UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO
Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

U.O.C. Patologia Neonatale e Terapia Intensiva Neonatale
Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

TESI DI LAUREA

"DALLA TERAPIA INTENSIVA NEONATALE AL FOLLOW-UP: LA CRESCITA DEL NEONATO PREMATURO"

RELATORE: Ch.mo prof. EUGENIO BARALDI
CORRELATORI: Dott.ssa GIOVANNA VERLATO

Laureanda: FRANCESCA MANTOVAN

INDICE

RIASSUNTO 1
1. INTRODUZIONE 7
1.1. Il neonato pretermine 7
1.1.1. Definizione 7
1.1.2. Epidemiologia 8
1.1.3. Neonati piccoli per età gestazionale – SGA 9
1.1.4. IUGR 10
1.1.5. EUGR 11
1.2. Interventi e crescita durante il ricovero 15
1.2.1. Fattori di rischio auxologico 15
1.2.2. Crescita postnatale precoce (early postnatal growth) 17
1.2.3. Nutrizione del neonato prematuro 18
1.2.4. Stato osseo del neonato prematuro 27
1.3. Il Follow-up del bambino prematuro 31
1.3.1. Necessità di Follow-up e obiettivi 31
1.3.2. Catch-up growth e crescita nella prima infanzia 31
1.3.3. Neurosviluppo 33
1.4. Metabolomica 38
1.4.1. Metabolomica ed EUGR 41
2. SCOPO DELLO STUDIO 43
3. MATERIALI E METODI 44
3.1. Caratteristiche del campione 44
3.2. Valutazione auxologica 44
3.3. Valutazione di patologie perinatali e riospedalizzazioni 47
3.4. Valutazione nutrizionale 48
3.5. Esami ematochimici 49
3.6. Monitoraggio tramite ultrasonografia ossea quantitativa 49
3.7. Valutazione del neurosviluppo 50
3.8. Metabolomica 51
3.9. Statistica 53
4. RISULTATI 55
4.1. Analisi descrittive 55
4.1.1. Popolazione generale 55

4.1.2. Ritardo di crescita alla dimissione 60
4.1.3. Ritardo di crescita a 6 mesi 66
4.1.4. Ritardo di crescita ad 1 anno 70
4.1.5. Ritardo di crescita a 2 anni 76
4.1.6. Fattori predittivi di ritardo di crescita 82
4.1.7. Nutrizione e circonferenza cranica 83
4.2. Correlazione tra parametri ossei e lunghezza totale 85
4.3. Metabolomica 87
5. DISCUSSIONE 90
6. CONCLUSIONI 102
7. BIBLIOGRAFIA 104

ABBREVIAZIONI

AGA:	adequate for gestational age
ALP:	fosfatasi alcalina
BMI:	indice di massa corporea
BPD:	displasia broncopolmonare
BTT:	bone transmission time
CRIB:	clinical risk index for babies
CC:	circonferenza cranica
DEXA:	dual energy X-ray absorptiometry
DS:	deviazione standard
ELBW:	extremely low birth weight
EOS:	sepsi ad insorgenza precoce
EUGR:	extrauterine growth restriction
FEF:	full enteral feeding
IUGR:	ritardo di crescita intrauterino
IVH:	intraventricular hemorrhage
LBW:	low birth weight
LGA:	large for gestational age
LOS:	sepsi ad insorgenza tardiva
LT:	lunghezza totale
m/z:	rapporto massa-carica
MBD:	metabolic bone disease
mcBTT:	metacarpal bone transmission time
MEF:	minimal enteral feeding
NE:	nutrizione enterale
NEC:	enterocolite necrotizzante
NPT:	nutrizione parenterale
PC:	peso corporeo
PDA:	pervietà del dotto di Botallo
PLS-DA:	partial least squares discriminant analysis
QUS:	ultrasonografia quantitativa
RDS:	sindrome da distress respiratorio
RMN:	risonanza magnetica nucleare

ROP:	retinopatia della prematurità
SG:	settimana/e gestazionale/i
SGA:	small for gestational age
SM:	spettrometria di massa
SOS:	speed of sound
TIN:	terapia intensiva neonatale
VLBW:	very low birth weight

RIASSUNTO

Background: Il ritardo di crescita extrauterino (EUGR) è una condizione in cui il neonato prematuro non raggiunge un peso adeguato o mostra una perdita ponderale significativa dalla nascita fino alle 36 SG o alla dimissione. Le prime settimane di vita rappresentano un periodo critico, durante il quale fattori clinici, nutrizionali e metabolici possono influenzare in modo determinante la traiettoria di crescita non solo nel periodo neonatale, ma anche nella prima infanzia. Tuttavia, i determinanti precoci del ritardo di crescita, sia a breve sia a lungo termine, restano ancora in parte da chiarire, in particolare in relazione allo stato nutrizionale, al metabolismo osseo e ai profili metabolomici neonatali.

Scopo: Lo studio si propone di valutare la crescita e definire i bambini con ritardo di crescita (peso <10° percentile) alla dimissione, 6 mesi, 1 e 2 anni. Di questi, analizzare le caratteristiche cliniche, terapeutiche, biochimiche e nutrizionali durante il ricovero e i relativi esiti a lungo termine. Tramite le analisi metabolomiche eseguite sulle urine alla nascita, si è voluto confrontare i profili metabolomici neonatali tra EUGR e non-EUGR, in relazione all'andamento della crescita.

Materiali e metodi: Sono stati reclutati 207 bambini nati prematuri (≤32 SG) nati tra Gennaio 2020 e Dicembre 2022, ricoverati nelle prime settimane di vita presso il reparto di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda ospedaliera di Padova, con avvio di nutrizione parenterale (NPT) entro le prime 72 ore di vita. Dalla nascita alla dimissione sono stati raccolti a intervalli regolari i parametri clinici, biochimici e nutrizionali dei pazienti. Lo stato osseo dei neonati è stato valutato tramite QUS del secondo osso metacarpale. Le visite di Follow-up sono state svolte a 6 mesi, 1 anno, 2 anni di età corretta. A tali intervalli sono state eseguite misurazioni di carattere auxologico, valutazioni di carattere neuroevolutivo, e sono state inoltre valutate le riospedalizzazioni totali a 2 anni di età corretta. In un sottogruppo di 49 pazienti è stata condotta una raccolta urine per l'analisi del profilo metabolomico. I dati relativi ai bambini inclusi nello studio sono stati archiviati in un database creato con Microsoft Excel per Microsoft 365 MSO e successivamente analizzati utilizzando il software NCSS 9.0. Le analisi statistiche hanno incluso analisi descrittive (media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo) e confronti tra bambini con ritardo di crescita e coetanei senza tramite t-

test per variabili quantitative e test del Chi-quadrato per variabili qualitative. Le correlazioni tra parametri ossei e crescita longitudinale sono state esplorate mediante coefficiente di Pearson. È stata infine condotta una regressione logistica multivariata per identificare i predittori indipendenti di ritardo di crescita. La significatività è definita da un valore $p < 0,05$. Per l'analisi metabolomica, dopo il matching tra neonati EUGR e non-EUGR, sono stati applicati test statistici univariati e multivariati (PCA, PLS2C).

Risultati: La prevalenza di ritardo di crescita (peso <10° percentile) si è ridotta progressivamente alle tappe del Follow-up, dal 55,4% alla dimissione fino al 24,6% a 2 anni. All'analisi dei confronti dei parametri alla nascita, i bambini con ritardo di crescita hanno presentato un'età gestazionale inferiore ed una maggior prevalenza di bambini che erano SGA e IUGR. Hanno necessitato di più giorni per raggiungere il peso di 1800 g e presentavano parametri antropometrici inferiori nel corso del ricovero, nonché un peso minimo significativamente inferiore. All'analisi dei confronti, i bambini con peso<10° hanno mostrato una maggiore durata del ricovero, un uso prolungato di ventilazione meccanica e di farmaci (fentanest e aldactazide), oltre ad una più elevata prevalenza di comorbidità neonatali. Dal punto di vista nutrizionale, hanno ricevuto un apporto calorico e proteico significativamente inferiore nella prima settimana e nel primo mese di vita, con digiuno di più lunga durata, maggiore durata della NPT e ritardo nel raggiungimento della FEF. La regressione logistica ha identificato come predittori indipendenti del ritardo di crescita il giorno di raggiungimento dei 1800 g (alla dimissione e a 2 anni) e l'apporto calorico nella prima settimana (a 6 mesi). I bambini con ritardo di crescita presentavano valori ossei (mc-BTT e z-score corretti) significativamente più bassi alla 3ª settimana e a 36 settimane gestazionali. I parametri ossei hanno mostrato correlazioni significative con la lunghezza e i relativi percentili fino ai 2 anni. I bambini con circonferenza cranica <10° percentile a 1 e 2 anni avevano ricevuto un apporto proteico e calorico significativamente inferiore nella prima settimana e nel primo mese di vita rispetto ai coetanei con crescita cefalica nella norma. Alle analisi metabolomiche sono stati identificati 9 metaboliti urinari rilevanti nel distinguere i due gruppi, in quanto presenti a livelli significativamente più bassi nel gruppo EUGR.

Conclusioni: I neonati con ritardo di crescita presentavano età gestazionale e peso alla nascita inferiori, maggiore prevalenza di SGA e IUGR e più comorbidità

durante il ricovero. L'apporto calorico e proteico nelle prime settimane di vita era significativamente inferiore nei bambini che sviluppavano ritardo di crescita, associandosi anche a una minore crescita cranica a 1 e 2 anni. Il profilo metabolomico urinario alla nascita nei neonati EUGR mostrava alterazioni compatibili con stress ossidativo precoce, ridotta capacità antiossidante e potenziali carenze nutrizionali prenatali.

ABSTRACT

Background: Extrauterine growth retardation (EUGR) is a condition in which the premature newborn does not reach an adequate weight or shows significant weight loss from birth to 36 weeks of gestational age or at discharge. The first weeks of life represent a critical period during which clinical, nutritional, and metabolic factors can profoundly influence growth trajectory not only in the neonatal period but also in early childhood. However, the early determinants of growth retardation, both in the short and long term, remain partially unclear, particularly in relation to nutritional status, bone metabolism, and neonatal metabolomic profiles.

Objective: The aim of the study was to evaluate growth and identify infants with growth retardation (weight <10th percentile) at discharge, 6 months, 1 year, and 2 years. For these infants, the study analyzed clinical, therapeutic, biochemical, and nutritional characteristics during hospitalization and related long-term outcomes. Metabolomic analyses performed on urine samples collected at birth aimed to compare neonatal metabolomic profiles between EUGR and non-EUGR infants in relation to growth patterns.

Materials and Methods: A total of 207 preterm infants (≤32 weeks of gestational age) born between January 2020 and December 2022 were enrolled. All were hospitalized in the first weeks of life in the Neonatal Pathology and Intensive Care Unit at the University Hospital of Padua and started parenteral nutrition (PN) within the first 72 hours of life. Clinical, biochemical, and nutritional parameters were collected at regular intervals from birth to discharge. Bone status was assessed by QUS of the second metacarpal bone. Follow-up visits were conducted at 6 months, 1 year, and 2 years of corrected age, including auxological measurements, neurodevelopmental assessments, and evaluation of hospital readmissions by 2 years. In a subgroup of 49 patients, urine was collected for metabolomic profiling. Data were archived in a database created with Microsoft Excel for Microsoft 365 MSO and subsequently analyzed using NCSS 9.0 software. Statistical analysis included descriptive statistics (mean, standard deviation, median, minimum, and maximum) and comparisons between infants with growth retardation and peers with normal growth using the Student's t-test for quantitative variables and the Chi-square test for qualitative variables. Correlations between bone parameters and longitudinal growth were assessed using the Pearson correlation coefficient. A multivariate logistic regression was performed to identify independent predictors

of growth retardation. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. For the metabolomic analysis, after matching between EUGR and non-EUGR neonates, univariate and multivariate statistical tests were applied (PCA, PLS2C).

Results: The prevalence of growth retardation (weight <10th percentile) progressively decreased from 55.4% at discharge to 24.6% at 2 years. At birth, infants with growth retardation had lower gestational age and higher prevalence of SGA and IUGR. They required more days to reach 1800 g and had lower anthropometric parameters and significantly lower minimum weight during hospitalization. Infants with weight <10th percentile showed longer hospital stays, more prolonged use of mechanical ventilation and medications (fentanest and aldactazide), and higher prevalence of neonatal comorbidities. Nutritionally, they received significantly lower caloric and protein intake during the first week and month of life, experienced longer fasting, longer duration of PN, and delayed achievement of full enteral feeding (FEF). Logistic regression identified the day of reaching 1800 g (at discharge and at 2 years) and caloric intake in the first week (at 6 months) as independent predictors of growth retardation. Infants with growth retardation had significantly lower bone values (mc-BTT and age-corrected z-scores) at the 3rd week and at 36 weeks of gestational age. Bone parameters showed significant correlations with length and its percentiles up to 2 years. Infants with head circumference <10th percentile at 1 and 2 years had received significantly lower protein and caloric intake in the first week and first month of life compared to peers with normal head growth. Metabolomic analysis identified 9 urinary metabolites that were significantly lower in the EUGR group, distinguishing them from non-EUGR infants.

Conclusions: Infants with growth retardation had lower gestational age and birth weight, higher prevalence of SGA and IUGR, and more comorbidities during hospitalization. Caloric and protein intake in the early weeks of life was significantly lower in infants who developed growth retardation and was also associated with reduced head growth at 1 and 2 years. Urinary metabolomic profiles at birth in EUGR7 infants showed alterations compatible with early oxidative stress, reduced antioxidant capacity, and possible prenatal nutritional deficiencies.

1. INTRODUZIONE

La nascita pretermine rappresenta una sfida importante nell'assistenza sanitaria perinatale. La maggior parte delle morti perinatali si presenta infatti nei neonati pretermine e la nascita pretermine è un importante fattore di rischio per la compromissione neurologica e la disabilità (1).

La prematurità non costituisce infatti un evento isolato, bensì una condizione cronica che può presentare manifestazioni cliniche di gravità tanto maggiore quanto più precoce sia la nascita (2). La gestione nelle prime settimane di vita ha un ruolo cruciale nella definizione dell'outcome.

Il proseguimento dell'assistenza dopo la dimissione dalla Terapia Intensiva Neonatale, il monitoraggio degli esiti clinici sia a breve che a lungo termine, l'attivazione di interventi precoci e la valutazione dell'efficacia nel tempo di nuovi metodi terapeutici e assistenziali per la cura del neonato prematuro rappresentano elementi centrali dei programmi di Follow-up. Questi aspetti definiscono una nuova area di sviluppo clinico, fortemente integrata con la ricerca, per i reparti di Neonatologia e per i Dipartimenti Materno-Infantili (3).

1.1. Il neonato pretermine

1.1.1. Definizione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il neonato prematuro è colui che nasce vivo prima della 37ª settimana completa di gestazione (SG), ovvero entro il 259° giorno a partire dall'inizio dell'ultimo ciclo mestruale. I neonati prematuri sono ulteriormente classificati come (4):

- Estremamente prematuri: partoriti prima di 28 settimane di gestazione
- Molto prematuri: partoriti fra la 28ª e prima della 32 ª settimana di gestazione
- Moderatamente prematuri: partoriti fra la 32 ª e prima della 34 ª settimana di gestazione
- Pretermine tardivi: partoriti fra la 34 ª e prima della 37 ª settimana di gestazione.

Anche nei paesi più sviluppati vi è spesso incertezza o mancanza di dati sulla reale età gestazionale. I neonati possono perciò essere classificati anche in base al peso alla nascita. In particolare, si distinguono:

- Neonati di peso estremamente basso (Extremely Low Birth Weight, ELBW) con peso neonatale inferiore a 1000 g,
- Neonati di peso molto basso (Very Low Birth Weight, VLBW), con peso neonatale compreso tra 1000 e 1500 g,
- Neonati di basso peso (Low Birth Weight, LBW), con peso neonatale compreso tra 1500 e 2500 g.

Nonostante una certa concordanza tra le categorie basate sull'età gestazionale e quelle sul peso alla nascita, le due classificazioni non sono intercambiabili (1).

1.1.2. Epidemiologia

Ogni anno nascono prematuramente approssimativamente 15 milioni di bambini prematuri nel mondo (4). Negli Stati Uniti il tasso di nascita pretermine è pari al 12-13%, in Europa e altri stati sviluppati i tassi riportati sono pari al 5-9% (5).
Esistono notevoli differenze nei tassi di nascita pretermine e nella mortalità ad essa associata sia tra i diversi Paesi che all'interno degli stessi. Il carico globale legato alla prematurità è particolarmente elevato nei Paesi a basso e medio reddito, in particolare nel Sud-est asiatico e nell'Africa subsahariana (6).
Inoltre, in molti stati, sia ad alto che basso reddito, i tassi di nascite pretermine sono in aumento (4). Nei Paesi ad alto reddito, l'aumento dell'incidenza della prematurità potrebbe essere attribuito a diversi fattori, tra cui l'incremento delle gravidanze multiple, l'aumento dell'età materna media al momento della gravidanza, il crescente ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita e la maggiore frequenza di interventi ostetrici programmati, quali l'induzione del parto o il taglio cesareo elettivo prima del completamento della 37ª settimana di gestazione (6).
Sebbene la frequenza delle nascite pretermine sia aumentata negli ultimi decenni, il numero di neonati sopravvissuti è anch'esso cresciuto, grazie ai progressi nell'assistenza perinatale (7).
Per quanto riguarda la situazione in Italia, secondo il report sui dati CedAP 2023 il 93,8% dei parti avviene a termine tra la 37° e la 42° settimana, tre quarti dei parti pretermine (6,3% del totale) sono tardivi (tra 32 e 36 settimane) con migliori esiti perinatali rispetto a quelli che avvengono prima di 32 settimane di gestazione. Il dato italiano relativo ai parti pretermine si mantiene tra i più bassi in Europa. Lo 0,9% dei nati ha un peso inferiore a 1500 grammi e il 6,1% tra 1500 e 2500 grammi (8).
La nascita pretermine (<37 settimane di gestazione) rappresenta un importante

problema di salute pubblica a livello globale ed è considerata uno dei principali fattori di rischio per la mortalità neonatale (sotto i 5 anni di età) (9). Essa è inoltre associata a conseguenze sia a breve che a lungo termine, tra cui compromissione dello stato di salute e della crescita, disabilità intellettive e psichiche, e insorgenza precoce di malattie croniche (6,10,11).

1.1.3. Neonati piccoli per età gestazionale – SGA

Per ogni età gestazionale si configura un range di peso considerato nella norma. Ne consegue che anche un neonato a termine, quindi tra la 37ª e la 42ª settimana, possa avere un basso peso alla nascita (< 2500 g). Pertanto, il parametro utilizzato per considerare la prematurità è il peso alla nascita, ma in relazione all'età gestazionale: ecco che i neonati prematuri possono essere ulteriormente classificati in:

- neonati piccoli per età gestazionale "Small for Gestational Age" (SGA): neonato con peso inferiore al 10° percentile rispetto ad una popolazione di riferimento della stessa età gestazionale;
- neonati appropriati per età gestazionale "Adequate for Gestational Age" (AGA): peso neonatale compreso tra il 10° e il 90° percentile per età gestazionale;
- grandi per età gestazionale "Large for Gestational Age" (LGA): peso neonatale maggiore del 90° percentile per età gestazionale.

Quando i neonati pretermine vengono classificati in base al peso, come nel caso dei neonati con peso estremamente basso alla nascita (ELBW), essi risultano frequentemente piccoli per l'età gestazionale (SGA) (12).

I feti con diagnosi di SGA (small for gestational age) hanno un rischio di morte intrauterina significativamente più alto rispetto a quelli con crescita adeguata per l'età gestazionale (AGA). Questo rischio aumenta quanto più basso è il peso del feto in rapporto alla sua età gestazionale (13). Un andamento analogo si osserva anche nel primo anno di vita, durante il quale il rischio di mortalità risulta maggiore nei neonati con età gestazionale e peso alla nascita più bassi (14). Nei neonati pretermine, è stata inoltre riscontrata un'associazione più marcata tra la condizione di SGA e l'insorgenza di patologie neonatali gravi, rispetto alla popolazione pretermine non-SGA. In particolare, i neonati SGA mostrano una maggiore incidenza di enterocolite necrotizzante (NEC), sepsi a insorgenza tardiva (LOS), retinopatia della prematurità (ROP), sindrome da distress respiratorio (RDS) e displasia broncopolmonare (BPD) (15–17).

In merito agli outcome a lungo termine, i neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA) presentano un rischio 5-7 volte più elevato di bassa statura rispetto ai neonati appropriati per l'età gestazionale. In merito, si ipotizza che questo possa essere dovuto ad un basso tasso di secrezione spontanea di GH e un modello di secrezione di GH alterato, insieme ai bassi livelli sierici di IGF-I, IGFBP-3 e leptina riscontrati in alcuni bambini nati SGA rimasti più bassi durante l'infanzia (18).
I bambini piccoli per l'età gestazionale sembrano inoltre presentare un rischio aumentato di sviluppare deficit neurocognitivi (19).

1.1.4. IUGR

Il termine IUGR (IntraUterine Growth Restriction) indica una restrizione della crescita intrauterina legata ad una deviazione rispetto alla curva di crescita attesa, riconosciuta con almeno due consecutive valutazioni ecografiche prenatali (20), che può portare o meno alla nascita di un neonato di basso peso per l'età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA). Si parla quindi di IUGR per feti che presentano un tasso di crescita inferiore rispetto all'atteso, considerando il loro potenziale di crescita (20). Nella pratica clinica la diagnosi di SGA costituisce sicuramente spesso un proxy della diagnosi di IUGR, ma i due termini indicano concetti diversi. La definizione di SGA è una definizione statistica, mentre quella di IUGR si riferisce ad una problematica clinica – materna, placentare o del feto stesso. Il neonato SGA ha dimensioni corporee inferiori ad un determinato "valore-soglia" (Media -2DS, 3°, 5° o 10° Centile) per l'età gestazionale della popolazione di riferimento. La definizione non prende in considerazione la crescita intrauterina del feto e non permette perciò di distinguere tra feti sani nati fisiologicamente piccoli e feti che hanno avuto una limitazione della crescita (quindi IUGR). Allo stesso modo, feti nati con un peso superiore al centile "soglia" di riferimento (Appropriate for Gestational Age, AGA) potrebbero non aver raggiunto il loro potenziale di crescita e pertanto avere comunque un maggior rischio di morbilità perinatale (21).

Circa il 24% dei neonati a livello globale presenta ritardo di crescita intrauterino (IUGR), con un impatto stimato di 30 milioni di neonati ogni anno (22,23).
La diagnosi precoce di IUGR è auspicabile per poter ottenere i migliori esiti neonatali possibili, anche se ad oggi manca ancora pieno consenso circa tipo e timing ottimale del monitoraggio prenatale della crescita (24).

I neonati con IUGR sono inclini ad acquisire diverse complicanze durante e dopo la nascita. La prognosi dell'IUGR tardivo risulta generalmente più favorevole rispetto a quella dell'IUGR precoce. Tuttavia, permane il rischio di compromissione fetale durante il travaglio e di esiti avversi a lungo termine, in particolare a carico dell'apparato cardiovascolare, del metabolismo e dello sviluppo neurologico (24,25). Tra le complicanze a breve termine si annoverano asfissia perinatale, aspirazione di meconio, ipertensione polmonare persistente, ipotermia, ipoglicemia, iperglicemia, ipocalcemia, policitemia, ittero, difficoltà di alimentazione, intolleranza alimentare, enterocolite necrotizzante, sepsi tardiva, emorragia polmonare etc. (24). Nel lungo termine, questi bambini sono soggetti ad una scarsa crescita e ad anomalie del neurosviluppo una volta raggiunta l'età scolare e l'età adulta (24). Si tratta di neonati ad alto rischio per tutta la vita, i quali devono essere attentamente monitorati nelle diverse fasi per garantire interventi tempestivi per la prevenzione e la gestione di vari disturbi che possono interessare la gran parte degli organi (26).

1.1.5. EUGR

Un altro concetto fondamentale è quello di restrizione di crescita extrauterina (EUGR). Secondo Gallini et al. (27) le definizioni attuali di EUGR sono varie e possono essere classificate come:

- Definizioni trasversali (statiche): si basano su un valore soglia (cut-off) espresso in centili o Z-score (SDS) per una specifica misura antropometrica. Un neonato viene considerato affetto da EUGR se, al momento della dimissione o tra le 36 e le 40 settimane di età postmestruale, si colloca al di sotto di un determinato centile (solitamente il 3° o il 10°) o presenta un Z-score inferiore a valori come -1, -1.5, -2, -2.5 o -3.
- Definizioni longitudinali (dinamiche): valutano il cambiamento nel tempo dello Z-score (ΔZ-score), ossia la differenza tra due misurazioni antropometriche. In questo caso, si parla di EUGR se il neonato ha perso più di un certo numero di SDS (generalmente più di 1 o 2) tra la nascita e la dimissione, o tra la nascita e le 36/40 settimane di età postmestruale.

Determinare con esattezza l'incidenza del ritardo di crescita postnatale è complesso, in quanto essa dipende in modo significativo dalla definizione utilizzata, dalle caratteristiche della popolazione studiata e dalle differenze tra i vari centri clinici.

Uno studio condotto da Gonzalez et al. (28) su una coorte multicentrica di neonati con peso molto basso alla nascita (VLBW) in Spagna ha evidenziato una prevalenza di EUGR variabile: dal 19,6% secondo la definizione longitudinale fino al 56,6% con quella trasversale. Tale variabilità è risultata presente indipendentemente dal grafico di crescita adottato (Fenton, Olsen o IW-21). In generale, la prevalenza più elevata è stata osservata utilizzando il grafico di Fenton, mentre i valori più bassi sono stati associati al grafico di Olsen.

Lo sviluppo di questa condizione è strettamente legato al grado di prematurità: la sua prevalenza tende ad aumentare quanto più bassa è l'età gestazionale alla nascita, riflettendo una maggiore immaturità del neonato (29). Dati del Neonatal Research Network del National Institute of Child and Human Development (NICHD) (30) indicano che tra i neonati con peso alla nascita estremamente basso (ELBW) il 16% è SGA alla nascita. Alle 36 settimane di età corretta l'89% degli stessi presenta un fallimento della crescita postnatale, raffigurante alti tassi di scarsa crescita postnatale durante l'esposizione alla terapia intensiva neonatale (TIN).

In merito all'eziologia, attualmente sono disponibili alcuni dati su quali fattori prenatali o neonatali influenzino la crescita extra uterina durante la terapia intensiva neonatale, ma vi sono pochissimi studi che valutino il loro reale impatto sull'EUGR (31). Tra i fattori associati all'EUGR sono inclusi il sesso maschile, la necessità di ventilazione assistita, la necessità di supporto respiratorio, la somministrazione di steroidi post-natali, la retinopatia della prematurità, la sepsi, la durata della degenza ospedaliera e lo sviluppo di patologie neonatali (31–34).

Le pratiche di alimentazione e nutrizione si sospetta contribuiscano al fallimento della crescita in Terapia Intensiva Neonatale e l'attuale standardizzazione delle pratiche di alimentazione in Terapia Intensiva Neonatale ha portato ad una certa riduzione dei tassi di fallimento della crescita (35–37). Gli obiettivi nutrizionali nei primi giorni di vita dovrebbero mirare a prevenire il catabolismo che si verifica comunemente durante la transizione postnatale dopo la nascita pretermine. La somministrazione di nutrienti nel neonato può tuttavia risultare inadeguata per diverse ragioni. Tra queste figurano ad esempio (38): la necessità di nutrizione parenterale prolungata o periodi di digiuno estesi; le differenze di strategie tra differenti operatori in termini di tempi di avvio della nutrizione parenterale ed enterale, così come di progressione dei volumi somministrati; l'introduzione tardiva dell'alimentazione enterale e la cautela nell'incremento dei volumi per timore

dell'insorgenza di enterocolite necrotizzante; l'insufficienza delle quantità giornaliere raccomandate di proteine e lipidi rispetto al fabbisogno necessario per sostenere un'adeguata crescita ponderale; una fortificazione subottimale del latte materno o da donatrice. Una lenta velocità di crescita ponderale può rappresentare un indicatore delle suddette condizioni e, di conseguenza, risulta frequentemente associata allo sviluppo di EUGR (39).

Negli ultimi anni, la ricerca si è focalizzata sull'individuazione di marcatori epigenetici e metabolomici associati al ritardo di crescita extrauterino (EUGR). L'epigenetica, in particolare, rappresenta una disciplina della genetica che studia le modificazioni ereditabili dell'espressione genica che non derivano da cambiamenti nella sequenza delle basi azotate del DNA (40).
In un celebre studio, Tozzi et al. (41) hanno identificato nei bambini con ritardo di crescita extrauterino (EUGR) un pattern prevalente di ipermetilazione del gene *Imprinting Center 1* (IC1), associato a un'aumentata espressione del gene *Insulin-like Growth Factor 2* (IGF2). Poiché IGF2 è coinvolto nella regolazione della crescita, gli autori hanno ipotizzato che l'ipermetilazione del locus IC1 rappresenti una forma di riprogrammazione epigenetica adattativa finalizzata a favorire il recupero della crescita nei neonati con deficit nutrizionali. Tuttavia, la persistenza di tale pattern epigenetico, con conseguente iperespressione di IGF2 oltre il periodo neonatale, potrebbe contribuire allo sviluppo di alterazioni cardiometaboliche osservate nei soggetti con EUGR durante l'età evolutiva o in età adulta.
Le alterazioni della crescita intrauterina e postnatale rappresentano inoltre tratti clinici caratteristici dei disturbi da imprinting genomico, un gruppo di sindromi congenite definite a livello molecolare, causate da modificazioni epigenetiche che colpiscono geni soggetti a imprinting parentale. Questi geni sono espressi monoallelicamente e in modo dipendente dall'origine parentale e rivestono un ruolo cruciale nella regolazione della crescita e dello sviluppo umano. In particolare, è stato osservato che diversi geni espressi esclusivamente dall'allele paterno tendono a promuovere la crescita fetale, mentre quelli di origine materna hanno un effetto inibitorio (42). Le patologie da imprinting genomico associate ad un ritardo della crescita sono tipicamente: il diabete mellito neonatale transitorio (TNDM), la sindrome di Silver-Russell (SRS), della sindrome di Temple (TS14), della sindrome di Prader-Willi (PWS) e di alcune alterazioni associate al cromosoma 20 (42).

Alcune ricerche hanno infine proposto l'utilizzo dell'analisi dei metaboliti e del microbiota intestinale come strumenti promettenti per la diagnosi precoce e il controllo del ritardo di crescita extrauterino (EUGR), aprendo nuove possibilità per comprendere meglio i processi patologici e per adattare in modo più mirato le strategie nutrizionali. Questo aspetto sarà maggiormente approfondito nel paragrafo 1.4.1.

La crescita extrauterina ritardata (EUGR), insieme ai deficit calorici e proteici che spesso l'accompagnano, rappresenta un problema medico con conseguenze a breve e lungo termine sulla salute, anche fino all'età adulta (43).
La restrizione di crescita extrauterina è collegata a gravi complicanze neonatali, come la displasia broncopolmonare, la retinopatia del prematuro e un alterato sviluppo neurologico (44,45). Inoltre, nel periodo neonatale essa è associata ad una ridotta mineralizzazione e densità ossea (46).
La condizione di EUGR ha conseguenze anche in termini di sviluppo auxologico. Finken et al. (47) hanno riportato che i bambini nati prematuramente e affetti da EUGR mostrano un pattern di crescita simile a quello dei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con una prevalenza di bassa statura vicina al 20%. Anche secondo altre fonti il ritardo di crescita extrauterino EUGR è associato a bassa statura e magrezza intorno ai 6 anni di età (48,49).
In una recente review di Jimenez et al. (50) è stata evidenziata una percentuale variabile nei diversi studi di persistenza del ritardo di crescita durante l'infanzia: dal 13,6% al 90,1% per il peso, dal 7,1% all'86,3% per la lunghezza e dal 2,16% all'85,9% per la circonferenza cranica. Secondo la review, questa tendenza si protrae anche nella fase prepuberale, con il 33% dei bambini con storia di EUGR che continuano ad avere un peso inferiore al 10° percentile.
Un rallentato aumento di peso si accompagna spesso a una circonferenza cranica inferiore alla norma, sia nei primi giorni di vita sia nelle fasi successive dello sviluppo, ed è associato a esiti sfavorevoli sullo sviluppo neurocognitivo e psicomotorio durante l'infanzia (51,52).
Infine, la condizione di EUGR è inoltre associata ad alterazioni cardiometaboliche (53), quali ipertensione (54), diabete di tipo 1 e di tipo 2 (55), sindrome metabolica (56) e malattie cardiovascolari (CVD) (54,56).

In particolare, nello studio di Ordóñez-Díaz et al. (43), analizzando in età prepuberale una coorte di bambini con storia di ritardo di crescita post-natale, sono stati constatati livelli più elevati di pressione arteriosa ed una prevalenza maggiore di ipertensione negli EUGR, nonché una correlazione positiva in questo gruppo tra i livelli di pressione e i livelli di glucosio e insulina, suggerendo che un ambiente postnatale sfavorevole possa influenzare precocemente la pressione arteriosa ed essere causa di alterazioni metaboliche durante l'infanzia. Nel medesimo gruppo sono state rilevate concentrazioni più elevate nel sangue di citochine come TNF-α, HGF e MCP-1, delineando una condizione pro-infiammatoria associata al ritardo di crescita extrauterino. L'insieme di questi elementi potrebbe favorire un quadro di sindrome metabolica.

Nelle unità di terapia intensiva neonatale, al fine di prevenire la malnutrizione postnatale e lo sviluppo di EUGR, sono state adottate strategie quali una nutrizione parenterale precoce e intensiva, l'allattamento materno generalizzato o, in alternativa, l'impiego di latte donato fortificato. È inoltre consigliato evitare frequenti periodi di digiuno durante il ricovero (38). Ulteriori misure preventive includono l'utilizzo di probiotici, solfato di magnesio somministrato in epoca prenatale e l'utilizzo di tecniche di ventilazione non invasiva.
Tuttavia, misure preventive e terapeutiche efficaci non sono ancora state chiaramente definite o universalmente validate (50).

1.2. Interventi e crescita durante il ricovero

1.2.1. Fattori di rischio auxologico

Ai fini dell'identificazione dei fattori e degli interventi potenzialmente influenti sull'outcome auxologico, come per la valutazione del rischio di altri outcome, risulta metodologicamente appropriato suddividere il periodo di degenza in due fasi distinte: la fase perinatale e quella postnatale precoce.

1.2.1.1. Fase perinatale

Si definisce fase perinatale il periodo che precede e segue immediatamente la nascita (i primi 7 giorni di vita del neonato, o, secondo altri, il periodo fino al 30° giorno di vita). Alla nascita, il neonato molto pretermine e/o con peso estremamente basso alla nascita (VLBW) può già presentare caratteristiche in grado

di influenzare significativamente il suo futuro auxologico. Tra i fattori di rischio vi sono (57):

- La gravità della prematurità: tanto più bassa è l'età gestazionale, quanto più alto è il rischio auxologico (soprattutto se <29 settimane di età gestazionale) (58–60);
- L'essere SGA o l'IUGR (61);
- La precocità e il grado di gravità dello IUGR stesso. Uno IUGR precoce e severo comporta un coinvolgimento della circonferenza addominale fetale (e quindi del peso), della lunghezza e soprattutto della circonferenza cranica, il che comporta un maggior rischio auxologico e neuroevolutivo a distanza (62). Anche tra gli estremamente prematuri, il peso per l'età gestazionale è un fattore predittivo per altezza e circonferenza cranica a tutte le età, indicando che la crescita fetale ha un effetto importante sull'outcome auxologico fino all'età adulta (63).

1.2.1.2. Fase postnatale precoce

Secondo l'American Academy of Pediatrics, il feto rappresenta il riferimento ideale per la crescita postnatale dei neonati pretermine. Tuttavia, è necessario considerare che il feto si sviluppa in un ambiente fisiologicamente favorevole, mentre i neonati pretermine si trovano ad affrontare condizioni avverse e frequentemente sviluppano comorbidità (64). Per questo, il concetto secondo cui la crescita dei neonati pretermine dovrebbe ricalcare quella dei feti sani alla stessa età postmestruale è stato messo in discussione (65), permane perciò una certa incertezza riguardo al modello di crescita ottimale nei neonati pretermine.

