5.3 (3.3–8.4)

In ragione della grande variabilità fenotipica dei nati, identificare con certezza un quadro di denutrizione è difficile. Da ormai molti anni è stato scelto di definire i nati in rapporto a una griglia auxologica di riferimento rappresentata dalle curve di crescita fetale. Nella letteratura ostetrica, prevale al momento l'idea per la quale la soglia per la definizione di feto piccolo è il 10° percentile del peso alla nascita. I feti con peso > 10° centile vengono definiti di peso appropriato per l'epoca (AGA), e quelli al di sotto del 10° percentile piccoli per l'epoca (SGA).

I termini SGA e FGR/IUGR non sono equivalenti. Nel loro insieme, i feti di piccole dimensioni non hanno necessariamente sofferto di un processo di

denutrizione prenatale, possono essere semplicemente piccoli per ragioni genetiche e costituzionali ma avere avuto un processo di crescita regolare e non ostacolata all'interno dell'utero. D'altra parte, non è escluso che un feto con peso > 10° centile, il cui progetto genetico di crescita lo avrebbe portato ad avere un peso molto maggiore, non abbia invece subito un processo di denutrizione.

Nella visione comune, il concetto di SGA è comunque ampiamente accettato come il principale fattore di rischio clinicamente accertabile per una restrizione di crescita. Molti dei feti SGA hanno avuto in realtà un accrescimento normale (è comunemente usato in questi casi il termine *piccoli costituzionali*). Tuttavia diversi feti SGA, presentano quadri di denutrizione prenatale (FGR) e con una probabilità e con un rischio di morbilità e mortalità tanto maggiore quanto minore è il peso fetale.

Esiste una discussione intorno alla soglia clinica più efficace per identificare il reale incremento del rischio di complicazioni. Non ci sono dubbi sul fatto che i feti con peso < 10° centile⁴ presentino un aumento del rischio di esiti sfavorevoli rispetto alla popolazione neonatale generale. Tuttavia, alcuni suggeriscono che soglie più restrittive, come il 5° o addirittura il 3° centile siano più efficienti, in quanto identificherebbero i feti FGR/IUGR a maggiore rischio di complicazioni limitando il tasso di falsi positivi⁵.

2. EZIOPATOGENESI

2.1 *Fisiopatologia*

Come si è detto i termini SGA e FGR non sono equivalenti in quanto fondamentalmente i feti con FGR presentano una condizione patologica di base che determina la restrizione di crescita. Anche se le cause di restrizione di crescita sono differenti e saranno elencate più avanti, molte di loro conducono ad un percorso comune di compromissione della perfusione utero-placentare. Nel tempo accade che l'apporto di nutrienti ed ossigeno non soddisfa il bisogno fetale per un normale processo di crescita pertanto il normale accrescimento dei tessuti viene compromesso ed i componenti delle strutture fetali vengono rimossi dai tessuti e prendono percorsi biochimici anormali quali proteolisi, gluconeogenesi e betaossidazioni, risultato di un tentativo di adattamento a fornire substrato energetico e sostenere funzioni vitali in un ambiente ostile a scapito della crescita. Anche l'apoptosi placentare è aumentata. Questi processi biochimici si manifestano ecograficamente con diversi segni tra cui la restrizione di crescita. Spesso portano ad una crescita disarmonica con ridotto accumulo di grasso addominale e conseguente ridotta misura ecografica della CA. Contemporaneamente al fine di mantenere adeguato l'apporto sanguigno nei tessuti nobili (cervello, cuore, surreni) il circolo fetale si riduce negli organi non nobili quali il circolo splancnico ed i reni, portando spesso ad una condizione di riduzione del liquido amniotico. Se confrontati con feti AGA quelli con FGR presentano valori inferiori di pH, pO₂, glucosio, LDH, colesterolo, acidi grassi, trigliceridi, fattori di crescita (es. insulin-like GF), insulina, aminoacidi principali e valori superiori di pCO₂, acido lattico e bilirubina. Ed alla fine il processo può essere così severo da portare ad insufficienza cardiaca e morte in utero.

2.2 Fattori Di Rischio

I fattori di rischio riconosciuti per tutti i casi di SGA idiopatici sono:

- Anamnesi materna remota positiva per:
 - Feto SGA nelle precedenti gravidanze
 - Aborto abituale
 - Morte del feto dopo la ventesima settimana di gestazione
 - Parto pretermine prima della settimana 34 senza una spiegazione definita
 - Grave gestosi
- Anamnesi attuale positiva per metrorragia entro la settimana 14
- Anamnesi attuale positiva per aumentati livelli sierici di alfa-fetoproteina
- Età della gestante al di sotto di 16 anni o al di sopra dei 41 anni
- Gravidanze insorte attraverso tecniche di riproduzione artificiale

2.3 Cause

La restrizione di crescita fetale FGR è causata da fattori fetali, placentari e materni come possiamo evidenziare nel seguente schema:

Tabella 2: Principali fattori di rischio per la restrizione di crescita intrauterina.

FATTORI FETALI	FATTORI PLACENTALI	FATTORI MATERNI
Anomalie Cromosomiche:	Invasione trofoblastica anormale	Fattori genetico-costituzionali (etnia)
- Trisomia 13, 18, 21	Infarti placentali multipli (distacco di placenta cronico)	Fattori nutrizionali:
- Monosomie	Anomalie vascolari ombelicali-placentali	- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Delezioni	Anomalie di inserzione del cordone	- Bypass ileo digiunale
- Disomie uniparentali	Placenta previa	- Pancreatite cronica
- Mosaicismo placentale	Corioangioma	- Basso peso pregravidico
Malformazioni Congenite:		- Scarso aumento di peso in gravidanza nel 2° e 3° trimestre
- Assenza del pancreas fetale		Patologie ipossiche:
- Anencefalia		- Gravi malattie polmonari
- Ernia diaframmatica		- Patologie cianotiche cardiache
- Onfalocele		- Anemia falciforme
- Gastroschisi		Vascolari:
- Agenesia/displasia renale		- Ipertensione cronica
- Malformazioni multiple		- Preeclampsia
Gravidanza Multipla:		- Patologie del collagene vascolare
- Gemelli monocoriali		- Diabete Mellito tipo I
- Un feto con malformazioni		Renali:
- Trasfusione feto-fetale		- Glomerulonefriti
- Gemelli discordanti		- Nefrite lupoide
- Gravidanza tricoriale		- Nefrosclerosi arteriolare
		- Trapianto renale
		Anticorpi Antifosfolipidi
		Fattori ambientali e abuso di droghe:
		- Altitudini elevate
		- Stress emotivo
		- Stress fisico
		- Fumo di sigarette
		- Abuso di alcol
		- Abuso di cocaina
		- Medicinali: anticonvulsivanti, antimetaboliti, anticoagulanti
		Storia ostetrica avversa:
		- Aborti ricorrenti
		- Previo caso di nato-morto
		- Previo caso di basso peso alla nascita
		- Previa nascita pretermine

