

Hipotrofia wewnątrzmaciczna w aspekcie zaburzeń hormonalnych

Small for gestational age and endocrinology disorders

Alicja Korpysz¹, Mieczysław Szalecki^{2,3}

¹ Poradnia Endokrynologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

² Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

³ Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego, Kielce

STRESZCZENIE

Hipotrofia wewnątrzmaciczna (ang. *Intrauterine growth retardation*, IUGR) oznacza zbyt niską urodzeniową masę ciała i/lub długość (< -2 SD) w stosunku do płci i wieku ciążowego. Pacjenci z tej grupy powinni być objęci szczególną opieką endokrynologiczną. 13% dzieci urodzonych z hipotrofią nie „dogania” prawidłowego wzrostu, tj. nie osiąga wysokości ciała większej niż -2 SDS (3 centyl) w okresie od 2 do 4 pierwszych lat po urodzeniu.

Z hipotrofią wewnątrzmaciczną może być związane częstsze występowanie otyłości, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, w tym cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Częściej może też występować *adrenarche praecox*. W tej grupie pacjentów opisywano również występowanie spodziectwa, wnetrostwa czy subklinicznej niedoczynności tarczycy.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2016 ■ T. 13 ■ 808-818

SŁOWA KLUCZOWE: ■ HIPOTROFIA WEWNĄTRZMACICZNA ■ NIEDOBÓR WZROSTU ■ INSULINOOPORNOŚĆ ■ ADRENARCHE PRAECOX

ABSTRACT

IUGR (*Intrauterine growth retardation*) refers to children born with low weight and/or length of the birth < -2 SD in relation to sex and gestational age. That group should be subject to a specific endocrine care. 13% of children born with IUGR does not reach the height of the body more than -2 SDS (3 centyl) during the first two-four years after birth. IUGR may be related to higher incidence of obesity, disorders of lipid and insulin resistance, including type 2 diabetes and hypertension and cardiovascular diseases. *Adrenarche praecox* can also occur in these children. In this group also reported higher incidence of hypospadias, cryptorchidism, arterial hypertension or subclinical hypothyroidism.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2016 ■ T. 13 ■ 808-818

KEY WORDS: ■ SGA ■ GROWTH DEFICIENCY ■ INSULIN RESISTANCE ■ ADRENARCHE PRAECOX

Definicja

IUGR (ang. *intrauterine growth retardation*) oznacza upośledzenie procesów wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. SGA (ang. *small for gestational age*) jest stanem niedoboru masy i/lub długości ciała noworodka w stosunku do wieku ciążowego. SGA jest konsekwencją IUGR lub wynikiem genetycznie uwarunkowanej zbyt małej urodzeniowej masy ciała (mała urodzeniowa masa ciała matki). Zatem SGA nie zawsze będzie oznaczało IUGR. Za kryterium graniczne masy i/lub długości ciała dziecka urodzonego z SGA/IUGR przyjmuje się wartość jednego lub obu tych parametrów mniejszą niż -2 SDS w odniesieniu do norm referencyjnych populacji dla danego wieku ciążowego i płci^{1,2}.



GŁÓWNE TEZY

1. Hipotrofia wewnątrzmaciczna współistnieje z zaburzeniami hormonalnymi.
2. U dzieci urodzonych z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania mogą występować: niedobór wzrostu, insulinooporność, leptynooporność, hipercholesterolemia oraz *adrenarche praecox* i wczesne pokwitanie.

Noworodek, u którego występuje zarówno niedobór masy, jak i długości ciała jest uznawany za urodzonego z „symetryczną postacią hipotrofii”, natomiast noworodek, u którego występuje niedobór masy lub długości ciała, określany jest jako noworodek z „asymetrycznym typem hipotrofii”².

Przyczyny hipotrofii wewnątrzmacicznej

Wyróżnia się przyczyny matczyne, łożyskowe, płodowe i idiopatyczne.