La fase postnatale precoce, in particolare, coincidente con il periodo di degenza in TIN, è particolarmente influenzata dalla tipologia e dal grado di morbilità (NEC, intolleranza alimentare, lunga durata della TPN, difficoltà di alimentazione, distress respiratorio, sepsi tardiva, IVH grave, broncodisplasia, utilizzo di corticosteroidi, osteopenia della prematurità). La crescita è il risultato di un equilibrio tra l'apporto nutrizionale (in termini di proteine, energia e micronutrienti) e il dispendio energetico, influenzato a sua volta dalle condizioni ambientali e dalle patologie concomitanti. Ne consegue che l'obiettivo di assicurare un tasso di crescita postnatale che si avvicini al tasso di crescita intrauterino è lungi dall'essere raggiunto. Pertanto, la maggior parte dei soggetti di questa popolazione sperimenta una restrizione di crescita extrauterina (ExtraUterine Growth Restriction o Postnatal

Growth Failure), che risulta fortemente associata alla morbilità e la cui gravità condiziona l'outcome auxologico a distanza (61).

1.2.2. Crescita postnatale precoce (early postnatal growth)

Nelle prime settimane di vita extrauterina, i neonati pretermine sviluppano spesso un deficit cumulativo di energia e proteine, nonostante ricevano supplementi calorici e proteici secondo le dosi raccomandate (66).

Come già si era precedentemente accennato, anche con attivi protocolli nutrizionali, basati su alimentazione parenterale e/o enterale precoce (67), si osserva frequentemente un marcato fallimento della crescita postnatale, con curve di crescita che si discostano in modo significativo dai valori di riferimento (32,33,68–70).

Sebbene il peso sia il parametro auxologico più frequentemente monitorato nelle prime settimane di vita, anche la restrizione della crescita extrauterina in termini di lunghezza e circonferenza cranica è un fenomeno comune (33).

Il pattern di crescita tipico prevede una perdita di peso iniziale dopo la nascita, con un minimo che si registra generalmente tra il quarto e il settimo giorno di vita. Successivamente, a partire dalla seconda settimana, si osserva un picco precoce nella velocità di crescita neonatale, con tendenza a replicare i ritmi di crescita intrauterini. Il peso alla nascita viene generalmente recuperato tra l'ottavo e il ventiquattresimo giorno di vita, anche se nei neonati con peso alla nascita più elevato questo recupero tende ad avvenire prima (32,71,72).

Tuttavia, studi longitudinali sull'accrescimento extrauterino non supportano l'idea che l'obiettivo di replicare il ritmo di crescita intrauterino sia effettivamente raggiungibile. In letteratura, infatti, si osserva generalmente una perdita di peso iniziale che attraversa diverse curve percentili senza un pieno recupero successivo. In uno studio di Ehrenkranz et al. (32) è stata tracciata la crescita di 1660 neonati statunitensi nati prima delle 30 settimane di gestazione utilizzando il grafico di crescita Fenton, evidenziando una discesa attraverso le linee percentili nelle prime settimane di vita, con traiettorie di crescita divergenti rispetto agli standard Fenton. Successivamente, nel 2014, Cole et al. (73) hanno analizzato la crescita ponderale di 5009 neonati nati prima delle 32 settimane, riscontrando un calo marcato nelle curve percentili durante le prime 2–3 settimane e una perdita di peso assoluta nei neonati nati dopo le 29 settimane. Alla 40ª settimana di età corretta, il punteggio SDS (standard deviation score) del peso era oltre una deviazione standard al di sotto

della media dei neonati a termine, con traiettorie di crescita dirette sempre più lontano dalle linee percentile. Una criticità di questi studi è rappresentata dal fatto che la qualità della nutrizione somministrata ai bambini coinvolti non è nota o non specificata. Per affrontare questa criticità, lo studio INTERGROWTH-21st (74) ha sviluppato nuovi standard di crescita basati su neonati pretermine altrimenti sani che hanno ricevuto cure nutrizionali secondo linee guida standardizzate. Gli autori hanno sottolineato che potrebbe non essere appropriato aspettarsi che i neonati pretermine seguano lo stesso ritmo di crescita dei feti, e che l'utilizzo degli standard INTERGROWTH-21st potrebbe ridurre la diagnosi di restrizione della crescita extrauterina.

Tra i fattori che correlano negativamente con la crescita postnatale precoce vi è sicuramente il peso alla nascita: i neonati con peso alla nascita molto basso (VLBW) presentano un peso inferiore al 10° percentile alla 36ª settimana di età postmestruale (75) e alla 40ª settimana il loro peso medio è di circa 2,6 deviazioni standard al di sotto della media (76).

Oltre al peso alla nascita, anche l'età gestazionale, il desametasone postnatale (33), una lunga durata del supporto respiratorio (77), problemi polmonari e circolatori (70), la severità della malattia (72), infezioni, NEC (33,70) e sesso maschile (33) sono stati associati negativamente alla crescita postnatale precoce. Dal punto di vista biologico, l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) potrebbe rappresentare un elemento chiave nella regolazione della crescita nei primi periodi postnatali (78–80). Non sorprende che un fattore molto importante, positivamente correlato alla crescita nella prima infanzia, sia l'apporto calorico (81–83).

1.2.3. Nutrizione del neonato prematuro

Grazie ai progressi nella terapia intensiva neonatale, oltre il 90% dei neonati molto pretermine sopravvive al periodo neonatale (84), rendendo la nutrizione un fattore cruciale. Come si è detto in precedenza, la nutrizione del neonato prematuro ha come obiettivo primario il raggiungimento di una crescita il più possibile simile a quella di un feto della stessa età gestazionale. Tuttavia, tale obiettivo risulta particolarmente complesso da conseguire a causa del maggior apporto di energia richiesto dalla vita nell'ambiente extrauterino, legato alle marcate differenze tra questo e l'ambiente intrauterino, nonché all'elevata incidenza di complicanze cliniche che caratterizzano il periodo di degenza in terapia intensiva neonatale. Numerosi studi hanno dimostrato che una somministrazione precoce e più generosa

di nutrienti è associata, oltre ad una miglior crescita, a migliori esiti clinici, soprattutto nello sviluppo neuroevolutivo, nella prevenzione della displasia broncopolmonare (BPD) e nella riduzione del rischio di retinopatia della prematurità (ROP) (85).

Subito dopo la nascita, l'apparato gastrointestinale del neonato pretermine non è sufficientemente maturo per tollerare adeguati apporti energetici e nutrizionali per via enterale. La nutrizione parenterale (NP) viene comunemente impiegata come "ponte nutrizionale" fino al raggiungimento della nutrizione enterale completa, che nella maggior parte dei casi avviene entro 7–14 giorni dalla nascita. Queste tempistiche non sono sempre confermate in letteratura, come nello studio di Karagol et al. (86), in cui in una coorte di neonati con peso alla nascita inferiore a 1000 g il raggiungimento della nutrizione enterale completa è avvenuto, in media, intorno al 22° giorno di vita. In generale ed in particolare in questi casi, la nutrizione parenterale "ponte" assicura un adeguato apporto di liquidi e nutrienti necessari per favorire l'aumento ponderale e, potenzialmente, lo sviluppo neuroevolutivo a lungo termine (87). Tuttavia, i neonati pretermine di qualunque epoca gestazionale che non tollerano l'alimentazione enterale per più di 2–3 giorni possono trarre beneficio dalla nutrizione parenterale. Questo è il caso, ad esempio, di neonati affetti da enterocolite necrotizzante (NEC) o di pazienti clinicamente instabili a seguito di interventi chirurgici maggiori (88).

La nutrizione parenterale consiste nella somministrazione endovenosa di nutrienti e ha lo scopo di compensare l'interruzione dell'apporto materno-fetale mediato dal cordone ombelicale. Per quanto sostituisca l'apporto di nutrienti garantito in utero dalla placenta, la nutrizione parenterale non è in grado di eguagliarne la complessità, in particolare per quanto riguarda componenti come il lattato, i fattori di crescita e altri elementi presenti nel sangue ombelicale. Inoltre, non è opportuno che la NP cerchi di riprodurre fedelmente il profilo nutrizionale fetale, poiché dopo la nascita avvengono sostanziali cambiamenti nei processi metabolici (89).

Quest'ultima può essere associata a diverse complicanze, tra le quali: iperazotemia (accumulo eccessivo di composti azotati nel sangue); alterazioni elettrolitiche, tra cui quadri come la refeeding syndrome; complicanze meccaniche quali stravaso e trombosi; danno ossidativo da radicali liberi; incompatibilità tra componenti e formazione di particolato; osteopenia del prematuro; sepsi, associate ad infezione del catetere venoso centrale; ed epatopatia associata alla nutrizione parenterale (88).

Infine, e soprattutto, spesso non garantisce un apporto nutrizionale completo. La mancanza di un adeguato bilanciamento nella somministrazione dei nutrienti parenterali, associata al ritardo o al fallimento nell'introduzione di un'alimentazione enterale efficace, contribuisce in maniera significativa allo sviluppo del ritardo di crescita extrauterino (EUGR), condizione comune nei neonati pretermine, nonostante i progressi nelle strategie nutrizionali (89). In aggiunta, una nutrizione subottimale nelle prime settimane di vita è stata associata a un aumentato rischio di infezioni nosocomiali, enterocolite necrotizzante e ricoveri ospedalieri (90).

Per ridurre al minimo i rischi associati alla nutrizione parenterale e favorire la maturazione intestinale, le linee guida europee raccomandano di iniziare precocemente la nutrizione enterale, qualora il neonato sia in grado di tollerarla (91). Nella pratica clinica attuale, molti neonatologi avviano nei neonati estremamente pretermine un ciclo di alimentazione enterale minima, *minimal enteral feeding*, o "trofica" (≤24 mL/kg/die) della durata di 3–5 giorni entro i primi 4 giorni di vita (92). Tale approccio viene generalmente seguito da un incremento progressivo dei volumi alimentari (solitamente intorno ai 20 mL/kg/die), fino al raggiungimento dell'alimentazione enterale esclusiva, o *full enteral feeding* (92), che si considera raggiunta quando il neonato assume per via enterale un apporto di 150 ml/kg/die (93). La cautela nell'introduzione della nutrizione enterale è legata storicamente alle preoccupazioni legate all'immaturità del tratto gastrointestinale e al rischio di enterocolite necrotizzante (NEC) (94). Ulteriori ostacoli, come la scarsa disponibilità di latte materno, l'assenza di banche del latte e il ricorso alla formula per pretermine, contribuiscono a ritardare l'avvio della nutrizione enterale completa (95). I recenti progressi nella cura neonatale hanno modificato le pratiche in ambito nutrizionale, portando ad incoraggiare le madri a iniziare la spremitura del latte subito dopo il parto (96) e, nei casi in cui il latte materno non sia disponibile, a dare priorità all'utilizzo di latte donato (97). L'inizio precoce e il raggiungimento della nutrizione enterale completa o esclusiva, con un apporto collettivamente più elevato di micronutrienti (ad esempio calcio, fosforo e vitamina D), supportano teoricamente una crescita postnatale adeguata, inclusa la mineralizzazione ossea (98).

La nutrizione enterale del neonato dovrebbe privilegiare, in prima istanza, l'impiego del latte umano. Quest'ultimo, configurandosi come un'emulsione lipidica ad elevata densità nutrizionale, si distingue dalle comuni formule enterali per la presenza di numerosi componenti bioattivi, tra cui ormoni, enzimi, elementi del sistema immunitario, prebiotici, probiotici e fattori di crescita, che contribuiscono in modo significativo allo sviluppo e alla protezione del neonato (99). Il latte umano svolge inoltre un ruolo protettivo nei confronti di alcune delle principali comorbidità associate alla prematurità, quali l'enterocolite necrotizzante, la sepsi, la retinopatia della prematurità e la displasia broncopolmonare. Più in generale, il suo utilizzo è correlato a una significativa riduzione della mortalità neonatale (100). Inoltre, la nutrizione con latte umano migliora lo sviluppo neurocognitivo a lungo termine (101–103) e gli esiti cardiovascolari (104).Tuttavia, la sua disponibilità non è sempre garantita, soprattutto nei casi in cui la madre non produca una quantità sufficiente di latte. In tali circostanze, è raccomandata la somministrazione di latte umano donato, pastorizzato, e, solo in ultima istanza, l'utilizzo di formule specificamente formulate per neonati pretermine, arricchite in nutrienti rispetto a quelle destinate ai nati a termine (105). Il latte donato viene solitamente fornito quando la madre ha una produzione in eccesso di latte maturo. Tuttavia, il contenuto proteico di questo latte (dopo più di 4 settimane di allattamento), in particolare delle proteine coinvolte nella risposta immunitaria come le immunoglobuline e la lattoferrina, è significativamente inferiore rispetto al latte prodotto nelle prime fasi dell'allattamento (meno di 1 settimana) (106). Per questo motivo, è necessario arricchire il latte donato con proteine quando viene somministrato a neonati pretermine. Questa necessità non è presente solo nel caso specifico del latte donato, ma riguarda in generale il latte umano, nonostante rappresenti sempre la prima scelta. L'ESPGHAN (91) ha sottolineato che il solo latte materno (MOM) non è sufficiente a soddisfare gli elevati fabbisogni nutrizionali del neonato pretermine in rapida crescita, rendendone necessaria l'arricchimento con supplementi, denominati fortificanti, che apportano quantitativi addizionali di macro- e micronutrienti (107). La maggior parte dei fortificanti commerciali disponibili contiene quantità variabili di proteine, carboidrati, calcio, fosfato, altri minerali, oligoelementi (come zinco, manganese, magnesio, rame), vitamine ed elettroliti, e viene classificata come "fortificante multi-nutriente del latte umano"(100). I metodi di fortificazione del latte umano attualmente in uso

sono stati classificati dal *Working Group on Nutrition* della *World Association of Perinatal Medicine (WAPM)* (107) in fortificazione standard e fortificazione individualizzata. La fortificazione standard (STD) prevede l'aggiunta di una quantità fissa di fortificante multi-nutriente per 100 mL di latte umano, con l'obiettivo di raggiungere i livelli raccomandati di apporto nutrizionale. Tale quantità è stata calcolata e definita dal produttore assumendo un contenuto proteico costante per tutti i campioni di latte, senza tenere conto delle variazioni intra- e interindividuali o delle fluttuazioni nel tempo (100). La categoria della fortificazione individualizzata comprende due approcci: la fortificazione modulabile, *adjusted,* e la fortificazione mirata, *targeted*. Nel metodo *adjusted* (ADJ) l'apporto proteico viene modulato in base alla risposta metabolica individuale del neonato, in particolare viene regolato sulla base dei valori di azoto ureico ematico (BUN) (100). Nell'approccio *targeted* viene analizzata la quantità di macronutrienti presenti nel latte umano per aggiustare con precisione la quantità di nutrienti necessari (100).

Sia l'allattamento al seno sia quello mediante formula richiedono, per l'esecuzione dei movimenti di suzione e deglutizione, una complessa coordinazione tra la muscolatura oro-buccale, faringea ed esofagea. Tale competenza motoria non è ancora pienamente sviluppata nel neonato pretermine durante le prime fasi di vita (108). Durante questo periodo, l'apporto nutrizionale viene garantito mediante sondini oro- o nasogastrici, con somministrazione preferenziale in boli a intervalli di 2–3 ore. Questo approccio si è dimostrato efficace nel facilitare il raggiungimento della nutrizione enterale esclusiva (109). L'alimentazione orale efficace e sicura rappresenta uno dei criteri fondamentali per la dimissione ospedaliera dei neonati pretermine secondo American Academy of Pediatrics (110), e deve avvenire in modo graduale, in funzione dello stato clinico del neonato. La precoce introduzione della suzione non nutritiva si è dimostrata utile nel favorire il raggiungimento di una alimentazione orale efficace (111).

Negli ultimi decenni, le principali società scientifiche internazionali che si occupano di nutrizione pediatrica hanno tentato di standardizzare e ottimizzare la gestione nutrizionale del neonato prematuro, sia durante il ricovero in terapia intensiva neonatale che nel periodo successivo alla dimissione, elaborando delle raccomandazioni (91,112).

La mancanza di dati solidi e robusti in molte aree implica che queste raccomandazioni non possano essere considerate delle linee guida definitive da adottare senza tenere conto dei contesti locali e delle esigenze specifiche di ciascun neonato (91).

Per quanto riguarda l'idratazione, il fabbisogno di acqua ed elettroliti è generalmente proporzionale al tasso di crescita. Nei neonati, le necessità per unità di massa corporea sono particolarmente elevate e tendono a ridursi progressivamente con l'età fino all'età adulta (113). In particolare, i neonati pretermine presentano un fabbisogno idrico ancor maggiore a causa della funzionalità renale immatura, delle elevate perdite di acqua, del rapporto superficie corporea/volume più alto rispetto ai neonati a termine e perché il fabbisogno di liquidi è proporzionale ai tassi di crescita (91). Nei neonati pretermine, un incremento ponderale giornaliero di 15 g/kg corrisponde a un accumulo netto di circa 12 ml di acqua, pari a circa l'80% dell'aumento di peso. L'acqua rappresenta quasi il 90% del peso corporeo nel feto di 24 settimane, circa il 75% nei neonati a termine e circa il 50% negli adulti (113,114).
Nei neonati pretermine, l'apporto idrico nelle prime 24 ore di vita si colloca generalmente tra 60 e 100 ml/kg, con necessità maggiori nei neonati di peso estremamente basso alla nascita. Durante il ricovero, i volumi di somministrazione vengono progressivamente incrementati in base alle esigenze cliniche e alla maturazione del neonato. Una volta avviata con successo l'alimentazione enterale e raggiunta una crescita adeguata, il fabbisogno idrico quotidiano si attesta tipicamente tra 150 e 180 ml/kg/die (91,115,116).

In tutti gli esseri viventi, l'energia ricavata dai nutrienti è essenziale per il mantenimento cellulare. L'apporto energetico deve coprire non solo il dispendio energetico a riposo (REE), ma anche l'energia richiesta per l'attività fisica, la termogenesi indotta dalla dieta e, in modo cruciale nel neonato pretermine, per la crescita e la formazione di nuovi tessuti. Nei pretermine in accrescimento, il REE include una piccola quota energetica (circa 1–1,2 kcal/kg) per ogni grammo di peso acquisito, il che rende questo parametro direttamente proporzionale al tasso di crescita. Il fabbisogno energetico totale del neonato è quindi determinato dalla

somma dell'energia metabolizzabile, che comprende il metabolismo basale e l'energia necessaria per l'accrescimento, e dell'energia persa attraverso le feci.
Durante il primo giorno di vita, è necessario un apporto minimo di 45–55 kcal/kg, che viene progressivamente incrementato in nutrizione parenterale fino a raggiungere 90–120 kcal/kg/die. Il passaggio alla nutrizione enterale comporta un aumento del metabolismo splancnico e delle perdite fecali; pertanto, per sostenere un tasso di crescita ottimale (17–20 g/kg/die), il fabbisogno energetico aumenta fino a circa 115–140 kcal/kg/die (91,117).
Un eccesso di apporto energetico può aumentare il rischio di complicanze sia a breve che a lungo termine, come l'iperglicemia, che a sua volta può favorire l'insorgenza di infezioni, compromettere la funzionalità epatica a causa di steatosi e determinare alterazioni nella programmazione metabolica (118). Un apporto energetico inadeguato può determinare una crescita compromessa; la perdita di massa corporea, inclusa la massa magra; uno sviluppo motorio, cognitivo e comportamentale subottimale; nonché un deficit immunitario. Inoltre, può aumentare il rischio di gravi morbilità e mortalità nei neonati e nei bambini (119).

L'apporto di aminoacidi riveste un ruolo fondamentale nella sintesi proteica e nella formazione della massa magra nei neonati. Il neonato pretermine ha bisogno di un apporto proteico sufficiente a sostenere la crescita e il rimodellamento cellulare, tissutale e degli organi (120). Le proteine rappresentano il fattore limitante principale per la crescita (121), per cui garantirne una quantità adeguata è fondamentale. Diversi studi osservazionali hanno dimostrato che un maggiore apporto proteico è associato a migliori risultati in termini di crescita, sviluppo cerebrale e outcome neuroevolutivo, sottolineando l'importanza di un'ottimale fornitura proteica nei neonati pretermine (122–124). Nelle fasi iniziali, l'introito aminoacidico si attesta generalmente tra 2,5 e 3,5 g/kg/die, per poi essere aumentato a 3,5–4,0 g/kg/die con il passaggio alla nutrizione enterale, al fine di compensare la minore biodisponibilità legata all'immaturità della barriera intestinale (91,125). Oltre al loro ruolo fondamentale nella crescita, alcuni amminoacidi svolgono funzioni specifiche. Ad esempio, la glutammina è coinvolta nella funzione immunitaria, l'arginina nel mantenimento della salute intestinale e la taurina nello sviluppo cerebrale. Tuttavia, la somministrazione supplementare di questi singoli amminoacidi non ha dimostrato benefici clinici evidenti (91).

I grassi alimentari coprono circa il 50% del fabbisogno energetico nei neonati pretermine e rappresentano anche una fonte fondamentale di acidi grassi polinsaturi essenziali (PUFA), vitamine liposolubili e lipidi complessi (126).
I lipidi rappresentano una fonte energetica fondamentale e pertanto vengono integrati nella nutrizione parenterale del neonato pretermine già nei primi giorni di vita sotto forma di emulsioni endovenose, somministrate in concentrazioni di 3-4 g/kg/die. Il latte materno è una sospensione di micelle di grasso, con una concentrazione lipidica variabile compresa tra 3,2 e 4 g per 100 mL. Il core delle micelle è composto per il 98%–99% da trigliceridi, avvolti da una membrana contenente fosfolipidi, colesterolo e altri componenti bioattivi altamente funzionali. Le stime del fabbisogno lipidico, tenendo conto della deposizione fetale di grassi, delle perdite per malassorbimento, dell'ossidazione inevitabile e del metabolismo dei trigliceridi, si collocano tra 3,8 e 4,8 g/kg/die (127). Per garantire almeno 96 kcal/kg/die da fonti non proteiche, si raccomanda un apporto minimo di 4,8 g/kg/die di lipidi, corrispondente al 45–55% dell'energia totale. Il latte materno maturo, somministrato a un volume di 160–180 mL/kg/die, può fornire fino a 7 g/kg/die di grassi, con valori nel quartile superiore che raggiungono anche ~8,1 g/kg/die (128,129). Questi livelli di assunzione risultano sicuri anche nei neonati con peso estremamente basso alla nascita (130).

Le ridotte riserve di glicogeno e la scarsa quantità di tessuto adiposo espongono i neonati pretermine a un rischio elevato di ipoglicemia (131). Per prevenire l'ipoglicemia, mantenere l'omeostasi e garantire un apporto nutrizionale adeguato, nei primi giorni di vita risulta necessaria la somministrazione continua di glucosio (131). Tuttavia, questi neonati sono anche a rischio di iperglicemia a causa dell'immaturità dei meccanismi di regolazione del glucosio, tra cui una gluconeogenesi epatica persistente, una ridotta attivazione delle cellule beta pancreatiche e una parziale resistenza all'insulina (131–133). L'iperglicemia è associata a un aumento della mortalità, della morbilità e da esiti neurologici sfavorevoli nel lungo termine (133,134). L'apporto di carboidrati, somministrato per via parenterale ed enterale, è solitamente compreso tra 10 e 15 g/kg/die, ma va adattato in funzione dello stato clinico del neonato e gli eventuali suddetti disordini glicemici.

Il metabolismo dei minerali ossei nel neonato è complesso e definire l'apporto ideale non è semplice. Il calcio si deposita quasi interamente nelle ossa (~98%), mentre solo circa l'80% del fosforo totale è destinato alla mineralizzazione ossea. Il restante 20% è coinvolto nella sintesi di tessuto magro, acidi nucleici, membrane cellulari e nei processi energetici intracellulari. Per questo motivo, il fabbisogno di fosforo supera quello necessario alla sola formazione ossea (135–137). Per ridurre al minimo il rischio di deficit minerale osseo e fratture nei neonati pretermine, è consigliabile mirare a una ritenzione di calcio compresa tra 2,2 e 2,8 mmol (90–110 mg)/kg/die. L'obiettivo per la ritenzione di fosforo è invece tra 2,2 e 2,6 mmol (70–80 mg)/kg/die, in quanto copre sia il fabbisogno funzionale sia quello necessario per la deposizione ossea e la crescita dei tessuti molli (91).

Pur non essendo stato completamente chiarito il ruolo della vitamina D nella mineralizzazione ossea, nei neonati pretermine l'integrazione viene considerata una pratica clinica raccomandata, con l'obiettivo di mantenere livelli sierici di 25-OH-colecalciferolo superiori a 50 nmol/L. Le dosi consigliate variano da 80 a 400 UI/kg/die per via parenterale e da 400 a 700 UI/kg/die per via enterale, con un tetto massimo di 1000 UI al giorno (91,138).

TABLE 1. ESPGHAN CoN recommendations for enteral nutrient intakes

	ESPGHAN 2010 recommendation	ESPGHAN 2022 recommendation
Fluid, mL/kg/d	135–200	**150–180 (135–200)**
Energy, kcal/kg/d	110–135	**115–140 (–160)**
Protein, g/kg/d	3.5–4.5	**3.5–4.0 (–4.5)**
Fat, g/kg/d	4.8–6.6	**4.8–8.1**
Linoleic acid, mg/kg/d	385–1540	**385–1540**
α-Linolenic acid, mg/kg/d	>55	**≥55**
DHA, mg/kg/d	12–30	**30–65**
ARA, mg/kg/d	18–42	**30–100**
EPA, mg/kg/d	–	**<20**
Carbohydrate, g/kg/d	11.6–13.2	**11–15 (–17)**
Sodium, mmol/kg/d	3.0–5.0	**3.0–5.0 (–8.0)**
Chloride, mmol/kg/d	3.0–5.0	**3.0–5.0 (–8.0)**
Potassium, mmol/kg/d	1.7–3.4	**2.3–4.6**
Calcium, mmol/kg/d	3.0–3.5	**3.0–5.0**
Phosphorus, mmol/kg/d	1.9–2.9	**2.2–3.7**
Magnesium, mmol/kg/d	0.3–0.6	**0.4–0.5**
Iron, mg/kg/d	2–3	**2.0–3.0 (–6.0)**
Zinc, mg/kg/d	1.1–2.0	**2.0–3.0**
Copper, µg/kg/d	100–132	**120–230**
Selenium, µg/kg/d	5–10	**7–10**
Manganese, µg/kg/d	<27.5	**1–15**
Iodine, µg/kg/d	11–55	**11–55**
Chromium, µg/kg/d	0.03–1.23	**0.03–2.25**
Molybdenum, µg/kg/d	0.3–5	**0.3–5.0**
Thiamine (B1), µg/kg/d	140–300	**140–290**
Pantothenic acid, mg/kg/d	0.33–2.1	**0.6–2.2**
Biotin, µg/kg/d	1.7–16.5	**3.5–15**
Niacin, µg/kg/d	380–5500	**1100–5700**
Ascorbic acid (vitamin C), mg/kg/d	11–46	**17–43**
Riboflavin (B2), µg/kg/d	200–400	**200–430**
Pyridoxine, µg/kg/d	45–300	**70–290**
Folic acid, µg/kg/d	35–100	**23–100**
Cobalamin (B12), µg/kg/d	0.1–0.77	**0.1–0.6**
Vitamin A, IU/kg/d	1333–3300 (400–1000 µg retinol ester/kg/d)	**1333–3300 (400–1000 µg retinol ester/kg/d)**
Vitamin D, IU/kg/d	800–1000 IU/d	**400–700 IU/kg/d (<1000)**
Vitamin E, mg/kg/d	2.2–11	**2.2–11**
Vitamin K, µg/kg/d	4.4–28	**4.4–28**

ARA = arachidonic acid; CoN = Committee of Nutrition; DHA = docosahexaenoic acid; EPA = Eicosapentaenoic acid, ESPGHAN = European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; IU = International units. Figures in brackets represent ranges or upper intakes that might occasionally be needed in routine clinical practice under certain conditions. See text for details.

Figura 1: Raccomandazioni per gli apporti nutritivi enterali secondo *ESPGHAN CoN (91).*

1.2.4. Stato osseo del neonato prematuro

Il terzo trimestre di gravidanza rappresenta una fase cruciale dello sviluppo fetale, durante la quale avviene il più rapido accumulo di minerali ossei. La nascita pretermine interrompe prematuramente questo processo, lasciando i neonati con riserve minerali ossee insufficienti. In aggiunta, garantire un apporto nutrizionale adeguato in questa popolazione rimane una sfida clinica rilevante, rendendola particolarmente suscettibile a carenze minerali e allo sviluppo di patologie metaboliche dell'osso (139).

La malattia metabolica ossea del prematuro (Metabolic bone disease of prematurity- MBDP), detta anche osteopenia della prematurità, è definita come una ridotta mineralizzazione dello scheletro del neonato pretermine, dovuta a un insufficiente accumulo di calcio (Ca) e fosfato (PO4) durante il periodo prenatale e postnatale (140).

Incidenza e prevalenza della malattia metabolica ossea del prematuro non sono ancora note con precisione. Complessivamente l'incidenza può risultare più elevata nei prematuri affetti da displasia broncopolmonare (141).

L'evidenza radiografica di una ridotta mineralizzazione ossea si riscontra in fino al 40% dei neonati nati prima delle 28 settimane di gestazione, con un picco di insorgenza tra la quarta e l'ottava settimana di vita postnatale (142).

Tra i principali fattori di rischio per una scarsa mineralizzazione ossea nei neonati pretermine vi sono una bassa età gestazionale, un basso peso alla nascita, la necessità di nutrizione parenterale prolungata, l'utilizzo di medicinali con effetto negativo sull'osso (corticosteroidi, diuretici, antiacidi), una pregressa enterocolite necrotizzante e l'incapacità di assorbire adeguatamente minerali come calcio e fosforo, anche in presenza di latte materno, latte fortificato o formule specifiche per pretermine ad alto contenuto minerale (140,143).

I segni clinici della malattia metabolica ossea del prematuro si manifestano generalmente tra la quinta e l'undicesima settimana di vita e comprendono un aumento del lavoro respiratorio, spesso secondario all'instabilità della gabbia toracica causata da ammorbidimento o fratture costali. Altri segni includono allargamento delle suture craniche, prominenza frontale, rachitismo, fratture ossee e ritardo nella crescita postnatale (144,145). Le fratture sono riportate nell'1–10% dei casi (142,146). Gli esiti a lungo termine della MBDP rimangono in gran parte sconosciuti (147).

Lo screening per la malattia metabolica ossea del prematuro dovrebbe essere definito in base al profilo di rischio del neonato (140). Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) raccomandano di iniziare lo screening intorno alla 4ª–6ª settimana di vita, in quanto il rachitismo clinico risulta raro nelle prime settimane postnatali (148). In alternativa, lo screening può essere avviato anche a fronte di evidenze radiografiche di rachitismo e/o fratture (149). Gli algoritmi di screening ad oggi pubblicati prevedono comunemente una valutazione iniziale della calcemia, fosforemia e dell'attività della fosfatasi alcalina (ALP), al fine di fornire un quadro generale dell'omeostasi minerale. Alcune linee guida raccomandano inoltre di eseguire una radiografia del polso o del ginocchio alla sesta settimana di vita nei neonati con peso alla nascita inferiore a 600 g, per identificare precocemente segni di demineralizzazione ossea (140,149). Per quanto riguarda l'ultrasonografia e la densitometria ossea a doppia energia (DEXA), esse sono state e vengono utilizzate in studi di ricerca per la diagnosi della MBDP, ma al momento non in clinica (140).

Relativamente all'ultrasonografia quantitativa (QUS), essa è stata sviluppata come un'alternativa non ionizzante, portatile e a basso costo rispetto ai metodi tradizionali per valutare la salute ossea (150). Nel metodo, un trasduttore e un ricevitore a ultrasuoni vengono posizionati alle estremità opposte dell'osso. La tecnica si basa sul principio che la velocità e l'ampiezza dell'onda ultrasonica cambiano quando attraversano il tessuto osseo (151). L'onda ultrasonica attraversa l'area di interesse, e vengono registrati parametri come: la velocità del suono, speed of sound (SOS), che indica quanto velocemente l'onda si propaga attraverso l'osso, e il tempo di trasmissione ossea, bone transmission time (BTT), definibile come il tempo necessario all'onda per attraversare l'osso (152). Il BTT, espresso in microsecondi, riflette le proprietà dell'osso indipendentemente dall'effetto confondente dei tessuti molli (151). Questi parametri forniscono informazioni non solo sulla densità ossea, ma anche sulla struttura, elasticità e qualità dell'osso: la mineralizzazione, lo spessore corticale, l'elasticità e la microarchitettura. Viene offerto perciò un quadro più completo rispetto alle tecniche di valutazione tradizionali (150,151).
Molti dispositivi di US quantitativa sono progettati per analizzare una sola sede scheletrica, come ad esempio il calcagno o la tibia.

L'obiettivo principale della gestione iniziale è la prevenzione della malattia metabolica ossea del prematuro, attraverso un adeguato apporto di calcio (Ca) e fosforo (PO_4) che riproduca, per quanto possibile, l'accrescimento minerale fisiologico intrauterino. Le raccomandazioni relative all'assunzione di Ca e PO_4 devono essere adattate alla via di somministrazione. Per quanto riguarda la nutrizione parenterale, i valori raccomandati e i rapporti tra i due minerali possono variare in base alla disponibilità regionale o nazionale dei diversi sali di Ca e PO_4; pertanto, ogni unità di terapia intensiva neonatale (NICU) dovrebbe valutare i limiti di solubilità delle soluzioni utilizzate e la propria capacità di ottimizzare l'apporto minerale (153). Le raccomandazioni più recenti sono a favore di una somministrazione precoce di fosforo (PO_4) nella nutrizione parenterale e l'utilizzo di rapporti calcio/fosforo più bassi (0,8–1:1 mmol:mmol) durante i primi 4–7 giorni di vita nei neonati con peso molto basso alla nascita (VLBW), al fine di prevenire ipercalcemia e ipofosfatemia (154,155). Successivamente alla prima settimana di vita, è raccomandato un incremento progressivo dell'apporto di fosforo e calcio, con l'obiettivo di ottimizzare il processo di mineralizzazione ossea, mantenendo un rapporto Ca:PO_4 compreso tra 1 e 1,3:1 (154).

Una volta completata la transizione alla nutrizione enterale, è raccomandato l'uso di latte materno fortificato o formule specifiche per neonati pretermine, per garantire l'apporto ottimale di minerali. La maggior parte di questi prodotti presenta un rapporto calcio/fosforo pari a 1,8:1 in termini di milligrammi su milligrammi. Alcuni neonati, nonostante il raggiungimento di un adeguato apporto minerale, sviluppano comunque MBPD e possono necessitare di una supplementazione mirata di calcio e/o fosforo (140).

Tra le strategie terapeutiche vi è anche il monitoraggio e la supplementazione di vitamina D, nei dosaggi citati nel precedente capitolo.

Un altro potenziale trattamento è quello con il calcitriolo. Al momento però le raccomandazioni e le linee guida sull'uso del calcitriolo nei neonati pretermine sono limitate e poco definite. Non esiste un consenso chiaro riguardo alle indicazioni, al dosaggio ottimale, né alla durata del trattamento con questa forma attiva della vitamina D, rendendo necessario un approccio individualizzato basato sulle condizioni cliniche del paziente e sul monitoraggio biochimico.

Infine, è necessario rammentare come la maggior parte dei neonati prematuri presentino basso peso alla nascita, scarse riserve nutritive e un elevato dispendio

energetico; per questo motivo, per garantire una buona salute ossea è fondamentale fornire un adeguato apporto proteico ed energetico sia tramite alimentazione enterale che parenterale (140).

Un altro elemento molto importante nella gestione dei neonati a rischio è la prevenzione delle fratture. Quest'ultima può essere messa in atto in diversi modi, tra cui: l'apposizione di segnaletica presso il letto del bambino per invitare ad una manipolazione delicata, il posizionamento terapeutico, la fisioterapia (137,156) e l'esecuzione di massaggi, per la quale possono essere istruiti i genitori (157).