2.3.1 Anomalie della placentazione

Il processo di formazione della placenta è caratterizzato dalla erosione delle cellule muscolari lisce delle arteriole spirali uterine da parte del trofoblasto, con la creazione di un sistema vascolare sottoplacentare a bassa impedenza ed alta portata, svincolato dal controllo del sistema autonomo materno in modo tale da garantire un apporto ematico cospicuo e ininterrotto alla placenta e al feto. Una anomala placentazione, espressione di una alterata interazione tra trofoblasto e tessuti materni, si risolve dal punto di vista emodinamico nella mancata caduta delle resistenze vascolari a livello placentare il che predispone alla formazione di trombi arteriosi e quindi all'insufficienza placentare cui spesso consegue ipertensione gestazionale e FGR

Realizzatosi il danno placentare si verifica non solo un'alterazione degli scambi metabolici con ridotto apporto di nutrienti al feto onde malnutrizione cronica, ma anche una riduzione di quelli gassosi con diminuzione del passaggio di O₂ al feto^{6,7}. Lo stato ipossico determina inizialmente una condizione di acidosi respiratoria alla quale si somma, in breve tempo, anche un'acidosi metabolica secondaria all'accumulo, in circolo, di acido lattico e piruvico provenienti dall'instaurarsi di un metabolismo prevalentemente anaerobico per la carenza di O₂. Nella maggior parte delle restrizioni di crescita fetale l'incompleta invasione trofoblastica è l'unico elemento anatomico-patologico di rilievo, ma occasionalmente possono essere presenti altri quadri, tra cui un *distacco parziale e cronico della placenta, placenta previa e inserzione velamentosa del cordone ombelicale*.

I. Distacco di placenta cronico

Donne con distacco di placenta cronico mostrano ripetuti, intermittenti e scarsi sanguinamenti e segni di ischemia placentare, che si sviluppano progressivamente, con oligoidroamnios, restrizione della crescita fetale e

preeclampsia. È stato evidenziato che l'incidenza di FGR in pazienti con o senza abruptio era rispettivamente dell' 11,7% e del 9,2%⁸.

II. Placenta previa

Anomala inserzione placentare (in condizioni fisiologiche nel fondo uterino) con localizzazione in prossimità dell' orifizio uterino interno, che può essere caratterizzata da una anomala invasione trofoblastica e un aumento delle resistenze nel circolo placentale con ipoperfusione fetale.

Un aumento del rischio di restrizione di crescita intrauterina in associazione alla placenta previa è stato riportato da molti studi ma non tutti. In quanto esistono fattori confondenti come la positività anamnestica per pregressi cesarei, pregressi feti SGA, o pregressi parti pretermine che possono modificare le statistiche^{9,10}

III. Inserzione velamentosa del cordone e vasa previa.

L' inserzione velamentosa del cordone è una anomalia strutturale del cordone ombelicale per la quale nel punto di inserzione sulla placenta il cordone non è costituito del normale rivestimento membranoso e della gelatina di Wharton che ne protegge l' incolumità. Questo provoca un aumento del rischio di schiacciamento e rottura del vaso con sofferenza fino a morte fetale. Inoltre l' anomalia strutturale genera la interposizione del cordone sulla traiettoria del feto con la cosiddetta situazione di vasa previa.

In alcuni report è stato evidenziato che questa condizione è associata a un maggior numero di complicazioni ostetriche tra cui la restrizione di crescita fetale e il basso peso alla nascita^{11,12}

2.3.2 Ipertensione

E' presente nel 5-10% di tutte le gravidanze; è molto spesso concomitante ad un processo di anomala placentazione con inadeguata invasione trofoblastica

delle arterie spirali; la forma più comune di ipertensione in gravidanza, la *preeclampsia*, è associata a un rischio 4 volte maggiore che il feto sia SGA¹³. In uno dei più ampi studi disponibile, la presenza di restrizione di crescita era del 5% nelle forme di grado moderato, 12% nella preeclampsia di grado severo e del 23% nella preeclampsia ad insorgenza precoce. Analogamente, l'ipertensione cronica o gestazionale senza proteinuria è associata a un aumento del rischio di feto SGA anche se con minor incidenza rispetto alla pre-eclampsia^{14, 15, 16}.

2.3.3 Dipendenze: fumo, alcol, uso cocaina.

- I. Il *fumo di sigarette* è associato a una diminuzione del peso alla nascita, come probabile conseguenza del monossido di carbonio che attraversando la emato-placentaria provoca una riduzione dell'ossigenazione del feto, e anche per le proprietà vasoattive della nicotina che provocano vasocostrizioni dei vasi uterini materni e ombelicali fetali¹⁷. Il grado di restrizione di crescita è direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate, e al periodo della gravidanza. L'incidenza di IUGR in donne che hanno continuativamente fumato durante tutta la gravidanza è del 6% mentre in quelle che hanno smesso dopo il primo trimestre è del 1,7%¹⁸. E' anche segnalata una maggiore incidenza di aborto spontaneo, singolo o ripetuto, pPROM (rottura prematura di membrana pretermine), parto prematuro, malformazioni congenite (labbro leporino)^{19, 20} e liquido tinto in travaglio.
- II. Il consumo di *Alcol* in gravidanza è associato ad un ampio spettro di alterazioni che vanno a costituire il "*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*"²¹. Oltre alla caratteristica dismorfia facciale (ipoplasia medio facciale, rima palpebrale corta, solco naso-labiale allungato e piatto, labbro superiore sottile), al ritardo mentale, al disturbo del

linguaggio, l'assunzione di alcol in gravidanza è associata a ritardo di crescita intrauterino per diminuzione di sintesi proteica e di passaggio di nutrienti a livello placentare²².

III. L'uso di *Cocaina* è associato ad una alta prevalenza di esiti sfavorevoli; ictus materno, aritmie, ipertensione; distacco prematuro di placenta e IUGR²³.

2.3.4 Diabete pre-concezionale

Generalmente la anormalità della crescita fetale in madri diabetiche è la macrosomia, quindi un feto grande per l'epoca gestazionale (LGA- large for gestational age)²⁴.