Uwarunkowania konstytucjonalne, niski wzrost i mała masa ciała matki oraz predyspozycje etniczne mogą stanowić ryzyko wystąpienia SGA. Do stanów chorobowych predysponujących do zaburzeń rozwoju płodu i w konsekwencji upośledzających jego wzrastanie (IUGR) ze strony matki należą: nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, choroby przebiegające z niedotlenieniem (siniczne wady serca, przewlekłe choroby płuc, niedokrwistość), choroby tkanki łącznej z zajęciem naczyń oraz źle wyównana lub powikłana cukrzyca, zakażenia z grupy TORCH (toksoplazmoza, cytomegalia, różyczka, opryszczka typu 2 oraz HIV), jak również stosowanie w czasie ciąży używek (palenie tytoniu, picie alkoholu, zażywanie narkotyków).

Nieprawidłowości budowy łożyska mogą stanowić kolejną przyczynę hipotrofii. Anomalie naczyniowe, błoniasty przyczep pępowiny, łożysko dwupłatowe, naczyniaki, zawały, martwica, nieprawidłowa lokalizacja łożyska, łożysko przodujące lub przedwcześnie oddzielone także mogą przyczynić się do upośledzenia wzrastania płodu.

Do znanych przyczyn ze strony płodu należą zespoły genetyczne: Silvera-Russella, Downa, Turnera, Smitha-Lemliego-Opitza i wiele innych. W zespole Silvera-Russella przyczyną jest hypometylacja regionu 1 (ICR1) na chromosomie 11p15 i matczyzna disomia chromosomu 7 (UPD 7). Wynikiem zaburzenia regionu ICR1 jest podwójna ekspresja genu *H19* i brak ekspresji *IGF2* (ang. *insulin-like growth factor*; insulinopodobny czynnik wzrostu), prowadzące do SGA.

Zaburzenia metaboliczne hipotrofii w okresie płodowym

Hormon wzrostu i hormony tarczycy, które odgrywają główną rolę w procesach wzrastania dziecka po urodzeniu, mają bardzo ograniczony wpływ na wzrastanie wewnątrzmaciczne³.

Insulinopodobne czynniki wzrostu, zwłaszcza *IGF2*, przyczyniają się do wzrastania prawie wszystkich narządów płodu³. Dunger podkreślił, że „głębokie” upośledzenie wzrastania płodu może nastąpić na skutek defektu genu receptora *IGF1* (*IGF1R*)³.

U płodów z upośledzeniem wzrastania wewnątrzmacicznego stwierdza się zmniejszone stężenia nie tylko insulinopodobnych czynników wzrostu, tj. *IGF1*, *IGF2*, lecz także białek wiążących *IGF1*. Udokumentowano dodatnią korelację stężeń *IGFBP3* (ang. *insulin-like growth factor-binding protein*) oraz odwrotną zależność stężeń *IGFBP1* z urodzeniową masą ciała⁴. U płodów z IUGR stwierdzono także dodatnią korelację stężeń leptyny ze stężeniami insuliny oraz *IGF1* i *IGFBP3*⁵.

Istotną rolę w regulacji wzrastania płodu odgrywają geny matczyne: gen *H19* – znamieny dla ekspresji genu *IGF2*, „wycisza ekspresję”, *PHLDA2* (ang. *pleckstrin homology-like domain-family A member*) – bierze udział w regulacji wzrostu łożyska, *GRB10* (ang. *growth receptor binding protein*) – białko związane z przekazywaniem sygnału receptora insuliny i receptora *IGF1*, które hamuje sygnał⁶, oraz łożyskowe *ALS* (ang. *acid-labile subunit*) – proteina wiążąca *IGF1*, odpowiedzialna za jego okres półtrwania⁷.

Zaburzenia wzrastania

13% dzieci urodzonych z hipotrofią nie „dogania” prawidłowego wzrostu, czyli nie osiąga wysokości ciała większej niż -2 SDS (< 3 centyla) w okresie od 2 do 4 lat po urodzeniu (*non catch up growth*)⁸. Ok. 22% niskich dorosłych to osoby urodzone z niską masą ciała⁸.

Zaburzenia osi *GH/IGF1* u dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną mogą dotyczyć budowy cząsteczki hormonu wzrostu (ang. *growth hormon*, *GH*), jego wydzielania i oporności receptora. Opisano istnienie nieprawidłowej cząsteczki *GH*, izoformy 20-kDa, mniej aktywnej biologicznie niż izoforma 22-kDa dominująca u dzieci zdrowych⁸. Według Boguszewskiego i Albertsson-Wikland u dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną może występować nieprawidłowy model wydzielania hormonu wzrostu⁸. Działanie tego hormonu zależy również od ilości i funkcjonowania jego receptorów. Istnieją przypuszczenia o częściowej niewrażliwości na *GH* oraz oporności na *IGF1* u tych dzieci. Mogą to być zaburzenia przedreceptorowe, receptorowe i postreceptorowe⁸.