Il monitoraggio attento della risposta al trattamento nella MBDP dovrebbe includere la valutazione dei livelli sierici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina (ALP) e paratormone (PTH) ogni 1–2 settimane. L'integrazione minerale può essere sospesa quando tutti i parametri biochimici si sono normalizzati (ALP <600 U/L e in diminuzione), accompagnando la sospensione con radiografie volte a documentare la risoluzione della malattia. I livelli sierici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina (ALP) e paratormone (PTH) devono essere controllati 4 settimane dopo la sospensione della supplementazione di calcio e fosforo e/o 2–4 settimane dopo la dimissione ospedaliera.

Come accennato, gli effetti a lungo termine de168lla malattia metabolica ossea del prematuro non sono certi, ma gli studi al riguardo hanno mostrato diversi risultati. In particolare, alcuni studi hanno evidenziato che i bambini prematuri mostrano una statura inferiore e presentano un minor peso rispetto ai nati a termine, ma soprattutto presentano una massa ossea e una densità minerale ossea minori corrette per l'altezza nella prima e tarda infanzia (158–161). Questi due valori risultano alterati anche in studi su adulti (162,163). Negli adulti nati con peso molto basso alla nascita (VLBW) è stato inoltre osservato un minor picco di massa ossea (che viene raggiunto intorno ai 20 anni ed è considerata il fattore più importante nella determinazione dell'osteoporosi) e una maggiore frequenza di osteopenia e osteoporosi, spesso accompagnate da fratture vertebrali da compressione (164).

Riassumendo, i dati attualmente disponibili non evidenziano una necessità di monitoraggio routinario della densità ossea tramite DEXA, nonostante questa popolazione possa effettivamente presentare un rischio aumentato di compromissione nell'accumulo osseo. Risulta indicato invece fornire consigli per la prevenzione dell'osteoporosi.

1.3. Il Follow-up del bambino prematuro

1.3.1. Necessità di Follow-up e obiettivi

Il Follow-up dei neonati pretermine dimessi dalla Terapia Intensiva Neonatale (TIN) ha come principali obiettivi la continuità delle cure, la valutazione degli esiti clinici nel breve e lungo termine, l'attuazione di interventi precoci e la verifica dell'efficacia nel tempo di nuove strategie terapeutiche e assistenziali (3).

Gli obiettivi del follow-up sono sostanzialmente di carattere clinico-assistenziale e di ricerca. In merito al primo aspetto, esso è volto all'identificazione precoce di possibili problematiche a distanza, sulla base del rischio individuale, al fine di avviare precocemente interventi che possano modificare la storia della malattia. L'obiettivo di ricerca è invece indirizzato all'intera popolazione o a sottopopolazioni specifiche considerate a rischio (165).

1.3.2. Catch-up growth e crescita nella prima infanzia

Dopo un iniziale ritardo nella crescita, i bambini nati pretermine tendono a mostrare un recupero (noto come *catch-up growth*) in termini di peso, lunghezza e circonferenza cranica. La *catch-up growth* è solitamente definita come il raggiungimento di un punteggio di deviazione standard (SD) superiore a –2 SDS rispetto alla popolazione di riferimento (166), anche se in altri studi è stato utilizzato come criterio un incremento superiore a 0,67 SD (167).

La maggior parte dei nati pretermine (circa l'80%) mostra una crescita di recupero in peso, lunghezza e circonferenza cranica dopo un iniziale deficit postnatale. Questo processo inizia solitamente nei primi mesi di vita e, nella maggior parte dei casi, si completa entro i due anni (168–172). Tuttavia, in alcuni soggetti, il recupero può proseguire più lentamente e concludersi più avanti durante l'infanzia (173), o addirittura nell'adolescenza (12,174,175).

Si conosce ancora poco sui fattori che determinano se, e in quale misura, nei neonati pretermine si verifichi una crescita di recupero completa. Tuttavia, alcuni elementi come la lunghezza alla nascita, l'altezza target (basata sulla statura dei genitori) (176), livelli più bassi di leptina sierica, un peso alla nascita ridotto, lo svezzamento precoce dalla ventilazione meccanica e i livelli plasmatici di IGF-I sono stati associati alla crescita di recupero in termini di peso (177,178).

Un dilemma clinico ricorrente nelle unità neonatali e nei centri di follow-up è rappresentato dal fatto che la crescita postnatale dei neonati pretermine non può

essere direttamente confrontata con quella dei neonati a termine, anche quando si utilizza l'età corretta anziché l'età cronologica (179). In relazione alla crescita durante la prima e la media infanzia, si osserva solitamente che, pur in presenza di un recupero staturale — inteso come il raggiungimento di un'altezza entro i range normali — e di un progressivo aumento degli SDS o z-score per tutti i parametri antropometrici (169,170,180), sia i maschi che le femmine nati pretermine continuano a presentare, anche nel tempo, una statura e un peso inferiori, nonché una circonferenza cranica minore rispetto ai coetanei nati a termine o con peso alla nascita nella norma (181,182).

Oltre alle dimensioni corporee ridotte, i neonati pretermine presentano anche una composizione corporea diversa rispetto ai neonati a termine (183–186). La composizione corporea, definita come la distribuzione di muscoli, ossa, acqua, massa grassa e massa priva di grasso, è riconosciuta come un importante indicatore dello stato di salute nei bambini (187). Uno studio longitudinale condotto in Australia ha seguito neonati estremamente pretermine dall'età di 2 fino a 22 anni, evidenziando che, rispetto ai nati a termine, i soggetti pretermine presentavano un indice di massa corporea (BMI) più elevato. Questo aumento del BMI risultava associato a una peggiore salute cardiometabolica, con una maggiore quantità di grasso viscerale, livelli aumentati di trigliceridi e pressione arteriosa sistolica più alta (188). Le cause alla base della composizione corporea alterata nei neonati pretermine non sono ancora completamente comprese e probabilmente sono multifattoriali. Tuttavia, secondo alcuni studi uno dei fattori di rischio potenziali è rappresentato dalla crescita compensatoria rapida (rapid catch-up growth), che può essere in parte modulata attraverso una gestione nutrizionale adeguata durante il periodo di nutrizione (189). Mentre gli effetti della gestione nutrizionale nel periodo neonatale sono relativamente ben definiti, l'influenza della nutrizione ricevuta in questa fase sullo sviluppo durante l'infanzia è ancora poco chiara (64). Numerosi studi sembrano indicare che il pattern di crescita nei primi anni di vita sia strettamente correlato allo sviluppo di marker della sindrome metabolica in età successiva (190). Il rischio risulta particolarmente elevato nei neonati con basso peso alla nascita e in quelli affetti da IUGR. Nei nati pretermine, sia un'accelerazione della crescita sia un'elevata assunzione di nutrienti nel periodo postnatale immediato sono stati associati a un aumento del rischio metabolico a lungo termine, sottolineando il ruolo critico della nutrizione nelle prime fasi della

vita (191,192). Sebbene i nati pretermine mostrino un aumentato rischio di sviluppare disfunzioni metaboliche durante l'infanzia e l'età adulta, resta incerto quanto l'incremento dell'apporto nutrizionale contribuisca a questo rischio, soprattutto se si considera che un apporto insufficiente è costantemente associato a esiti cognitivi peggiori (190).

1.3.3. Neurosviluppo

Sebbene la tecnologia e i progressi medici permettano a un maggior numero di bambini prematuri di sopravvivere, i sopravvissuti alla prematurità devono spesso affrontare una vita di disabilità neurologiche, a volte lievi e a volte debilitanti (193).
Per quanto riguarda lo studio e la definizione di queste disabilità, negli ultimi decenni, le conoscenze scientifiche riguardanti lo sviluppo neuropsichico del bambino e le complesse interazioni tra genetica, epigenetica, neurobiologia e ambiente, nonché tra le diverse funzioni emergenti fin dal concepimento, sono cambiate rapidamente. Questi progressi hanno portato a significative trasformazioni nella classificazione nosografica e nei modelli di valutazione e intervento, favorendo una crescente unificazione di tutti i disturbi neuropsichici sotto l'ampio concetto di "disturbi del neurosviluppo" (194–196), che ora comprende sempre più anche i disturbi psichiatrici (197,198).
L'incidenza di gravi disturbi neuropsichiatrici, comprese le disabilità sensoriali, si attesta invariata attorno al 18–19% (199,200).
L'impairment del neurosviluppo è perciò un rischio significativo dopo la nascita pretermine ed è di natura multifattoriale, risultando da una combinazione complessa di cause antenatali, perinatali e postnatali (199).
In fase antenatale, fattori come il diabete materno, un'assistenza prenatale inadeguata, infezioni materne e malnutrizione sono stati associati a esiti neuroevolutivi peggiori. Al contrario, la pre-eclampsia materna non sembra aumentare il rischio oltre a quello già presente a causa della prematurità (199).
Nel periodo perinatale, tra i fattori correlati si annoverano: l'età gestazionale alla nascita, la stabilità clinica del neonato, la presenza di comorbidità mediche e danni cerebrali acquisiti come l'emorragia intraventricolare (IVH) o le lesioni della sostanza bianca (199).
In fase postnatale, complicanze mediche a lungo termine (come la necessità di ossigenoterapia o alimentazione tramite sondino), così come fattori socioeconomici

e l'accesso a terapie di supporto allo sviluppo, influenzano ulteriormente il rischio di deficit (199).

Per quanto riguarda il tipo e la gravità dei deficit riscontrati, le statistiche si sono modificate nel tempo. Se da un lato è vero che la frequenza di esiti neurologici gravi, come la paralisi cerebrale infantile, è diminuita, è altresì vero che si è osservato un aumento dell'incidenza di esiti cosiddetti "minori", quali disturbi dell'apprendimento e dell'attenzione, difficoltà comportamentali, deficit cognitivi e del linguaggio (201).

La letteratura definisce così le disabilità maggiori e minori (202–205):

Disabilità Maggiori:

- Paralisi cerebrale moderata o grave con GMFCS (Gross Motor Function Classification System) ≥ 2;
- Score cognitivi alla Bayley III < 70 e GMFCS ≥2;
- Visione con deficit < 1/10 bilaterale;
- Deficit uditivo permanente che non permette al bambino di comprendere le direzioni dei messaggi verbali e comunicare nonostante protesi o impianto cocleare.

Disabilità Minori:

- Disturbi della sfera motoria e posturale (*clumsiness*): maldestrezza, goffaggine, problemi di coordinazione, problemi organizzativi del movimento e del gesto, ma anche anomalie posturali e morfo-logiche a livello del torace, della colonna vertebrale, degli arti inferiori e del piede, plagiocefalia;
- Difficoltà di apprendimento (*learning disabilities*): difficoltà di apprendimento, di organizzazione visuo-spaziale e percettiva;
- Disturbi del comportamento (*behavioural disturbances*): disturbi di regolazione e disordini della sfera tonico-emozionale, iperattività o inibizione;
- Patologie delle funzioni adattive (*adaptive functions*): disturbi del ritmo sonno-veglia, dell'alimentazione e del controllo sfinterico.

Disabilità di gravità diversa sono definite in tempi diversi.

I primi tre anni di vita rappresentano un periodo utile per identificare e definire le disabilità maggiori e organizzarne la gestione (comunicazione della diagnosi e

sostegno ai genitori, confronto con il pediatra di famiglia, gestione dei servizi territoriali, organizzazione degli interventi precoci necessari) (202).

L'arco temporale tra i 4 e i 6 anni, periodo che può essere esteso fino ai bambini di 10 anni o adolescenti in relazione alle risorse e necessità, è mirato a identificare le disabilità minori, approfondire l'evoluzione motoria, neuropsicologica e comportamentale del pretermine, sia nell'ambito della assistenza che della ricerca (202).

Poiché l'arricchimento o la deprivazione sensoriale ed esperienziale hanno effetti permanenti sulla maturazione dei circuiti neurali, sulla formazione delle sinapsi e sulla differenziazione cellulare (206–208), è ragionevole supporre che il contatto precoce con l'ambiente extrauterino, che comprende la gravità e le esperienze sensoriali, influisca sullo sviluppo del sistema muscoloscheletrico e nervoso, alterando così il normale percorso di sviluppo motorio anche nei bambini prematuri altrimenti sani (209–212). Complicanze perinatali, tipiche dei bambini molto pretermine o con peso molto basso alla nascita, come l'emorragia intraventricolare (IVH), rappresentano un fattore di rischio aggiuntivo di compromissione motoria.

Tra le disabilità motorie, la maggiore è rappresentata dalla paralisi cerebrale (PC). La paralisi cerebrale infantile è un disturbo dello sviluppo motorio e del controllo della postura, che comporta limitazioni nelle attività quotidiane (213). Essa rappresenta la causa più frequente di disabilità motoria nell'età pediatrica (214). È causata da un'alterazione non progressiva del cervello in via di sviluppo, avvenuta prima, durante o poco dopo la nascita. Il quadro clinico è dipendente dal momento dello sviluppo in cui la lesione si verifica. Di conseguenza, la paralisi cerebrale è una diagnosi estremamente varia, con manifestazioni che differiscono da individuo a individuo e possono emergere in età differenti. Con l'aumento della sopravvivenza dei neonati prematuri, l'ampliamento delle pratiche rianimatorie anche nei prematuri estremi e la diffusione dei test genetici avanzati fin dai primi giorni di vita, diventa fondamentale anticipare la diagnosi di PC e concentrarsi sugli esiti a lungo termine. Negli ultimi vent'anni, il concetto di paralisi cerebrale si è notevolmente evoluto, portando a progressi significativi anche nei metodi di diagnosi precoce (214). La PC viene principalmente classificata in quattro sottotipi, sulla base del tipo di compromissione motoria, del livello funzionale, della distribuzione delle lesioni e dell'eziologia (214). I bambini nati pretermine

presentano con maggiore frequenza una paralisi cerebrale bilaterale, in cui la diplegia spastica rappresenta la forma più comune (213).

Tra i fattori di rischio per paralisi cerebrale si annoverano una bassa età gestazionale, basso peso alla nascita, gravidanza multipla, infezioni intrauterine, distacco di placenta, travaglio pretermine o rottura prolungata delle membrane, distress respiratorio, uso postnatale di corticosteroidi e sepsi neonatale (215). Identificare precocemente i pazienti a rischio di paralisi cerebrale è fondamentale per avviare tempestivamente un trattamento, che risulta più efficace se iniziato prima della fine dell'infanzia. Le anomalie riscontrate all'ecografia cerebrale sono in grado di prevedere la disabilità motoria nella maggior parte dei neonati pretermine; tuttavia, un terzo dei bambini con paralisi cerebrale non presenta alterazioni ecografiche evidenti. Perciò, oltre alle tecniche di neuroimaging, è sempre raccomandata la valutazione dei movimenti generali sia a 1 che a 3 mesi di età corretta (216).

I bambini pretermine presentano anche un'elevata prevalenza di disfunzioni motorie lievi e problematiche di coordinazione, che possono non rientrare nella diagnosi di paralisi cerebrale. In generale nei primi due anni di vita, il raggiungimento delle tappe dello sviluppo motorio è strettamente legato all'età gestazionale alla nascita. In particolare, nei bambini pretermine con età gestazionale più alta alla nascita, le differenze rispetto ai bambini nati a termine sono minori e i tassi di sviluppo diventavano simili a quelli dei coetanei nati a termine in età più precoce (210). Le abilità motorie maggiormente compromesse nei pretermine includono le capacità motorie fini e grossolane, le abilità di equilibrio, le abilità con la palla e la destrezza manuale (217). Questo insieme di problematiche possono rientrare nella diagnosi di disordine dello sviluppo della coordinazione (DCD), deficit motorio della coordinazione, dell'equilibrio, del controllo motorio grossolano e fine, e dell'integrazione visiva e motoria, ma non coincidente con la paralisi cerebrale (213). Le disabilità motorie più lievi rispetto alla PC, oltre ad avere un impatto sulle attività della vita quotidiana, hanno anche effetti a lungo termine sul rendimento accademico, sulla partecipazione ad attività extracurriculari, sull'autostima e sulla salute mentale (218). Queste disabilità continuano nell'adolescenza e nell'età adulta, dimostrando che queste differenze motorie non sono semplicemente un ritardo nell'acquisizione delle abilità (213).

Tra le problematiche del neurosviluppo riscontrabili nel bambino prematuro, di assoluta rilevanza è la compromissione neurosensoriale, in particolare dello sviluppo visivo e uditivo.

I bambini nati prematuri costituiscono una popolazione particolarmente vulnerabile allo sviluppo di disordini della funzione visiva, sia a livello del sistema visivo periferico, con problematiche quali retinopatia del prematuro, ROP e errori refrattivi (219), sia a livello centrale, con il Central Visual Impairment - CVI. Il Central Visual Impairment può essere definito come una "disfunzione visiva che non è attribuibile a disordini del sistema visivo anteriore o ad altra concomitante problematica oculare" (220–222). Esso è caratterizzato da un ampio spettro di disturbi visivi che includono alterazioni oftalmologiche (vizi refrattivi, anomalie funduscopiche come il pallore temporale del disco ottico), disfunzioni oculomotorie (anomalie della fissazione, dell'inseguimento e dei saccadici, strabismo, anomalie della motilità oculare estrinseca o la presenza di movimenti oculari anomali), alterazioni percettive (riduzione dell'acuità visiva e/o del campo visivo, alterazioni della sensibilità al contrasto) e disturbi visuo-cognitivi legati ad un malfunzionamento delle vie visuo-associative.

Condizioni quali la ROP, un'infezione o una lesione cerebrale aumentano il rischio di presentare un deficit visivo ma non lo implicano necessariamente, così come l'assenza di queste patologie non preclude la possibilità di sviluppare difficoltà visive/visuocognitive (221,223), in quanto favorite dalla nascita prematura stessa (224). In particolare, i bambini maggiormente a rischio di complicanze visive sono quelli con la minore età gestazionale e minor peso alla nascita (224).

Nel pretermine i problemi uditivi sono piuttosto comuni a qualsiasi età gestazionale, ma, come per altre problematiche tipiche del prematuro, diventano sempre più frequenti quanto più bassa è l'età gestazionale e il peso alla nascita (225). In particolare, il rischio è maggiore nei bambini nati molto prematuramente, ovvero prima delle 32 settimane di gestazione e con un peso alla nascita inferiore ai 1500 grammi (199,226–228). L'incidenza dei disturbi uditivi nei neonati molto prematuri è da 20 a 30 volte superiore rispetto alla media dell'intera popolazione neonatale (secondo diverse fonti, da 10 a 50 volte superiore) (226). Fino a quasi il 7% dei neonati nati a 24 settimane di età gestazionale richiede l'utilizzo di amplificatori acustici (227).

Studi dimostrano come il ricovero in terapia intensiva neonatale per più di 5 giorni rappresenti un fattore di rischio per la perdita dell'udito, indipendentemente da altre diagnosi mediche (229). Tra i fattori di rischio in TIN si annoverano anche l'uso prolungato di ossigeno, interventi chirurgici gastrointestinali, legatura del dotto arterioso pervio e basso indice socioeconomico (230). In generale i bambini pretermine presentano un rischio maggiore di problematiche uditive e necessitano di Follow-up, anche a fronte di un primo screening dell'udito normale (213).

1.4. Metabolomica

Il termine *omics* (scienze omiche) indica l'insieme delle discipline che si occupano di analizzare e quantificare gruppi complessi di molecole biologiche, con l'obiettivo di comprendere la struttura, le funzioni e le dinamiche degli organismi viventi. In questa famiglia di scienze rientrano genomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica, volte a studiare rispettivamente i geni, quindi il DNA, la trascrizione dell'mRNA, quindi il trascrittoma, l'abbondanza delle proteine ed infine i composti a basso peso molecolare prodotti dall'espressione di queste ultime: i metaboliti (231,232) (Figura 2). In termini generali, la metabolomica moderna può essere definita come l'identificazione e quantificazione sistematica e approfondita dei metaboliti a basso peso molecolare (<1500 Da) presenti in un campione biologico in un determinato momento (232).

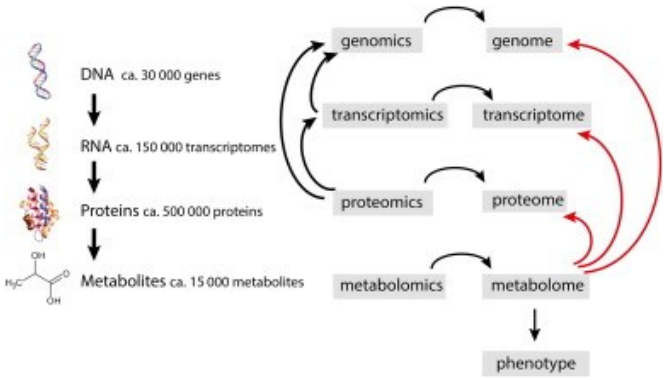

Figura 2: Cascata metabolomica da Bujak et al. (232).

Si potrebbe affermare che la genomica indica ciò di cui un organismo è potenzialmente capace, la trascrittomica rivela ciò che si sta preparando a fare, la proteomica mostra ciò che sta effettivamente facendo, ma solo la metabolomica può dire cosa ha realmente fatto, come risultato dell'interazione tra patrimonio genetico e fattori ambientali (come dieta, farmaci o agenti inquinanti) (233).

Le variazioni nella composizione del metaboloma riflettono perciò lo stato attuale dell'organismo. Inoltre, i cambiamenti osservati a livello metabolomico rappresentano perturbazioni dinamiche del genoma, del trascrittoma e del proteoma all'interno di un determinato sistema biologico. Per questo motivo, il metaboloma è considerato una rappresentazione chimica del fenotipo molecolare ed è ritenuto un potenziale collegamento tra genotipo e fenotipo. Nel caso di patologie che si sviluppano in modo asintomatico, le alterazioni metaboliche possono comparire molto prima dell'insorgenza di sintomi specifici (232).
A differenza del genoma o del proteoma, la composizione del metaboloma umano non è ancora completamente conosciuta. Vi sono database pubblicamente accessibili che raccolgono informazioni sui metaboliti presenti nei fluidi biologici umani finora conosciuti, come lo *Human Metabolome Database*-HMDB (232).

Negli studi di metabolomica sono emersi diversi approcci di analisi, tra cui il *metabolic targeting*, il *metabolic profiling*, il *metabolic fingerprinting* e il *metabolic footprinting*.
Il *metabolic targeting* si limita all'analisi di uno o pochi composti per valutare l'effetto di uno specifico stimolo sul metabolismo.
Il *metabolic profiling* può essere considerato un'estensione del *metabolic targeting* e si concentra sull'identificazione e quantificazione di gruppi predeterminati di metaboliti con proprietà chimico-fisiche simili (ad esempio carboidrati, aminoacidi, acidi organici, nucleosidi) o coinvolti nello stesso pathway biochimico (come glicolisi, gluconeogenesi, β-ossidazione o ciclo di Krebs). Entrambi gli approcci sono di tipo mirato (*targeted* appunto) e si basano su un'ipotesi preliminare: si presume che specifici profili metabolici possano essere alterati in risposta a una mutazione genetica, alla progressione di una malattia, a un trattamento farmacologico o a un intervento dietetico (232,234).
Il *metabolic fingerprinting* è un approccio non mirato (*untargeted*), non guidato da ipotesi preliminari, che mira a rilevare le modificazioni dell'intero metaboloma in un determinato stato cellulare, tissutale o sistemico. Lo scopo principale è rilevare e identificare il maggior numero possibile di metaboliti nei fluidi biologici. Questo metodo viene spesso impiegato in analisi comparative tra due gruppi di soggetti (ad esempio sani e malati), rivelandosi una strategia promettente nella ricerca di biomarcatori diagnostici e prognostici (232,235).

Infine, il *metabolic footprinting* viene prevalentemente utilizzato in ambito microbiologico e biotecnologico. A differenza dei precedenti, non riguarda i metaboliti intracellulari, ma si focalizza su quelli secreti dalle cellule o non assorbiti da un mezzo di coltura specifico.

L'analisi può essere effettuata su diverse tipologie di campioni biologici, tra cui fluidi corporei come sangue e urina, campioni di tessuto ottenuti tramite biopsia, oppure materiale fecale, a seconda della finalità diagnostica o di ricerca (236).

I due approcci più comunemente utilizzati per identificare i metaboliti sono la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (RMN), maggiormente utilizzata per analisi *untargeted*, e la spettrometria di massa (MS), più adatta ad indagini *targeted*.

Risulta necessario sottolineare come nessuna tecnica analitica sia in grado di rilevare tutti i metaboliti esistenti, poiché le loro concentrazioni possono variare in un intervallo estremamente ampio, che va dai millimolari ai femtomolari (233).

La spettroscopia RMN si basa sull'inserimento del campione in un campo magnetico ad una specifica frequenza di risonanza, che provoca l'eccitazione dei nuclei di idrogeno presenti nei metaboliti, ragion per cui risulta particolarmente adatta ad individuare composti contenenti idrogeno. Quando il campo viene disattivato, i nuclei ritornano al loro stato energetico iniziale, emettendo onde elettromagnetiche. Il segnale generato da questa emissione viene registrato e successivamente elaborato per ottenere uno spettro rappresentativo del campione.

All'interno dello spettro compaiono diversi picchi, ciascuno dei quali contiene informazioni preziose sulla natura chimica dei metaboliti presenti e sulla loro struttura molecolare. Tra i principali vantaggi di questa tecnica vi sono la rapidità, la facilità di esecuzione e il fatto che il campione rimane integro. Tuttavia, rispetto alla spettrometria di massa, la sensibilità risulta inferiore e l'interpretazione dei dati può essere compromessa dalla sovrapposizione dei segnali provenienti da metaboliti diversi, generando possibili errori di identificazione (237,238).

La spettrometria di massa (MS) è una tecnica analitica che misura le molecole cariche in base al loro rapporto massa/carica. Il principio alla base della spettrometria di massa consiste nel convertire molecole neutre in ioni, inducendo una carica positiva o negativa. Una volta ionizzate, queste molecole possono essere analizzate in base al loro rapporto massa/carica. È proprio questa misurazione che consente di identificare e quantificare i composti presenti in un campione. Il campione, che consiste in una miscela complessa di metaboliti, può essere

introdotto nello spettrometro di massa direttamente oppure dopo essere stato sottoposto a un processo di separazione (utilizzando la cromatografia liquida o la cromatografia a gas) (239). Tra i principali vantaggi di questa tecnica vi sono la notevole sensibilità analitica e la possibilità di identificare simultaneamente un ampio numero di metaboliti. Tuttavia, essa presenta anche alcune limitazioni, come la necessità di utilizzare grandi quantità di campione e l'alterazione permanente dei metaboliti provocata dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti impiegate nel processo (232).

L'applicazione della metabolomica in ambito pediatrico è particolarmente indicata grazie alla semplicità, alla sicurezza e al carattere non invasivo dell'approccio. Ad esempio, è possibile raccogliere i campioni utilizzando batuffoli di cotone sterili posizionati nei pannolini dei neonati (236,240). La metabolomica sta acquisendo sempre maggiore rilevanza in ambito neonatale grazie alla sua capacità unica di fornire un quadro funzionale e sistemico dello stato del neonato, ponendo così le basi per una futura medicina personalizzata nei contesti prenatale, neonatale e pediatrico (240). In particolare, sono emerse differenze significative nei profili metabolomici tra i neonati sani e quelli affetti da condizioni patologiche, come la prematurità, il ritardo di crescita intrauterino, i difetti congeniti del metabolismo, l'asfissia perinatale, la sepsi, l'enterocolite necrotizzante, la displasia broncopolmonare, le malattie renali o le disfunzioni cardiache (241).

1.4.1. Metabolomica ed EUGR

La disciplina della metabolomica ha dato risultati significativi anche nello studio dei pretermine con restrizione di crescita extrauterina (EUGR).
Ad esempio, Dudzik et al. (242) hanno evidenziato una significativa riduzione dei livelli plasmatici di aminoacidi, in particolare degli aminoacidi a catena ramificata (BCAA), e di vari fosfolipidi nei neonati affetti da EUGR, suggerendo che l'approccio metabolomico possa rappresentare un utile strumento per l'identificazione precoce dei soggetti a rischio di ritardo di crescita extrauterino.
Fan et al. (243) hanno riportato differenze nella composizione del microbiota intestinale tra neonati non affetti da EUGR e quelli con EUGR, osservando una maggiore abbondanza, nei primi, di specie batteriche coinvolte nelle vie metaboliche del triptofano e dell'indolo, suggerendo un possibile ruolo di queste vie nella regolazione della crescita postnatale. Inoltre, i risultati hanno evidenziato

la presenza significativamente più abbondante di quattro specie individuali di lisofosfatidilinositolo (LPI) nei campioni fecali del gruppo EUGR rispetto a quelli del gruppo non-EUGR. Nonostante l'impossibilità di definire con precisione il ruolo dei LPI fecali in un contesto fisiologico, si evidenzia una correlazione tra i LPI fecali e diverse specie microbiche. I LPI fecali potrebbero dunque rappresentare biomarcatori utili per l'identificazione dei neonati con EUGR.

Duan et al.(244), in un recente studio hanno dimostrato una chiara distinzione tra campioni di plasma e feci EUGR e non-EUGR, confermando un profilo metabolico differenziato. In particolare, i metaboliti differenziali individuati sia nelle feci che nel plasma includevano principalmente lipidi (come acidi biliari, acidi grassi e fosfato di creatina), amminoacidi (come lisina, arginina e glicina), nucleotidi, vitamine e carboidrati. Questi metaboliti sono principalmente coinvolti in vie metaboliche quali la biosintesi degli acidi grassi insaturi, il metabolismo degli sfingolipidi, il metabolismo del glutatione, il metabolismo del triptofano, il metabolismo delle purine e la biosintesi degli ormoni steroidei.
Inoltre, questo studio ha elaborato curve ROC diagnostiche per l'EUGR e ha identificato marcatori diagnostici efficaci nei campioni fecali e plasmatici, tra cui spiccano il 2-oleoilglicerolo e la sfinganina-1-fosfato.

Le evidenze emerse potrebbero rappresentare un contributo significativo per ottimizzare le strategie nutrizionali nei neonati pretermine affetti da EUGR, fornendo al contempo nuovi spunti interpretativi per approfondire la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di questa condizione.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Gli obiettivi del nostro studio sono stati:

- Valutare crescita e sviluppo del campione in studio e definire la prevalenza di ritardo di crescita, definito come peso inferiore al 10° percentile, alla dimissione, a 6 mesi, 1 anno e 2 anni;
- Identificare le caratteristiche cliniche, terapeutiche, biochimiche e nutrizionali nel corso del ricovero in TIN dei bambini con ritardo di crescita, valutandone poi gli esiti psicomotori e le riospedalizzazioni nel corso del Follow-up;
- Confrontare il profilo metabolomico alla nascita di bambini EUGR e non EUGR, analizzando la crescita nel tempo.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Caratteristiche del campione

Lo studio è stato condotto presso il reparto di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedale - Università di Padova (AOPD), coinvolgendo un gruppo di 207 bambini prematuri nati tra Gennaio 2020 e Dicembre 2022. Per essere inclusi nello studio, i neonati dovevano essere reclutati entro le prime 72 ore di vita, essere nati prima della 32ª settimana di gestazione e necessitare della somministrazione di nutrizione parenterale entro le prime 48 ore. I criteri di esclusione comprendevano la presenza di gravi malformazioni alla nascita, la diagnosi di patologie metaboliche, l'insufficienza renale severa dopo le 72 ore di vita, infezioni congenite e il decesso entro i primi sette giorni.

I bambini sono stati seguiti nel ricovero e nelle successive visite di follow-up fino ad almeno 2 anni di età corretta, intesi come anni trascorsi dal compimento delle 40 settimane gestazionali del bambino prematuro.

Per ogni neonato sono state raccolte informazioni anamnestiche relative al periodo pre- e peri-natale dei pazienti, poiché ritenute significative ai fini dello studio. Oltre ai dati anagrafici (sesso, data di nascita ed età gestazionale) sono stati registrati dati ostetrici riguardanti la modalità del parto (eutocico o cesareo), la presenza di gravidanza gemellare e l'eventuale diagnosi di ritardo di crescita intrauterino (IUGR).

Per ciascun neonato è stato registrato il numero totale di giorni di degenza, ovvero il periodo compreso tra la nascita e la dimissione. Nel corso del ricovero sono stati raccolti e analizzati diversi fattori potenzialmente influenti sulla crescita: il tipo di nutrizione ricevuta, l'eventuale comparsa di patologie correlate alla prematurità e le misure terapeutiche attuate a scopo preventivo o curativo. Sono inoltre stati eseguiti a intervalli regolari esami di laboratorio per monitorare nel tempo le variazioni dei parametri ematici nei neonati.

3.2.Valutazione auxologica

Nel corso dello studio sono stati misurati i parametri di carattere auxologico. In particolare, sono stati considerati peso corporeo (PC), lunghezza totale (LT) e circonferenza cranica (CC) alla nascita, ai 7, 14, 21 e 28 giorni di vita, al raggiungimento delle 36 settimane di età gestazionale e alla dimissione. Per il

follow-up le stesse valutazioni sono state eseguite a sei mesi, 1 anno, 2 anni. Tra i parametri auxologici monitorati sono stati registrati anche: il numero di giorni necessari al neonato per recuperare il peso alla nascita, il momento in cui è stato raggiunto un peso corporeo di 1800 grammi, il valore minimo di peso osservato durante la degenza e la massima perdita di peso percentuale rispetto al peso neonatale. Sulla base delle misurazioni settimanali del peso corporeo, unitamente a quella effettuata alla 36ª settimana di età gestazionale, è stato possibile calcolare la velocità media di crescita settimanale, sia nel corso del primo mese di vita, sia fino al compimento delle 36 settimane gestazionali.

Negli stessi intervalli temporali è stata misurata la lunghezza della tibia mediante un knemometro neonatale (Digital-Taschen-Masschieber, Messwelt, Hagen, Germany), registrando la media di tre letture per ciascuna misurazione, alla nascita, a 21 giorni di vita e alle 36 settimane di età gestazionale.

Per quanto riguarda i dati ponderali, ogni neonato è stato pesato quotidianamente, a partire dal primo giorno di vita fino alla dimissione, utilizzando la bilancia integrata nella termoculla *Incubator 8000 SC*® oppure una bilancia esterna *Tassinari Bilance*®, entrambe con una sensibilità di 1 grammo. Sono stati registrati i valori di peso rilevati al momento della nascita (giorno 0), e successivamente ai 7, 14, 21 e 28 giorni di vita, al raggiungimento delle 36 settimane di età gestazionale e alla dimissione. Sono stati inoltre annotati il peso minimo raggiunto, la perdita percentuale massima di peso rispetto al peso alla nascita, i giorni necessari per recuperare il peso neonatale e quelli impiegati per raggiungere un peso corporeo di 1800 g.

La velocità di crescita media settimanale, così come quella relativa al primo mese di vita, sono state calcolate secondo le seguenti formule:

$$velocità\ di\ crescita = \frac{P2-P1}{P1\times 0{,}001} \div 7 \quad g/Kg/die$$

Dove P1 e P2 rappresentano il peso corporeo del neonato rispettivamente ai tempi T1 e T2.

Il peso a 6 mesi, 1 anno e 2 anni di età corretta è stato valutato mediante l'utilizzo di bilancia elettronica. La lettura della misura è approssimata a 5 grammi o al grammo più vicino a seconda dei modelli (245).

La lunghezza totale durante il ricovero è stata rilevata grazie ad un metro di sensibilità di 1 mm alla nascita, a 21 giorni di vita, al compimento delle 36 settimane gestazionali.

Per quanto riguarda il follow-up fino ai 2 anni, lo strumento di misurazione più adeguato alla valutazione della lunghezza vertice-tallone nel bambino è l'infantometro di Harpenden. La misura è approssimata all'ultimo millimetro completato (245).

La circonferenza cranica è stata misurata durante il ricovero alla nascita, a 21 giorni di vita, al compimento delle 36 settimane gestazionali. La misurazione cefalica va effettuata rilevando la circonferenza massima occipito-frontale mediante nastro centimetrato di materiale inestensibile posto sulle ossa frontali al di sopra delle arcate sopraorbitarie, poi passato intorno al capo alla stessa altezza sui due lati e posteriormente, in corrispondenza del punto più sporgente dell'occipite. La lettura è approssimata all'ultimo millimetro completato (245).