Tuttavia il diabete di tipo uno, di lunga data e poco controllato, è associato a un insieme di quadri che provocano un deficit del sistema utero-placentare e quindi di conseguenza IUGR.

L'incidenza di diabete di tipo uno è in continua crescita e interessa principalmente giovani; le terapie consentono una sopravvivenza maggiore ma, allo stesso tempo, anche un maggior numero di comorbilità come nefropatia, vasculopatia e retinopatia.

Alcuni studi hanno evidenziato che esistono pattern istopatologici placentari che sono tipici di placente diabetiche come: malperfusione arteriosa materna, alterato sviluppo dei villi distali (come immaturità, ipoplasia e dismorfia dei villi), quadri vasculitici fetali. Questi reperti sono molto probabilmente risposta infiammatoria fetale che il diabete induce. Per di più il mancato rimodellamento delle arterie uterine sono ulteriore espressione di vasculopatia deciduale di origine diabetica che generano una alterata arborizzazione dei villi placentari, malperfusione fetale e ipertensione gestazionale²⁵; questa condizione è presente in un quarto delle placente di pazienti diabetiche²⁶.

Il rischio di insufficienza placentaria diabete1-correlata aumenta in modo direttamente proporzionale con l' intervallo di tempo tra la diagnosi di DM 1 e la gravidanza, aumenta in caso di associazione a ipertensione e nefropatia²⁷. Le pazienti con diabete e nefropatia sono quelle che hanno maggior rischio assoluto di IUGR²⁸.

2.3.5. *Malattie autoimmuni*

Il *LES* non interferisce sulla fertilità materna ma riduce sensibilmente la probabilità che la donna porti a termine la gravidanza aumentando la probabilità di aborti spontanei tardivi, generalmente dopo la 12 settimana, di parto pretermine e di restrizione della crescita fetale²⁹. la frequenza di IUGR in caso di *LES* si colloca tra il 10 e il 30%³⁰. Il rischio è più alto nel caso in cui la gravidanza avvenga in una fase di attività della malattia reumatologica, in caso di manifestazioni di nefriti lupiche a meno di 6 mesi di distanza dalla gestazione o durante la stessa e in caso di ipertensione³¹. La *sindrome antifosfolipidi* si associa a IUGR nel 30% dei casi³².

Il rapporto tra *trombofilia* e IUGR è incerto; la crescita fetale è nella norma nella maggior parte dei casi; esiste una forte correlazione soprattutto con la sindrome da anticorpi antifosfolipidi³³.

2.3.6 *Malattie renali: Insufficienza renale cronica*

Le *nefropatie croniche* sono spesso associate a IUGR³⁴. In generale, la patologia di base renale aumenta il rischio di ipertensione e di preeclampsia³⁵; inoltre gli squilibri metabolici secondari a insufficienza renale come ipoperfusione per oliguria, acidosi metabolica, anemizzazione e ridotta saturazione di ossigeno possono compromettere l' accrescimento fetale.

2.3.7 Trombofilia

Il rapporto tra *trombofilia* e IUGR è incerto; la crescita fetale è nella norma nella maggior parte dei casi; esiste una forte correlazione soprattutto con la sindrome da anticorpi antifosfolipidi ³³.

2.3.8 Malnutrizione

La malnutrizione materna è rara ad elevato tenore socio-economico, ma è sicuramente una causa maggiore di IUGR nei paesi in via di sviluppo. L'effetto della malnutrizione materna sullo sviluppo fetale dipende sia dal grado di deprivazione alimentare sia dal trimestre in cui essa è avvenuta. Un insufficiente apporto alimentare limitato al primo trimestre di gravidanza si associa a restrizione di crescita transitoria iniziale ma il peso alla nascita è di solito normale; soltanto una significativa deprivazione nell'ultimo trimestre si associa a IUGR^{36,37}.

2.3.9 Anomalie fetali

Gemellarità: nelle gravidanze multiple la restrizione di crescita è frequente, ed è direttamente correlata al numero dei feti; nelle gravidanze bigemina l'incidenza è aumentata 5-10 volte rispetto alle gestazioni singole ¹. Inoltre l'incidenza è maggiore nelle gestazioni monocoriali rispetto alle bicoriali³⁸. L'eziopatogenesi della IUGR è incerta; contribuiscono probabilmente da un lato la riduzione delle risorse e dall'altro la frequente concomitanza con ipertensione.

Anomalie congenite. Esiste una forte correlazione tra patologia congenita e restrizione della crescita. L'associazione è particolarmente frequente per le trisomie autosomiche, la triploidia diginica e le malformazioni dell'intestino e del cuore. L'eziopatogenesi è eterogena. Le anomalie cromosomiche sono spesso associate a difetti della placentazione. Le malformazioni intestinali interferiscono con l'assorbimento del liquido amniotico, che contribuisce

anche se in piccola parte all'apporto energetico fetale. Alcune malformazioni cardiache, soprattutto le lesioni ostruttive ventricolari, riducono la portata cardiaca.

3. DIAGNOSI PRENATALE.

Molti sforzi vengono compiuti per identificare i feti SGA in epoca prenatale. Diversi studi suggeriscono, infatti, che la diagnosi prenatale abbia una influenza favorevole sulla prognosi, permettendo di mettere in atto una sorveglianza fetale e, ove necessario, di procedere all'espletamento del parto prima di una compromissione fetale. Il rischio di esiti avversi, di sofferenza fetale e di morte perinatale aumenta di 4 volte nei feti SGA non identificati in epoca prenatale così come aumenta di due volte il rischio di danno cerebrale³ (Tabella 3). La diagnosi prenatale dei feti SGA è tuttavia complessa per varie ragioni. In primo luogo, è discussa quale sia la soglia più conveniente da utilizzare; molti raccomandano il 10° percentile, altri il 5° ma alcuni studi recenti suggeriscono che il rischio di complicazioni aumenti in modo significativo soltanto per valori al di sotto del 3°⁵. Le maggiori Società Scientifiche, tra cui *l'American College of Obstetricians and Gynecologist* e il *Royal College of Obstetricians and Gynecologist*, raccomandano comunque di considerare SGA i feti che hanno all'ecografia una stima del peso fetale e/o una misura della circonferenza addominale (CA) inferiore al 10° centile.