Zaburzenia osi *GH/IGF1* u dzieci urodzonych jako SGA można podzielić na przebiegające z:

- niskimi stężeniami *GH*, *IGF1*, *IGFBP3*,
- zmniejszoną wrażliwością na *GH*: prawidłowym stężeniem *GH*, niskimi stężeniami *IGF1*, *IGFBP3*,
- zmniejszoną wrażliwością na *IGF1*: wysokim stężeniem *GH* i *IGF1*⁹.

Diagnostyka niedoboru wzrostu u dzieci z hipotrofią obejmuje klasyczny wywiad (wywiad okolicyrodowy, przebyte choroby, przebieg wzrastania naniسیون na siatkę centylową, wysokość ciała rodziców i rodzeństwa) oraz badanie przedmiotowe z oceną dojrzewania, z uwzględnieniem dysmorfii, asymetrii ciała, z dokładnymi pomiarami antropometrycznymi i pomiarem ciśnienia tętniczego. Badania laboratoryjne zawierają ocenę wieku kostnego, badania podstawowe [lipidogram, test doustnego obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test*, *OGTT*) z oceną stężenia insuliny], testy stymulacyjne rezerwy przysadki w zakresie sekrecji hormonu wzrostu, *IGF1*, *IGFBP3*, hormony tarczycy, kortyzol, gonadotropiny, gospodarkę wapniowo-fosforanową. Istotne są również konsultacje genetyczna i psychologiczna

ze względu na częstą u tych dzieci nadpobudliwość psychoruchową⁹.

Głównym celem stosowania hormonu wzrostu w tej grupie pacjentów jest zmiana składu masy ciała, zmniejszenie ryzyka chorób związanych z hipotrofią wewnątrzmaciczną i osiągnięcie prawidłowego wzrostu. W leczeniu należy przestrzegać zasad farmakologii i prowadzić ściśle monitorowanie objawów niepożądanych. Stosowaną dawką hormonu wzrostu u tych dzieci, ze względu na częściową oporność na GH, jest 0,033 mg/kg m.c./dobę. Istotnymi dla predykcji ostatecznej wysokości ciała w efekcie leczenia są: wiek, niedobór wzrostu, wzrost rodziców, dawka hormonu wzrostu, długość stosowania, współistniejące zaburzenia genetyczne i choroby towarzyszące. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że najkorzystniejsze efekty leczenia uzyskuje się przy rozpoczęciu terapii w wieku 3-4 lat, przy wzroście dziecka wynoszącym < -2,5 SD oraz różnicy wysokości ciała dziecka w stosunku do rodziców < 0,5 SD. Terapia nie tylko pozwala osiągnąć prawidłowy wzrost, lecz także ma korzystne działanie anaboliczne i lipolityczne, poprawia ilość tkanki mięśniowej (beztłuszczowej masy ciała), a obniża tłuszczową masę ciała oraz normalizuje profil lipidowy (obniżone stężenia cholesterolu całkowitego, LDL)¹⁰. Terapia może również korzystnie wpływać na ciśnienie tętnicze, normalizuje wrażliwość na leptynę, poprawia łaknienie oraz stan psychiczny, percepcję i koncentrację w szkole. Efektem ubocznym może być insulinooporność, stąd konieczność ścisłego monitorowania terapii [HbA1c, HOMA IR (ang. *insulin resistance index*)]. Zakończenie terapii odbywa się zgodnie z typowymi dla stosowania hormonu wzrostu zaleceniami, po uzyskaniu zadowalającego wzrostu, przy tempie wzrastania mniejszym niż 2 cm/rok⁹.

W 2015 r. polskie dzieci urodzone z hipotrofią wewnątrzmaciczną i spełniające warunki programu lekowego NFZ uzyskały możliwość refundowanego leczenia hormonem wzrostu.