È stato definito come ritardo di crescita un peso alla dimissione inferiore al 10° percentile, calcolato secondo le curve di Fenton (246) (Figura 3).

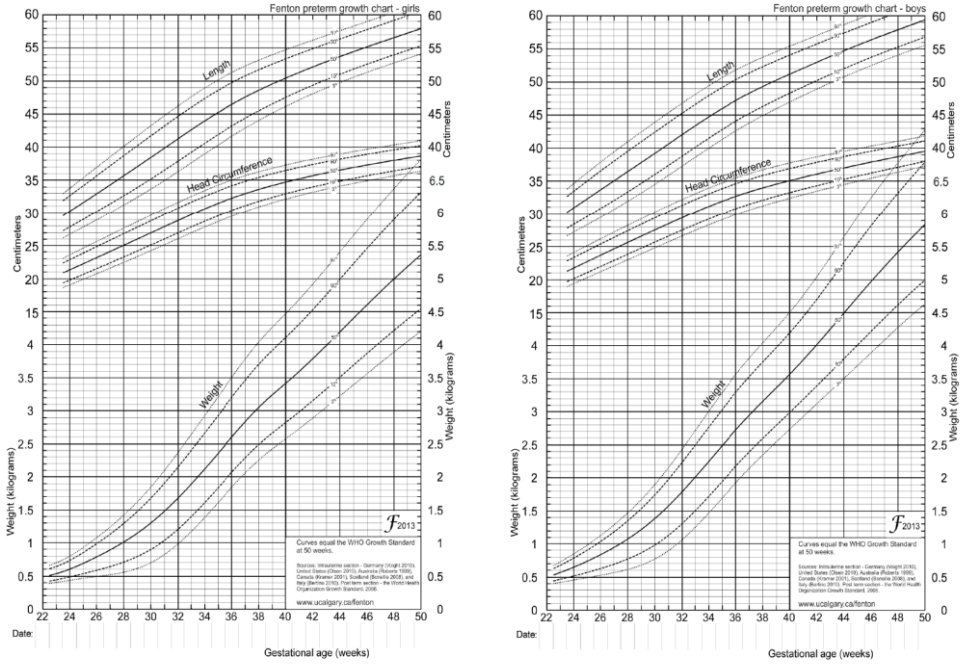

Figura 3: Curve di crescita per il neonato prematuro di sesso femminile (sinistra) e di sesso maschile (destra) (246).

A 6 mesi, 1 anno e 2 anni è stato definito un ritardo di crescita quando il peso si attestava sotto il 10° percentile, calcolato secondo le curve di crescita WHO (247)(Figura 4).

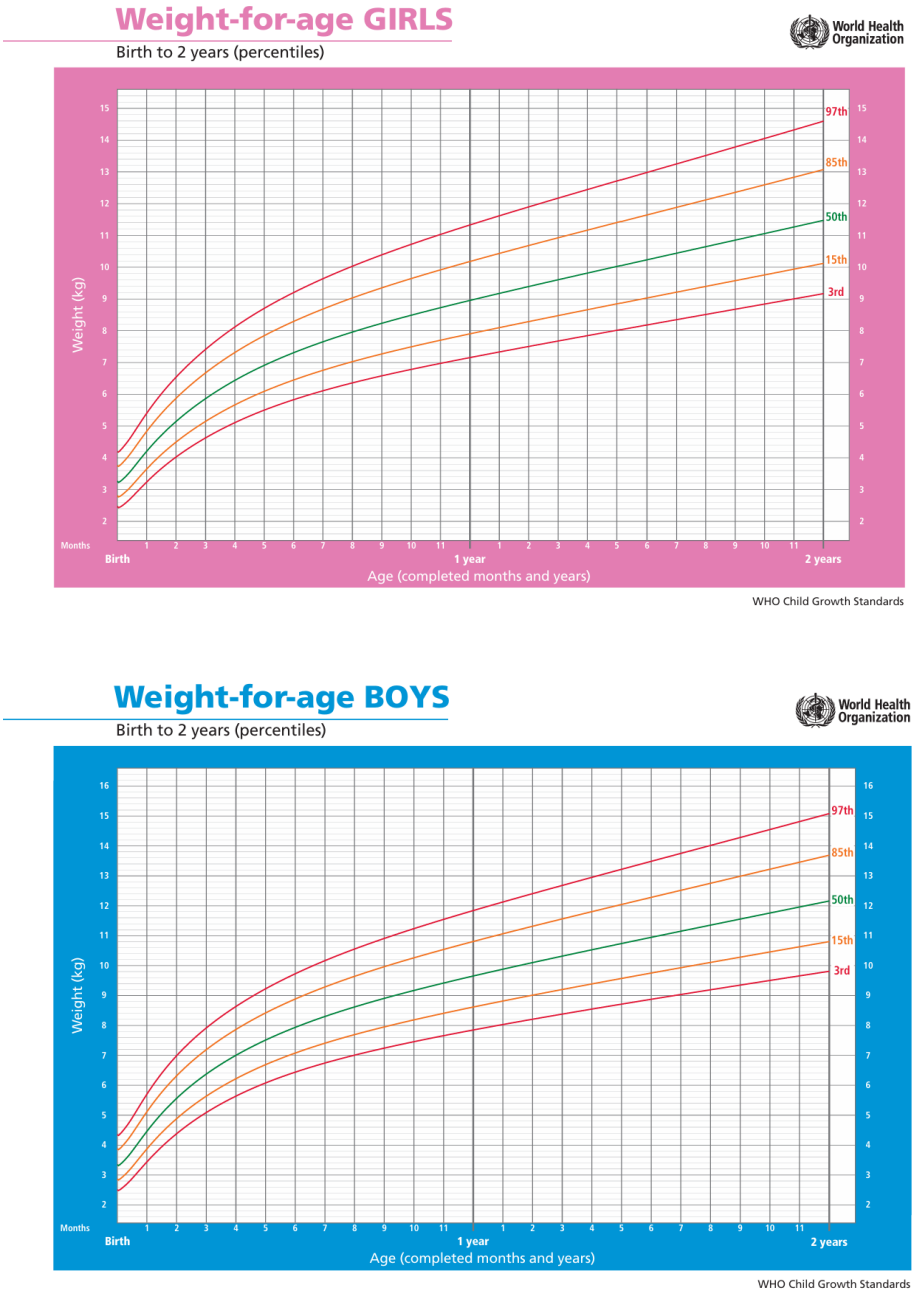

Figura 4: Curve di crescita per il bambino da 0 a 2 anni di sesso femminile (superiormente) e maschile (inferiormente) (247).

Anche i percentili di lunghezza e circonferenza cranica sono stati calcolati utilizzando le rispettive curve di crescita WHO (247).

3.3.Valutazione di patologie perinatali e riospedalizzazioni

Sono stati documentati alcuni elementi clinici relativi alle prime ore di vita del neonato, come il punteggio di Apgar a 5 minuti e il CRIB score. Il punteggio di Apgar (248)rappresenta il gold standard per la valutazione iniziale del benessere neonatale. l punteggio viene registrato a 1 minuto e a 5 minuti dopo

la nascita in tutti i neonati, valutando 5 parametri vitali del neonato: colorito, frequenza cardiaca, riflessi, tono muscolare e respirazione. Il punteggio CRIB (Clinical Risk Index for Babies) (249) è uno strumento utilizzato per stimare il rischio di mortalità neonatale. Questo indice si basa su diversi fattori clinici rilevati entro la prima ora di vita del neonato, tra cui il peso alla nascita, l'età gestazionale, il sesso, la temperatura corporea e l'eccesso di basi. A ciascun parametro viene assegnato un punteggio, che complessivamente consente di valutare la gravità delle condizioni cliniche del neonato. è stata segnalata la presenza di complicanze durante la degenza in terapia intensiva neonatale, quali: emorragia intraventricolare (IVH), sepsi, enterocolite necrotizzante (NEC), colestasi e retinopatia del prematuro. È stata inoltre considerata l'insorgenza di sindrome da distress respiratorio (RDS) e displasia broncopolmonare durante il ricovero. Tra le comorbidità considerate vi è anche la pervietà del dotto arterioso (PDA). Sono state infine considerate le misure farmacologiche e non impiegate per trattare le condizioni morbose dei bambini in osservazione: steroidi post-natali, ventilazione meccanica e CPAP per il supporto della funzionalità respiratoria del paziente, inotropi per la stabilizzazione del circolo, diuretici quali furosemide ed aldactazide, e sedo-analgesici come il Fentanest.

Per ciascun bambino sono state inoltre valutate le riospedalizzazioni totali nei primi due anni di vita. La riospedalizzazione è stata definita come una riammissione ospedaliera con degenza di durata di almeno una notte successiva alla dimissione dal reparto di terapia intensiva neonatale. Sono state registrate tutte le riospedalizzazioni, indipendentemente dalla causa e dall'ospedale di ricovero.

3.4. Valutazione nutrizionale

Al fine di valutare al meglio quali fattori durante il ricovero possano aver influito nello sviluppo del prematuro nei primi anni di vita, per ognuno dei bambini è stato considerata la nutrizione durante il ricovero.

Tra i criteri di inclusione allo studio configura l'alimentazione entro le prime 48 ore di vita con nutrizione parenterale, somministrata ai bambini tramite catetere venoso centrale percutaneo o ombelicale.

Durante lo studio, per ogni neonato sono stati registrati settimanalmente e nel primo mese di vita gli apporti di calcio e fosforo somministrati per via endovenosa. Sono

stati inoltre rilevati gli apporti complessivi di proteine su base settimanale e di energia nella prima settimana e nel corso del primo mese di vita.

I pazienti arruolati nel nostro studio sono stati alimentati entro le prime 48 ore di vita per via enterale con ridotti volumi di liquidi (*Minimal Enteral Feeding*, MEF), a basso contenuto calorico ma in grado di stimolare la maturità gastrointestinale ed endocrino-metabolica del bambino (250). Il passaggio successivo è stato incrementare il volume di nutrienti somministrati per via enterale secondo protocollo di reparto (+ 10-20 ml/kg/die) fino al raggiungimento dell'alimentazione enterale completa (*Full Enteral Feeding*, FEF), che corrisponde all'assunzione di 150 ml/kg/die di latte. Si è tenuto conto per ciascun bambino dei giorni trascorsi dalla nascita prima del raggiungimento della FEF. La prima scelta per l'inizio dell'alimentazione enterale è il latte umano, materno o donato.

3.5.Esami ematochimici

Alla nascita e successivamente a cadenza settimanale fino al 28° giorno di vita, sono stati effettuati prelievi ematici per la determinazione delle concentrazioni plasmatiche di proteine totali, fosfatasi alcalina ed elettroliti come calcio e fosfato inorganico, mediante tecnologia SMACTM (Technicon).

3.6.Monitoraggio tramite ultrasonografia ossea quantitativa

Lo stato di salute dell'apparato scheletrico dei bambini inclusi nello studio è stato monitorato a intervalli regolari mediante ultrasonografia ossea quantitativa (*Quantitative Ultrasound*, QUS), al fine di individuare eventuali modifiche nella struttura e nella morfologia ossea durante il periodo di degenza. Le misurazioni sono state eseguite entro le prime 72 ore di vita, a 21 giorni e a 36 settimane gestazionali. Per eseguire le misurazioni ossee, è stato utilizzato il dispositivo DBM Sonic® BONE PROFILER (IGEA, Italia) (vedi Figura Z). Lo strumento è composto da un calibro manualmente regolabile, dotato di due sonde coassiali posizionate alle estremità, che fungono rispettivamente da trasmettitore e ricevitore dell'onda ultrasonora. L'unità emittente genera impulsi a 1,25 MHz con una potenza di circa 1,8 mW/cm². Il sistema rileva con elevata precisione sia la distanza tra le due sonde (accuratezza di 0,01 mm) sia l'intervallo di tempo intercorrente tra l'invio e la ricezione del segnale ultrasonoro (precisione di 0,05 secondi). Questi dati permettono di calcolare due parametri fondamentali per l'analisi della qualità

ossea: la velocità di propagazione dell'onda ultrasonora (m/s) e il tempo di trasmissione attraverso l'osso (μs). La velocità riflette la rapidità con cui l'onda attraversa il tessuto osseo, mentre il tempo di trasmissione ossea si ottiene stimando la differenza tra la velocità nel tessuto osseo (più elevata) e quella nei tessuti molli (inferiore). Le misurazioni sono state condotte posizionando le sonde rispettivamente sul lato palmare e dorsale della mano, in corrispondenza del secondo osso metacarpale, dopo aver applicato un sottile strato di gel conduttivo. Questo ha consentito la rilevazione dei parametri denominati mcSOS (metacarpal speed of sound) e mcBTT (metacarpal bone transmission time). La scelta del secondo metacarpo come sito di rilevazione è stata motivata dal fatto che esso inizia il processo di ossificazione già a partire dalla nona settimana gestazionale, è facilmente accessibile, richiede una manipolazione minima del neonato e consente al bambino di muovere liberamente la mano durante la rilevazione, riducendo il rischio di traumi cutanei. Per ciascun paziente, in ogni sessione, sono state eseguite quattro misurazioni consecutive; la media aritmetica dei valori ottenuti è stata utilizzata per l'analisi finale. Al fine del nostro studio sono stati analizzati i valori di mc-BTT. Infine, sono stati calcolati Z-score di mcBTT corretti per peso ed età gestazionale.

3.7.Valutazione del neurosviluppo

Il campione è stato sottoposto ad esame obiettivo neurologico a ciascun controllo del programma di follow-up (6 mesi, 1 anno, 2 anni). Nell'ambito di quest'ultimo è stata indagata la presenza di ritardo nello sviluppo psicomotorio e la presenza di problematiche visive e uditive.

In termini di sviluppo psicomotorio, nel nostro studio è stato valutato se lo sviluppo psicomotorio fosse fisiologico o vi fosse una qualche forma di impairment. Per la valutazione è stata utilizzato il Gross Motor Function Classification Sytem (GMFCS), ideato per rappresentare in modo accurato il livello effettivo di funzione motoria grossolana nei bambini (251) e per definire i casi di paralisi cerebrale. La classificazione si basa sull'osservazione delle abilità motorie, in particolare nella postura seduta, nei passaggi posturali e negli spostamenti. La versione originale comprendeva quattro fasce d'età: meno di 2 anni, 2–4 anni, 4–6 anni e 6–12 anni. Nel 2007, il sistema è stato aggiornato con la versione GMFCS – Estesa e Rivista

(GMFCS-E&R), che ne ha ampliato l'applicabilità includendo anche bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età (252).

La funzione visiva esercita un ruolo determinante nello sviluppo psicomotorio del bambino; essa è inscindibilmente legata alla sua evoluzione percettiva, motoria, neuropsichica ed è strettamente influenzata dal contesto ambientale e dall'esperienza esterna (5,253). Per ciascun bambino è stata valutata la diagnosi di retinopatia del pretermine (ROP). Sono stati poi raccolti i dati delle visite oculistiche di controllo, tendenzialmente annuali, per verificare il corretto sviluppo visivo, lo sviluppo di difetti di vista e la prescrizione di occhiali.

I bambini pretermine presentano un rischio maggiore di problematiche uditive e necessitano di monitoraggio, anche a fronte di un primo screening dell'udito normale (213). Nel nostro studio sono state registrate le visite di follow-up audiologico eseguite nei primi due anni di vita. Si è considerata la presenza di deficit uditivi, l'eventuale necessità di amplificatori acustici o di impianto cocleare.

3.8.Metabolomica

In un sottogruppo di 49 pazienti è stata condotta una raccolta urine per l'analisi del profilo metabolomico, con un'età gestazionale compresa tra 23 e 32 settimane e/o con peso alla nascita <1500 g.
Il neonato è stato definito EUGR (Extrauterine Growth Restriction) se il peso rilevato a 36 settimane di età postmestruale o alla dimissione risultava ≤ 10° percentile.
All'età di 36 settimane di età gestazionale (o al momento del trasferimento o della dimissione, se avvenuti in precedenza), 26 neonati presentavano un ritardo di crescita extrauterino (EUGR). Attraverso una procedura di matching, sono stati selezionati 16 neonati con EUGR e 16 neonati senza EUGR, con caratteristiche cliniche comparabili, al fine di costituire un gruppo di controllo e consentire un confronto tra soggetti omogenei.
Entro le prime 48 ore di vita, sono stati raccolti almeno 2 ml di urina per ciascun neonato, utilizzando un metodo non invasivo: un tampone sterile in cotone è stato posizionato nel pannolino e controllato ogni 30 minuti. In caso di assenza di diuresi o contaminazione fecale, il tampone è stato sostituito ogni 3 ore. Una volta

imbevuto, il tampone è stato inserito in una siringa, compresso con il pistone e il liquido trasferito in un contenitore sterile prelavato con metanolo. I campioni sono stati conservati a -80°C fino all'analisi.

L'analisi *untargeted* è stata eseguita presso il laboratorio di Spettrometria di Massa e Metabolomica dell'Istituto di Ricerca Pediatrica del Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, secondo il protocollo descritto in Priante et al. (254).

I campioni sono stati scongelati lentamente a 4°C durante la notte, portati a temperatura ambiente, miscelati e centrifugati a 3600 g per 10 minuti a 10°C. Da ciascun campione, 60 µl di surnatante sono stati trasferiti in una piastra da 384 pozzetti, aggiungendo 240 µl di una soluzione acquosa con acido formico allo 0.1% (volume finale: 300 µl; diluizione 1:5). La preparazione è stata automatizzata mediante sistema robotico Multiprobe II Ex (Perkin Elmer).

Il profilo metabolomico è stato acquisito in modalità di ionizzazione positiva e negativa mediante sistema UPLC Acquity (Waters, UK) accoppiato a spettrometro di massa ad alta risoluzione Synapt G2 HDMS (Waters MS Technologies, UK). I dettagli sui metodi cromatografici e sulle condizioni di rilevamento sono riportati in Priante et al. (254).

Campioni di controllo qualità (QC) e soluzioni standard (Mix) sono stati utilizzati per monitorare la riproducibilità, l'accuratezza e per identificare la presenza di contaminanti. Il Mix conteneva nove composti con massa esatta e tempo di ritenzione noti.

L'elaborazione dei dati è stata effettuata con il software Progenesis QI (Waters Corporation, USA), generando due dataset: uno per modalità positiva (ESI+) e uno per la negativa (ESI-). Il software ha allineato automaticamente i runs utilizzando un campione QC centrale.

Le variabili con dati mancanti nei QC o con oltre il 10% di dati mancanti nei campioni sono state eliminate. Le variabili con coefficiente di variazione >20% nei QC sono state escluse. È stata applicata la normalizzazione secondo il quoziente probabilistico (PQN) per ridurre l'effetto della diluizione dei campioni. Le variabili annotate tramite database interno hanno ottenuto un livello di identificazione 1 (255) e sono state autoscalate per l'analisi statistica successiva.

3.9.Statistica

I dati relativi ai bambini inclusi nello studio sono stati archiviati in un database creato con Microsoft Excel per Microsoft 365 MSO (Versione 2505 Build 16.0.18827.20102) e successivamente analizzati utilizzando il software NCSS 9.0 (NCSS 9 Statistical Software, 2013; NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA).
Per la descrizione delle variabili quantitative nel campione generale sono state definite media, mediana, deviazione standard (DS), minimo e massimo.
Per la descrizione delle variabili quantitative nel confronto tra bambini con ritardo di crescita alle varie età e non è stata adottata la media ± deviazione standard (DS), mentre il confronto tra i gruppi in studio è stato effettuato tramite il test t di Student a due code per campioni indipendenti.
Per l'analisi delle variabili qualitative nel confronto tra bambini con ritardo di crescita alle varie età e non è stato impiegato il test del Chi-quadrato, supportato dalla costruzione di tabelle di contingenza per valutare l'associazione tra le variabili.
Le relazioni tra lo stato osseo, misurato mediante QUS, e i parametri relativi alla lunghezza negli anni sono state analizzati utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson, calcolato attraverso un modello lineare univariato.
Per identificare quali variabili influenzassero maggiormente lo sviluppo di ritardo di crescita è stata condotta una regressione logistica multivariata, identificando per ciascun parametro il valore di p di significatività di Wald e l'odds ratio con i suoi intervalli di confidenza al 95%.
Nelle analisi statistiche condotte, sono state considerate significative le variabili che mostravano un contributo al modello con un valore di p inferiore a 0,05.

Per quanto riguarda il campione sottoposto ad analisi metabolomiche, Le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati sono state analizzate applicando il t-test o il test di Mann-Whitney rispettivamente in presenza di dati distribuiti normalmente o non normalmente, mentre i dati qualitativi sono stati analizzati tramite il test esatto di Fisher. È stato considerato un livello di significatività pari a 0,05. La normalità è stata valutata utilizzando il test di Shapiro-Wilk, considerando i dati come normalmente distribuiti in caso di $p > 0,10$.
Per evitare bias dovuti a fattori confondenti nell'analisi dei dati, è stata implementata una procedura di matching per selezionare due gruppi di neonati,

EUGR (casi) e non-EUGR (controlli), tra quelli eleggibili (256). Nello specifico, è stata calcolata la matrice delle distanze tra i neonati EUGR e non-EUGR prendendo in considerazione tutti i dati clinici registrati, escludendo il peso e lo z-score del peso a 36 settimane di età gestazionale. Per ogni neonato EUGR, è stato selezionato il neonato non-EUGR con la minima distanza, e le coppie caso-controllo così ottenute sono state ordinate in base alla distanza crescente. Le coppie con le distanze maggiori sono state escluse iterativamente fino a ottenere due gruppi (EUGR e controlli) con valori di $p > 0,05$ per i dati clinici confrontati.

Sono state condotte analisi multivariate e univariate. In particolare, la Principal Component Analysis (PCA) è stata utilizzata per l'analisi esplorativa dei dati e per l'identificazione di outlier, mentre la PLS per la classificazione (PLS2C) (257) è stata impiegata per confrontare i due gruppi in studio. È stata eseguita una stability selection basata sull'influenza delle variabili nella proiezione, per identificare variabili rilevanti e irrilevanti (258). Nella stability selection, 200 sottoinsiemi sono stati estratti utilizzando il metodo di Binary Matrix Sampling con una probabilità del 70% sia per le osservazioni che per le variabili, e si è assunto un livello di significatività di 0,05 per la selezione delle caratteristiche rilevanti o meno. Il numero di componenti è stato determinato in base al primo massimo del coefficiente di correlazione di Matthews (MCC), calcolato tramite una cross-validation a 5-fold ripetuta 10 volte, a condizione che fosse superato il test di permutazione sulla classe (1.000 permutazioni casuali).

Nell'analisi univariata sono stati applicati la regressione logistica e il test di Mann-Whitney. Per evitare l'esclusione di metaboliti potenzialmente interessanti, sono stati considerati rilevanti quelli con p-value inferiore a 0,10 sia nel coefficiente di regressione del modello logistico sia nel test di Mann-Whitney.

L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando funzioni personalizzate in R, implementate sulla piattaforma R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing).

4. RISULTATI

4.1.Analisi descrittive

4.1.1. Popolazione generale

Sono stati arruolati 207 neonati. I bambini sono tutti stati seguiti durante il ricovero, fino alle 36 settimane gestazionali e la dimissione. Della popolazione arruolata, 3 bambini sono deceduti durante il ricovero. Del campione iniziale, sono stati raccolti i dati di follow-up di 151 (73% del campione iniziale) bambini a 6 mesi, 143 (69%) ad un anno e 123 (59%) a due anni.

Tabella I: Numerosità del campione nel corso del Follow-up.

Follow-up	N	% del campione iniziale
Dimissione	204	98,5%
6 mesi	151	73 %
1 anno	143	69 %
2 anni	123	59%

Nel campione prevale il sesso maschile, costituendo il 53% circa della popolazione generale (Tabella II).

Tabella II: Numero assoluto e percentuale di maschi e femmine nella popolazione generale.

Sesso	Numero	% del totale
F	97	46.9 %
M	110	53.1 %

Tabella III: Caratteristiche alla nascita della popolazione generale (variabili numeriche)

CARATTERISTICHE ALLA NASCITA					
Variabili numeriche	**Media**	**Mediana**	**SD**	**Minimo**	**Massimo**
Indice di APGAR (IA) a 5'	7,35	8,00	1,30	2	10
CRIB score	6,35	6	3,88	0	16
Età gestazionale (decimali)	28,01	28,00	2,37	23,0	34,0
Peso nascita (g)	1007,34	1000,00	302,22	440,0	1940,0
Lunghezza nascita (cm)	34,92	35,00	3,79	23,0	46,0
Circonferenza cranica nascita (cm)	25,47	25,50	2,90	20,0	38,7

Tabella IV: Caratteristiche alla nascita della popolazione generale (variabili nominali) (IUGR=IntraUterine Growth Restriction; SGA= Small for Gestational Age; TC= taglio cesareo).

CARATTERISTICHE ALLA NASCITA		
Variabili nominali	**N 1**	**N2**
Sesso (1=F; 2=M)	97 (46,9 %)	110 (53%)
Parto (1=eutocico; 2=TC)	19 (9,2%)	188 (90,8%)
Gemellarità (1=sì; 2=no)	60 (29%)	147 (71%)
SGA (1=sì; 2=no)	46 (22,2%)	161 (77,8%)
IUGR (1=sì; 2=no)	51 (24,6%)	156 (75,4%)

La Tabella V mostra i risultati relativi al peso dei bambini valutati alla dimissione, a 6 mesi, 1 anno e 2 anni.

In Tabella VI sono descritte le percentuali di ritardo di crescita (peso<10° percentile) alle varie età considerate e le percentuali relative di bambini IUGR e SGA alla nascita.

Tabella V: Variabile peso nella popolazione generale alle varie tappe del follow-up (variabili numeriche).

PESO					
	Media	**Mediana**	**SD**	**Minimo**	**Massimo**
Peso alla dimissione (g)	2636,84	2560,00	558,62	1310,00	3900,00
Percentile peso alla dimissione	14,47	7,00	16,49	0,00	70,00
Peso a 6 mesi (g)	6870,50	6815,00	1134,22	4000,00	9500,00
Percentile peso a 6 mesi	28,91	19,00	29,06	0,00	98,00
Peso ad 1 anno (g)	8757,27	8600,00	1308,78	5400,00	12300,00
Percentile peso ad 1 anno	33,31	25,00	29,55	0,00	98,00
Peso a 2 anni (g)	11258,90	11000,00	1655,56	8000,00	17000,00
Percentile peso a 2 anni	35,41	25,00	30,63	0,00	99,00

Tabella VI: Percentuali di ritardo di crescita (peso <10° percentile) alle varie tappe del Follow-up e percentuali relative di bambini che erano IUGR o SGA alla nascita (IUGR=IntraUterine Growth Restriction; SGA= Small for Gestational Age)

RITARDO DI CRESCITA (PESO<10° PERCENTILE)		
	SI	**NO**
Dimissione	55,4%	44,6%
IUGR alla nascita	41,1%	4,6%
SGA alla nascita	37,7%	3,4%
6 mesi	37,2%	62,8%
IUGR alla nascita	29,1%	20,4%
SGA alla nascita	31,4%	16,3%
1 anno	28%	72%
IUGR alla nascita	43,3%	21,4%
SGA alla nascita	33,3%	15,5%
2 anni	24,6%	75,4%
IUGR alla nascita	30%	22,8%
SGA alla nascita	36,7%	17,5%

La Tabella VII mostra i risultati relativi alla lunghezza totale dei bambini valutati alla dimissione, a 6 mesi, 1 anno e 2 anni.

La Tabella VIII mostra i risultati relativi alla circonferenza cranica dei bambini valutati alla dimissione, a 6 mesi, 1 anno e 2 anni.

Tabella VII: Variabile lunghezza totale nella popolazione generale alle varie tappe del Follow-up (variabili numeriche).

LUNGHEZZA					
	Media	**Mediana**	**SD**	**Minimo**	**Massimo**
Lunghezza alla dimissione (cm)	45,48	45,00	3,73	32,50	54,50
Percentile lunghezza alla dimissione	15,66	7,00	21,42	0,00	97,00
Lunghezza a 6 mesi (cm)	65,14	65,00	3,53	53,50	74,00
Percentile lunghezza a 6 mesi	35,38	25,00	31,99	0,00	99,00
Lunghezza ad 1 anno (cm)	74,03	74,00	3,94	62,00	88,00
Percentile lunghezza ad 1 anno (cm)	41,85	38,00	32,09	0,00	99,00
Lunghezza a 2 anni (cm)	86,43	86,50	4,58	76,00	105,00
Percentile a 2 anni	46,71	48,00	32,01	0,00	100,00

Tabella VIII: Variabile circonferenza cranica nella popolazione generale alle varie tappe del Follow-up (CC= circonferenza cranica).

CIRCONFERENZA CRANICA					
	Media	**Mediana**	**SD**	**Minimo**	**Massimo**
Circonferenza cranica alla dimissione (cm)	32,85	32,80	2,56	26,00	50,00
Percentile CC alla dimissione	19,75	10,00	19,98	0,00	97,00
Circonferenza cranica a 6 mesi	42,56	42,50	1,90	37,50	48,00
Percentile CC a 6 mesi	45,31	50,00	33,25	0,00	100,00
Circonferenza cranica ad 1 anno (cm)	45,40	45,40	2,01	40,50	50,80
Percentile CC ad 1 anno	47,42	50,00	31,81	0,00	100,00
Circonferenza cranica a 2 anni (cm)	47,99	48,00	2,00	43,20	55,00
Percentile CC a 2 anni	56,39	63,00	30,96	0,00	100,00

Alla valutazione del neurosviluppo, la popolazione ha mostrato una prevalenza di ritardo psicomotorio del 21% ad 1 anno di età corretta e del 20% a 2 anni (Tabella IX).

Tabella IX: Frequenze e percentuali relative di impairment psicomotorio ad 1 anno e 2 anni.

RITARDO PSICOMOTORIO (popolazione generale)	
Impairment ad 1 anno	30 (21%)
Impairment a 2 anni	24 (20%)

Tra i bambini sottoposti a follow-up oculistico a 6 mesi, il 97,1% presentava uno sviluppo fisiologico, lo 0,7% presentava un deficit minimo che non necessitava di correzione, mentre nessuno ha necessitato di occhiali. Lo 0,7% era presentava cecità ad un solo occhio, mentre all'1,4% è stata diagnosticata una cecità completa (Tabella X).

Tabella X: Parametri relativi al Follow-up oculistico a 6 mesi (variabili nominali).

FOLLOW-UP OCULISTICO A 6 MESI	% del totale
Normale	97,1 %
Cecità da un occhio	0,7 %
Cecità da entrambi gli occhi	1,4 %
Uso di occhiali	0%
Deficit minimo (senza necessità di occhiali)	0,7 %

Al follow-up ad 1 anno, i bambini che necessitavano di lenti correttive erano pari al 3,4%, mentre il 5,9% presentava un deficit minimo per il quale non è stato prescrivere somministrare lenti correttive (Tabella XI).

Tabella XI: Parametri relativi al Follow-up oculistico ad 1 anno (variabili nominali).

FOLLOW-UP OCULISTICO AD 1 ANNO	% del totale
Normale	88,2 %
Cecità da un occhio	0,8 %
Cecità da entrambi gli occhi	1,7 %
Uso di occhiali	3,4 %
Deficit minimo (senza necessità di occhiali)	5,9 %

A 2 anni, al 9,2% dei bambini sottoposti a visite di controllo erano stati prescritti occhiali, mentre il 5,3% presentava un deficit minimo (Tabella XII).

Tabella XII: Parametri relativi al Follow-up oculistico a 2 anni (variabili nominali).

FOLLOW-UP OCULISTICO A 2 ANNI	% del totale
Normale	81,6 %
Cecità da un occhio	1,3 %
Cecità da entrambi gli occhi	2,6 %
Uso di occhiali	9,2 %
Deficit minimo (senza necessità di occhiali)	5,3 %

Ai controlli audiologici a 6 mesi di età corretta, il 2,3% dei bambini presentava un deficit uditivo, e lo 0,8% necessitava di protesi acustiche. Nessun bambino ha necessitato di impianto cocleare (Tabella XIII).

Tabella XIII: Parametri relativi al Follow-up audiologico a 6 mesi (variabili nominali).

FOLLOW-UP AUDIOLOGICO A 6 MESI	% del totale
Normale	96,9 %
Deficit	2,3 %
Impianto cocleare	0%
Protesi acustiche	0,8 %

Ad 1 anno di età corretta, la percentuale relativa di bambini con deficit uditivo era maggiore rispetto ai 6 mesi, pari al 7,1% (Tabella XIV).

Tabella XIV: Parametri relativi al Follow-up audiologico ad 1 anno (variabili nominali).

FOLLOW-UP AUDIOLOGICO AD 1 ANNO	% del totale
Normale	92,0 %
Deficit	7,1 %
Impianto cocleare	0%
Protesi acustiche	0,9 %

Ai controlli effettuati a 2 anni di età corretta, il 6,4% del totale presentava un deficit uditivo (Tabella XV).

Tabella XV: Parametri relativi al Follow-up audiologico a 2 anni (variabili nominali).

FOLLOW-UP AUDIOLOGICO A 2 ANNI	% del totale
Normale	93,6 %
Deficit	6,4 %
Impianto cocleare	0%
Protesi acustiche	0%

4.1.2. Ritardo di crescita alla dimissione

Si sono confrontati due sottogruppi del campione in studio: bambini che non sono andati incontro ad una restrizione della crescita extrauterina e bambini EUGR. Confrontando i parametri alla nascita si è osservata una percentuale maggiore di bambini *small for gestational age* (SGA) e con restrizione di crescita intrauterina (IUGR) (Tabella XVI).

Tabella XVI: Parametri relativi alla nascita nei gruppi non EUGR ed EUGR definiti alla dimissione (TC: taglio cesareo; SGA: IUGR:IntraUterine Growth Restriction Small for Gestational Age,)

PARAMETRI ALLA NASCITA	NON EUGR (dimissione)		EUGR (dimissione)		
Variabili nominali	**N1**	**N2**	**N1**	**N2**	**p-value**
Sesso (1=F; 2=M)	42,5%	57,5%	50%	50%	0,2986
Parto (1=eutocico; 2=TC)	9,2%	90,8%	8,3%	91,7%	0,8320
Gemellarità (1=sì, 2=no)	28,7%	71,3%	31,5%	68,5%	0,6782
SGA (1=sì; 2=no)	**3,4%**	**96,6%**	**37,7%**	**62,3%**	**0,0000**
IUGR (1=sì, 2=no)	**4,6%**	**95,4%**	**41,1%**	**58,9%**	**0,0000**

In merito alla crescita (Tabella XVII), i bambini EUGR alla dimissione presentano un peso significativamente più basso alla nascita, in linea con il riscontro di una maggiore frequenza di SGA e IUGR nel gruppo. La tendenza si mantiene anche a 21 giorni e al compimento delle 36 settimane gestazionali, mostrando una differenza assoluta che aumenta col tempo (1198g vs 1042g a 21 giorni, p-value=0,0012; 2117g vs 1704g a 36S settimane gestazionali, p-value=0,0000), indicando una traiettoria di crescita divergente. Inoltre, i bambini EUGR alla dimissione raggiungono il peso di 1800 g più tardivamente e il peso minimo raggiunto nel corso del ricovero è notevolmente inferiore.

I non EUGR hanno mostrato una maggior perdita di peso percentuale e una media della velocità di crescita durante la prima settimana significativamente inferiore. I valori di lunghezza e circonferenza cranica nel gruppo EUGR sono risultati significativamente inferiori.