L'ecografia permette misurazioni accurate del feto. Esiste un consenso comune sul fatto che la circonferenza addominale fetale (CA) sia il singolo parametro maggiormente informativo per la predizione dei feti SGA. Ma esistono molte curve di riferimento disponibili in letteratura, dal momento che si è stati fino ad ora convinti che i fattori etnici influiscano sulla crescita intrauterina e sul peso alla nascita. Questo costituisce un notevole problema

tecnico, soprattutto in nazioni, come l'Italia, dove una porzione sempre più consistente della popolazione ostetrica è multietnica.

In questo senso, assumono particolare importanza alcuni studi recenti, promossi dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che confutano questa visione tradizionale ³⁹.

Tabella 3: esiti perinatali di feti con crescita fetale inadeguata (SGA) identificati in epoca prenatale e feti SGA non identificati ³.

	Feti senza diagnosi prenatale (n=573) (n= (%))	Feti con diagnosi prenatale (n=681) (n= (%))	Odd Ratio (CI 95%)	Odd Ratio corretta* (CI 95%)
Esiti sfavorevoli	67 (11,7)	34 (5,0)	2,5 (1,6 – 3,9)	4,1 (2,5 – 6,8)
Danno cerebrale:	10 (1,7)	7 (1,0)	1,7 (0,6 – 4,5)	2,3 (0,8 – 6,6)
- Encefalopatia	0	3		
- Emorragia intracranica	4	2		
- Paralisi cerebrale	2	2		
- Ritardo mentale	4	1		
Grave sofferenza fetale:	34 (5,9)	12 (1,8)	3,5 (1,8 – 6,8)	4,5 (2,2 – 9,0)
- Apgar <4 al quinto minuto	11	4		
- Convulsioni neonatali	3	3		
- pH ombelicale < 7,0	21	7		
Morte fetale o neonatale:	32 (5,6)	17 (2,5)	2,3 (1,3 – 4,2)	4,2 (2,1 – 8,5)
- Natimorto	20	6		
- Morte intraparto	0	0		

Questo evidenzia il fatto che sia di assoluta importanza una diagnosi accurata prenatale.

4. IL PROGETTO INTERGROWTH-21st

Nel 1994 la OMS ha raccomandato e promosso studi multinazionali volti a descrivere la crescita dei bambini dalla nascita fino ai cinque anni (Multicentre Growth Reference Study, MGRS) ³⁹. Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio multicentrico multietnico condotto con la finalità di sviluppare degli standard longitudinali di crescita intrauterina (progetto Intergrowth-21st, IG-21)^{40,41}.

I centri che sono entrati a far parte dello studio sono:

- Brasile: Pelotas
- Italia: Torino
- Cina: Beijing
- USA: Seattle Wa
- UK: Oxford
- Oman: Muskat
- India: Mahasashtra
- Kenia: Nairobi

Sono state identificate aree urbane o regionali nelle quali venissero effettuati la maggior parte dei parti rispetto al paese e che fossero quindi dei centri di riferimento; le donne selezionate, prive di patologie o comunque di fattori di rischio, dovevano essere seguite durante tutta la gravidanza in questi centri od altri ospedali simili però nella stessa regione. I centri si dovevano trovare in aree geografiche ad altezze inferiori di 1600m sul livello del mare che fossero libere o comunque con valori bassi di inquinamento e radiazioni. Le

donne venivano reclutate prima della 14° settimana di gestazione (secondo l'epoca definita dalla data di ultima mestruazione) e dovevano rispondere ad alcune caratteristiche particolari⁴² che fungessero da parametri di esclusione e che consentissero di rendere le curve di crescita standardizzate (come precedentemente spiegato):

Le pazienti selezionate venivano sottoposte alle seguenti procedure :

1. Tra la 9+0 e la 13+6 settimana si conferma la presenza di una gravidanza singola e intrauterina; viene misurata la lunghezza cranio caudale fetale (CRL crown-rump length) per confermare l'epoca gestazionale in relazione alla epoca di ultima mestruazione secondo le direttive standardizzate a priori^{43,44}.
2. Successivamente a partire dalla settimana 14 venivano monitorate ogni 5 settimane fino al parto ma non oltre la settimana 42+0. Durante ogni visita venivano misurati i seguenti parametri tre volte da tre operatori diversi come descritto nel report⁴⁴ sulle procedure utilizzate:
 - BPD- biparietal diameter
 - OFD- occipitofrontal diameter
 - HC- head circumference
 - APAD- antero-posterior abdominal diameter
 - TAD- transverse abdominale diameter
 - AC-abdominal circumference
 - FL- femur length

In aggiunta venivano valutate la quantità di liquido amniotico (secondo la misurazione di AFI- amniotic fluid index), la presentazione fetale e la posizione della placenta.

I centri partecipanti al progetto hanno adottato metodi standardizzati ed uniformi⁴⁵. Per ottenere uniformità nello studio longitudinale di crescita fetale (FGLS) è stato usato lo stesso tipo di ecografo in tutti i centri,

sviluppato una metodologia standard per prendere le misure del feto e impiegato ecografisti accreditati a livello locale che sono stati sottoposti a una formazione standardizzata e a controlli durante il loro lavoro⁴⁴.

Sono state valutate primariamente 13108 donne gravide prima della settimana 14 di gestazione, delle quali 4607 (35%) rispondevano ai criteri di inclusione presi in considerazione. 4422 (96%) hanno effettivamente partorito nei centri ostetrici di riferimento dello studio, di cui 4321 (98%) erano feti senza alcuna malformazione alla nascita.

Proprio su questo pool di pazienti è stata costruita la curva di crescita longitudinale che sono poi andate a costituire le varie curve di crescita fisiologica fetale, standardizzate e valide a livello internazionale⁴⁰.

Il risultato più rilevante dello studio, fatte salve le curve di crescita che vengono messe a disposizione dei clinici, è stato che le differenze che intercorrevano tra le curve di crescita dei diversi paesi erano trascurabili; la variabilità andava dall' 1,9% al 3,5%⁴², molto simile a quella del 3% che la WHO aveva precedentemente riscontrate nelle curve di crescita dei bambini tra 0 e 5 anni³⁹ ed inferiore alla variabilità osservata tra individui dello stesso centro⁴². Gli autori hanno quindi suggerito che si potesse utilizzare uno standard universale per valutare la crescita fetale.

5. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare se i feti SGA presentassero un incremento ridotto della circonferenza addominale rispetto ai feti AGA e comprendere se questo potesse avere un ruolo diagnostico nell'identificare i feti a rischio di sviluppare ritardo di crescita sulla base di un incremento ridotto della CA; calcolare inoltre l'accuratezza diagnostica nelle diverse epoche di gravidanza e valutare il contributo diagnostico degli esami ecografici longitudinali eseguiti nel terzo trimestre di gravidanza (<24

settimane). Sono state utilizzate le curve della CA elaborate dal programma Intergrowth-21st, validate nella diagnosi di restrizione di crescita e sovrapponibili a quelle elaborate dalla SIEOG⁴⁶.

6. MATERIALI E METODI.

E' stata condotta una indagine retrospettiva delle pazienti esaminate presso la UO Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna e della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova nel periodo 2013-15. Sono state identificate pazienti viste consecutivamente presso gli ambulatori di ecografia per la presenza di fattori di rischio per restrizione della crescita fetale, che avevano in seguito partorito presso le stesse strutture.

In considerazione delle caratteristiche dello studio (audit clinico retrospettivo di pazienti anonimizzate finalizzato al miglioramento della qualità) non è stato ritenuto necessario ricorrere al consenso del Comitato Etico Ospedaliero⁴⁷.

I criteri di inclusione comprendevano:

- Gravidanza singola
- Ipertensione gestazionale o cronica
- Pregresso feto nato con peso inferiore al 10° percentile
- Altre patologie materne associate a basso peso alla nascita
- Rilievo di Doppler utero-placentare alterato all' ecografia morfologica.

Sono invece state escluse le pazienti con:

- età minore ai 18 anni
- malformazione fetale
- gravidanza gemellare
- parto in altre strutture.

Sono state raccolte le misurazioni della circonferenza addominale fetale registrate ad ogni esame eseguito nella seconda metà della gravidanza. I neonati sono stati definiti piccoli per l'epoca gestazionale (SGA) se avevano un peso alla nascita inferiore al 10° percentile⁴. I nati prima della 33° settimana, in assenza di valori di riferimento del peso neonatale, sono stati considerati SGA se presentavano un Doppler ombelicale alterato. L'arresto della crescita della CA è stato definito come un incremento <5 mm in valutazioni eseguite a distanza di due o più settimane l'una dall'altra.

Sono stati selezionati i casi con ecografie eseguite nel III trimestre di gravidanza.

7. ANALISI STATISTICA.

La accuratezza diagnostica dei diversi parametri considerati è stata valutata costruendo e confrontando curve ROC.

E' stato utilizzato un modello di regressione lineare che ha confrontato la velocità di crescita espressa in cm/settimana nei feti SGA e nei feti AGA. L'analisi è stata eseguita utilizzando tre diverse soglie di definizione del neonato SGA (10°,5°,3° centile).

E' stata poi fatta una regressione logistica per confrontare l'andamento della CA in due esami eseguiti longitudinalmente a distanza di 2-4 settimane sempre ripetendo l'analisi per le 3 diverse soglie di definizione di feto SGA, valutando la CA e la velocità di crescita per la predizione del basso peso alla nascita. E' stato considerato l'intervallo 28-32 e >32 settimane.

A partire da questi modelli di regressione logistica sono quindi state costruite le curve ROC ed è stata valutata la capacità diagnostica della velocità di crescita confrontata con la singola misura della circonferenza addominale.

Sono stati quindi identificati i feti con arresto della crescita e sono stati valutati gli esiti. Gli esiti nei due gruppi sono stati confrontati con l'ausilio del test t per le variabili continue e dei test χ^2 e test di Fisher per le variabili categoriche.

8. RISULTATI.

Il gruppo di studio comprende un totale di 420 donne che sono state sottoposte a 1240 ecografie. Le donne seguite all'università di Bologna sono state 289 (68,8%) e a Padova 131 (31,1%). Di queste, 268 donne erano di nazionalità ed etnia italiana (63,8%). Sono quindi state selezionate le donne con almeno due esami ecografici con intervallo di 2-3 settimane di distanza eseguite dopo la 24 gravidanza (n 327).

L'epoca mediana di parto è stata 38 settimane (range 26-41), e il peso mediano alla nascita è stato di 2800 g (range 645-4440). Complessivamente, nel campione delle donne selezionate con ecografie eseguite nel III trimestre, 151 neonati erano SGA. Il peso alla nascita era inferiore al 10° centile in 76 casi (23,2%), inferiore al 5° centile in 42 (12,8%), inferiore al 3° centile in 33 (10%). Nove feti sono nati prima di 33 settimane con un Doppler ombelicale alterato.

Il numero di tagli cesarei è stato di 177 (54,1%) e il numero di casi in cui il pH dell'arteria ombelicale fosse al di sotto della soglia di 7,20 è stato di 75 (22,9%). Nonostante 22 siano stati ricoverati dopo la nascita in terapia intensiva neonatale, sono stati tutti alla fine dimessi in buone condizioni.