Insulinooporność

Wiele prac wskazuje na częstsze występowanie u osób dorosłych urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną otyłości, zaburzeń przemian lipidowych i węglowodanowych, w tym cukrzycy typu 2 oraz nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej, czyli cech zespołu metabolicznego¹¹⁻¹⁵.

Przyczyny insulinooporności u dzieci z upośledzeniem wzrastania wewnątrzmacicznego nie zostały dotychczas dokładnie poznane. Istnieje wiele hipotez. Baker zaproponował hipotezę *oszczędnego fenotypu*¹¹. Powstała również hipoteza *przetrwania*, która zakłada obwodową oporność na insulinę w celu redystrybucji glukozy do najważniejszych organów (mózgu) u „niedostatecznie” odżywionego płodu¹⁶.

Według Czernichowa przyczyną insulinooporności u dzieci z IUGR jest interakcja rozwoju płodowego oraz czynników genetycznych^{17,18}. Wykazano szereg polimorfizmów genów, potencjalnych kandydatów mogących odpowiadać za to zjawisko: *INS VNTR* (ang. *insulin gene variable number tandem repeat*), *IGF-I*, *PPAR-g 2/Pro 12 Ala* (ang. *peroxime proliferator-activated receptor*), *ACE I/D* (ang. *angiotensin I-converting enzyme*), *CDKN1C* (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor 1c*) czy gen glukokinazy¹⁹⁻²². W mechanizmie insulinooporności u dzieci z zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego jako bezpośrednią przyczynę nieprawidłowej funkcji receptora insuliny sugeruje się zaburzony proces fosforylacji kinazy tyrozynowej podjednostki β receptora²³. Istnieją doniesienia wskazujące również na zmniejszenie stężenia GLUT4 (ang. *glucose transporter*) oraz GLUT1 w tkance mięśniowej w okresie płodowym jako przyczyny oporności na insulinę^{24,25}. Obserwacje naukowców zwróciły uwagę nie tylko na niedożywienie w okresie płodowym, lecz także na pourodzeniowy przyrost masy ciała jako jedną z możliwych przyczyn zaburzeń metabolicznych w życiu późniejszym²⁵⁻²⁸. Wiele prac dowodzi, że powstanie insulinooporności u dziecka z IUGR może być związane ze wzrostem stężeń IGF1 oraz BMI w okresie pourodzeniowego doganiania wzrastania (*catch up growth*)²⁵⁻²⁸. Zwłaszcza BMI i związana z nim ilość trzewnej tkanki tłuszczowej może u tych dzieci stanowić zasadniczy element rozwoju insulinooporności po urodzeniu^{27,28}.

Leptynooporność stanowi kolejne zaburzenie metaboliczne u dzieci urodzonych z hipotrofią. Leptyna, produkt genu „ob”, wytwarzana przez komórki tkanki tłuszczowej, odgrywa rolę w rozwoju płodu²⁹. U dzieci z IUGR stwierdza się oporność receptora leptyny²⁹. Może być to związane z nieprawidłowym rozwojem tkanki tłuszczowej w okresie płodowym oraz po urodzeniu, w okresie *catch up growth*²⁹. Zaburzony podział adipocytów jako sposób dostosowania się do zmieniających się warunków doganiania wzrastania jest jedną z hipotez²⁹. Hipotrofii wewnątrzmacicznej mogą towarzyszyć także obniżone stężenia adiponektyny³⁰.

U dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną stwierdza się również podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, obniżone stężenia frakcji HDL, które predysponują do rozwoju miażdżycy w przyszłości¹². Pomiary grubości ściany aorty (ang. *intima-media*) okazały się większe nawet u płodu z IUGR w porównaniu z AGA, co stanowi o tendencji do arteriosklerozy i chorób kardiologicznych w życiu dorosłym¹³.

Dzieci urodzone z hipotrofią wewnątrzmaciczną od początku wymagają bezwzględnej obserwacji i profilaktyki ze względu na podwyższone ryzyko rozwoju insulinooporności, cukrzycy typu 2 i zaburzeń

lipidowych. OGTT z uwzględnieniem podstawowego wskaźnika insulinooporności HOMA IR oraz profil lipidów powinny wejść na stałe do diagnostyki tej grupy pacjentów, zwłaszcza przed rozpoczęciem terapii hormonem wzrostu. Insulinooporność i nietolerancja węglowodanów mogą stanowić o modyfikacji leczenia rGH, rozpoczęciu leczenia metforminą czy – w skrajnych przypadkach – przerwaniu terapii hormonem wzrostu.