Tabella XVII: Età gestazionale, parametri antropometrici e velocità di crescita durante il ricovero nei gruppi non EUGR ed EUGR definiti alla dimissione (SG: settimane gestazionali; wk: settimana)

CRESCITA	**NON EUGR (dimissione)**		**EUGR (dimissione)**		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**P-value**
Età gestazionale (in decimali)	28,86	1,88	28,73	2,46	0,8807
Peso alla nascita	**1119,70**	**307,17**	**915,08**	**261,86**	**0,0000**
Giorni di ricovero	**62,82**	**32,46**	**73,60**	**38,51**	**0,0439**
Giorno recupero peso nascita	14,02	5,27	12,64	6,00	0,0971
Giorno a 1800 g	**45,16**	**19,16**	**62,93**	**24,23**	**0,0000**
Minimo peso raggiunto (g)	**945,51**	**287,71**	**791,28**	**217,53**	**0,0001**
Massima perdita di peso (%)	**13,38**	**7,42**	**11,02**	**6,77**	**0,0264**
Media vel. crescita 1^wk (g/Kg/die)	**-7,00**	**11,34**	**-3,28**	**12,22**	**0,0406**
Media vel. crescita 2^wk (g/Kg/die)	13,58	7,78	13,91	9,54	0,8076
Media vel. crescita 3^wk (g/Kg/die)	17,68	7,46	16,30	8,24	0,2578
Media vel. crescita 1° mese (g/Kg/die)	9,25	8,03	10,43	6,05	0,2756
Peso a 21 giorni (g)	**1198,22**	**330,61**	**1042,12**	**297,00**	**0,0012**
Peso a 36 SG (g)	**2117,83**	**299,73**	**1704,57**	**293,10**	**0,0000**
Lunghezza totale a 21 giorni (cm)	**37,43**	**3,12**	**35,57**	**3,34**	**0,0008**
Lunghezza totale a 36 SG (cm)	**42,24**	**2,84**	**40,21**	**3,46**	**0,0017**
Circonferenza cranica a 21 giorni (cm)	**26,86**	**2,28**	**25,91**	**2,65**	**0,0330**
Circonferenza cranica a 36 SG (cm)	**30,71**	**1,87**	**29,45**	**1,99**	**0,0020**

In merito alla morbilità e alle misure intraprese (Tabelle XVIII, XIX), non vi è una differenza statisticamente significativa nell'indice di APGAR misurato a 5 minuti, mentre il CRIB score è statisticamente più elevato nei pazienti EUGR. I bambini con ritardo di crescita hanno necessitato per più giorni della ventilazione meccanica in generale, nonché della ventilazione meccanica associata a c-PAP. In aggiunta un maggior numero di questi ha necessitato della somministrazione di steroidi post-natali (31,8% degli EUGR contro il 13,8% dei non EUGR, p-value= 0,0034**),** di furosemide (43 % degli EUGR contro il 21,3 % dei non EUGR, p-value=0,0021) e di fentanest (44,4% degli EUGR contro il 22,5% dei non EUGR, p-value=0,0022). L'utilizzo di fentanest si è inoltre dimostrato significativamente più duraturo in questo gruppo.

Osservando le complicanze perinatali, i bambini EUGR hanno presentato una maggior prevalenza di retinopatia del pretermine (ROP).

Non vi è stata una differenza significativa nel numero di riospedalizzazioni totali a 2 anni nei due gruppi (Tabella XVIII).

Tabella XVIII: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero e riospedalizzazioni totali a 2 anni nei gruppi non EUGR ed EUGR definiti alla dimissione (variabili numeriche) (VMI= ventilazione meccanica assistita).

	NON EUGR (dimissione)		**EUGR (dimissione)**		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Indice di Apgar (IA) a 5'	7,31	1,30	7,34	1,36	0,8947
CRIB	**5,28**	**3,75**	**7,07**	**3,76**	**0,0019**
VMI (giorni)	**8,23**	**13,26**	**17,99**	**25,11**	**0,0016**
VMI + c-PAP (giorni)	**28,78**	**27,51**	**39,83**	**33,34**	**0,0200**
Aldactazide (giorni)	8,45	19,22	15,12	28,83	0,0811
Fentanest (giorni)	**1,34**	**3,42**	**5,29**	**8,53**	**0,0001**
Furosemide (giorni)	4,23	15,35	7,37	16,00	0,1878
Riospedalizzazioni a 2 anni	0,48	0,70	0,56	0,69	0,3798

Tabella XIX: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero nei gruppi non EUGR ed EUGR definiti alla dimissione (variabili nominali) (RDS: sindrome da distress respiratorio; BPD: displasia broncopolmonare; ROP: retinopatia della prematurità; IVH: emorragia intraventricolare; NEC: enterocolite necrotizzante; PDA: dotto arterioso pervio; gg: giorni; SG: settimane gestazionali).

OUTCOMES PATOLOGICI	**NON EUGR (dimissione)**	**EUGR (dimissione)**	
Variabili nominali			**p-value**
RDS	89%	92%	0,4404
BPD 36 SG	11,7%	22,2%	0,1906
ROP	**34,5%**	**49,5%**	**0,0351**
IVH	11,5%	20,4%	0,0962
NEC	4,6%	12,0%	0,0672
PDA	52,9%	55,6%	0,7086
Sepsi	28,7%	29,6%	0,0751
Colestasi	21,8%	29,6%	0,2185

In ambito nutrizionale (Tabella XX), l'apporto energetico nel gruppo EUGR è stato significativamente inferiore sia valutando la prima settimana che valutando il primo mese di vita. Inoltre, la media delle proteine totali ricevute nella prima settimana dal gruppo EUGR è significativamente inferiore. Il gruppo degli EUGR è stato sottoposto a più giorni di digiuno, ha necessitato per più giorni di nutrizione parenterale ed ha impiegato più giorni a raggiungere la nutrizione enterale esclusiva. In aggiunta, i soggetti del gruppo con restrizione di crescita extrauterina hanno ricevuto più calcio endovenoso durante la seconda settimana e più fosforo endovenoso nell'arco del primo mese.

Tabella XX: Apporti nutrizionali e tipo di alimentazione durante il ricovero nei gruppi non EUGR ed EUGR definiti alla dimissione (wk: settimana; NPT: nutrizione parenterale).

NUTRIZIONE	NON EUGR (dimissione)		EUGR (dimissione)		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Media proteine 1°mese (g/Kg/die)	2,79	0,48	2,81	0,41	0,7387
Media proteine totali 1^wk (g/Kg/die)	**3,09**	**0,54**	**2,88**	**0,54**	**0,0148**
Media proteine totali 2^wk (g/Kg/die)	3,45	0,73	3,49	0,53	0,6708
Media proteine totali 3^wk (g/Kg/die)	3,46	0,55	3,32	0,76	0,1746
Media energia totale 1^wk (Kcal/Kg/die)	**81,84**	**18,86**	**73,04**	**16,93**	**0,0014**
Media energia totale 1°mese (Kcal/Kg/die)	**108,96**	**19,77**	**100,41**	**16,12**	**0,0018**
Giorni di digiuno	**3,12**	**4,19**	**6,29**	**7,11**	**0,0006**
Giorni di NPT	**17,56**	**12,02**	**23,69**	**13,84**	**0,0015**
Giorni a 150 ml/Kg/die NE	**19,88**	**12,68**	**28,48**	**15,81**	**0,0001**
Giorni full enteral feed	**20,21**	**12,44**	**29,09**	**15,64**	**0,0000**
Giorni di latte materno esclusivo	22,72	20,59	27,49	19,99	0,1242
Giorni di latte materno + formula	11,88	17,35	16,52	25,62	0,1732
Calcio ev 1° mese (mmoL/Kg/die)	0,89	0,29	0,88	0,29	0,7616
Fosforo ev 1° mese (mmoL/Kg/die)	**1,18**	**0,29**	**1,31**	**0,31**	**0,0110**

La Tabella XXI riporta le indagini di laboratorio, mostrando valori di calcio sierico alla nascita significativamente maggiore negli EUGR, e di fosforo alla nascita significativamente inferiore nei non EUGR.

Tabella XXI: Parametri biochimici durante il ricovero nei gruppi non EUGR e EUGR definiti alla dimissione.

LABORATORIO	NON EUGR (dimissione)		EUGR (dimissione)		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Protidemia a 21-28 giorni (g/L)	48,08	8,22	46,78	7,27	0,3395
Calcio basale (mmoL/L)	**2,00**	**0,26**	**2,13**	**0,25**	**0,0010**
Fosforo basale (mmoL/L)	**1,94**	**0,41**	**1,68**	**0,40**	**0,0000**
Calcio a 7 giorni (mmoL/L)	2,39	0,17	2,43	0,17	0,5203
Fosforo a 7 giorni (mmoL/L)	1,71	0,42	1,51	0,38	0,1900
Calcio a 21 giorni (mmoL/L)	2,46	0,20	2,46	0,12	0,8130
Fosforo a 21 giorni (mmoL/L)	1,86	0,34	1,79	0,33	0,2335
ALP basale (U/L)	**228,08**	**79,04**	**200,95**	**70,52**	**0,0201**
ALP a 21 giorni (U/L)	403,90	167,62	403,10	180,53	0,9780

Nell'ambito dei parametri ossei (Tabella XXII), i bambini EUGR hanno presentato una lunghezza tibiale basale inferiore. All'ultrasonografia ossea sono stati rilevati valori di mc-BTT basale a 3 settimane e a 36 settimane gestazionali significativamente inferiori nel gruppo con restrizione di crescita. Lo Z-score di mc-BTT corretto per la lunghezza basale si discosta maggiormente dallo zero nei bambini non EUGR, mentre lo Z-score di mc-BTT corretto per l'età alla terza settimana e a 36 settimane gestazionali è maggiormente negativo nei bambini EUGR.

La *metabolic bone disease of prematurity*, definita da uno Z score di mc-BTT corretto per la lunghezza del bambino <-2, non presenta differenze significative di prevalenza nei due gruppi.

Tabella XXII: Parametri ultrasonografici durante il ricovero nei gruppi non EUGR ed EUGR definiti alla dimissione (mc-BTT: metacarpal Bone Transmission Time; Z_mc-BTT_LENGHT: Z score di mcBTT corretto per lunghezza; Z mc-BTT_TIME: Z score di mcBTT corretto per età gestazionale; wk: settimana; SG: età gestazionale).

CRESCITA OSSEA	**NON EUGR (dimissione)**		**EUGR (dimissione)**		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Tibia basale (mm)	**87,45**	**10,22**	**81,77**	**12,04**	**0,0016**
Tibia a 21 giorni (mm)	92,77	9,45	90,03	10,39	0,0972
Tibia a 36 SG (mm)	105,29	7,06	102,12	10,04	0,0804
mc-BTT basale (µs)	**0,50**	**0,10**	**0,46**	**0,10**	**0,0138**
Z mc-BTT LENGHT basale	**-0,32**	**1,31**	**0,12**	**1,39**	**0,0453**
Z mc-BTT TIME Basale	-4,74	1,65	-4,99	1,29	0,2843
mc-BTT 3^wk	**0,47**	**0,10**	**0,42**	**0,11**	**0,0056**
Z mc-BTT LENGHT 3^wk	-1,01	1,10	-0,69	1,35	0,1302
Z mc-BTT TIME 3^wk	**-4,69**	**1,09**	**-5,22**	**1,23**	**0,0075**
mc-BTT 36 SG	**0,54**	**0,07**	**0,49**	**0,09**	**0,0055**
Z mc-BTT LENGHT 36 SG	-1,64	0,91	-1,45	0,97	0,3223
Z mc-BTT TIME 36 SG	**-3,78**	**0,81**	**-4,33**	**0,95**	**0,0028**

Riguardo le indagini sullo sviluppo psicomotorio dei due insiemi (Tabella XXIII), non vi sono state differenze significative nella presenza di disturbi dello sviluppo psicomotorio nei due gruppi.

Tabella XXIII: Frequenza assoluta e relativa di impairment psicomotorio ad 1 anno e 2 anni nei gruppi non EUGR ed EUGR definiti alla dimissione.

RITARDO PSICOMOTORIO	NON EUGR (dimissione)	EUGR (dimissione)	
Variabili nominali			**p-value**
Impairment ad 1 anno	10 (16,9%)	20 (24,4%)	0,2869
Impairment a 2 anni	7 (14,9%)	17 (22,4%)	0,2318

4.1.3. Ritardo di crescita a 6 mesi

Si sono poi confrontati altri due sottogruppi: quello con crescita fisiologica a 6 mesi di età corretta e quello dei bambini aventi valori del peso inferiori al 10° percentile. Analizzando i parametri alla nascita (Tabella XXIV), il gruppo con peso minore del 10° percentile a 6 mesi risulta presentare una maggior numerosità relativa di bambini SGA alla nascita. A 6 mesi non si conferma la maggior prevalenza di IUGR vista nella comparazione dei gruppi alla dimissione.

Tabella XXIV: Parametri relativi alla nascita nei due gruppi definiti a 6 mesi di età corretta (TC: taglio cesareo; SGA: Small for Gestational Age, IUGR:IntraUterine Growth Restriction)

PARAMETRI ALLA NASCITA	Peso > 10° perc. (6 mesi)		Peso <10° perc. (6 mesi)		
Variabili nominali	**N1**	**N2**	**N1**	**N2**	**p-value**
Sesso (1=F; 2=M)	49,5%	50,5%	47,3%	52,7%	0,7968
Parto (1=eutocico; 2=TC)	6,5%	93,5%	10,9%	89,1%	0,3370
Gemellarità (1=sì; 2 no)	35,5%	64,5%	27,3%	71,7%	0,3025
SGA (1=sì; 2=no)	**16,3%**	**83,7%**	**31,4%**	**68,6%**	**0,0173**
IUGR (1=sì; 2=no)	20,4%	79,6%	29,1%	70,9%	0,2308

È possibile verificare come i bambini con peso sotto il 10° percentile a 6 mesi presentassero un'età gestazionale significativamente inferiore (Tabella XXV). Osservando i parametri relativi alla crescita, è possibile constatare come il gruppo con ritardo di crescita a 6 mesi abbia presentato un peso significativamente più basso alla nascita, a 21 giorni ed a 36 settimane gestazionali. Questi bambini sono stati ricoverati un maggior numero di giorni ed hanno impiegato più tempo a raggiungere i 1800 g di peso. Hanno inoltre presentato un peso minimo durante la degenza significativamente minore. Questi bambini hanno infine mostrato una lunghezza totale ed una circonferenza cranica inferiori a 21 giorni di vita.

Tabella XXV: Età gestazionale, parametri antropometrici e velocità di crescita durante il ricovero nei due gruppi definiti a 6 mesi di età corretta (wk: settimana; SG: settimane gestazionali; CC= circonferenza cranica)

CRESCITA	Peso > 10° perc. (6 mesi)		Peso <10° perc. (6 mesi)		
Variabili quantitative	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Età gestazionale (in decimali)	**28,45**	**2,13**	**27,12**	**2,42**	**0,0060**
Peso alla nascita (g)	**1095,15**	**271,88**	**832,98**	**240,70**	**0,0000**
Giorni di ricovero	**62,89**	**29,82**	**91,63**	**33,07**	**0,0000**
Giorno recupero peso nascita	13,47	4,92	12,71	6,25	0,4442
Giorno a 1800 g	**44,76**	**19,29**	**68,07**	**21,46**	**0,0000**
Minimo peso raggiunto (g)	**934,63**	**243,66**	**710,35**	**188,57**	**0,0000**
Massima perdita di peso (%)	12,13	6,89	12,56	8,32	0,7588
Media vel. crescita 1° wk (g/Kg/die)	-6,75	9,73	-4,07	14,28	0,2391
Media vel. crescita 2° wk (g/Kg/die)	14,82	8,68	12,95	8,98	0,2421
Media vel. crescita 3° wk (g/Kg/die)	17,48	8,02	15,94	7,56	0,2674
Media vel. crescita 1° mese (g/Kg/die)	10,31	5,37	10,29	4,98	0,9841
Peso a 21 giorni (g)	**1215,74**	**303,99**	**938,28**	**265,49**	**0,0000**
Peso a 36 SG (g)	**2010,63**	**329,35**	**1745,34**	**359,32**	**0,0001**
Lunghezza totale a 21 giorni (cm)	**37,28**	**3,09**	**34,86**	**3,40**	**0,0002**
Lunghezza totale a 36 SG (cm)	41,69	2,64	40,54	3,74	0,1133
CC a 21 giorni (cm)	**26,85**	**2,21**	**25,16**	**2,72**	**0,0021**
CC a 36 SG (cm)	30,48	1,64	29,63	2,29	0,0788

Anche in questi due sottogruppi sono state analizzate le variabili riguardanti gli outcomes patologici e gli interventi attuati (Tabelle XXVI e XXVII). Non si sono dimostrate differenze in termini di indice di APGAR a 5 minuti, ma si sono riscontrate nuovamente differenze in termini di CRIB. I bambini con ridotta crescita a 6 mesi hanno necessitato per più giorni di ventilazione meccanica, tendenza valida anche per la ventilazione meccanica associata a C-PAP. In questo gruppo vi è stato un maggior bisogno di somministrare steroidi (46,3% vs 8,6%, p-value= 0,0000), furosemide (50% vs 26,2%, p-value= 0,0048) e aldactazide (52,8% vs 21,4%, p-value= 0,0002). Inoltre, aldactazide e fentanest sono stati somministrati per tempi più prolungati.

In merito alle possibili patologie perinatali, nel gruppo EUGR a 6 mesi è stata riscontrata una maggior prevalenza di displasia broncopolmonare a 36 settimane gestazionali. In questo gruppo si è inoltre verificata una maggior presenza di ROP, sepsi e colestasi.

Non vi son state differenze significative in merito al numero di ospedalizzazioni totali a 2 anni (Tabella XXVI).

Tabella XXVI: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero e riospedalizzazioni totali a 2 anni nei due gruppi definiti a 6 mesi di età corretta (variabili numeriche) (VMI= ventilazione meccanica assistita).

	Peso > 10° perc. (6 mesi)		**Peso <10° perc. (6 mesi)**		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Indice di Apgar (IA) a 5'	7,51	1,40	7,15	1,26	0,1290
CRIB	**5,90**	**3,62**	**7,94**	**3,61**	**0,0019**
VMI (giorni)	**7,68**	**17,50**	**20,67**	**21,73**	**0,0003**
VMI + c-PAP (giorni)	**25,68**	**23,44**	**49,65**	**32,44**	**0,0000**
Aldactazide (giorni)	**6,30**	**16,05**	**26,27**	**35,91**	**0,0004**
Fentanest (giorni)	**1,65**	**4,59**	**6,75**	**9,82**	**0,0009**
Furosemide (giorni)	3,88	14,13	9,31	17,45	0,0625
Riospedalizzazioni a 2 anni	0,57	0,72	0,64	0,78	0,5734

Tabella XXVII: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero nei due gruppi definiti a 6 mesi di età corretta (variabili nominali) (RDS: sindrome da distress respiratorio; BPD: displasia broncopolmonare; ROP: retinopatia della prematurità; IVH: emorragia intraventricolare; NEC: enterocolite necrotizzante; PDA: dotto arterioso pervio; gg: giorni; SG: settimane gestazionali).

OUTCOMES PATOLOGICI	**Peso > 10° perc. (6 mesi)**	**Peso <10° perc. (6 mesi)**	
Variabili nominali			**p-value**
RDS	87,4%	92,3%	0,3626
BPD 36 SG	**5,8%**	**42,9%**	**0,0000**
ROP	**31,2%**	**69%**	**0,0000**
IVH	12,9%	21,8%	0,1551
NEC	7,5%	16,7%	0,0943
PDA	50,5%	63,6%	0,1213
Sepsi	**25,8%**	**43,6%**	**0,0067**
Colestasi	**14,0%**	**40%**	**0,0003**

Valutando la nutrizione (Tabella XXVIII) nei due gruppi è possibile verificare che i bambini con peso inferiore al 10° percentile hanno ricevuto una minor quantità di proteine totali durante la prima settimana ed un minor introito energetico nella prima settimana e ad un mese di vita. Questi bambini sono stati a digiuno per un maggior numero di giorni e sono stati nutriti per più tempo per via parenterale. In aggiunta hanno raggiunto la nutrizione enterale esclusiva più tardivamente.

In merito agli apporti di minerali, hanno ricevuto un maggior introito di fosforo nell'arco del primo mese.

Tabella XXVIII: Apporti nutrizionali e tipo di alimentazione durante il ricovero nei due gruppi definiti a 6 mesi di età corretta (wk: settimana; NPT: nutrizione parenterale).

NUTRIZIONE	Peso > 10° perc. (6 mesi)		Peso <10° perc. (6 mesi)		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**P-value**
Media proteine 1°mese (g/Kg/die)	2,80	0,42	2,85	0,44	0,5214
Media proteine totali 1^wk (g/Kg/die)	**3,04**	**0,53**	**2,84**	**0,58**	**0,0444**
Media proteine totali 2^wk (g/Kg/die)	3,54	0,69	3,44	0,58	0,3863
Media proteine totali 3^wk (g/Kg/die)	3,51	0,63	3,41	0,74	0,4146
Media energia totale 1^wk (Kcal/Kg/die)	**81,33**	**17,14**	**69,84**	**15,84**	**0,0001**
Media energia totale 1°mese (Kcal/Kg/die)	**109,59**	**16,06**	**97,5**	**17,25**	**0,0001**
Giorni di digiuno	**3,75**	**4,57**	**8,17**	**8,37**	**0,0008**
Giorni di NPT	**17,42**	**11,42**	**28,18**	**15,13**	**0,0000**
Giorni a 150 ml/Kg/die NE	**21,13**	**13,32**	**32,98**	**16,37**	**0,0000**
Giorni full enteral feed	**21,55**	**12,98**	**32,60**	**16,47**	**0,0001**
Giorni di latte materno esclusivo	25,95	20,83	28,87	19,94	0,4206
Giorni di latte materno + formula	**10,40**	**15,79**	**18,48**	**24,96**	**0,0405**
Calcio ev 1° mese (mmoL/Kg/die)	0,86	0,27	0,91	0,32	0,3350
Fosforo ev 1° mese (mmoL/Kg/die)	**1,22**	**0,32**	**1,34**	**0,28**	**0,0373**

Valutando gli esami ematochimici (Tabella XXIX) si sono constatati minori livelli di fosforo a 7 giorni e 21 giorni nel gruppo con ritardo di crescita a 6 mesi.

Tabella XXIX: Parametri biochimici durante il ricovero nei due gruppi definiti a 6 mesi di età corretta.

LABORATORIO	Peso > 10° perc. (6 mesi)		Peso <10° perc. (6 mesi)		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Protidemia a 21-28 giorni (g/L)	47,53	9,24	45,49	5,41	0,1578
Calcio basale (mmoL/L)	2,08	0,25	2,05	0,27	0,5235
Fosforo basale (mmoL/L)	1,80	0,39	1,73	0,45	0,4040
Calcio a 7 giorni (mmoL/L)	2,40	0,18	2,47	0,19	0,4099
Fosforo a 7 giorni (mmoL/L)	**1,81**	**0,45**	**1,34**	**0,26**	**0,0086**
Calcio a 21 giorni (mmoL/L)	2,47	0,11	2,47	0,13	0,7738
Fosforo a 21 giorni (mmoL/L)	**1,89**	**0,32**	**1,73**	**0,32**	**0,0078**
ALP basale (U/L)	209,91	62,83	207,30	78,35	0,8421
ALP a 21 giorni (U/L)	375,60	135,06	438,68	221,29	0,0786

Analizzando i parametri ossei (Tabella XXX) si è verificata una lunghezza tibiale significativamente inferiore alla nascita e a 21 giorni nel gruppo EUGR a 6 mesi. Si sono visti inoltre valori inferiori di mc-BTT a 3 settimane e valori maggiormente negativi dello Z-score mc-BTT corretto per l'età sempre a 3 settimane.

Non vi sono differenze significative in termini d'incidenza di MBD durante il ricovero nei due gruppi.

Tabella XXX: Parametri ultrasonografici durante il ricovero nei due gruppi definiti a 6 mesi di età corretta (mc-BTT: metacarpal Bone Transmission Time; Z_mc-BTT_LENGHT: Z score di mcBTT corretto per lunghezza; Z mc-BTT_TIME: Z score di mcBTT corretto per età gestazionale; wk: settimana; SG: età gestazionale).

CRESCITA OSSEA	**Peso > 10° perc. (6 mesi)**		**Peso <10° perc. (6 mesi)**		
	Media	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Tibia basale (mm)	**86,34**	**10,20**	**80,84**	**9,70**	**0,0046**
Tibia a 21 giorni (mm)	**93,46**	**9,39**	**87,89**	**10,59**	**0,0051**
Tibia a 36 SG (cm)	104,88	8,76	103,17	10,04	0,4014
mc-BTT basale (µs)	0,48	0,10	0,46	0,09	0,1728
Z mc-BTT LENGHT basale	-0,22	1,33	0,17	1,63	0,1997
Z mc-BTT TIME basale	-4,69	1,27	-5,27	1,63	0,0624
mc-BTT 3^wk	**0,47**	**0,10**	**0,40**	**0,11**	**0,0008**
Z mc-BTT LENGHT 3^wk	-0,85	1,26	-0,69	1,18	0,5006
Z mc-BTT TIME 3^wk	**-4,68**	**1,12**	**-5,49**	**1,28**	**0,0009**
mc-BTT 36 SG	0,52	0,08	0,49	0,09	0,0591
Z mc-BTT LENGHT 36 SG	-1,54	0,94	-1,59	0,98	0,8205
Z mc-BTT TIME 36 SG	-3,94	0,86	-4,30	1,00	0,0879

In merito alle indagini dell'outcome psicomotorio (Tabella XXXI), si è osservato che i bambini con ritardo di crescita a 6 mesi hanno presentato più spesso un ritardo dello sviluppo psicomotorio all'anno di vita.

Tabella XXXI: Frequenza assoluta e relativa di impairment psicomotorio ad 1 anno e 2 anni nei due gruppi definiti a 6 mesi.

RITARDO PSICOMOTORIO	**Peso > 10° perc. (6 mesi)**	**Peso <10° perc. (6 mesi)**	
Variabili nominali			**p-value**
Impairment ad 1 anno	**13 (14,6%)**	**17 (33,3%)**	**0,0094**
Impairment a 2 anni	11 (14,7%)	13 (29,5%)	0,0509

4.1.4. Ritardo di crescita ad 1 anno

Anche ad 1 anno di età corretta si sono confrontate due sottopopolazioni selezionate secondo gli stessi criteri usati in precedenza: peso superiore al 10° percentile e non.

I bambini con peso inferiore al 10° all'anno di età corretta presentavano un'età gestazionale inferiore alla nascita (Tabella XXXIII).

Anche in questo confronto, inoltre, sì è confermata una maggior prevalenza di bambini SGA nel gruppo con ritardo di crescita all'anno, confermando le osservazioni nei sottogruppi alla dimissione e a 6 mesi (Tabella XXXII).

Tabella XXXII: Parametri relativi alla nascita nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta (TC: taglio cesareo; SGA: Small for Gestational Age, IUGR:IntraUterine Growth Restriction).

PARAMETRI ALLA NASCITA	**Peso >10° perc. (1 anno)**		**Peso <10° perc. (1 anno)**		
Variabili nominali	**N1**	**N2**	**N1**	**N2**	**p-value**
Sesso (1=F; 2=M)	46,6%	53,4%	45,0%	55%	0,8631
Parto (1=eutocico; 2=TC)	6,8%	93,2%	15,0%	85%	0,1256
Gemellarità (0=no; 1=sì)	37,9%	62,1%	22,5%	77,5%	0,0807
SGA (1=sì; 2=no)	**15,5%**	**84,5%**	**33,3%**	**66,7%**	**0,0179**
IUGR (1=sì, 2=no)	21,4%	78,6%	43,3%	56,7%	0,1643

All'analisi dei parametri relativi alla crescita (Tabella XXXIII) si osserva che i bambini con ritardo di crescita ad un anno hanno presentato un minor peso alla nascita, a 21 giorni e a 36 settimane gestazionali. Questi bambini hanno necessitato di più giorni di ricovero e hanno raggiunto il peso di 1800 g più tardivamente. Inoltre, il peso minimo raggiunto è stato significativamente minore.

Non solo, la minor crescita è verificabile anche nelle valutazioni della lunghezza totale e della circonferenza cranica, statisticamente minori a 21 giorni.

Tabella XXXIII: Età gestazionale, parametri antropometrici e velocità di crescita durante il ricovero nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta (SG: settimane gestazionali; wk: settimana).

CRESCITA (1 anno)	**Peso >10° perc. (1 anno)**		**Peso <10° perc. (1 anno)**		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Età gestazionale (in decimali)	**28,38**	**2,22**	**26,77**	**2,27**	**0,0002**
Peso alla nascita (g)	**1074,37**	**287,75**	**789,98**	**226,56**	**0,0000**
Giorni di ricovero	**65,34**	**28,59**	**100,45**	**36,34**	**0,0000**
Giorno recupero peso nascita	13,17	5,20	12,35	6,32	0,4704
Giorno a 1800 g	**47,69**	**19,86**	**73,19**	**22,12**	**0,0000**
Minimo peso raggiunto (g)	**910,42**	**251,33**	**674,74**	**169,22**	**0,0000**
Massima perdita di peso (%)	11,85	7,34	12,78	8,53	0,5579
Media vel. crescita 1^wk (g/Kg/die)	-6,19	10,64	-2,92	14,52	0,2160
Media vel. crescita 2^wk (g/Kg/die)	14,17	9,10	12,87	9,02	0,4649
Media vel. crescita 3^wk (g/Kg/die)	17,15	8,02	16,79	8,04	0,8185
Media vel. crescita 1° mese (g/Kg/die)	10,14	5,43	9,74	9,44	0,8112
Peso a 21 giorni (g)	**1191,75**	**326,04**	**887,08**	**228,43**	**0,0000**
Peso a 36 SG (g)	**1997,20**	**343,75**	**1689,54**	**319,18**	**0,0000**
Lunghezza totale a 21 giorni (cm)	**36,81**	**3,34**	**34,48**	**3,31**	**0,0019**
Lunghezza totale a 36 SG (cm)	41,47	3,05	40,70	3,83	0,3769
CC a 21 giorni (cm)	**26,56**	**2,39**	**24,86**	**2,67**	**0,0079**
CC a 36 SG (cm)	30,32	1,87	29,88	2,63	0,4810

Valutando le variabili riguardanti le patologie perinatali e le misure messe in atto (Tabelle XXXIV e XXXV), non vi sono differenze significative nell'indice di APGAR a 5 minuti, ma il CRIB era statisticamente più elevato nei bambini con percentile inferiore al 10° ad 1 anno di età corretta.

Questi bambini sono stati sottoposti più a lungo a ventilazione meccanica e ventilazione meccanica associata a C-PAP. Per di più questi hanno fatto maggiormente uso di steroidi (50,0% vs 16,5%, p-value= 0,0002), diuretici come furosemide (55,3% vs 30,4%, p-value= 0,0079) ed aldactazide (56,4% vs 25%, p-value=0,0005), e fentanest (57,9% vs 27,2%, p-value=0,0009). In aggiunta, i giorni di cura con aldactazide e fentanest sono stati superiori nel gruppo di bambini con ritardo di crescita.

Valutando gli outcome, il gruppo con crescita ridotta ad 1 anno ha presentato maggiormente complicanze quali displasia broncopolmonare a 36 settimane gestazionali, retinopatia del pretermine, emorragia intraventricolare e colestasi.

Valutando le riospedalizzazioni totali a 2 anni non si sono riscontrate differenze significative (Tabella XXXIV).

Tabella XXXIV: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero e riospedalizzazioni totali a 2 anni nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta (variabili numeriche) (VMI= ventilazione meccanica assistita).

	Peso >10° perc. (1 anno)		**Peso <10° perc. (1 anno)**		
	Media	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Indice di Apgar (IA) a 5'	7,46	1,41	7,10	1,19	0,1557
CRIB	**6,31**	**3,78**	**8,00**	**3,04**	**0,0092**
VMI (giorni)	**10,53**	**19,94**	**21,95**	**21,63**	**0,0054**
VMI + c-PAP (giorni)	**29,56**	**25,21**	**54,50**	**31,91**	**0,0001**
Aldactazide (giorni)	**6,53**	**13,53**	**32,13**	**39,73**	**0,0004**
Fentanest (giorni)	**2,45**	**6,46**	**6,79**	**8,94**	**0,0089**
Furosemide (giorni)	4,38	13,94	10,82	19,45	0,0698
Riospedalizzazioni a 2 anni	0,56	0,70	0,70	0,82	0,3047

Tabella XXXV: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta (variabili nominali) (RDS: sindrome da distress respiratorio; BPD: displasia broncopolmonare; ROP: retinopatia della prematurità; IVH: emorragia intraventricolare; NEC: enterocolite necrotizzante; PDA: dotto arterioso pervio; gg: giorni; SG: settimane gestazionali).

OUTCOMES PATOLOGICI	**Peso >10° perc. (1 anno)**	**Peso <10° perc. (1 anno)**	
Variabili nominali			**p-value**
RDS	87,5%	94,7%	0,2170
BPD 36 SG	**8,6%**	**50,0%**	**0,0000**
ROP	**36,9%**	**70%**	**0,0004**
IVH	**12,6%**	**27,5%**	**0,0326**
NEC	10,7%	12,5%	0,7566
PDA	52,4%	65,0%	0,1740
Sepsi	29,1%	47,5%	0,0986
Colestasi	**18,4%**	**40%**	**0,0071**

Alla valutazione dei valori nutrizionali (Tabella XXXVI) si sono riconfermate differenze significative in termini di apporto energetico, con valori minori nella prima settimana e nel primo mese nel gruppo con ritardo di crescita ad 1 anno di età corretta. Il digiuno di questi ultimi è stato più duraturo e sono stati nutriti parenteralmente più a lungo. Inoltre, il numero di giorni per raggiungere la

nutrizione enterale esclusiva è stato significativamente maggiore nei bambini con ritardo all'anno.

Al gruppo con minor crescita è stata somministrata una maggior quantità di fosforo endovenoso nel primo mese.

Tabella XXXVI: Apporti nutrizionali e tipo di alimentazione durante il ricovero nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta (wk: settimana; NPT: nutrizione parenterale).

NUTRIZIONE	**Peso >10° perc. (1 anno)**		**Peso <10° perc. (1 anno)**		
	Media	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Media proteine 1°mese (g/Kg/die)	2,80	0,44	2,86	0,41	0,5297
Media proteine totali 1^wk (g/Kg/die)	2,96	0,55	2,86	0,57	0,3741
Media proteine totali 2^wk (g/Kg/die)	3,53	0,68	3,41	0,59	0,3089
Media proteine totali 3^wk (g/Kg/die)	3,43	0,67	3,44	0,76	0,9654
Media energia totale 1^wk (Kcal/Kg/die)	**78,83**	**17,42**	**68,12**	**15,41**	**0,0009**
Media energia totale 1 mese (Kcal/Kg/die)	**107,61**	**16,25**	**95,01**	**14,91**	**0,0001**
Giorni di digiuno	**4,37**	**5,31**	**8,50**	**8,65**	**0,0087**
Giorni di NPT	**18,23**	**11,13**	**30,43**	**16,23**	**0,0001**
Giorni a 150 ml/Kg/die NE	**21,82**	**13,00**	**36,42**	**17,13**	**0,0000**
Giorni di full enteral feed	**22,20**	**12,65**	**36,23**	**17,17**	**0,0000**
Giorni di latte materno esclusivo	24,46	17,76	33,53	25,65	0,0524
Giorni di latte materno + formula	11,93	18,53	20,21	28,27	0,1029
Calcio ev 1^mese (mmoL/Kg/die)	0,87	0,28	0,90	0,33	0,6478
Fosforo ev 1° mese (mmoL/Kg/die)	**1,22**	**0,31**	**1,38**	**0,29**	**0,0126**

Agli esami di laboratorio (Tabella XXXVII) non si sono constatate notevoli differenze tra i due gruppi, se non per i valori di ALP a 21 giorni, significativamente superiori nel gruppo sotto al 10° percentile.

Tabella XXXVII: Parametri biochimici durante il ricovero nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta.

LABORATORIO	**Peso >10° perc. (1 anno)**		**Peso <10° perc. (1 anno)**		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**P-value**
Protidemia a 21-28 giorni (g/L)	47,45	8,96	46,00	4,77	0,2892
Calcio basale (mmoL/L)	2,06	0,25	2,12	0,25	0,2703
Fosforo basale (mmoL/L)	1,79	0,38	1,75	0,56	0,6875
Calcio a 7 giorni (mmoL/L)	2,38	0,17	2,48	0,21	0,3887
Fosforo a 7 giorni (mmoL/L)	1,77	0,50	1,48	0,18	0,0639
Calcio a 21 giorni (mmoL/L)	2,48	0,12	2,45	0,12	0,4083
Fosforo a 21 giorni (mmoL/L)	1,83	0,33	1,78	0,40	0,4669
ALP basale (U/L)	209,61	66,57	200,67	78,78	0,5526
ALP a 21 giorni (U/L)	**376,30**	**149,68**	**468,36**	**227,30**	**0,0315**

Osservando le misurazioni ossee (Tabella XXXVIII), si può constatare una lunghezza della tibia significativamente inferiore nel gruppo con ritardo di crescita. All'ultrasonografia ossea sono stati osservati valori di mc-BTT basale ed a 3 settimane significativamente inferiori nel gruppo con restrizione di crescita. Lo z-score del mc-BTT corretto per l'età alla terza settimana risulta inoltre minore in questo gruppo.