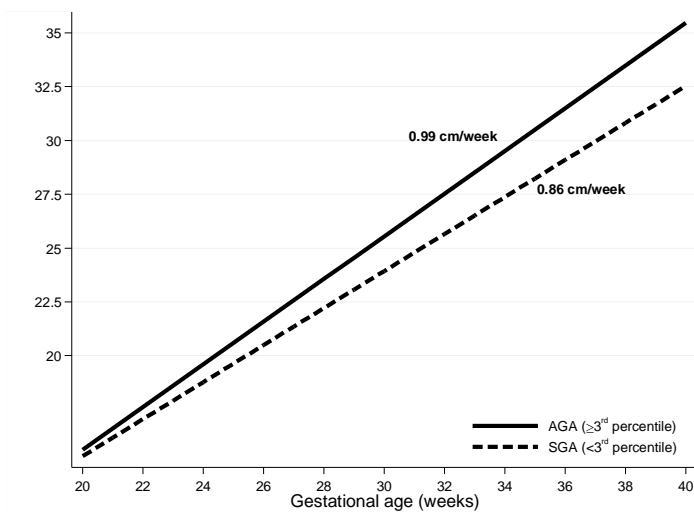
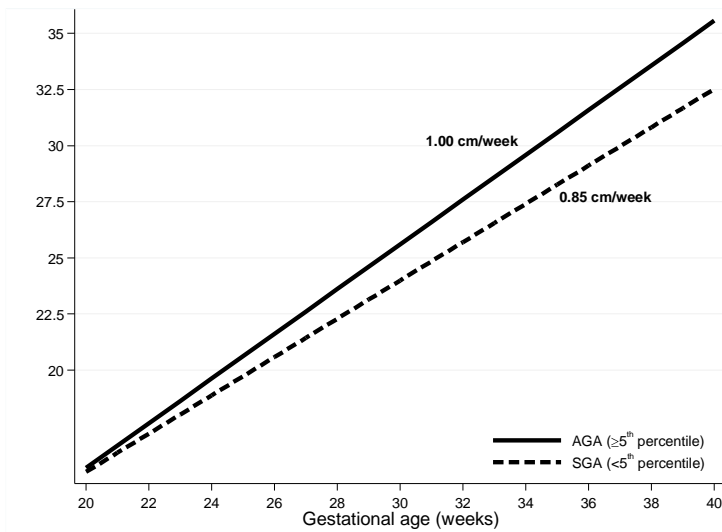
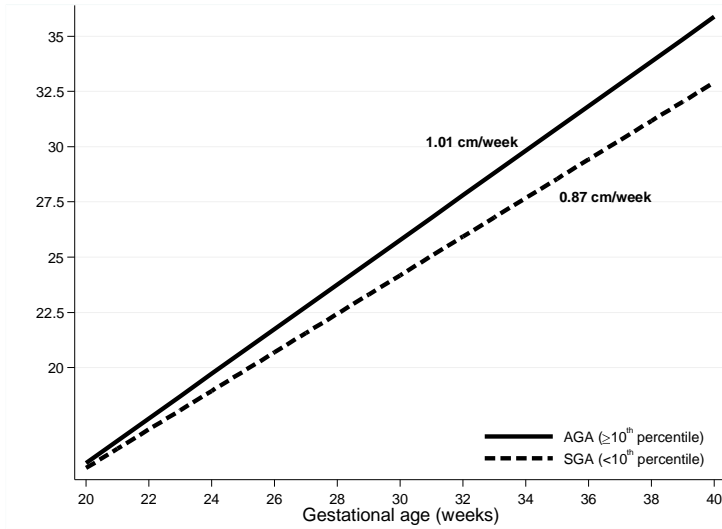
Tabella 4: Principali dati del campione in analisi (n 327).

Peso alla nascita (mediana, IQR)	2800 (724,5)
Epoca gestazionale al parto (mediana, IQR)	38 (2)
Tagli cesarei	177 (54,1%)
pH dell'arteria ombelicale alla nascita < 7.20	75 (22,9%)
Peso alla nascita < 10 ° centile	76 (23,2%)
Peso alla nascita < 5° centile	42 (12,8%)
Peso alla nascita < 3° centile	33 (10%)
Ricovero in terapia intensiva neonatale	22 (6,7%)

Si è visto come nella popolazione di gravide a rischio aumentato di restrizione di crescita i feti SGA e AGA presentino una velocità di crescita simile e statisticamente non diversa.

Tabella 5: Velocità di crescita della CA in relazione al peso neonatale

Birthweight threshold	Growth velocity (cm/weeks)		Delta z-score		p
	> threshold	< threshold	> threshold	< threshold	
10 th centile	1.01	0.87	-0,1385	-0,1327	0.4184
5 th centile	1.00	0.85	-0,1230	-0,2002	0.4409
3 rd centile	0.99	0.86	-0,1275	-0,3251	0.2857



La regressione logistica suggerisce che la velocità di crescita correla con il basso peso alla nascita, ma molto labilmente, per cui aggiungere il dato

velocità di crescita in due esami indipendenti a distanza di 2-4 settimane al semplice z-score della CA nel primo esame non migliora la accuratezza diagnostica.

Tabella 6 Regressione logistica della CA e della velocità di crescita per la predizione del basso peso alla nascita

Variable	birthweight <10° percentile			birthweight: <5° percentile			birthweight: <3° percentile		
	OR	P	95% CI	OR	P	95% CI	OR	P	95% CI
28-32 weeks									
AC	0,28	<0,001	0,15; 0,54	0,16	<0,001	0,06; 0,41	0,16	<0,001	0,06; 0,41
AC + growth velocity	0,59	0,150	0,29; 1,21	0,19	0,012	0,05; 0,69	0,19	0,012	0,05; 0,69
>32 weeks									
AC	0,20	<0,001	0,12; 0,36	0,17	<0,001	0,08; 0,38	0,23	0,001	0,10; 0,53
AC + growth velocity	0,32	0,001	0,16; 0,64	0,33	0,012	0,14; 0,78	0,53	0,195	0,20; 1,38

Tabella 7 Accuratezza diagnostica della velocità di crescita confrontata con la singola misura della CA. Curva ROC

Gestational age	Birthweight centile	AC (AUC)	AC + growth velocity (AUC)	P
28-32 weeks	< 10 th	0.7994	0.8138	0.5708
	< 5 th	0.8414	0.9219	0.1351
	< 3 rd	0.8414	0.9219	0.1351
> 32 weeks	< 10 th	0.8097	0.8465	0.0967
	< 5 th	0.8377	0.8685	0.2377
	< 3 rd	0.8294	0.8318	0.9193

AUC: area sotto la curva ROC

Una piccola quota (7%) dei feti presenta un arresto della crescita, questo si manifesta mediamente a 35 settimane (IQR 35-36); i feti con arresto della crescita vengono partoriti prima e sono mediamente più piccoli, sia in valore assoluto che relativamente all'epoca gestazionale e hanno un maggiore

(anche se in assoluto molto contenuto) tasso di complicazioni neonatali (12% contro 0,9%).

Tabella 8 Arresto di crescita e peso alla nascita

Clinical variable	No growth arrest (n = 302)	Growth arrest (n = 25)	Overall (n = 327)	<i>p</i>
Birthweight <10° percentile	65 (19,8%)	11 (3,3%)	76 (23,2%)	0,05
Birthweight <5° percentile	35 (10,7%)	7 (2,1%)	42 (12,8%)	0,09?
Birthweight <3° percentile	26 (7,9%)	7 (2,1%)	33 (10%)	0,01
Birthweight (media DS)	2836±626	2378±658	2800±640	0,002
Gestational age at delivery	37,7±2,1	36,42±2,53	37,6±2,2	0,016
Arterial pH	7,28±0,80	7,26±0,89	7,27±0,84	0,30
Cesarean section	160 (48,9%)	17 (5,1%)	177 (54,1%)	0,23
NICU	8(2,4%)	14(4,2%)	22(6,7%)	<0.001

Tabella 9 Frequenza dell'arresto di crescita correlato al peso neonatale e complicanze perinatali

	Cases with growth arrest	Relative risk associated with growth arrest (95% confidence interval)	<i>p</i>
All cases	25/327 (7,6 %)	-	-
Birthweight < 10 th centile	11/76 (14.4%)	2.137 (1,373-7,055)	0.05
Birthweight < 5 th centile	7/42 (16.6%)	1,985 (0,921-4,277)	0.09
Birthweight < 3 centile	7/33 (21.1%)	2,894 (1,301-6,440)	0.01
Perinatal complications	3/6 (50 %)	7.295 (2.977-17.88)	0.005
NICU	6/25 (24%)	8,683 (3,260-23,129)	<0.001

9. DISCUSSIONE.

Risultati principali.