Dieta niskokaloryczna i wysiłek fizyczny stanowią podstawę w zapobieganiu cukrzycy typu 2, nadciśnieniu tętniczemu i hipercholesterolemii u dzieci z grupy ryzyka.

Adrenarche praecox i wczesne dojrzewanie

U dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną opisywano podwyższone stężenia dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) w okresie przedpokwitaniowym z towarzyszącą insulinoopornością, dyslipidemią i leptynoopornością³¹. *Adrenarche praecox*, czyli przedwczesne wydzielanie androgenów kory nadnerczy (DHEA-S, androstendionu, testosteronu), może pojawić się zwłaszcza u tych dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną, które wyrównują niedobór wzrostu (*catch up growth*)³².

W mechanizmie powstawania *adrenarche praecox* może brać udział IGF1 (związany z doganianiem wzrastania), który aktywuje cytochrom P450c17³². Istnieją przypuszczenia o niedoborze enzymu steroidogenezy (proces przekształceń metabolitów androgenów) – 3 β hydroksylazy steroidowej (3 β HSD) spowodowanej hipoplazją kory nadnerczy w życiu płodowym³². Wynikiem jest wzrost stężeń DHEA-S. U pacjentek z hipotrofią wewnątrzmaciczną częściej występuje zespół policystycznych jajników³¹.

U dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną może występować wczesne (nie przedwczesne) centralne dojrzewanie płciowe, a także dynamiczna progresja dojrzewania. W efekcie zjawisko to istotnie zmniejsza potencjał wzrastania wskutek szybszego zamykania nasad kostnych. Stosowanie hormonu wzrostu razem z analogiem GnRH hamującym centralne dojrzewanie stanowi alternatywę uzyskania prawidłowego wzrostu u dzieci z hipotrofią rosnących poniżej -2SD i wcześniej dojrzewających³³.

W grupie dzieci urodzonych z hipotrofią opisywano również częstsze występowanie spodziectwa i wnetrostwa. Istnieją prace opisujące także subkliniczną niedoczynność tarczycy oraz nadciśnienie tętnicze^{34,35}. Zatem dzieci urodzone z niską masą i/lub długością ciała, zwłaszcza z zahamowaniem rozwoju wewnątrzmacicznego, powinny być objęte opieką endokryologiczną od wczesnych lat życia.



DO ZAPAMIĘTANIA

- Ok. 13% dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną może stanowić grupę z niedoborem wzrostu, wymagającą leczenia hormonem wzrostu.
- Dzieci urodzone z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania należą do grupy ryzyka rozwoju insulinooporności, cukrzycy typu 2 i hiperlipidemii, a także nadciśnienia tętniczego.
- Częstymi zjawiskami u pacjentów z hipotrofią wewnątrzmaciczną są *adrenarche praecox* i wczesne pokwitanie.
- Dzieci z IUGR/SGA powinny być objęte opieką endokryologiczną od wczesnego dzieciństwa.

Szczególne podziękowania pragnę złożyć Panu Prof. Paulowi Czernichowowi – jednemu z pionierów zagadnień związanych z hipotrofią wewnątrzmaciczną w aspekcie endokrynnym – i jego Współpracownikom z Kliniki Endokrynologii Uniwersyteckiego Szpitala Robert-Debré w Paryżu.

dr n. med. Alicja Korpysz

✉ Poradnia Endokrynologii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, al. Dzieci Polskich 20

alakorp@poczta.onet.pl

Autorstwo manuskryptu:

Alicja Korpysz - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu,
Mieczysław Szalecki - nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Wollmann HA. Intrauterin growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49:1-6.
- 2 Chernausk SD, Czernichow P (tłum. Rymkiewicz-Kluczyńska B, Walczak M). SGA patofizjologia i postępowanie lecznicze. *SCIENS Worldwide Medical Education* 2002.
- 3 Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetic variations and normal fetal growth. *Horm Res* 2006;65:34-40.
- 4 Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E i wsp. C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:89-97.
- 5 Leger J, Oury JF, Noel M i wsp. Growth factors and intrauterine growth retardation. Serum growth hormone, insulin-like growth factor IGF I, IGF II, and IGF binding protein 3 levels in normally and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res* 1996;40:94-100.
- 6 Moor GE, Ishida M, Demetriou C i wsp. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370:20140074.
- 7 Iñiguez G, Argandoña F, Medina P i wsp. Acid-labile subunit (ALS) gene expression and protein content in human placentas: differences according to birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:187-192

- ⁸ Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Kalberg J. Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998;49:7-13.
- ⁹ Korpysz A, Szalecki M, Moszczyńska E. Czy upośledzenie wewnątrzmacicznego wzrastania (IUGR) jako przyczyna zaburzeń wzrastania jest wskazaniem do leczenia hormonem wzrostu? *Endocrinol Pediatr* 2004;3:75-80.
- ¹⁰ Argente J, Mehis O, Barrios V. Growth and body composition in very young SGA children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:679-685.
- ¹¹ Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol and Metab* 2002;13:364-368.
- ¹² Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol and Metab* 2002;13:364-368.
- ¹³ Dolorez Gomez-Roig M, Mazarico E, Valladares E i wsp. Aortic intima-media thickness and aortic diameter in small for gestational age and growth restricted fetuses. *PLoS One* 2015;10(5).
- ¹⁴ Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004;5:147-153.
- ¹⁵ Soto IN, Mericq GV. Fetal growth and insulin resistance. New findings and review of the literature. *Rev Med Chil* 2005;133:97-104.
- ¹⁶ Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C i wsp. Low birth weight: effect on insulin sensitivity and lipid metabolism. *Horm Res* 2003;59:1-6.
- ¹⁷ Jaquet D, Tregouet DA, Godefroy T i wsp. Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. *Diabetes* 2002;51:3473-3478.
- ¹⁸ Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res* 2006;65(suppl. 3):123-130.
- ¹⁹ Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A i wsp. Polymorphism in the IGF-1 gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2720-2721.
- ²⁰ Meirhaeghe A, Boreham, CAG, Murray LJ i wsp. A possible role for PPARγ Pro12Ala polymorphism in preterm birth. *Diabetes* 2007;56:494-498.
- ²¹ Kajantie E, Rautanen A, Kere J i wsp. The effects of the ACE gene insertion/deletion polymorphism on glucose tolerance and insulin secretion in elderly people are modified by birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5738-5741.
- ²² Kerns S, Guevara-Aguire J, Andrew S i wsp. A novel variant in CDKN1C is associated with intrauterine growth restriction, short stature and early-adulthood onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2117-2122.
- ²³ Jaquet D, Vidal H, Hankard R i wsp. Impaired regulation of glucose transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3266-3271.
- ²⁴ Hansen NS, Hjort L, Broholm C i wsp. Metabolic and transcriptional changes in cultured muscle stem cells from low birth weight subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2254-2264.
- ²⁵ Ibañez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A i wsp. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:925-928.
- ²⁶ Nobili V, Alisi A, Panera N i wsp. Low birth weight and catch up growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:241-247.
- ²⁷ Vaag A. Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(suppl. 1):32-34.
- ²⁸ Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D i wsp. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005;48:849-855.
- ²⁹ Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C i wsp. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1243-1247.
- ³⁰ Gohlke BC, Bartmann P, Fimmers R i wsp. Fetal adiponectin and resistin in correlation with birth weight difference in monozygotic twins with discordant growth. *Horm Res* 2008;69:37-44.
- ³¹ Uçar A, Yackobovitch-Gavan M, Bülent Erol O i wsp. Associations of size at birth and postnatal catch up growth status with clinical and biomedical characteristics in prepubertal girls with precocious adrenarche: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2878-2886.
- ³² Ibanez L, Potau N, Francois I i wsp. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-3562.
- ³³ Manouk van der Steen, Annemieke J, Danielle CM i wsp. Metabolic health in short children born small for gestational age treated with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2005-2012.
- ³⁴ Lem A, de Rijke Y, van Toor H i wsp. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3170-3178.
- ³⁵ Rogers SL, Hughes BA, Jones Ch i wsp. Diminished 11β Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased weight and weight gain across the first year of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:821-831.