In termini di *metabolic bone disease*, si è notata una maggior prevalenza a 3 settimane nel gruppo con ritardo di crescita all'anno di età corretta (N=7, 23,3%).

Tabella XXXVIII: Parametri ultrasonografici durante il ricovero nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta (mc-BTT: metacarpal Bone Transmission Time; Z_mc-BTT_LENGHT: Z score di mcBTT corretto per lunghezza; Z mc-BTT_TIME: Z score di mcBTT corretto per età gestazionale; wk: settimana; SG: età gestazionale).

CRESCITA OSSEA	**Peso >10° perc. (1 anno)**		**Peso <10° perc. (1 anno)**		
	Media	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**P-value**
Tibia basale (mm)	**86,09**	**10,08**	**80,83**	**9,25**	**0,0122**
Tibia a 21 giorni (mm)	**92,25**	**10,16**	**88,00**	**9,77**	**0,0460**
Tibia a 36 SG (mm)	104,76	8,86	102,18	10,32	0,2862
mc-BTT basale (μs)	**0,49**	**0,10**	**0,44**	**0,09**	**0,0277**
Z mc-BTT LENGHT basale	-0,21	1,38	0,39	1,36	0,0515
Z mc-BTT TIME Basale	-4,70	1,35	-5,27	1,34	0,0589
mc-BTT 3^wk	**0,46**	**0,10**	**0,38**	**0,13**	**0,0032**
Z mc-BTT LENGHT 3^wk	-0,79	1,12	-0,77	1,53	0,9601
Z mc-BTT TIME 3^wk	**-4,80**	**1,08**	**-5,69**	**1,47**	**0,0040**
mc-BTT 36 SG	0,51	0,08	0,49	0,11	0,3873
Z mc-BTT LENGHT 36 SG	-1,55	0,91	-1,57	0,95	0,9286
Z mc-BTT TIME 36 SG	-4,04	0,87	-4,26	1,17	0,3985

Confrontando i due gruppi dal punto di vista psicomotorio ad 1 anno e 2 anni (Tabella XXXIX), si nota una presenza significativamente maggiore di ritardo nel gruppo con crescita ridotta all'anno di età.

Tabella XXXIX: Frequenza assoluta e relativa di impairment psicomotorio ad 1 anno e 2 anni nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta.

RITARDO PSICOMOTORIO	**Peso >10° perc. (1 anno)**	**Peso <10° perc. (1 anno)**	
Variabili nominali			**p-value**
Impairment ad 1 anno	**15 (14,9%)**	**15 (37,5%)**	**0,0031**
Impairment a 2 anni	**11 (12,6%)**	**13 (39,3%)**	**0,0011**

4.1.5. Ritardo di crescita a 2 anni

Anche la popolazione a 2 anni di età è stata suddivisa in 2 gruppi: il gruppo con peso inferiore al 10° percentile e quello con peso superiore.

Confrontando i parametri alla nascita nei due gruppi non vi sono differenze significative (Tabella XL), se non per l'età gestazionale, che risulta

significativamente inferiore nei bambini con peso inferiore al 10° percentile a 2 anni.

Tabella XL: Parametri relativi alla nascita nei due gruppi a 2 anni di età corretta (TC: taglio cesareo; SGA: Small for Gestational Age, IUGR:IntraUterine Growth Restriction)

PARAMETRI ALLA NASCITA	**Peso >10° perc. (2 anni)**		**Peso <10° perc. (2 anni)**		
Variabili nominali	**N 1**	**N2**	**N 1**	**N2**	**p-value**
Sesso (1=F; 2=M)	50%	50%	40%	60%	0,3409
Parto (1=eutocico; 2=TC)	7,6%	92,4%	16,7%	83,3%	0,1480
Gemellarità (1=sì; 2=no)	33,7	66,3%	30%	70%	0,7081
SGA (1=sì; 2=no)	17,5%	82,5%	36,7%	63,3%	0,0783
IUGR (1=sì; 2 =no)	22,8%	77,2%	30,0%	70,0%	0,4281

Analizzando i parametri relativi alla crescita (Tabella XLI) è possibile notare come il gruppo con ritardo di crescita a 2 anni pesi significativamente meno alla nascita, a 21 giorni e a 36 settimane gestazionali. Questo gruppo ha presentato un peso minimo inferiore e ha necessitato di più giorni per raggiungere i 1800g di peso. Si tratta di un campione che è stato inoltre ricoverato più a lungo.

Il gruppo ha mostrato infine una lunghezza totale e una circonferenza cranica inferiori a 21 giorni.

Tabella XLI: Parametri antropometrici e velocità di crescita nei gruppi a 2 anni di età corretta (SG: settimane gestazionali; wk: settimana).

CRESCITA	Peso >10° perc. (2 anni)		Peso <10° perc. (2 anni)		
	Media	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Età gestazionale (in decimali)	**28,28**	**2,38**	**27,21**	**2,21**	**0,0310**
Peso alla nascita	**1069,13**	**298,21**	**809,97**	**253,12**	**0,0000**
Giorni di ricovero	**67,29**	**32,47**	**94,72**	**36,41**	**0,0008**
Giorno recupero peso nascita	13,27	4,91	12,47	6,36	0,5280
Giorno a 1800 g	**48,32**	**20,97**	**73,17**	**25,60**	**0,0002**
Minimo peso raggiunto (g)	**889,18**	**260,62**	**703,38**	**215,45**	**0,0004**
Massima perdita di peso (%)	12,88	7,62	10,78	8,36	0,2401
Media vel. crescita 1° wk (g/Kg/die)	-7,29	10,04	-3,66	13,81	0,2032
Media vel. crescita 2° wk (g/Kg/die)	14,82	8,77	12,46	9,99	0,2673
Media vel. crescita 3° wk (g/Kg/die)	17,36	8,28	17,96	7,67	0,7246
Media vel. crescita 1° mese (g/Kg/die)	10,24	5,56	8,69	10,28	0,4439
Peso a 21 giorni (g)	**1172,54**	**336,38**	**919,79**	**275,57**	**0,0004**
Peso a 36 SG (g)	**1982,17**	**333,18**	**1659,89**	**408,24**	**0,0007**
Lunghezza totale a 21 giorni (cm)	**36,68**	**3,47**	**34,21**	**3,28**	**0,0053**
Lunghezza totale a 36 SG (cm)	41,52	3,08	40,00	3,76	0,1262
CC a 21 giorni (g)	**26,52**	**2,34**	**24,97**	**2,88**	**0,0476**
CC a 36 SG (cm)	30,49	1,94	29,43	2,65	0,1554

All'analisi dei parametri relativi alla comorbilità e gli interventi (Tabella XLII e XLIII) non si sono constatate differenze nei due gruppi nei valori dell'indice di Apgar a 5 minuti e del CRIB score. Per i bambini con ridotta crescita, tuttavia, è stato necessario mantenere la ventilazione meccanica o la ventilazione meccanica associata a C-PAP per più giorni. In questo gruppo si è fatto maggior uso di steroidi (41,4% vs 16,3%, p-value= 0,0047), furosemide (58,6% vs 32,0%, p-value= 0,0120) e fentanest (58,6% vs 27,2%, p-value=0,0024) ed è stato necessario somministrare aldactazide e fentanest per più tempo.

Per quanto riguarda le patologie, il gruppo con ritardo di crescita a 2 anni ha presentato una maggior prevalenza di condizioni quali sindrome da distress respiratorio (RDS), displasia broncopolmonare a 36 settimane gestazionali, retinopatia del pretermine e colestasi.

Non sono state riscontrate differenze significative in termini di quantità di riospedalizzazioni totali a 2 anni (Tabella XLII).

Tabella XLII: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero e riospedalizzazioni totali a 2 anni nei due gruppi a 2 anni di età corretta (variabili numeriche) (VMI= ventilazione meccanica assistita).

	Peso >10° perc. (2 anni)		**Peso <10° perc. (2 anni)**		
	Media	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Indice di Apgar (IA) a 5'	7,38	1,53	7,34	0,97	0,9065
CRIB	6,52	3,79	7,83	3,20	0,0784
VMI (giorni)	**10,16**	**19,35**	**21,73**	**24,16**	**0,0222**
VMI + c-PAP (giorni)	**29,65**	**27,43**	**52,59**	**27,84**	**0,0004**
Aldactazide (giorni)	**9,33**	**19,09**	**27,31**	**39,83**	**0,0257**
Fentanest (giorni)	**2,72**	**7,28**	**7,28**	**8,96**	**0,0179**
Furosemide (giorni)	5,89	17,16	9,97	16,95	0,2746
Riospedalizzazioni a 2 anni	0,65	0,77	0,47	0,63	0,2424

Tabella XLIII: Parametri relativi alle condizioni cliniche e alle misure attuate durante il ricovero nei due gruppi a 2 anni di età corretta (variabili nominali) (RDS: sindrome da distress respiratorio; BPD: displasia broncopolmonare; ROP: retinopatia della prematurità; IVH: emorragia intraventricolare; NEC: enterocolite necrotizzante; PDA: dotto arterioso pervio; gg: giorni; SG: settimane gestazionali).

OUTCOMES PATOLOGICI	**Peso >10° perc. (2 anni)**	**Peso <10° perc. (2 anni)**	
Variabili nominali			**p-value**
RDS	**86,8%**	**100%**	**0,0324**
BPD 36 SG	**13,25%**	**38,5%**	**0,0040**
ROP	**37,0%**	**76,7%**	**0,0002**
IVH	12,0%	26,7%	0,0537
NEC	8,7%	20,0%	0,0916
PDA	52,2%	56,7%	0,6684
Sepsi	30,4%	46,6%	0,0877
Colestasi	**13,0%**	**46,7%**	**0,0001**

Per quanto riguarda la nutrizione durante il ricovero (Tabella XLIV), si sono riconfermati degli elementi già osservati al confronto di altri gruppi. In particolare, si è notato che il gruppo con ritardo di crescita a 2 anni ha ricevuto un apporto calorico inferiore nel corso della prima settimana e del primo mese. A questo gruppo è stata inoltre somministrata una minor quantità di proteine totali nel corso della seconda settimana.

Dalle analisi, inoltre, figura come questi siano stati a digiuno per un tempo più prolungato, abbiano necessitato per più giorni della nutrizione parenterale e abbiano raggiunto la nutrizione enterale esclusiva più tardivamente.

Tabella XLIV: Apporti nutrizionali e tipo di alimentazione durante il ricovero nei due gruppi definiti a 2 anni di età corretta (wk: settimana; NPT: nutrizione parenterale).

NUTRIZIONE	Peso >10° perc. (2 anni)		Peso <10° perc. (2 anni)		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Media proteine 1°mese (g/Kg/die)	2,82	0,44	2,85	0,42	0,7471
Media proteine totali 1^wk (g/Kg/die)	3,00	0,55	2,80	0,44	0,0505
Media proteine totali 2^wk (g/Kg/die)	**3,60**	**0,65**	**3,32**	**0,53**	**0,0268**
Media proteine totali 3^wk (g/Kg/die)	3,50	0,71	3,21	0,66	0,0532
Media energia totale 1^wk (Kcal/Kg/die)	**78,46**	**18,59**	**68,84**	**13,04**	**0,0036**
Media energia totale 1 mese (Kcal/Kg/die)	**106,81**	**17,39**	**96,92**	**14,09**	**0,0035**
Giorni di digiuno	**4,24**	**5,64**	**9,34**	**8,95**	**0,0069**
Giorni di NPT	**19,63**	**13,57**	**28,03**	**15,59**	**0,0113**
Giorni a 150 ml/Kg/die NE	**22,58**	**14,03**	**36,93**	**17,78**	**0,0000**
Giorni di full enteral feed	**23,00**	**13,63**	**36,13**	**17,86**	**0,0007**
Giorni di latte materno esclusivo	25,53	19,13	32,00	26,95	0,2423
Giorni di latte materno + formula	**11,91**	**18,62**	**25,17**	**31,06**	**0,0375**
Calcio ev 1° mese (mmoL/Kg/die)	0,85	0,30	0,88	0,27	0,6861
Fosforo ev 1° mese (mmoL/Kg/die)	1,24	0,33	1,30	0,28	0,4026

Valutando i valori delle indagini di laboratorio (Tabella XLV) non si sono riscontrate differenze significative.

Tabella XLV: Parametri biochimici durante il ricovero nei due gruppi definiti a 2 anni di età corretta.

LABORATORIO	Peso >10° perc. (2 anni)		Peso <10° perc. (2 anni)		
Variabili numeriche	**Media**	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Protidemia a 21-28 giorni (g/L)	46,64	9,13	45,21	5,30	0,3716
Calcio basale (mmoL/L)	2,06	0,26	2,16	0,23	0,0509
Fosforo basale (mmoL/L)	1,80	0,37	1,77	0,55	0,8081
Calcio a 7 giorni (mmoL/L)	2,42	0,18	2,46	0,15	0,6830
Fosforo a 7 giorni (mmoL/L)	1,79	0,52	1,50	0,07	0,0557
Calcio a 21 giorni (mmoL/L)	2,46	0,12	2,47	0,14	0,8930
Fosforo a 21 giorni (mmoL/L)	1,85	0,32	1,71	0,43	0,1259
ALP basale (U/L)	205,84	65,66	207,93	72,88	0,8951
ALP a 21 giorni (U/L)	376,40	165,06	474,48	234,80	0,0552

Al confronto dei parametri ossei (XLVI) nei due gruppi si sono evidenziati valori di Z-score di mc-BTT corretto per la lunghezza a 3 settimane che si discostano maggiormente dallo zero nei bambini non EUGR. Non vi sono state differenze significative in termini di osteopenia durante il ricovero nei due gruppi.

Tabella XLVI: Parametri ultrasonografici durante il ricovero nei due gruppi definiti ad 1 anno di età corretta (mc-BTT: metacarpal Bone Transmission Time; Z_mc-BTT_LENGHT: Z score di mcBTT corretto per lunghezza; Z mc-BTT_TIME: Z score di mcBTT corretto per età gestazionale; wk: settimana; SG: età gestazionale).

CRESCITA OSSEA	**Peso >10° perc. (2 anni)**		**Peso <10° perc. (2 anni)**		
	Media	**Dev.st.**	**Media**	**Dev.st.**	**p-value**
Tibia basale (mm)	85,24	10,19	81,78	11,15	0,2168
Tibia a 21 giorni (mm)	91,89	10,68	87,98	9,53	0,1158
Tibia a 36 SG (mm)	104,06	9,44	102,25	10,23	0,5004
mc-BTT basale (μs)	0,48	0,09	0,45	0,12	0,2706
Z mc-BTT LENGHT basale	-0,12	1,28	0,13	1,67	0,5376
Z mc-BTT TIME basale	-4,72	1,23	-5,00	1,39	0,4341
mc-BTT 3^wk	0,45	0,12	0,41	0,09	0,0603
Z mc-BTT LENGHT 3^wk	**-0,91**	**1,28**	**-0,35**	**1,04**	**0,0462**
Z mc-BTT TIME 3^wk	-4,89	1,31	-5,38	0,99	0,0712
mc-BTT 36 SG	0,51	0,09	0,48	0,09	0,1814
Z mc-BTT LENGHT 36 SG	-1,56	0,95	-1,55	0,81	0,9667
Z mc-BTT TIME 36 SG	-4,07	1,01	-4,36	1,02	0,2999

Valutando i due gruppi in termini di sviluppo psicomotorio (Tabella XLVII), si è riscontrata una prevalenza significativamente più elevata di impairment ad 1 anno e 2 anni nel gruppo con ritardo di crescita a 2 anni.

Tabella XLVII: Frequenza assoluta e relativa di impairment psicomotorio ad 1 anno e 2 anni nei due gruppi definiti a 2 anni di età corretta.

RITARDO PSICOMOTORIO	**Peso >10° perc. (2 anni)**	**Peso <10° perc. (2 anni)**	
Variabili nominali			**p-value**
Impairment ad 1 anno	**10 (11,0%)**	**13 (43,3%)**	**0,0001**
Impairment a 2 anni	**12 (13,4%)**	**11 (37,9%)**	**0,0039**

4.1.6. Fattori predittivi di ritardo di crescita

Attraverso un modello di regressione logistica sono state analizzate le variabili legate alla nutrizione che più spesso presentavano differenze significative ai confronti. Per ogni variabile dipendente viene riportato il coefficiente di regressione e il suo errore, il valore di p di significatività di Wald, ed infine l'odds ratio con i suoi intervalli di confidenza al 95%. Vengono riportate nelle Tabelle XLVIII, XLIX, L, LI.

Tabella XLVIII: Risultati della regressione logistica multivariata dei fattori predittivi di ritardo di crescita alla dimissione.

RITARDO ALLA DIMISSIONE	Coefficiente di regressione	Errore standard	*Wald Prob*	*Odds Ratio*	Lower 95%	Upper 95%
Intercetta	2,295	2,826	0,417	9,922	0,039	2522,616
Giorno a 1800 g	**-0,045**	**0,020**	**0,029**	**0,956**	**0,919**	**0,995**
Media energia totale 1^wk	0,011	0,015	0,483	1,011	0,981	1,041
Minimo peso raggiunto (g)	-0,001	0,002	0,364	0,999	0,995	1,002
Media energia totale 1° mese	0,006	0,015	0,705	1,006	0,977	1,035

Tabella XLIX: Risultati della regressione logistica multivariata dei fattori predittivi di ritardo di crescita a 6 mesi.

RITARDO A 6 MESI	Coefficiente di regressione	Errore standard	*Wald Prob*	*Odds Ratio*	Lower 95%	Upper 95%
Intercetta	0,024	3,369	0,994	1,024	0,001	754,964
Giorno a 1800 g	-0,036	0,022	0,105	0,965	0,923	1,008
Media energia totale 1^wk	**0,051**	**0,023**	**0,025**	**1,052**	**1,006**	**1,100**
Minimo peso raggiunto (g)	-0,035	0,024	0,146	0,965	0,921	1,012
Media energia totale 1° mese	0,002	0,002	0,277	1,002	0,998	1,007

Tabella L: Risultati della regressione logistica multivariata dei fattori predittivi di ritardo di crescita a 6 mesi.

RITARDO AD 1 ANNO	Coefficiente di regressione	Errore standard	*Wald Prob*	*Odds Ratio*	Lower 95%	Upper 95%
Intercetta	-1,972	3,547	0,578	0,139	0,000	145,565
Giorno a 1800 g	-0,027	0,021	0,215	0,974	0,934	1,016
Media energia totale 1^wk	0,022	0,023	0,330	1,023	0,978	1,070
Minimo peso raggiunto (g)	0,003	0,002	0,245	1,003	0,998	1,007
Media energia totale 1° mese	0,000	0,026	0,996	1,000	0,950	1,052

Tabella LI: Risultati della regressione logistica multivariata dei fattori predittivi di ritardo di crescita a 6 mesi.

RITARDO A 2 ANNI	Coefficiente di regressione	Errore standard	*Wald Prob*	*Odds Ratio*	Lower 95%	Upper 95%
Intercetta	5,736	4,391	0,192	309,678	0,057	10000+
Giorno a 1800 g	**-0,060**	**0,027**	**0,024**	**0,942**	**0,894**	**0,992**
Media energia totale 1^wk	0,025	0,025	0,312	1,025	0,977	1,076
Minimo peso raggiunto (g)	-0,030	0,030	0,317	0,970	0,915	1,029
Media energia totale 1° mese	-0,001	0,003	0,670	0,999	0,994	1,004

4.1.7. Nutrizione e circonferenza cranica

Per determinare quali fattori possano aver influito sulla crescita cefalica, si è valutato l'apporto nutrizionale precoce (in particolare proteine ed energia) nei neonati pretermine in base alla circonferenza cranica (CC) a 1 anno (Tabella LII), dividendo il campione in due gruppi:

- CC > 10° percentile (crescita cefalica normale)
- CC < 10° percentile (microcefalia relativa).

L'apporto di proteine per via endovenosa nelle prime tre settimane non mostra differenze significative tra i gruppi ($p > 0.05$), né settimanalmente né come media del primo mese Tabella.

Anche la media delle proteine totali (enterali + parenterali) è simile tra i gruppi nella 2ª e 3ª settimana, mentre nella 1ª settimana, i bambini con circonferenza cranica maggiore del 10° percentile hanno ricevuto significativamente più proteine totali (3,00 vs 2,61 g/kg/die, $p = 0.0042$).

Dati più significativi emergono sull'energia totale. I dati alla 1ª settimana mostrano un valore superiore (78,3 Kcal/kg/die) nei bambini con circonferenza cranica all'anno maggiore del 10° percentile rispetto ai bambini sotto il 10° percentile (62,55 Kcal/kg/die), con p-value = 0.000. Anche l'energia totale media nel primo gruppo risulta maggiore che nel secondo (106,54 Kcal/kg/die nel primo gruppo contro 90,59 Kcal/kg/die del secondo, $p < 0.0001$).

Tabella LII: Apporti nutritivi durante il ricovero dei bambini con circonferenza cranica ad 1 anno di età corretta minore al 10° percentile e maggiore (CC= circonferenza cranica).

1 ANNO	**CC> 10° percentile**		**CC <10° percentile**		
	Media	**DS**	**Media**	**DS**	**p- value**
Media proteine 1°mese (g/Kg/die)	2,81	0,45	2,90	0,35	0,3237
Media proteine totali 1 wk (g/Kg/die)	**3,00**	**0,54**	**2,61**	**0,54**	**0,0042**
Media proteine totali 2 wk (g/Kg/die)	3,51	0,68	3,46	0,46	0,6778
Media proteine totali 3 wk (g/Kg/die)	3,48	0,72	3,24	0,59	0,1072
Media energia totale 1 wk (Kcal/Kg/die)	**78,30**	**17,00**	**62,55**	**14,95**	**0,0001**
Media energia totale 1 mese (Kcal/Kg/die)	**106,54**	**16,38**	**90,59**	**13,27**	**0,0000**

Le stesse analisi sono state svolte sul campione a 2 anni (Tabella LIII), dividendolo sempre secondo i criteri dei due gruppi suddetti.

Tra i parametri considerati, risulta significativamente maggiore nel gruppo con crescita cefalica fisiologica la media di proteine totali nella prima settimana (2,99 vs 2,67, p-value =0,0416) e nella terza settimana (3,47 vs 3,18, p-value=0,0390). Risultano inoltre significativamente superiori nei bambini con circonferenza cranica maggiore del 10° percentile i valori dell'apporto energetico medio nell'arco della prima settimana e del primo mese.

Tabella LIII: Apporti nutritivi durante il ricovero dei bambini con circonferenza cranica a 2 anni di età corretta minore al 10° percentile e maggiore (CC= circonferenza cranica).

2 ANNI	CC> 10° percentile		CC <10° percentile		
	Media	DS	Media	DS	p- value
Media proteine 1°mese (g/Kg/die)	2,82	0,43	2,95	0,37	0,2761
Media proteine totali 1^wk (g/Kg/die)	**2,99**	**0,52**	**2,67**	**0,46**	**0,0416**
Media proteine totali 2^wk (g/Kg/die)	3,58	0,60	3,40	0,51	0,2893
Media proteine totali 3^wk (g/Kg/die)	**3,47**	**0,73**	**3,18**	**0,37**	**0,0390**
Media energia totale 1^wk (Kcal/Kg/die)	**77,32**	**17,33**	**64,08**	**17,34**	**0,0259**
Media energia totale 1°mese (Kcal/Kg/die)	**106,21**	**16,56**	**88,70**	**12,89**	**0,0006**

4.2. Correlazione tra parametri ossei e lunghezza totale

Per ogni parametro, sono stati riportati (Tabella LIV):

- Coefficienti di correlazione (r) con le misure di lunghezza e i rispettivi percentili.
- Valori di significatività statistica (p-value)

Per quanto riguarda il valore di mc-BTT basale, quest'ultimo correla con il percentile di lunghezza alla dimissione.

Lo z score del mc-BTT corretto per la lunghezza basale presenta correlazioni moderate e significative con lunghezza e percentile a 6 mesi ($p = 0.0032$ e 0.0095), lunghezza e percentile a 1 anno ($p = 0.0204$ e 0.0073) e percentile a 2 anni ($p = 0.0015$).

Lo Z score del mc-BTT corretto per l'età correla significativamente solo con il percentile alla dimissione ($p = 0.0002$).

Il mc-BTT a 3 settimane presenta correlazioni significative con lunghezza e percentile a 6 mesi ($p = 0.0458$ e 0.0042), percentile della lunghezza a 1 anno ($p = 0.0016$) e percentile della lunghezza a 2 anni ($p = 0.0250$).

Lo z-score del BTT corretto per la lunghezza a 3 settimane ha mostrato solo una significatività nella correlazione con la lunghezza ad 1 anno ($p = 0.0225$), ma con valori di correlazione più bassi.

Lo z score del mc-BTT a 3 settimane corretto per l'età risulta correlare con la lunghezza e percentile a 6 mesi (p = 0.0486 e 0.0044), il percentile ad 1 anno (p = 0.0030) e il percentile a 2 anni (p = 0.0353).

I valori di mc-BTT a 36 settimane gestazionali hanno mostrato una correlazione significativa con la lunghezza e percentile a 6 mesi (p = 0.0008 e 0.0013).

Inoltre, hanno mostrato correlazioni tendenti alla significatività a 2 anni (p ≈ 0.06).

Lo z-score del mc-BTT a 36 settimane gestazionali corretto per l'età ha mostrato una correlazione con la lunghezza a 6 mesi (p = 0.0019) e 1 anno (p = 0.0030) e il percentile a 2 anni (p = 0.0479).

Tabella LIV: Correlazioni tra parametri valutati tramite QUS e lunghezza e percentili di lunghezza alla dimissione, 6 mesi, 1 anno e 2 anni.

		Lunghezza alla dimissione (cm)	Percentile lunghezza (dimissione)	Lunghezza a 6 mesi (cm)	Percentile lunghezza (6 mesi)	Lunghezza ad 1 anno (cm)	Percentile lunghezza (1 anno)	Lunghezza a 2 anni (cm)	Percentile lunghezza (2 anni)
mc-BTT basale (µs)	**r**	0,1654	**0,3059**	**0,1680**	0,1769	0,1176	0,1560	0,1490	0,0959
	p-value	0,0950	**0,0002**	**0,0727**	0,0621	0,2190	0,1037	0,1453	0,3502
Z mc-BTT LENGHT basale	**r**	0,0455	0,1091	**0,2736**	**0,2453**	**0,2218**	**0,2568**	0,1992	**0,3241**
	p-value	0,6467	0,1994	**0,0032**	**0,0095**	**0,0204**	**0,0073**	0,0556	**0,0015**
Z mc-BTT TIME basale	**r**	0,1746	**0,3070**	0,1265	0,1548	0,1217	0,1445	0,1115	0,0416
	p-value	0,0792	**0,0002**	0,1837	0,1081	0,2116	0,1395	0,2929	0,6955
mc-BTT 3^settimana (µs)	**r**	**0,1965**	**0,2818**	**0,1867**	**0,2673**	0,1482	**0,2979**	0,1496	**0,2324**
	p-value	**0,0466**	**0,0007**	**0,0458**	**0,0042**	0,1205	**0,0016**	0,1523	**0,0250**
Z mc-BTT LENGHT 3^sett.	**r**	0,0474	0,0946	0,1581	0,1456	**0,2204**	0,0975	0,1338	0,1331
	p-value	0,6447	0,2749	0,0991	0,1327	**0,0225**	0,3202	0,2112	0,2137
Z mc-BTT TIME 3^sett	**r**	**0,2051**	**0,2795**	**0,1868**	**0,2699**	0,1357	**0,2844**	0,1448	**0,2222**
	p-value	**0,0417**	**0,0009**	**0,0486**	**0,0044**	0,1614	**0,0030**	0,1734	**0,0353**
mc-BTT 36 SG (µs)	**r**	0,0199	0,1295	**0,3521**	**0,3404**	0,1422	0,1461	0,2273	0,2235
	p-value	0,8549	0,2084	**0,0008**	**0,0013**	0,1998	0,1876	0,0624	0,0669
Z mc-BTT LENGTH 36 SG	**r**	0,0992	0,1081	0,0746	0,0500	0,1015	0,1081	0,0268	0,0662
	p-value	0,3576	0,2946	0,4924	0,6478	0,3614	0,3308	0,8268	0,5887
Z mc-BTT TIME 36 SG	**r**	0,0326	0,1351	**0,3324**	**0,3202**	0,1572	0,1312	**0,2426**	0,2284
	p-value	0,7660	0,1916	**0,0019**	**0,0030**	0,1611	0,2429	**0,0479**	0,0630

4.3.Metabolomica

Sono stati arruolati in totale 49 pazienti. Tra questi, 14 neonati presentavano un ritardo di crescita intrauterino alla nascita, mentre 35 erano adeguati all'età gestazionale, con una crescita intrauterina normale.

All'età di 36 settimane di età gestazionale (o prima, se il neonato era stato trasferito in un altro centro o dimesso), 26 pazienti presentavano un ritardo di crescita extrauterino (EUGR).

Attraverso una procedura di matching, sono stati selezionati 16 pazienti con EUGR e 16 pazienti senza EUGR come gruppo di controllo, in modo da confrontare soggetti con caratteristiche simili.

I pazienti EUGR hanno impiegato più giorni per raggiungere un'alimentazione enterale completa. Tuttavia, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda altri esiti clinici, come displasia broncopolmonare (BPD), sepsi precoce (EOS), sepsi tardiva (LOS) e grado di retinopatia del prematuro (ROP). Dopo la fase di pre-elaborazione dei dati e l'unione delle variabili annotate derivanti dalle modalità di ionizzazione negativa e positiva, è stato ottenuto un dataset composto da 163 metaboliti e 32 osservazioni.

L'analisi PCA (Principal Component Analysis), condotta utilizzando i test T^2 di Hotelling e Q-residuals con un livello di significatività pari a 0,05, non ha rilevato outlier all'interno dei gruppi.

Successivamente, sono state escluse 130 variabili irrilevanti identificate tramite stability selection. Il modello PLS2C (Partial Least Squares to Classification) ha evidenziato: una componente predittiva, un MCC (Matthews Correlation Coefficient) pari a 0,700 ($p = 0,034$) ed un MCC in cross-validazione pari a 0,645 ($p = 0,002$).

Tuttavia, la componente predittiva non è risultata associata alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

Applicando l'analisi di regressione logistica e il test di Mann-Whitney ai 33 metaboliti utilizzati nel modello PLS, sono stati identificati 9 metaboliti urinari rilevanti nel distinguere i due gruppi, in quanto presenti a livelli significativamente più bassi nel gruppo EUGR: aspartilglucosammina, N-acetilglutammina, acido xanturénico, L-cistationina, omocitrullina, acido chinurénico, L-carnosina, DL-5-idrossilisina cloridrato, acido L-aminoadipico.

Successivamente, sono stati messi a confronto i parametri antropometrici a 6 mesi, 1 anno e 2 anni nei due gruppi considerati per le analisi metabolomiche. Si sono riscontrate delle differenze in termini assoluti, ma non significative dal punto di vista statistico, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione (Tabella LV).

Tabella LV: Valori antropometrici a 6 mesi, 1 anno e 2 anni del gruppo EUGR e non EUGR (LT= lunghezza totale; CC= circonferenza cranica).

	EUGR (CASO)		**NON EUGR (CONTROLLO)**		
	Media	**Dev. St.**	**Media**	**Dev. St.**	**p-value**
Peso a 6 mesi (g)	7052,67	1016,19	6535,67	1258,43	0,2265
Percentile peso a 6 mesi	35,07	27,01	28,00	30,34	0,5125
Peso ad 1 anno (g)	8711,43	1184,68	8280,71	1162,59	0,3405
Percentile peso ad 1 anno	36,64	26,03	23,86	25,52	0,2009
Peso a 2 anni (g)	10838,46	3944,04	10268,42	3447,95	0,7035
Percentile peso a 2 anni	40,31	39,92	35,27	24,12	0,7079
LT a 6 mesi (cm)	64,36	4,25	63,87	4,06	0,7536
Percentile LT a 6 mesi	31,83	37,18	36,47	32,42	0,7368
LT ad 1 anno (cm)	72,86	4,44	73,25	3,21	0,7909
Percentile LT ad 1 anno	38,31	37,64	39,00	31,81	0,9594
LT a 2 anni (cm)	84,69	5,38	85,54	3,24	0,6351
Percentile LT a 2 anni	36,69	37,01	46,17	28,70	0,4801
CC a 6 mesi	42,47	1,96	41,99	2,11	0,5421
Percentile CC a 6 mesi	40,67	32,63	42,07	38,92	0,9199
CC ad 1 anno	45,04	1,68	45,60	1,48	0,3548
Percentile CC ad 1 anno	46,21	30,95	56,79	32,84	0,3888
CC a 2 anni	47,62	1,92	48,24	1,17	0,3477
Percentile CCa 2 anni	54,15	32,50	71,27	24,97	0,1592

In termini di sviluppo psicomotorio, nessuno dei pazienti di entrambi i gruppi ha presentato problematiche.

5. DISCUSSIONE

I bambini EUGR alla dimissione sono stati identificati, secondo la definizione trasversale (27), come coloro che presentavano un peso inferiore al 10° percentile secondo le curve di Fenton. La percentuale di bambini con ritardo di crescita extrauterino è pari al 55,4%, in linea con la prevalenza in altre coorti sempre secondo la definizione trasversale (28,179). Il ritardo di crescita a 6 mesi, 1 anno e 2 anni è stato definito come un peso inferiore al 10° percentile, misurato secondo le curve WHO. A 6 mesi la percentuale con ritardo di crescita (peso <10° percentile) è risultata pari a 37,2%; ad 1 anno la percentuale è scesa fino al 28 %; a 2 anni la percentuale con ritardo di crescita è risultata pari al 24,6%. La percentuale a 2 anni è in linea con lo studio di Figueras-Aloy et al. (179), in una coorte di quattrocentosettantanove neonati molto pretermine (<32 settimane) nati tra il 2003 e il 2014 e seguiti presso l'ambulatorio di Follow-up, dove a 2 anni-2 anni e mezzo la percentuale con ritardo di crescita nella popolazione è risultata pari al 21,1%.

Alla dimissione, a 6 mesi, 1 anno e 2 anni sono stati messi a confronto due gruppi: quello dei bambini con peso inferiore al 10° percentile, definibile come ritardo di crescita, e quelli con peso superiore al 10° percentile. All'analisi dei parametri alla nascita nei gruppi a 6 mesi, 1 anno e 2 anni, i bambini con ritardo di crescita presentavano un'età gestazionale alla nascita inferiore. Questo legame è stato messo in evidenza da più studi, indicando una prevalenza tanto maggiore di fallimento di crescita post-natale quanto minore è l'età gestazionale (29,34,259). Inoltre, è stata riscontrata una maggior prevalenza di bambini che erano SGA, sia al confronto tra gruppo degli EUGR e i non EUGR alla dimissione sia al confronto dei due gruppi a 6 mesi e 1 anno. Valutando i due gruppi relativi alla dimissione, nel gruppo EUGR vi è una prevalenza significativamente maggiore di bambini che erano IUGR alla nascita. Uno dei principali fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'EUGR è infatti lo stato nutrizionale inadeguato alla nascita. In letteratura è stato evidenziato questo legame (35,260), tanto che nello studio di Figueras-Aloy et al. (179) è stata utilizzata la definizione di "vero EUGR" (true EUGR) per distinguere il ritardo di crescita extrauterino dovuto a un fallimento della crescita postnatale nei neonati AGA (adeguati per l'età gestazionale), da quello pre-programmato nei neonati SGA (piccoli per l'età gestazionale), associato a uno stato nutrizionale antenatale inadeguato.