In una popolazione a rischio di ritardo di crescita i feti SGA e AGA hanno una velocità di crescita simile e statisticamente non diversa ed aggiungere il dato velocità di crescita in due esami indipendenti a distanza di 2-4 settimane al semplice z-score della CA nel primo esame non migliora la accuratezza diagnostica. Pertanto i controlli longitudinali della crescita fetale sembrano poco influenti ai fini della diagnosi e della gestione dei feti a rischio di essere SGA. Solamente per quei feti che manifestano un arresto della crescita, evento che da quanto emerso si verifica attorno alla 35^a settimana, i controlli longitudinali sono diagnostici e permettono di individuare bambini che vengono partoriti prima e sono mediamente più piccoli, sia in valore assoluto che relativamente all'epoca gestazionale con un maggiore tasso di complicazioni neonatali (12% contro 0,9%).

In questo lavoro sono state prese in considerazione pazienti con rischio aumentato per restrizione di crescita. Abbiamo infatti selezionato le pazienti che si presentavano nell'ambulatorio di gravidanza a rischio dei due centri ospedalieri italiani.

Le donne avevano tutte anamnesi positive per uno o più fattori di rischio per IUGR come ipertensione gestazionale o cronica, pregresso feto nato con peso inferiore al 10° percentile, patologie materne associate a basso peso alla nascita, rilievo di Doppler utero-placentare alterato all'ecografia morfologica.

I risultati ci portano ad affermare che i feti SGA e AGA hanno una velocità di crescita simile e statisticamente non diversa ed i controlli longitudinali della crescita fetale sono poco influenti ai fini della diagnosi e della gestione dei feti a rischio di essere SGA, se si esclude quella modesta porzione di feti (7%) che nella ultima parte della gravidanza dimostrano un arresto della crescita. Tali feti infatti sono lievemente più piccoli e hanno un rischio

lievemente aumentato di complicazioni. Complicazioni tuttavia che potrebbero essere secondarie alla maggiore prematurità iatrogena, considerando che la nascita avviene spesso su indicazione medica.

Punti di forza e limiti.

Lo studio utilizza le curve Intergrowth-21st per il monitoraggio della crescita in pazienti con fattori di rischio per restrizione di crescita fetale, prendendo in considerazione un numero elevato di pazienti. È stato per questo possibile costruire una casistica ampia, rappresentativa dell'attuale popolazione nazionale italiana.

Il limite maggiore dell'indagine effettuata è costituito dalla natura retrospettiva dello studio, che contiene intrinsecamente un maggior rischio di bias. Tuttavia, siamo convinti che i risultati non siano frutto di errori né di reclutamento né statistici.

Implicazioni cliniche.

Lo studio conferma che la misurazione della circonferenza addominale è strettamente correlata al peso alla nascita, ma che la velocità di crescita correla molto labilmente con il basso peso, pertanto aggiungere il dato velocità di crescita in due esami indipendenti a distanza di 2-4 settimane al semplice z-score della CA nel primo esame non migliora la accuratezza diagnostica. L'accuratezza diagnostica dei parametri morfometrici ecografici risulta tuttavia limitata in quanto esiste una ampia zona di sovrapposizione tra feti normali e piccoli, e per ottenere una ragionevole sensibilità è necessario accettare un tasso elevato di falsi positivi.

D'altra parte, la diagnosi prenatale di basso peso alla nascita è difficile per diverse ragioni; si tenta di prevedere un volume con misure lineari, le misure hanno un errore intrinseco non piccolo, infine la scarsa crescita intrauterina è un fenomeno per sua natura sfuggente, che dimostra un andamento progressivo nel corso della gestazione. In linea di massima, gli

indici diagnostici migliorano con il procedere della gravidanza, e raggiungono un massimo nel periodo tra 32-36 settimane, dove probabilmente il fenomeno della scarsa crescita è prevalente. Come anche evidenziato dallo studio, in una popolazione a rischio, una piccola quota (7%) dei feti presenta un arresto della crescita, che si manifesta mediamente a 35 settimane; i feti con arresto della crescita vengono partoriti prima e sono mediamente più piccoli ed hanno un tasso maggiore di complicazioni neonatali. Complicazioni tuttavia che potrebbero essere secondarie alla maggiore prematurità iatrogena.

Analogamente a quanto riportato in numerosi altri studi, la biometria fetale è di per sé insufficiente per identificare con precisione il basso peso fetoneonatale ed è relativa l'utilità dei controlli longitudinali della crescita.

Accettando i limiti dello studio, possiamo comunque confermare che le curve di crescita intergrowth-21st e nello specifico quella della CA sono consigliabili per il lavoro ostetrico quotidiano e che i controlli longitudinali della crescita fetale rivestono una limitata utilità nell'identificare i feti SGA.