Il legame tra stato nutrizionale alla nascita e crescita post-natale è confermato anche al confronto dei pesi alla nascita nei due gruppi definiti alle quattro età: i bambini con ritardo di crescita alla dimissione, a 6 mesi, 1 anno e 2 anni presentavano un peso significativamente minore alla nascita rispetto ai bambini con crescita nella norma alla stessa età.
Valutando la crescita durante il ricovero, nei confronti a tutte le età si è osservato che i bambini del gruppo con ritardo di crescita avevano necessitato di più giorni per raggiungere il peso di 1800 g, e presentavano un peso significativamente inferiore a 21 giorni e al compimento delle 36 settimane gestazionali. Non solo, ai confronti a tutte le età i bambini sotto il 10° percentile di peso presentavano una lunghezza totale e una circonferenza cranica a 21 giorni significativamente inferiori rispetto al gruppo sopra il 10° percentile. Nel caso del gruppo EUGR alla dimissione, esso presentava una lunghezza totale ed una circonferenza cranica significativamente inferiore anche alla valutazione a 36 settimane gestazionali. Dallo studio emerge un altro dato significativo: il peso minimo raggiunto durante la degenza, inferiore nel gruppo con ritardo di crescita a tutti e 4 momenti di confronto. I bambini che presentano un ritardo di crescita nei primi due anni di vita sembrerebbero presentare una crescita post-natale precoce inadeguata. Questi dati riflettono uno stato nutrizionale non adeguato nel corso del ricovero, dovuto in alcuni casi probabilmente al perpetuarsi di una condizione antenatale, in altri alle condizioni patologiche affrontate nelle prime settimane di vita o ad un supporto nutrizionale insufficiente.

Confrontando il gruppo dei bambini con peso inferiore al 10° percentile con quelli con percentile superiore nei momenti considerati (dimissione, 6 mesi, 1 anno, 2 anni) in nessuno dei casi sono state riscontrate differenze significative nei valori dell'indice di Apgar a 5 minuti, mentre sono stati riscontrati valori di CRIB score significativamente inferiori nei gruppi con ritardo di crescita alla dimissione, a 6 mesi e ad 1 anno. Inoltre, i bambini con ritardo di crescita sono stati ricoverati più a lungo e hanno necessitato per un numero significativamente maggiore di giorni di ventilazione meccanica e ventilazione meccanica associata a c-PAP. Gidi et al. (261) hanno evidenziato un maggior rischio di fallimento della crescita postnatale nei bambini con degenza di durata maggiore ai 21 giorni. Il tempo di degenza ospedaliera può rappresentare un indicatore della severità della condizione clinica

nei neonati pretermine e verosimilmente si riflette sull'incremento ponderale (262). I bambini con ritardo di crescita hanno inoltre fatto uso più a lungo di farmaci quali fentanest (visto alla comparazione tra i due gruppi a tutte le età) e aldactazide (visto alla comparazione tra i due gruppi a 6 mesi, 1 anno e 2 anni). Si è osservata perdipiù una maggior prevalenza di patologie quali ROP (ai confronti a tutte le età), BPD a 36 settimane gestazionali (ai confronti a 6 mesi, 1 anno e 2 anni), colestasi (ai confronti a 6 mesi, 1 anno e 2 anni), sepsi (nel confronto tra i due gruppi definiti a 6 mesi), IVH (nei due gruppi definiti a 1 anno), ed RDS (nei gruppi definiti a 2 anni). Questi risultati sono in linea con la letteratura (31,260,263), in quanto le comorbidità neonatali non solo elevano le richieste energetiche nei neonati pretermine, ma ostacolano frequentemente anche un'adeguata somministrazione nutrizionale (81).

Sebbene le comorbidità associate alla prematurità contribuiscano all'insorgenza dell'EUGR, il principale fattore predisponente rimane il supporto nutrizionale inadeguato (179,264). In questo studio è stata confermato, valutando i confronti a tutte le età, che i bambini con ritardo di crescita hanno ricevuto un apporto calorico inferiore nel corso della prima settimana e del primo mese. Sono inoltre stati sottoposti ad un digiuno più prolungato, hanno necessitato per più giorni della nutrizione parenterale e hanno raggiunto più tardivamente la nutrizione enterale esclusiva. I bambini con peso inferiore al 10° percentile alla dimissione e a 6 mesi hanno ricevuto rispetto al loro corrispettivo gruppo di confronto un apporto proteico medio inferiore durante la prima settimana di vita, mentre nel confronto a 2 anni è risultato inferiore l'apporto proteico medio nella seconda settimana.
Khasawneh et al. (260) hanno evidenziato che un apporto subottimale di proteine e calorie totali nelle prime due settimane di vita è fortemente associato all'EUGR alla dimissione. Hanno inoltre sottolineato l'importanza dell'avvio precoce dell'alimentazione enterale e del rapido raggiungimento della piena alimentazione enterale per favorire un più rapido recupero del peso alla nascita e, in ultima analisi, ridurre l'incidenza dell'EUGR. L'inizio tardivo della nutrizione enterale esclusiva è ipotizzabile sia riconducibile al timore di complicanze quali l'enterocolite necrotizzante, anche se non è stato dimostrato dal nostro studio. Tuttavia, in letteratura vi sono evidenze che un supporto nutrizionale tempestivo favorisca la crescita senza aumentare il rischio di effetti avversi (265). Inoltre, l'inizio precoce

rispetto a quello tardivo dell'alimentazione enterale (<48 ore contro >72 ore dalla nascita) è risultato associato a un tempo significativamente più breve per il recupero del peso alla nascita, a una minore durata della nutrizione parenterale e della degenza ospedaliera, senza alcun aumento nel tasso di complicanze (266). Un inizio più precoce della nutrizione enterale è stato associato anche ad una ridotta incidenza di osteopenia della prematurità (267). Con una nutrizione ottimale, inoltre, il fallimento della crescita postnatale può essere prevenuto e si può ottenere un aumento di peso extrauterino simile a quello dei feti con la stessa età gestazionale (268).

Per definire quali elementi influiscano maggiormente sullo sviluppo di un ritardo di crescita, è stata condotta una regressione logistica, ponendo come variabili indipendenti il giorno di raggiungimento dei 1800 g, il minimo peso raggiunto, l'apporto calorico nella prima settimana e l'apporto calorico nel primo mese, che sono risultate significativamente diverse in tutti i confronti nell'analisi univariata.
Nel modello logistico predittivo del ritardo di crescita alla dimissione ed a 2 anni risulta significativo il giorno di raggiungimento dei 1800g, mentre a 6 mesi è risultato significativo l'apporto calorico nella prima settimana di vita.
Si è ipotizzato che le variabili presentassero in realtà un parziale legame tra loro, motivo per il quale risulta significativa una sola di esse, che, secondo il modello logistico, dovrebbe essere la più rilevante nel predire il ritardo.
Questi risultati confermano l'importanza di un adeguato supporto nutrizionale ed un'adeguata crescita nelle prime settimane di vita nel prevenire il ritardo.

Al confronto dei parametri ematochimici del gruppo EUGR con quelli dei non EUGR alla dimissione sono stati riscontrati livelli di calcio alla nascita significativamente superiori, ma livelli di fosforo basale significativamente inferiori. Livelli ematici di fosforo inferiori alla nascita potrebbero essere il risultato di un apporto insufficiente al feto in epoca prenatale (269). Per quanto riguarda invece i valori a 7 e 21 giorni, risultati significativamente inferiori nel gruppo con ritardo di crescita a 6 mesi, questi potrebbero essere il risultato dell'introduzione precoce della nutrizione parenterale. Secondo diversi studi (270–272), l'inizio precoce dell'alimentazione ha un impatto significativo sul metabolismo di potassio, fosforo e calcio, configurando una sindrome che riproduce, in parte, le alterazioni

osservate nella sindrome da refeeding nell'adulto dopo periodi di marcata malnutrizione. Il fosforo è depositato nelle ossa in una proporzione fissa con lo ione calcio e può fungere da riserva minerale. Indipendentemente dallo stato metabolico osseo, il fosforo assume un ruolo fondamentale nelle fasi di crescita neonatale e perciò, se necessario, può essere rilasciato dalle ossa per soddisfare il fabbisogno cellulare. Quando il fosforo viene assorbito dalle cellule senza un adeguato apporto nutrizionale, i livelli ematici diminuiscono, il che può attivare il rilascio di fosforo dall'osso. Contemporaneamente, si verifica una mobilizzazione del calcio, che può portare a ipercalcemia e ipercalciuria (270).

Nei confronti alle varie età sono state riscontrate differenze anche in merito ai parametri ossei durante il ricovero. Innanzitutto, alla dimissione, a 6 mesi e 1 anno i bambini con ritardo di crescita, rispetto ai bambini con peso maggiore al decimo percentile, presentavano una lunghezza inferiore della tibia alla nascita. Nei confronti a 6 mesi e 1 anno, il gruppo con ritardo di crescita presentava una lunghezza tibiale a 21 giorni significativamente inferiore. Questi risultati sono in linea con quelli riscontrati in termini ponderali e di lunghezza. Sono stati inoltre confrontati nei due gruppi ad ogni età i parametri ossei rilevati tramite ultrasonografia ossea quantitativa durante il ricovero. Sono stati rilevati valori di mc-BTT e z-score del mc-BTT corretto per l'età alla 3ª settimana significativamente inferiori nei gruppi con ritardo di crescita alla dimissione, a 6 mesi ed 1 anno, rispetto ai corrispettivi gruppi senza ritardo. Inoltre, nei bambini EUGR alla dimissione sono stati riscontrati anche livelli di mc-BTT e z-score del mc-BTT corretto per l'età a 36 settimane gestazionali significativamente più bassi del gruppo non EUGR. Questi parametri forniscono informazioni sulla densità ossea, la mineralizzazione, lo spessore corticale, l'elasticità e la microarchitettura (151), e, nel caso del nostro studio, sembrano indicativi di uno stato osseo peggiore nelle prime settimane di vita nei bambini che hanno poi sviluppato un ritardo di crescita. In letteratura si annoverano diversi studi volti a stabilire il legame tra stato osseo e IUGR (273) e diverse evidenze in merito all'effetto della crescita postnatale sullo sviluppo osseo (274,275), tuttavia non molti indagano quest'ultima in termini di EUGR o ritardo di crescita nei primi anni di vita. Nello studio di Li et al. (276) i neonati con EUGR hanno mostrato valori più bassi di densità minerale ossea e contenuto minerale osseo, misurati tramite DEXA, rispetto a quelli senza EUGR.

Inoltre, nello studio, il percentile di peso a termine, più che quello alla nascita, ha mostrato correlazioni con la densità minerale ossea e il contenuto minerale osseo a termine (276). Complessivamente, questi risultati indicano fortemente che l'EUGR, più che l'IUGR, rappresenta un fattore di rischio per una ridotta mineralizzazione ossea e un minore accrescimento della massa ossea all'età corrispondente al termine.

Diversi parametri misurati all'ultrasonografia ossea quantitativa hanno inoltre dimostrato di correlare con la lunghezza e i percentili di lunghezza alla dimissione, a 6 mesi, 1 anno e/o 2 anni. Di particolare interesse è lo z-score del mc-BTT corretto per la lunghezza alla nascita, che correla con la lunghezza totale e il percentile a 6 mesi e la lunghezza totale e il percentile ad 1 anno. Altri parametri che hanno mostrato diverse correlazioni sono il mc-BTT a 3 settimane e lo z-score del mc-BTT a 3 settimane corretto per l'età, che correlano con la lunghezza totale e il percentile alla dimissione, la lunghezza totale e il percentile a 6 mesi, il percentile ad 1 anno e quello a 2 anni.

Lo studio delle conseguenze a lungo termine dello stato osseo e della MBDP risulta complesso, in parte per l'assenza di criteri diagnostici univoci nel definire la patologia, e in parte per l'impossibilità di isolare con precisione l'effetto della MBDP rispetto a molteplici fattori confondenti quali età gestazionale, peso alla nascita, comorbidità, regime nutrizionale e trattamenti successivi (277). Lucas et al. (278) hanno seguito longitudinalmente oltre 700 neonati pretermine, dimostrando che livelli elevati di ALP (fosfatasi alcalina) erano indipendentemente correlati a una ridotta lunghezza corporea a 9 e 18 mesi di età. Una correlazione simile è stata osservata nella stessa coorte anche nel follow-up a lungo termine, tra i 9 e i 12 anni. Ciò suggerisce un'associazione tra stato osseo e crescita infantile, sebbene sia stato utilizzato il livello elevato di ALP come marcatore (279).

Nel nostro studio, i dati relativi al confronto tra bambini con e senza ritardo di crescita, insieme alle correlazioni osservate tra i parametri ossei e l'altezza, suggeriscono che le misurazioni ossee effettuate nelle prime settimane di vita potrebbero avere un valore predittivo rispetto alla crescita nei primi anni, in particolare per quanto riguarda l'altezza.

L'impairment del neurosviluppo è un rischio importante nei bambini nati pretermine (199), pur non essendo l'obiettivo primario del nostro lavoro. Nel nostro

studio, nel confronto tra bambini con ritardo di crescita e non alle varie età è stata inoltre valutata la prevalenza di impairment psicomotorio ad 1 anno e 2 anni. È stato riscontrato che i bambini con ritardo di crescita a 6 mesi presentavano una prevalenza significativamente maggiore di problematiche psicomotorie ad 1 anno rispetto al corrispettivo gruppo senza ritardo di crescita. Inoltre, sia il gruppo con ritardo di crescita ad 1 anno sia quello a 2 anni presentavano una maggior prevalenza di impairment psicomotorio ad 1 anno e 2 anni rispetto ai rispettivi gruppi senza ritardo di crescita. Nello studio di Martinez-Jimenez (50) è stata dimostrata una correlazione tra EUGR e compromissione dello sviluppo neuroevolutivo. Nel nostro studio non abbiamo effettuato una valutazione neurologica specialistica alla dimissione. Sappiamo che i neonati EUGR sono anche quelli che hanno necessitato per maggior tempo di cure intensive (come ventilazione meccanica, farmaci etc.), ma non abbiamo trovato differenze significative negli esiti alla dimissione e quindi non abbiamo gli elementi per giustificare tale risultato. Un'altra ipotesi è che un ritardo di crescita in termini di peso nei bambini a 6 mesi, 1 anno e 2 anni potrebbe esser accompagnato da un ritardo di crescita anche della circonferenza cefalica. La circonferenza occipito-frontale (OFC) è considerata un indicatore del volume intracranico (280) e risulta correlata alle dimensioni effettive del cervello (281). Una ridotta crescita della circonferenza cranica nel tempo si correla a deficit nelle abilità psicomotorie e mentali, nonché a una maggiore incidenza di paralisi cerebrale e disturbi dello spettro autistico (282).

Un apporto precoce e più elevato di proteine ed energia è stato associato a una crescita cranica più rapida e a un aumento della circonferenza cranica nei neonati pretermine (283,284). Abbiamo perciò confrontato gli apporti nutrizionali dei bambini che presentavano una circonferenza cranica inferiore al 10° percentile ad 1 anno con quelli aventi percentile maggiore al 10°. Lo stesso è stato fatto a 2 anni. È stato dimostrato che sia i bambini con circonferenza cranica ridotta ad 1 anno sia a 2 anni avevano ricevuto un apporto proteico inferiore nel corso della prima settimana di vita, ed un apporto calorico inferiore nella prima settimana e nel primo mese rispetto ai corrispettivi con crescita cefalica nella norma. Nel confronto tra i due gruppi a 2 anni è stata inoltre riscontrato che i bambini con circonferenza

cefalica inferiore al decimo percentile avevano ricevuto un apporto proteico inferiore anche nel corso della terza settimana.
Studi precedenti hanno dimostrato che nei neonati con peso estremamente basso alla nascita, un maggiore apporto di proteine ed energia nella prima settimana postnatale è correlato a punteggi più elevati dell'indice di sviluppo mentale a 18 mesi, oltre che ad una ridotta incidenza di ritardo della crescita (285). Essendo un incremento della circonferenza occipito-frontale associato positivamente ad un miglior sviluppo delle funzioni cognitive (286), ed essendo questo associato all'apporto proteico e calorico nelle prime settimane di vita, risulta evidente come la somministrazione precoce di un supporto nutrizionale intensivo, per via enterale e parenterale, possa favorire un miglior accrescimento in termini auxologici e migliori risultati nello sviluppo neuroevolutivo nei neonati pretermine.

In un sottogruppo di 49 bambini sono state effettuate indagini metabolomiche su campioni di urina alla nascita. All'età di 36 settimane di età gestazionale (o al momento del trasferimento o della dimissione, se avvenuti in precedenza), 26 neonati presentavano un ritardo di crescita extrauterino (EUGR). Attraverso una procedura di matching, sono stati selezionati 16 neonati con EUGR e 16 neonati senza EUGR, con caratteristiche cliniche comparabili, al fine di costituire un gruppo di controllo e consentire un confronto tra soggetti omogenei.
Nel confronto del profilo metabolomico urinario alla nascita, il gruppo EUGR ha mostrato livelli inferiori di L-cistationina, acido chinurenico, L-carnosina, N-acetilglutammina, acido xanturénico, aspartilglucosamina, DL5-idrossilisina cloridrato, omocitrullina e acido L-aminoadipico rispetto al gruppo non-EUGR. In particolare, alcune di queste vie metaboliche disregolate sono coerenti con uno stato antinfiammatorio e antiossidante ridotto nel gruppo EUGR. Le fonti di bias sono state minimizzate mediante un'analisi caso-controllo appaiata, tenendo conto dei fattori potenzialmente in grado di influenzare il metaboloma urinario alla nascita.
La cistationina è un precursore della cisteina, un amminoacido semi-essenziale che può essere ottenuto con la dieta o prodotto tramite la degradazione della metionina. La cisteina riveste un ruolo centrale nel bilancio redox cellulare ed è precursore di molecole biologicamente attive come il glutatione, un forte antiossidante (287). Una sua carenza, suggerita da bassi livelli di cistationina urinaria, potrebbe indicare

una predisposizione a uno stato infiammatorio cronico, analogo a quello osservato in altre patologie infiammatorie della prematurità (288).

Il metabolismo del triptofano, in particolare attraverso la via della chinurenina (responsabile di oltre il 90% della sua biotrasformazione), produce metaboliti con funzione immunoregolatrice e antiossidante. La via della chinurenina è risultata una delle più compromesse nei neonati con IUGR (256,289). Livelli più bassi di acido chinurenico potrebbero suggerire un comportamento simile tra i neonati con IUGR e quelli che sviluppano EUGR, poiché la via della chinurenina sembra essere meno attiva anche in questo gruppo, suggerendo un possibile ruolo patogenetico di questa via nella restrizione della crescita.

La carnosina, presente principalmente nel muscolo scheletrico, è prodotta a partire da istidina e beta-alanina tramite idrolisi di ATP. Essa presenta funzioni antiossidanti e di detossificazione, agendo come chelante di ioni metallici e come scavenger di specie reattive dell'ossigeno e di perossiradicali (290). La carnosina è risultata ridotta nelle urine dei neonati IUGR (256,291), probabilmente per un consumo aumentato. Un meccanismo simile potrebbe avvenire anche nei neonati EUGR.

La N-acetilglutammina, forma attiva della glutammina, è la forma biologicamente disponibile della L-glutammina, l'amminoacido non essenziale più abbondante nel nostro organismo, che svolge un ruolo cruciale nel metabolismo cellulare e nella fisiologia umana, rappresentando una fonte energetica per le cellule. In situazioni di stress, la glutammina viene rapidamente utilizzata come substrato energetico, in particolare per la produzione di nucleotidi e amminoacidi (292). Un'altra funzione rilevante della glutammina è la sua capacità di modulare la risposta immunitaria, sostenendo la proliferazione dei linfociti e la produzione di citochine. Livelli urinari ridotti nei neonati EUGR potrebbero riflettere un maggiore utilizzo metabolico legato a stress o catabolismo aumentato.

L'acido xanturénico è un prodotto della via metabolica del triptofano–chinurenina. L'intera via è fortemente dipendente dalla disponibilità di vitamina B6, motivo per cui l'acido xanturénico è stato studiato come biomarcatore dello stato vitaminico B6 (293). Una carenza funzionale di vitamina B6 può derivare da disglicemia, causata da un'attivazione infiammatoria della via della chinurenina, con conseguente aumento dei livelli di acido xanturénico (294).

L'omocitrullina appartiene alla classe degli α-amminoacidi ed è un metabolita secondario (cioè, non essenziale dal punto di vista fisiologico o metabolico, ma potenzialmente coinvolto in funzioni di difesa o segnalazione). La formazione di omocitrullina è nota come carbamilazione e, nell'uomo, avviene prevalentemente in condizioni di uremia o infiammazione (295).
L'acido aminoadipico è un intermedio della principale via biochimica di degradazione della lisina e della saccaropina. Questo metabolita antagonizza l'attività neuroeccitatoria mediata dal recettore NMDA del glutammato. Inoltre, è stato dimostrato che inibisce la produzione di acido chinurenico nei tessuti cerebrali, dove quest'ultimo agisce come antagonista a largo spettro dei recettori per gli amminoacidi eccitatori (296).
A seconda delle condizioni, l'acido aminoadipico può comportarsi da acidogeno, diabetogeno, aterogeno o metabotossina. Come diabetogeno, i suoi livelli sierici sembrano regolare l'omeostasi glicemica e si sono rivelati altamente predittivi dello sviluppo futuro del diabete (297).
Rimane ancora da chiarire il significato dei livelli ridotti di omocitrullina e acido aminoadipico, così come di aspartilglucosamina (appartenente alla classe delle glicosilammine) e di DL5-idrossilisina cloridrato, un derivato idrossilato della lisina presente in specifici collageni, principali proteine strutturali della pelle e del tessuto connettivo nei mammiferi.
Nel complesso, i livelli urinari alterati di questi metaboliti suggeriscono vie comuni tra EUGR, stress ossidativo e infiammazione, e aprono alla possibilità di identificare biomarcatori predittivi o target per interventi precoci.

Successivamente, sono stati messi a confronto i parametri antropometrici a 6 mesi, 1 anno e 2 anni nei due gruppi considerati per le analisi metabolomiche. Si sono riscontrate delle differenze in termini assoluti, ma non significative dal punto di vista statistico, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione.
Tuttavia, abbiamo ritenuto interessante constatare come i percentili medi di peso del gruppo EUGR ai controlli a 6 mesi, 1 anno o 2 anni risultino superiori al gruppo non EUGR, a differenza dei percentili di altezza e circonferenza cranica, sempre inferiori. Negli ultimi anni si è osservata una crescente preoccupazione riguardo al fatto che la catch-up growth nei neonati pretermine possa essere associata a un incremento dell'adiposità corporea e a un rischio aumentato di sindrome metabolica

(298). Cheong et al. (188) hanno monitorato neonati estremamente pretermine dall'età di 2 fino a 22 anni, rilevando che, rispetto ai coetanei nati a termine, questi soggetti presentavano valori di indice di massa corporea (BMI) più elevati. Tale incremento dell'indice di massa corporea si correlava a un deterioramento della salute cardiometabolica, evidenziato da un accumulo di grasso viscerale, ipertrigliceridemia e aumento della pressione sistolica. Non sono ancora del tutto note le cause di questa composizione corporea alterata, ma secondo alcuni studi uno dei fattori di rischio potenziali è rappresentato dalla crescita compensatoria rapida (rapid catch-up growth)(189). I bambini EUGR potrebbero, dopo lo stato nutrizionale inadeguato vissuto nel primo periodo post-natale per le diverse cause precedentemente discusse, andare incontro ad una catch-up growth troppo rapida, che li espone ad un maggior rischio di adiposità, mettendone a rischio anche la salute cardiometabolica. Queste ipotesi necessitano tuttavia di ulteriori studi con una numerosità campionaria più elevata.

6. CONCLUSIONI

Questo studio ha evidenziato come il ritardo di crescita extrauterino (EUGR) rappresenti una condizione frequente e clinicamente rilevante nei neonati pretermine, con una prevalenza alla dimissione pari al 55,4%, in linea con quanto riportato in letteratura (28,179). La persistenza del ritardo di crescita nei primi anni di vita, seppur decrescendo in percentuali, si associa a una serie di fattori prenatali, perinatali e postnatali che concorrono a definirne l'eziologia e l'evoluzione.

I dati raccolti mostrano chiaramente come il ritardo di crescita si associ a un quadro clinico più compromesso: età gestazionale e peso alla nascita inferiori, maggiore prevalenza di SGA e IUGR, maggiore durata della degenza e necessità prolungata di supporti intensivi. Inoltre, i bambini con ritardo di crescita presentano un incremento significativo delle principali comorbidità neonatali, tra cui displasia broncopolmonare, colestasi, sepsi e retinopatia della prematurità, che concorrono ad aumentare le richieste metaboliche e a ostacolare un'adeguata crescita postnatale.

Particolarmente rilevante è il ruolo della nutrizione precoce: l'apporto calorico e proteico nei primi giorni e nelle prime settimane di vita risulta significativamente inferiore nei neonati che sviluppano ritardo di crescita, che iniziano più tardivamente la nutrizione enterale e raggiungono più lentamente la nutrizione enterale esclusiva. Un supporto nutrizionale precoce, adeguato e bilanciato è fondamentale per favorire una crescita armonica e prevenire il fallimento della crescita postnatale (268), limitando anche il valore del minimo peso raggiunto.

Inoltre, il ritardo di crescita si associa ad una crescita cefalica ridotta, strettamente legata alla qualità del supporto nutrizionale ricevuto. Questo risultato rafforza l'ipotesi che una nutrizione inadeguata, sia in termini quantitativi che qualitativi, influenzi negativamente anche lo sviluppo cefalico.

Anche la crescita scheletrica e lo sviluppo osseo risultano inferiori nei bambini con ritardo di crescita, come evidenziato dai parametri rilevati all'ultrasonografia ossea, significativamente inferiori nelle prime settimane di vita. Tali misure precoci

sembrano correlare con la crescita staturale nei primi due anni di vita, suggerendo un possibile valore predittivo.

Infine, l'analisi metabolomica ha permesso di identificare nei neonati con EUGR un profilo biochimico urinario alterato già alla nascita, suggerendo la presenza di uno stress ossidativo precoce, una ridotta capacità antiossidante e possibili carenze nutrizionali prenatali. Tali alterazioni aprono interessanti prospettive per l'identificazione precoce dei neonati a rischio, tramite biomarcatori predittivi.

In conclusione, i risultati di questo studio sottolineano l'importanza di un approccio nutrizionale precoce, tempestivo e personalizzato nella gestione del neonato pretermine, per limitare il ritardo di crescita e favorire una crescita armonica, uno sviluppo osseo adeguato e migliori esiti neurocognitivi a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Tucker J, McGuire W. ABC of preterm birth: Epidemiology of preterm birth. BMJ. 1 aprile 2005;330(Suppl S4):0504146.

2. Prefazioni. In: Il follow-up del neonato pretermine I primi sei anni di vita. 1ª ed. Roma: iDeaCpa Editore; 2022.

3. Introduzione. In: Il follow-up del neonato pretermine I primi sei anni di vita. 1ª ed. Roma: iDeaCpa Editore; 2022.

4. Walani SR. Global burden of preterm birth. Int J Gynecol Obstet. 1 luglio 2020;150(1):31–3.

5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet. 5 gennaio 2008;371(9606):75–84.

6. Cao G, Liu J, Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990-2019. JAMA Pediatr. 1 agosto 2022;176(8):787–96.

7. B T, R T, Hk S, Mb R. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany. Pediatr Res [Internet]. agosto 2007 [citato 17 maggio 2025];62(2). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17597641/

8. EpiCentro. Rapporto sull'evento nascita in Italia (CeDAP) – anno 2023 [Internet]. [citato 3 giugno 2025]. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/materno/cedap-2023

9. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Lond Engl. 17 dicembre 2016;388(10063):3027–35.

10. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Shaik NB, Bandiya P, Nanda D, et al. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations-Systematic review and meta-analysis. PloS One. 2021;16(8):e0255352.

11. Sp S, G S, C S. Global prevalence of long-term neurodevelopmental impairment following extremely preterm birth: a systematic literature review. J Int Med Res [Internet]. luglio 2021 [citato 3 giugno 2025];49(7). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284680/

12. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. Pediatr Res. dicembre 2006;60(6):751–8.

13. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. Am J Obstet Gynecol. ottobre 2012;207(4):318.e1-6.

14. Baer RJ, Rogers EE, Partridge JC, Anderson JG, Morris M, Kuppermann M, et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. novembre 2016;36(11):1008–13.

15. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol. gennaio 2000;182(1 Pt 1):198–206.

16. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Morbidity and Mortality in Small for Gestational Age Infants at 22 to 29 Weeks' Gestation. Pediatrics. febbraio 2018;141(2):e20172533.

17. Baer RJ, Rogers EE, Partridge JC, Anderson JG, Morris M, Kuppermann M, et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. novembre 2016;36(11):1008–13.

18. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children Born Small-for-Gestational Age: Postnatal Growth and Hormonal Status. Horm Res. 17 novembre 2004;49(Suppl. 2):7–13.

19. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud JC, Mitanchez D, Charkaluk ML, et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. J Pediatr. agosto 2016;175:93-99.e1.

20. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. dicembre 2016;29(24):3977–87.

21. Sharma D, Sharma P, Shastri S. Genetic, metabolic and endocrine aspect of intrauterine growth restriction: an update. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. ottobre 2017;30(19):2263–75.

22. Dapkekar P, Bhalerao A, Kawathalkar A, Vijay N. Risk Factors Associated With Intrauterine Growth Restriction: A Case-Control Study. Cureus. 15(6):e40178.

23. Armengaud JB, Yzydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. Reprod Toxicol. 1 gennaio 2021;99:168–76.

24. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clin Med Insights. 1 gennaio 2016;10:CMPed.S40070.

25. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. J Physiol. 15 febbraio 2016;594(4):807–23.

26. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. Pediatr Clin North Am. aprile 2019;66(2):403–23.

27. Le definizioni: IUGR-EUGR-Catch up growth. In: Il follow-up del neonato pretermine I primi sei anni di vita. 1ª ed. Roma: iDeaCpa Editore; 2022.

28. González López C, Solís Sánchez G, Fernández Colomer B, Mantecón Fernández L, Lareu Vidal S, Arias Llorente RP, et al. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants: prevalence and concordance according to Fenton, Olsen, and INTERGROWTH-21st growth charts in a multicenter Spanish cohort. Eur J Pediatr. 1 settembre 2024;183(9):4073–83.

29. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc. febbraio 2008;50(1):70–5.

30. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? Semin Perinatol. agosto 2003;27(4):302–10.

31. Makker K, Ji Y, Hong X, Wang X. Antenatal and neonatal factors contributing to extra uterine growth failure (EUGR) among preterm infants in Boston Birth Cohort (BBC). J Perinatol. 2021;41(5):1025–32.

32. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics. agosto 1999;104(2 Pt 1):280–9.

33. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics. maggio 2003;111(5 Pt 1):986–90.

34. Shan HM, Cai W, Cao Y, Fang BH, Feng Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. Eur J Pediatr. settembre 2009;168(9):1055–9.

35. Ehrenkranz RA. Extrauterine growth restriction: is it preventable? J Pediatr (Rio J). 2014;90(1):1–3.

36. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. luglio 2006;26(7):436–42.

37. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. aprile 2011;31 Suppl 1:S61-67.

38. Maheshwari A, Panigrahay N, Bagga. Extra-uterine Growth Restriction in Preterm Infants. Newborn. 31 marzo 2022;67–73.

39. Wang YS, Shen W, Wu F, Mao J, Liu L, Chang YM, et al. Factors influencing extrauterine growth retardation in singleton-non-small for gestational age infants in China: A prospective multicenter study. Pediatr Neonatol. novembre 2022;63(6):590–8.

40. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. Semin Reprod Med. settembre 2009;27(5):351–7.

41. Tozzi MG, Moscuzza F, Michelucci A, Lorenzoni F, Cosini C, Ciantelli M, et al. ExtraUterine Growth Restriction (EUGR) in Preterm Infants: Growth Patterns, Nutrition, and Epigenetic Markers. A Pilot Study. Front Pediatr. 20 dicembre 2018;6:408.

42. Eggermann T, Davies JH, Tauber M, van den Akker E, Hokken-Koelega A, Johansson G, et al. Growth Restriction and Genomic Imprinting-Overlapping Phenotypes Support the Concept of an Imprinting Network. Genes. 17 aprile 2021;12(4):585.

43. Ordóñez-Díaz MD, Pérez-Navero JL, Flores-Rojas K, Olza-Meneses J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, et al. Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children. Front Pediatr. 2020;8:180.

44. Ehrenkranz RA. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. Early Hum Dev. luglio 2010;86 Suppl 1:21–5.

45. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. J Pediatr. marzo 2013;162(3 Suppl):S7-16.

46. Li J, Funato M, Tamai H, Wada H, Nishihara M, Morita T, et al. Impact of intra- and extrauterine growth on bone mineral density and content in the neonatal period of very-low-birth-weight infants. Early Hum Dev. 1 gennaio 2016;92:1–6.

47. Finken MJJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM, Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallellism with the growth pattern of short children born small for gestational age. Pediatrics. agosto 2006;118(2):640–3.

48. Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M, Egashira T, Mizukami T. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age. Acta Paediatr. 1 gennaio 2019;108(1):112–7.

49. Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. Eur J Pediatr. gennaio 2015;174(1):33–41.

50. Martínez-Jiménez MD, Gómez-García FJ, Gil-Campos M, Pérez-Navero JL. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping review. Eur J Pediatr. agosto 2020;179(8):1255–65.

51. Maiocco G, Migliaretti G, Cresi F, Peila C, Deantoni S, Trapani B, et al. Evaluation of Extrauterine Head Growth From 14-21 days to Discharge With Longitudinal Intergrowth-21st Charts: A New Approach to Identify Very Preterm Infants at Risk of Long-Term Neurodevelopmental Impairment. Front Pediatr. 2020;8:572930.

52. Neubauer V, Fuchs T, Griesmaier E, Kager K, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postdischarge head growth is related to a 10% lower intelligence quotient in very preterm infants at the chronological age of five years. Acta Paediatr. 2016;105(5):501–7.

53. Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal Origins of Adult Disease. Neonatology. 31 maggio 2018;113(4):393–9.

54. Bertagnolli M, Xie LF, Paquette K, He Y, Cloutier A, Fernandes RO, et al. Endothelial Colony-Forming Cells in Young Adults Born Preterm: A Novel Link Between Neonatal Complications and Adult Risks for Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis. 9 luglio 2018;7(14):e009720.

55. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. Diabetologia. marzo 2020;63(3):508–18.

56. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahanidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr. 1 luglio 2019;210:69-80.e5.

57. Il rischio auxologico. In: Il follow-up del neonato pretermine I primi sei anni di vita. 1ª ed. Roma: iDeaCpa Editore; 2022.

58. Boguszewski MC da S, Cardoso-Demartini A de A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Growth and growth hormone therapy in short children born preterm. Eur J Endocrinol. marzo 2017;176(3):R111–22.

59. Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I, Matis J, Burguet A, Picaud JC, et al. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 1 settembre 2011;96(5):F348–54.

60. Bertino E, Coscia A, Boni L, Rossi C, Martano C, Giuliani F, et al. Weight growth velocity of very low birth weight infants: role of gender, gestational age and major morbidities. Early Hum Dev. 1 giugno 2009;85(6):339–47.

61. Gallini F, Fumagalli M, Romeo DM. Il follow-up del neonato pretermine. I primi sei anni di vita. 1ª ed. Roma: iDeaCpa Editore; 2022. 41–46 p.

62. Aa B. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. maggio 2011 [citato 30 giugno 2025];37(5). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21520312/

63. Ni Y, Beckmann J, Gandhi R, Hurst JR, Morris JK, Marlow N. Growth to early adulthood following extremely preterm birth: the EPICure study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1 settembre 2020;105(5):496–503.

64. Giannì ML, Roggero P, Garbarino F, Bracco B, Fumagalli M, Agosti M, et al. Nutrition and growth in infants born preterm from birth to adulthood. Early Hum Dev. ottobre 2013;89 Suppl 2:S41-44.

65. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA, Rego MAS, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. Pediatrics. febbraio 2018;141(2):e20172467.

66. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics. febbraio 2001;107(2):270–3.

67. Pauls J, Bauer K, Versmold H. Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. Eur J Pediatr. maggio 1998;157(5):416–21.