1. Bibliografia.

-
- ¹ De Onis M, Blossner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(Suppl. 1): S5–15. [II-3].
- ² McIntire D, Bloom S, Casey B et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340(16): 1234–8. [II-2].
- ³ Lindqvist, P. G. & Molin, J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **25**, 258–264 (2005).
- ⁴ Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/>. (Accessed: 13th June 2016).
- ⁵ Unterscheider, J. et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **208**, 290.e1–6 (2013).
- ⁶ BURTON, G. Human Implantation: Cell Biology and Immunology. *J. Anat.* **190**, 473–475 (1997).
- ⁷ Lin, S., Shimizu, I., Suehara, N., Nakayama, M. & Aono, T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet. Gynecol.* **85**, 760–765 (1995).
- ⁸ Ananth, C. V., Smulian, J. C., Srinivas, N., Getahun, D. & Salihu, H. M. Risk of infant mortality among twins in relation to placental abruption: contributions of preterm birth and restricted fetal growth. *Twin Res. Hum. Genet. Off. J. Int. Soc. Twin Stud.* **8**, 524–531 (2005).
- ⁹ Ananth, C. V., Demissie, K., Smulian, J. C. & Vintzileos, A. M. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet. Gynecol.* **98**, 299–306 (2001).
- ¹⁰ Harper, L. M., Odibo, A. O., Macones, G. A., Crane, J. P. & Cahill, A. G. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **203**, 330.e1–5 (2010).
- ¹¹ Bjørø, K. Vascular anomalies of the umbilical cord: I. Obstetric implications. *Early Hum. Dev.* **8**, 119–127 (1983).
- ¹² Heinonen, S., Rynänen, M., Kirkinen, P. & Saarikoski, S. Perinatal diagnostic evaluation of velamentous umbilical cord insertion: clinical, Doppler, and ultrasonic findings. *Obstet. Gynecol.* **87**, 112–117 (1996).
- ¹³ Odegård, R. A., Vatten, L. J., Nilsen, S. T., Salvesen, K. A. & Austgulen, R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet. Gynecol.* **96**, 950–955 (2000).
- ¹⁴ Sibai, B. M., Spinnato, J. A., Watson, D. L., Hill, G. A. & Anderson, G. D. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* **64**, 319–325 (1984).
- ¹⁵ Plouin, P. F. et al. Fetal growth retardation in gestational hypertension: relationships with blood pressure levels and the time of onset of hypertension. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **16**, 253–262 (1983).
- ¹⁶ Sibai, B. M. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **100**, 369–377 (2002).
- ¹⁷ Kramer, M. S. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* **80**, 502–511 (1987).
- ¹⁸ Cliver, S. P. et al. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet. Gynecol.* **85**, 625–630 (1995).
- ¹⁹ Noorollahian, M. et al. Cleft lip and palate and related factors: A 10 years study in university hospitalised patients at Mashhad--Iran. *Afr. J. Paediatr. Surg. AJPS* **12**, 286–290 (2015).
- ²⁰ Mukhopadhyay, P., Greene, R. M. & Pisano, M. M. Cigarette smoke induces proteasomal-mediated degradation of DNA methyltransferases and methyl CpG-/CpG domain-binding proteins in embryonic orofacial cells. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* **58**, 140–148 (2015).
- ²¹ Sokol, R. J., Delaney-Black, V. & Nordstrom, B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA* **290**, 2996–2999 (2003).
- ²² Popova, S. et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond. Engl.* **387**, 978–987 (2016).
- ²³ Bada, H. S. et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet. Gynecol.* **100**, 916–924 (2002).

-
- ²⁴ Kyne-Grzebalski, D., Wood, L., Marshall, S. M. & Taylor, R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled Type 1 diabetes mellitus: a major potential factor underlying macrosomia. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **16**, 702–706 (1999).
- ²⁵ Redline, R. W. *et al.* Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr. Dev. Pathol. Off. J. Soc. Pediatr. Pathol. Paediatr. Pathol. Soc.* **7**, 237–249 (2004).
- ²⁶ Starikov, R. *et al.* Comparison of placental findings in type 1 and type 2 diabetic pregnancies. *Placenta* **35**, 1001–1006 (2014).
- ²⁷ Stevens, D. U., Al-Nasiry, S., Bulten, J. & Spaanderman, M. E. A. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta* **34**, 805–809 (2013).
- ²⁸ Jensen, D. M. *et al.* Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes Care* **33**, 90–94 (2010).
- ²⁹ Hossain, N. & Paidas, M. J. Adverse Pregnancy Outcome, the Uteroplacental Interface, and Preventive Strategies. *Semin. Perinatol.* **31**, 208–212 (2007).
- ³⁰ Smyth, A. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 2060–2068 (2010).
- ³¹ Saavedra, M. A. *et al.* Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin. Rheumatol.* **31**, 813–819 (2012).
- ³² Lima, F. *et al.* A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* **14**, 131–136 (1996).
- ³³ Bellussi, F. *et al.* Obstetric implications of fetal inherited thrombophilia in thrombophilic women. *Pregnancy Hypertens. Int. J. Womens Cardiovasc. Health* **4**, 54–58 (2014).
- ³⁴ Zhang, J.-J. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **10**, 1964–1978 (2015).
- ³⁵ Hou, S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* **33**, 235–252 (1999).
- ³⁶ Tudehope, D., Vento, M., Bhutta, Z. & Pachi, P. Nutritional Requirements and Feeding Recommendations for Small for Gestational Age Infants. *J. Pediatr.* **162**, S81–S89 (2013).
- ³⁷ Stein, Z. & Susser, M. The Dutch Famine, 1944–1945, and the Reproductive Process. I. Effects on Six Indices at Birth. *Pediatr. Res.* **9**, 70–76 (1975).
- ³⁸ D’Arpe, S. *et al.* The impact of chorionicity and type of conception on maternal-neonatal outcome in twin pregnancies. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **43**, 88–92 (2016).
- ³⁹ Who Multicentre Growth Reference Study Group & de Onis, M. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr.* **95**, 56–65 (2006).
- ⁴⁰ International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project - INTERGROWTH-21st. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/articles/international-standards-fetal-growth-based-serial-ultrasound-measurements-fetal-growth-longitudinal-study-intergrowth-21st-proj/>. (Accessed: 11th May 2016)
- ⁴¹ Villar, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Lond. Engl.* **384**, 857–868 (2014).
- ⁴² I nuovi standard antropometrici del progetto INTERGROWTH-21st. *ACP* (2015). Available at: <http://www.acp.it/2015/06/i-nuovi-standard-antropometrici-del-progetto-intergrowth-21st-8763.html>. (Accessed: 11th May 2016)
- ⁴³ Ioannou, C. *et al.* Standardisation of crown–rump length measurement. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **120**, 38–41 (2013)
- ⁴⁴ Papageorghiou, A. T. *et al.* Ultrasound methodology used to construct the fetal growth standards in the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **120 Suppl 2**, 27–32, v (2013).
- ⁴⁵ AIUM Practice Guideline for the Performance of an Antepartum Obstetric Ultrasound Examination. *J. Ultrasound Med.* **22**, 1116–1125 (2003).

⁴⁶ Bellussi F, Cataneo I, Visentin S, Simonazzi G, Lenzi J, Fantini M, P, Mimmi S, Cosmi E, Pilu G, Clinical Validation of the INTERGROWTH-21st Standards of Fetal Abdominal Circumference for the Prediction of Small-for-Gestational-Age Neonates in Italy. *Fetal Diagn Ther* 2017;42:198-203

⁴⁷ Casarett D, Karlawish JH, Sugarman J. Determining when quality improvement initiatives should be considered research: proposed criteria and potential implications. *JAMA*. 2000 May 3;283:2275-80.