68. Ehrenkranz RA. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. Clin Perinatol. giugno 2000;27(2):325–45.

69. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. gennaio 2001;107(1):E1.

70. Marks KA, Reichman B, Lusky A, Zmora E, Israel Neonatal Network. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. febbraio 2006;95(2):236–42.

71. Pauls J, Bauer K, Versmold H. Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. Eur J Pediatr. maggio 1998;157(5):416–21.

72. Bertino E, Coscia A, Mombrò M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. settembre 2006;91(5):F349-356.

73. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N, Neonatal Data Analysis Unit and the Preterm Growth Investigator Group. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. gennaio 2014;99(1):F34-40.

74. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, 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. The Lancet. 6 settembre 2014;384(9946):857–68.

75. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. gennaio 2001;107(1):E1.

76. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. N Engl J Med. 17 maggio 2007;356(20):2053–63.

77. Berry MA, Conrod H, Usher RH. Growth of very premature infants fed intravenous hyperalimentation and calcium-supplemented formula. Pediatrics. ottobre 1997;100(4):647–53.

78. Kajantie E, Dunkel L, Rutanen EM, Seppälä M, Koistinen R, Sarnesto A, et al. IGF-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1, and postnatal growth in very low birth weight infants. J Clin Endocrinol Metab. maggio 2002;87(5):2171–9.

79. Ahmad I, Zaldivar F, Iwanaga K, Koeppel R, Grochow D, Nemet D, et al. Inflammatory and growth mediators in growing preterm infants. J Pediatr Endocrinol Metab JPEM. marzo 2007;20(3):387–96.

80. Expert Panel on Detection E and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 16 maggio 2001;285(19):2486–97.

81. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics. febbraio 2001;107(2):270–3.

82. Berry MA, Conrod H, Usher RH. Growth of very premature infants fed intravenous hyperalimentation and calcium-supplemented formula. Pediatrics. ottobre 1997;100(4):647–53.

83. Vohr BR, McKinley LT. The challenge pays off: early enhanced nutritional intake for VLBW small-for-gestation neonates improves long-term outcome. J Pediatr. maggio 2003;142(5):459–61.

84. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. marzo 2015;169(3):230–8.

85. Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöström E, Norman M, Domellöf M, Edstedt Bonamy AK, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. Clin Nutr Edinb Scotl. giugno 2019;38(3):1289–95.

86. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Polin RA. Randomized Controlled Trial of Slow vs Rapid Enteral Feeding Advancements on the Clinical Outcomes of Preterm Infants With Birth Weight 750–1250 g. J Parenter Enter Nutr. 2013;37(2):223–8.

87. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. Clin Nutr. 1 dicembre 2018;37(6, Part B):2303–5.

88. Embleton ND, van den Akker CHP, Johnson M. Parenteral nutrition for preterm infants: benefits and risks in 2025. Semin Fetal Neonatal Med. 1 luglio 2025;30(2):101635.

89. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud JC, Rozé JC, Saliba E, et al. Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. Arch Pédiatrie. 1 maggio 2018;25(4):286–94.

90. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics. aprile 2006;117(4):1253–61.

91. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1 febbraio 2023;76(2):248–68.

92. Salas AA, Kabani N, Travers CP, Phillips V, Ambalavanan N, Carlo WA. Short versus Extended Duration of Trophic Feeding to Reduce Time to Achieve Full Enteral Feeding in Extremely Preterm Infants: An Observational Study. Neonatology. 2017;112(3):211–6.

93. Elia S, Ciarcià M, Miselli F, Bertini G, Dani C. Effect of selective gastric residual monitoring on enteral intake in preterm infants. Ital J Pediatr. 17 febbraio 2022;48(1):30.

94. Re M, Td M, U A, Cz G, Cl A, Sj T, et al. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. J Pediatr [Internet]. novembre 1992 [citato 30 giugno 2025];121(5 Pt 1). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1432431/

95. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 1 marzo 2003;111(3):529–34.

96. Patel AL, Johnson TJ, Meier PP. Racial and socioeconomic disparities in breast milk feedings in US neonatal intensive care units. Pediatr Res. 2021;89(2):344–52.

97. Salas AA, Ojha S. Exclusive enteral nutrition in preterm infants: How early is too early? Semin Fetal Neonatal Med. 1 luglio 2025;30(2):101631.

98. B K, Fc C, M D, Jb van G, Bb P, N V. Scientific Basis and Practical Application of Nutritional Care for Preterm Infants. World Rev Nutr Diet [Internet]. 2021 [citato 6 giugno 2025];122. Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352779/

99. Hossain Z, Qasem WA, Friel JK, Omri A. Effects of Total Enteral Nutrition on Early Growth, Immunity, and Neuronal Development of Preterm Infants. Nutrients. 11 agosto 2021;13(8):2755.

100. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. Front Pediatr [Internet]. 22 marzo 2019 [citato 21 giugno 2025];7. Disponibile su: https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2019.00076/full

101. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. BMJ Open. 5 aprile 2012;2(2):e000834.

102. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent Beneficial Effects of Breast Milk Ingested in the Neonatal Intensive Care Unit on Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants at 30 Months of Age. Pediatrics. 1 ottobre 2007;120(4):e953–9.

103. Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk: A Systematic Review. Clin Perinatol. marzo 2017;44(1):69–83.

104. ESPGHAN Committee on Nutrition, Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. J Pediatr Gastroenterol Nutr. ottobre 2013;57(4):535–42.

105. Bertino E, Giuliani F, Baricco M, Di Nicola P, Peila C, Vassia C, et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. Early Hum Dev. ottobre 2013;89 Suppl 2:S3-6.

106. Fu TT, Kaplan HC, Fields T, Folger AT, Gordon K, Poindexter BB. Protein Enrichment of Donor Breast Milk and Impact on Growth in Very Low Birth Weight Infants. Nutrients. 20 agosto 2021;13(8):2869.

107. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On Nutrition null. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. J Perinat Med. maggio 2010;38(3):233–8.

108. Lau C. Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 5(0 5):7–14.

109. Wang Y, Zhu W, Luo BR. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. maggio 2020;74(5):775–83.

110. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. Pediatrics. novembre 2008;122(5):1119–26.

111. Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 4 ottobre 2016;10(10):CD001071.

112. Care of Preterm or Low Birthweight Infants Group. New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy. EClinicalMedicine. settembre 2023;63:102155.

113. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. Pediatrics. agosto 1961;28:169–81.

114. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. Am J Clin Nutr. maggio 1982;35(5 Suppl):1169–75.

115. Rizzo V, Capozza M, Panza R, Laforgia N, Baldassarre ME. Macronutrients and Micronutrients in Parenteral Nutrition for Preterm Newborns: A Narrative Review. Nutrients. 6 aprile 2022;14(7):1530.

116. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr. 1 dicembre 2018;37(6, Part B):2344–53.

117. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. Clin Nutr Edinb Scotl. dicembre 2018;37(6 Pt B):2309–14.

118. Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(3):260–76.

119. Martorell R. Physical growth and development of the malnourished child: contributions from 50 years of research at INCAP. Food Nutr Bull. marzo 2010;31(1):68–82.

120. Brown LD, Stremming J, Robinson DT. Targeting optimal protein delivery in parenteral and enteral nutrition for preterm infants: a review of randomized, controlled trials. J Perinatol. maggio 2024;44(5):603–11.

121. Ziegler EE. Meeting the Nutritional Needs of the Low-Birth-Weight Infant. Ann Nutr Metab. 21 giugno 2011;58(Suppl. 1):8–18.

122. Bell KA, Matthews LG, Cherkerzian S, Palmer C, Drouin K, Pepin HL, et al. Associations of Growth and Body Composition with Brain Size in Preterm Infants. J Pediatr. 1 novembre 2019;214:20-26.e2.

123. Bell KA, Matthews LG, Cherkerzian S, Prohl AK, Warfield SK, Inder TE, et al. Associations of body composition with regional brain volumes and white matter microstructure in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. settembre 2022;107(5):533–8.

124. Coviello C, Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Leemans A, Peels B, et al. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. Pediatr Res. gennaio 2018;83(1):102–10.

125. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. Clin Nutr Edinb Scotl. dicembre 2018;37(6 Pt B):2315–23.

126. Robinson DT, Martin CR. Fatty acid requirements for the preterm infant. Semin Fetal Neonatal Med. 1 febbraio 2017;22(1):8–14.

127. C A, G B, Vp C, M DC, D D, T D, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. gennaio 2010 [citato 30 giugno 2025];50(1). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881390/

128. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr. 30 agosto 2014;14(1):216.

129. Rigourd V, Lopera I, Cata F, Benoit G, Jacquemet B, Lapillonne A. Role of Daily Milk Volume and Period of Lactation in Nutrient Content of Human Milk: Results from a Prospective Study. Nutrients. febbraio 2020;12(2):421.

130. Rochow N, Möller S, Fusch G, Drogies T, Fusch C. Levels of lipids in preterm infants fed breast milk. Clin Nutr. 1 febbraio 2010;29(1):94–9.

131. Farrag HM, Cowett RM. GLUCOSE HOMEOSTASIS IN THE MICROPREMIE. Clin Perinatol. 1 marzo 2000;27(1):1–22.

132. Van Kempen AAMW, Romijn JA, Ruiter AFC, Ackermans MT, Endert E, Hoekstra JH, et al. Adaptation of Glucose Production and Gluconeogenesis to Diminishing Glucose Infusion in Preterm Infants at Varying Gestational Ages. Pediatr Res. aprile 2003;53(4):628–34.

133. Zamir I, Tornevi A, Abrahamsson T, Ahlsson F, Engström E, Hallberg B, et al. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants—Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. J Pediatr. 1 settembre 2018;200:104-110.e1.

134. Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM, Abrahamsen TG, Steen EK, Pripp AH, et al. Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. JAMA Pediatr. 1 novembre 2015;169(11):1003–10.

135. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and Bone Health. 29 gennaio 2013 [citato 22 giugno 2025]; Disponibile su: https://karger.com/books/book/117/chapter/5058185/Prematurity-and-Bone-Health

136. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Acta Paediatr Scand Suppl. 1987;336:1–14.

137. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. J Clin Transl Endocrinol. settembre 2014;1(3):85–91.

138. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. Clin Nutr. 1 dicembre 2018;37(6, Part B):2366–78.

139. Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, Kalish B, Potemkin AK, Gura KM, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. settembre 2013;37(5):570–98.

140. Grover M, Ashraf AP, Bowden SA, Calabria A, Diaz-Thomas A, Krishnan S, et al. Invited Mini Review Metabolic Bone Disease of Prematurity: Overview and Practice Recommendations. Horm Res Paediatr. 11 gennaio 2024;98(1):40–50.

141. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Park KI, Lee C. High incidence of rickets in extremely low birth weight infants with severe parenteral nutrition-associated cholestasis and bronchopulmonary dysplasia. J Korean Med Sci. dicembre 2012;27(12):1552–5.

142. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. Front Pediatr. 2019;7:143.

143. Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. maggio 2013;131(5):e1676-1683.

144. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. settembre 2008;28(9):619–23.

145. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist

in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. BMC Pediatr. 29 luglio 2009;9:47.

146. P O, M S, A T, A T, L C, N M. Do preterm bones still break? Incidence of rib fracture and osteopenia of prematurity in very low birth weight infants. J Paediatr Child Health [Internet]. giugno 2020 [citato 6 giugno 2025];56(6). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159889/

147. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, et al. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. maggio 1999;14(5):810–20.

148. Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. maggio 2013;131(5):e1676-1683.

149. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. BMC Pediatr. 29 luglio 2009;9:47.

150. McDevitt H, Ahmed SF. Quantitative Ultrasound Assessment of Bone Health in the Neonate. Biol Neonate. 1 gennaio 2007;91(1):2–11.

151. Baroncelli GI. Quantitative Ultrasound Methods to Assess Bone Mineral Status in Children: Technical Characteristics, Performance, and Clinical Application. Pediatr Res. marzo 2008;63(3):220–8.

152. H M, Sf A. Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. Neonatology [Internet]. 2007 [citato 1 luglio 2025];91(1). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344646/

153. Carroll DM, Doria AS, Paul BS. Clinical-radiological features of fractures in premature infants--a review. J Perinat Med. 2007;35(5):366–75.

154. Taylor SN. Calcium, Magnesium, Phosphorus, and Vitamin D. 5 agosto 2021 [citato 1 luglio 2025]; Disponibile su: https://karger.com/books/book/128/chapter/5066414/Calcium-Magnesium-Phosphorus-and-Vitamin-D

155. B K, S W, Fc C, M D, Jb van G, Bb P, et al. Recommended Nutrient Intake Levels for Preterm Infants. World Rev Nutr Diet [Internet]. 2021 [citato 1 luglio 2025];122. Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352778/

156. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. Pediatrics. novembre 2000;106(5):1088–92.

157. Aly H, Moustafa MF, Hassanein SM, Massaro AN, Amer HA, Patel K. Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. maggio 2004;24(5):305–9.

158. Ls B, Cj J, Sw R. Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. Eur J Pediatr [Internet]. agosto 1999 [citato 7 giugno 2025];158(8). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10445346/

159. Wang D, Vandermeulen J, Atkinson SA. Early Life Factors Predict Abnormal Growth and Bone Accretion at Prepuberty in Former Premature Infants With/Without Neonatal Dexamethasone Exposure. Pediatr Res. gennaio 2007;61(1):111–6.

160. Abou Samra H, Stevens D, Binkley T, Specker B. Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. novembre 2009;20(11):1903–10.

161. Mihatsch W, Dorronsoro Martín I, Barrios-Sabador V, Couce ML, Martos-Moreno GÁ, Argente J, et al. Bone Mineral Density, Body Composition, and Metabolic Health of Very Low Birth Weight Infants Fed in Hospital Following Current Macronutrient Recommendations during the First 3 Years of Life. Nutrients. 20 marzo 2021;13(3):1005.

162. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, Brubakk AM, Jacobsen GW, Indredavik MS, et al. Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 1 luglio 2017;102(7):2491–500.

163. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, et al. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. Bone Rep. giugno 2019;10:100189.

164. Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. PLoS Med. agosto 2009;6(8):e1000135.

165. Obiettivi e popolazione. In: Il follow up del neonato pretermine I primi sei anni di vita. Prima Edizione. 2022.

166. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, for the International SGA Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001. Pediatrics. 1 giugno 2003;111(6):1253–61.

167. Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. BMJ. 8 aprile 2000;320(7240):967–71.

168. Monset-Couchard M, de Bethmann O. Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighing less than 1,000 g at birth. Biol Neonate. ottobre 2000;78(3):161–7.

169. Jordan IM, Robert A, Francart J, Sann L, Putet G. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. Biol Neonate. 2005;88(1):57–65.

170. Trebar B, Traunecker R, Selbmann HK, Ranke MB. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany. Pediatr Res. agosto 2007;62(2):209–14.

171. Rijken M, Wit JM, Le Cessie S, Veen S, Leiden Follow-Up Project on Prematurity. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. Early Hum Dev. agosto 2007;83(8):527–34.

172. Finken MJJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM, Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallellism with the growth pattern of short children born small for gestational age. Pediatrics. agosto 2006;118(2):640–3.

173. Euser AM, de Wit CC, Finken MJJ, Rijken M, Wit JM. Growth of Preterm Born Children. Horm Res. 27 ottobre 2008;70(6):319–28.

174. Brandt I, Sticker EJ, Gausche R, Lentze MJ. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood. J Pediatr. novembre 2005;147(5):662–8.

175. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Ford GW, Davis NM. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. Arch Dis Child. aprile 2004;89(4):347–50.

176. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. Pediatrics. dicembre 1998;102(6):E72.

177. Amador-Licona N, Martínez-Cordero C, Guízar-Mendoza JM, Malacara JM, Hernández J, Alcalá JF. Catch-up growth in infants born small for gestational age--a longitudinal study. J Pediatr Endocrinol Metab JPEM. marzo 2007;20(3):379–86.

178. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, et al. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. J Clin Endocrinol Metab. novembre 2006;91(11):4645–9.

179. Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. Eur J Pediatr. 1 settembre 2020;179(9):1469–79.

180. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. marzo 2008;93(2):F108-114.

181. Tremblay G, Boudreau C, Bélanger S, St-Onge O, Pronovost E, Simonyan D, et al. Body Composition in Very Preterm Infants: Role of Neonatal

Characteristics and Nutrition in Achieving Growth Similar to Term Infants. Neonatology. 2017;111(3):214–21.

182. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. settembre 2012;130(3):e640-649.

183. Van de Pol C, Allegaert K. Growth patterns and body composition in former extremely low birth weight (ELBW) neonates until adulthood: a systematic review. Eur J Pediatr. maggio 2020;179(5):757–71.

184. Manapurath R, Gadapani B, Pereira-da-Silva L. Body Composition of Infants Born with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 4 marzo 2022;14(5):1085.

185. Nehab SRG, Villela LD, Soares FVM, de Abranches AD, Junior SCG, Moreira MEL. Body composition at 4 to 7 years of age in children born <32 weeks gestational age or 1500 g: A cohort study. Early Hum Dev. ottobre 2022;173:105659.

186. Villela LD, Méio MDBB, Gomes Junior SCS, de Abranches AD, Soares FVM, Moreira MEL. Body composition in preterm infants with intrauterine growth restriction: a cohort study. J Perinat Med. 25 settembre 2018;46(7):804–10.

187. Wells JCK, Shirley MK. Body composition and the monitoring of non-communicable chronic disease risk. Glob Health Epidemiol Genomics. 2016;1:e18.

188. Cheong JLY, Olsen JE, Konstan T, Mainzer RM, Hickey LM, Spittle AJ, et al. Growth from infancy to adulthood and associations with cardiometabolic health in individuals born extremely preterm. Lancet Reg Health West Pac. maggio 2023;34:100717.

189. Toftlund LH, Halken S, Agertoft L, Zachariassen G. Catch-Up Growth, Rapid Weight Growth, and Continuous Growth from Birth to 6 Years of Age in Very-Preterm-Born Children. Neonatology. 2018;114(4):285–93.

190. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. Arch Dis Child. 1 novembre 2016;101(11):1026–31.

191. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is Slower Early Growth Beneficial for Long-Term Cardiovascular Health? Circulation. 9 marzo 2004;109(9):1108–13.

192. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. The Lancet. 29 marzo 2003;361(9363):1089–97.

193. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. N Engl J Med. 16 febbraio 2017;376(7):617–28.

194. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. Res Dev Disabil. 2010;31(6):1543–51.

195. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. Lancet Psychiatry. aprile 2017;4(4):339–46.

196. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. Dialogues Clin Neurosci. marzo 2020;22(1):65–72.

197. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. Am J Psychiatry. dicembre 1998;155(12):1661–70.

198. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Mol Psychiatry. dicembre 2012;17(12):1228–38.

199. Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. Semin Perinatol. dicembre 2016;40(8):497–509.

200. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. BMJ. 4 dicembre 2012;345:e7961.

201. Lugli L, Pugliese M, Plessi C, Berardi A, Guidotti I, Ancora G, et al. Neuroprem: the Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region. Ital J Pediatr. 22 febbraio 2020;46(1):26.

202. Obiettivi e timing del Follow-up del Neurosviluppo. In: Il follow-up del neonato pretermine I primi sei anni di vita. 1ª ed. Roma: iDeaCpa Editore; 2022.

203. Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, et al. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. JAMA. 12 febbraio 2003;289(6):705–11.

204. Cooke RWI, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. Arch Dis Child. giugno 2003;88(6):482–7.

205. Msall ME. Neurodevelopmental surveillance in the first 2 years after extremely preterm birth: evidence, challenges, and guidelines. Early Hum Dev. marzo 2006;82(3):157–66.

206. Hubel DH, Wiesel TN. Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 28 luglio 1977;198(1130):1–59.

207. Greenough WT, West RW, DeVoogd TJ. Subsynaptic plate perforations: changes with age and experience in the rat. Science. 8 dicembre 1978;202(4372):1096–8.

208. Markham JA, Greenough WT. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. Neuron Glia Biol. novembre 2004;1(4):351–63.

209. van Haastert IC, de Vries LS, Helders PJM, Jongmans MJ. Early gross motor development of preterm infants according to the Alberta Infant Motor Scale. J Pediatr. novembre 2006;149(5):617–22.

210. van Dokkum NH, de Kroon MLA, Bos AF, Reijneveld SA, Kerstjens JM. Attainment of gross motor milestones by preterm children with normal development upon school entry. Early Hum Dev. aprile 2018;119:62–7.

211. van Dokkum NH, de Kroon MLA, Bos AF, Reijneveld SA, Kerstjens JM. Attainment of gross motor milestones by preterm children with normal development upon school entry. Early Hum Dev. aprile 2018;119:62–7.

212. Fallang B, Hadders-Algra M. Postural behavior in children born preterm. Neural Plast. 2005;12(2–3):175–82; discussion 263-272.

213. Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. Curr Neurol Neurosci Rep. 16 giugno 2018;18(8):48.

214. Panda S, Singh A, Kato H, Kokhanov A. Cerebral Palsy: A Current Perspective. NeoReviews. 1 giugno 2024;25(6):e350–60.

215. McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I. Cerebral palsy--don't delay. Dev Disabil Res Rev. 2011;17(2):114–29.

216. Spittle AJ, Boyd RN, Inder TE, Doyle LW. Predicting motor development in very preterm infants at 12 months' corrected age: the role of qualitative magnetic resonance imaging and general movements assessments. Pediatrics. febbraio 2009;123(2):512–7.

217. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. JAMA. 25 novembre 2009;302(20):2235–42.

218. Spittle AJ, Orton J. Cerebral palsy and developmental coordination disorder in children born preterm. Semin Fetal Neonatal Med. aprile 2014;19(2):84–9.

219. Tan H, Blasco P, Lewis T, Ostmo S, Chiang MF, Campbell JP. Neurodevelopmental outcomes in preterm infants with retinopathy of prematurity. Surv Ophthalmol. 2021;66(5):877–91.

220. Ortibus E, Fazzi E, Dale N. Cerebral Visual Impairment and Clinical Assessment: The European Perspective. Semin Pediatr Neurol. ottobre 2019;31:15–24.

221. Sakki HEA, Dale NJ, Sargent J, Perez-Roche T, Bowman R. Is there consensus in defining childhood cerebral visual impairment? A systematic review of terminology and definitions. Br J Ophthalmol. aprile 2018;102(4):424–32.

222. Rossi A, Gnesi M, Montomoli C, Chirico G, Malerba L, Merabet LB, et al. Neonatal Assessment Visual European Grid (NAVEG): Unveiling neurological risk. Infant Behav Dev. novembre 2017;49:21–30.

223. Fazzi E, Bova S, Giovenzana A, Signorini S, Uggetti C, Bianchi P. Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. Dev Med Child Neurol. dicembre 2009;51(12):974–81.

224. Robitaille JM. Long-Term Visual Outcomes in Prematurely Born Children. J Binocul Vis Ocul Motil. 2024;74(1):1–8.

225. Savenko IV, Garbaruk ES, Krasovskaya EA. Changes in auditory function in premature children: A prospective cohort study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1 dicembre 2020;139:110456.

226. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. Public Health. 1 maggio 2014;128(5):399–403.

227. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HLM, Dutch Neonatal Intensive Care Unit Neonatal Hearing Screening Working Group. Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates. J Pediatr. aprile 2015;166(4):840-843.e1.

228. Hof JR, Stokroos RJ, Wix E, Chenault M, Gelders E, Brokx J. Auditory maturation in premature infants: a potential pitfall for early cochlear implantation. The Laryngoscope. agosto 2013;123(8):2013–8.

229. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Pediatrics. 1 ottobre 2007;120(4):898–921.

230. Robertson CMT, Howarth TM, Bork DLR, Dinu IA. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. Pediatrics. maggio 2009;123(5):e797-807.

231. Collotta M. Le scienze “omiche”, ovvero: dal dogma centrale della biologia alle scienze omiche. La biologia molecolare al servizio del clinico. 2018;

232. Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, Kaliszan R. Metabolomics for laboratory diagnostics. J Pharm Biomed Anal. 10 settembre 2015;113:108–20.

233. Atzori L, Barberini ,Luigi, Santoru ,Maria Laura, Antonucci ,Roberto, and Fanos V. Metabolomics explained to perinatologists and pediatricians. J Matern Fetal Neonatal Med. 1 ottobre 2012;25(sup5):10–2.

234. Beckonert O, Keun HC, Ebbels TMD, Bundy J, Holmes E, Lindon JC, et al. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. Nat Protoc. novembre 2007;2(11):2692–703.

235. Ellis DI, Dunn WB, Griffin JL, Allwood JW, Goodacre R. Metabolic Fingerprinting As A Diagnostic Tool. Pharmacogenomics. 1 settembre 2007;8(9):1243–66.

236. Moco S, Collino S, Rezzi S, Martin FPJ. Metabolomics perspectives in pediatric research. Pediatr Res. aprile 2013;73(2):570–6.

237. Carraro S, Giordano G, Reniero F, Perilongo G, Baraldi E. Metabolomics: A New Frontier for Research in Pediatrics. J Pediatr. maggio 2009;154(5):638–44.

238. Analytical Metabolomics and Applications in Health, Environmental and Food Science: Critical Reviews in Analytical Chemistry: Vol 52, No 4 [Internet]. [citato 3 luglio 2025]. Disponibile su: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/10408347.2020.1823811?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

239. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. Nat Rev Mol Cell Biol. luglio 2016;17(7):451–9.

240. Fanos V, Barberini L, Antonucci R, Atzori L. Metabolomics in neonatology and pediatrics. Clin Biochem. 1 maggio 2011;44(7):452–4.

241. Noto A, Fanos V, Dessì A. Chapter Two - Metabolomics in Newborns. In: Makowski GS, curatore. Advances in Clinical Chemistry [Internet]. Elsevier; 2016 [citato 24 giugno 2025]. p. 35–61. Disponibile su: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242315300068

242. Dudzik D, Iglesias Platas I, Izquierdo Renau M, Balcells Esponera C, Del Rey Hurtado de Mendoza B, Lerin C, et al. Plasma Metabolome Alterations Associated with Extrauterine Growth Restriction. Nutrients. 23 aprile 2020;12(4):1188.

243. Fan S, Zhang K, Lv A, Ma Y, Fang X, Zhang J. Characteristics of the intestinal microbiota and metabolism in infants with extrauterine growth restriction. Transl Pediatr. maggio 2021;10(5):1259–70.

244. Duan J, Zhong Q, Luo L, Ning Y, Qi Z, Wang S, et al. Metabolomic profiling of human feces and plasma from extrauterine growth restriction infants. Pediatr Res. maggio 2025;97(6):2097–105.

245. Strumenti e metodi di valutazione auxologica. In: Il follow-up del neonato pretermine I primi sei anni di vita. 1ª ed. Roma: iDeaCpa Editore; 2022.

246. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 20 aprile 2013;13(1):59.

247. The WHO Child Growth Standards [Internet]. [citato 28 giugno 2025]. Disponibile su: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards

248. Simon LV, Shah M, Bragg BN. APGAR Score. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citato 12 giugno 2025]. Disponibile su: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470569/

249. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. Lancet Lond Engl. 24 maggio 2003;361(9371):1789–91.

250. Kim MJ. Enteral nutrition for optimal growth in preterm infants. Korean J Pediatr. 2016;59(12):466.

251. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1 aprile 1997;39(4):214–23.

252. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 1 ottobre 2008;50(10):744–50.

253. Jakobson LS, Taylor NM. Differential vulnerability of cerebral visual functions in children born very prematurely. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. febbraio 2009;98(2):239–41.

254. Priante E, Verlato G, Stocchero M, Giordano G, Pirillo P, Bonadies L, et al. Metabolomic profiling of intrauterine growth-restricted preterm infants: a matched case–control study. Pediatr Res. maggio 2023;93(6):1599–608.

255. Sumner LW, Amberg A, Barrett D, Beale MH, Beger R, Daykin CA, et al. Proposed minimum reporting standards for chemical analysis Chemical Analysis Working Group (CAWG) Metabolomics Standards Initiative (MSI). Metabolomics Off J Metabolomic Soc. settembre 2007;3(3):211–21.

256. Priante E, Verlato G, Stocchero M, Giordano G, Pirillo P, Bonadies L, et al. Metabolomic profiling of intrauterine growth-restricted preterm infants: a matched case–control study. Pediatr Res. maggio 2023;93(6):1599–608.

257. Stocchero M, De Nardi M, Scarpa B. PLS for classification. Chemom Intell Lab Syst. 15 settembre 2021;216:104374.

258. Relevant and irrelevant predictors in PLS2 - Stocchero - 2020 - Journal of Chemometrics - Wiley Online Library [Internet]. [citato 24 giugno 2025]. Disponibile su: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cem.3237?af=R&utm_campaign=RESR_MRKT_Researcher_inbound&utm_medium=referral&utm_source=researcher_app

259. Regev RH, Arnon S, Litmanovitz I, Bauer-Rusek S, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Association between neonatal morbidities and head growth from birth until discharge in very-low-birthweight infants born preterm: a population-based study. Dev Med Child Neurol. novembre 2016;58(11):1159–66.

260. Khasawneh W, Khassawneh M, Mazin M, Al-Theiabat M, Alquraan T. Clinical and Nutritional Determinants of Extrauterine Growth Restriction Among Very Low Birth Weight Infants. Int J Gen Med. 19 novembre 2020;13:1193–200.

261. Gidi NW, Goldenberg RL, Nigussie AK, McClure E, Mekasha A, Worku B, et al. Incidence and associated factors of extrauterine growth restriction (EUGR) in preterm infants, a cross-sectional study in selected NICUs in Ethiopia. BMJ Paediatr Open [Internet]. 12 ottobre 2020 [citato 25 giugno 2025];4(1). Disponibile su: https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/4/1/e000765

262. Claudet I, De Montis P, Debuisson C, Maréchal C, Honorat R, Grouteau E. Fréquentation des urgences pédiatriques par les nouveau-nés. Arch Pédiatrie. 1 settembre 2012;19(9):900–6.

263. Lima PAT, de Carvalho M, da Costa ACC, Moreira MEL. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J). 1 gennaio 2014;90(1):22–7.

264. F H, Q T, Y W, J W, H R, L L, et al. Analysis of Nutrition Support in Very Low-Birth-Weight Infants With Extrauterine Growth Restriction. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr [Internet]. giugno 2019 [citato 25 giugno 2025];34(3). Disponibile su: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30421458/

265. Hay WW. Aggressive Nutrition of the Preterm Infant. Curr Pediatr Rep. dicembre 2013;1(4):10.1007/s40124-013-0026–4.

266. Sallakh-Niknezhad A, Bashar-Hashemi F, Satarzadeh N, Ghojazadeh M, Sahnazarli G. Early versus Late Trophic Feeding in Very Low Birth Weight Preterm Infants. Iran J Pediatr. giugno 2012;22(2):171–6.

267. Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointesting function: Preliminary report of a randomized trial. J Pediatr. 1 aprile 1988;112(4):622–9.

268. Andrews ET, Ashton JJ, Pearson F, Beattie RM, Johnson MJ. Early postnatal growth failure in preterm infants is not inevitable. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 1 maggio 2019;104(3):F235–41.

269. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases | SpringerLink [Internet]. [citato 25 giugno 2025]. Disponibile su: https://link.springer.com/book/10.1007/978-88-470-1405-3

270. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al. Initial Amino Acid Intake Influences Phosphorus and Calcium Homeostasis in Preterm Infants – It Is Time to Change the Composition of the Early Parenteral Nutrition. PLoS ONE. 15 agosto 2013;8(8):e72880.

271. Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia – A randomized, controlled trial. Clin Nutr. 1 aprile 2013;32(2):207–12.

272. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth [Internet]. [citato 25 giugno 2025]. Disponibile su: https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/jpem-2011-0485/html

273. Wang J, Zhao Q, Chen B, Sun J, Huang J, Meng J, et al. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. PLOS ONE. 13 giugno 2022;17(6):e0269180.

274. Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased Bone Mineral Density in Adults Born with Very Low Birth Weight: A Cohort Study. PLOS Med. 25 agosto 2009;6(8):e1000135.

275. Weiler HA, Yuen CK, Seshia MM. Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500 g at birth. Early Hum Dev. 1 aprile 2002;67(1):101–12.

276. Li J, Funato M, Tamai H, Wada H, Nishihara M, Morita T, et al. Impact of intra- and extrauterine growth on bone mineral density and content in the neonatal period of very-low-birth-weight infants. Early Hum Dev. 1 gennaio 2016;92:1–6.

277. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 1 settembre 2019;104(5):F560–6.

278. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. Arch Dis Child. luglio 1989;64(7 Spec No):902–9.

279. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: Evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? J Pediatr. 1 novembre 2000;137(5):668–73.

280. Bray PF, Shields WD, Wolcott GJ, Madsen JA. Occipitofrontal head circumference—an accurate measure of intracranial volume. J Pediatr. 1 agosto 1969;75(2):303–5.

281. Cooke RWI, Lucas A, Yudkin PLN, Pryse-Davies J. Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. Early Hum Dev. 1 ottobre 1977;1(2):145–9.

282. Lee KA, Hayes BC. Head size and growth in the very preterm infant: a literature review. Res Rep Neonatol. 6 gennaio 2015;5:1–7.

283. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. J Pediatr. maggio 2003;142(5):463–8.

284. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal Head Growth in Preterm Infants: A Randomized Controlled Parenteral Nutrition Study. Pediatrics. 1 gennaio 2014;133(1):e120–8.

285. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-Week Protein and Energy Intakes Are Associated With 18-Month

Developmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 1 maggio 2009;123(5):1337–43.

286. Leppänen M, Lapinleimu H, Lind A, Matomäki J, Lehtonen L, Haataja L, et al. Antenatal and Postnatal Growth and 5-Year Cognitive Outcome in Very Preterm Infants. Pediatrics. 1 gennaio 2014;133(1):63–70.

287. Bin P, Huang R, Zhou X. Oxidation Resistance of the Sulfur Amino Acids: Methionine and Cysteine. BioMed Res Int. 2017;2017:9584932.

288. Saugstad OD. Oxidative Stress in the Newborn – A 30-Year Perspective. Biol Neonate. 29 settembre 2005;88(3):228–36.

289. Murthi P, Wallace EM, Walker DW. Altered placental tryptophan metabolic pathway in human fetal growth restriction. Placenta. 1 aprile 2017;52:62–70.

290. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and Pathophysiology of Carnosine. Physiol Rev. ottobre 2013;93(4):1803–45.

291. Rashid CS, Bansal A, Simmons RA. Oxidative Stress, Intrauterine Growth Restriction, and Developmental Programming of Type 2 Diabetes. Physiology. 1 settembre 2018;33(5):348–59.

292. Cruzat VF, Pantaleão LC, Donato J, de Bittencourt PIH, Tirapegui J. Oral supplementations with free and dipeptide forms of l-glutamine in endotoxemic mice: effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. J Nutr Biochem. 1 marzo 2014;25(3):345–52.

293. Chen CF, Liu TZ, Lan WH, Wu LA, Tsai CH, Chiou JF, et al. Novel Spectrophotometric Method for the Quantitation of Urinary Xanthurenic Acid and Its Application in Identifying Individuals with Hyperhomocysteinemia Associated with Vitamin B6 Deficiency. BioMed Res Int. 2013;2013:678476.

294. Oxenkrug GF. Increased plasma levels of xanthurenic and kynurenic acids in type 2 diabetes. Mol Neurobiol. ottobre 2015;52(2):805–10.

295. Palosaari S, Koivula MK, Nicholas A, Risteli L, Risteli J. Homocitrulline: An Analog and Confounder Related to Citrulline. Protein Deimination Hum Health Dis. 1 gennaio 2014;367–76.

296. Wu HQ, Ungerstedt U, Schwarcz R. l-α-Aminoadipic acid as a regulator of kynurenic acid production in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. Eur J Pharmacol. 25 luglio 1995;281(1):55–61.

297. Wang TJ, Ngo D, Psychogios N, Dejam A, Larson MG, Vasan RS, et al. 2-Aminoadipic acid is a biomarker for diabetes risk. J Clin Invest. 1 ottobre 2013;123(10):4309–17.

298. Greer FR. Long-term adverse outcomes of low birth weight, increased somatic growth rates, and alterations of body composition in the premature infant: review of the evidence. J Pediatr Gastroenterol Nutr. dicembre 2007;45 Suppl 3:S147-151.