

## Czy upośledzenie wewnątrzmacicznego wzrastania (IUGR) jako przyczyna zaburzeń wzrastania jest wskazaniem do leczenia hormonem wzrostu?

## *Does intrauterine growth retardation (IUGR) as a reason of growth failure could be the growth hormone therapy indication?*

Alicja Korpysz, Mieczysław Szalecki, Elżbieta Moszczyńska

Oddział Endokrynologii Kliniki Pediatrii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

**Adres do korespondencji:** Alicja Korpysz, Klinika Pediatrii, Oddział Endokrynologii Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa, email: alakorp@poczta.onet.pl

**Słowa kluczowe:** IUGR, niedobór wzrostu, oś GH/IGF-I, leczenie hormonem wzrostu

**Key words:** IUGR, growth failure, GH/IGF-I axis, GH therapy

### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Jedną z przyczyn niedoboru wzrostu u dzieci jest upośledzenie wewnątrzmacicznego wzrastania (IUGR). IUGR to stan niedoboru masy i/lub długości urodzeniowej przekraczający  $-2$  SDS (lub  $< 10$  centyl) dla danego wieku ciążowego. Większość dzieci z IUGR osiąga prawidłowy wzrost w okresie pierwszych dwóch lat po urodzeniu, jednak część z nich nie przyspiesza wzrastania w tym czasie. Ta grupa jest szczególnie narażona na niedobór wzrostu w wieku dojrzałym. 22% niskich dorosłych stanowią osoby urodzone z IUGR. Dlatego dziecko z IUGR wymaga szczególnej obserwacji toru wzrastania. Niedoczynność przysadki w zakresie wydzielania hormonu wzrostu (GH), nieprawidłowy model wydzielania tego hormonu oraz oporność na GH i IGF-I mogą stanowić przyczyny niedoboru wzrostu w tej grupie. Terapia hormonem wzrostu może poprawić wzrost końcowy dzieci z IUGR, u których w okresie pierwszych dwóch lat nie nastąpiło pourodzeniowe doganianie wzrastania. Terapia ta jest jednak przedmiotem ciągłej dyskusji i wymaga stałego monitorowania.

One of the causes of short stature is IUGR. IUGR is the newborn with body weight or/and body length below  $-2$ SDS ( $< 10$  centile) compared to normal. The majority of IUGR infants achieved catch up growth during the first 2 years of live. The part of them didn't have catch up growth during this period. The IUGR children who remained short at 2 years of age had a higher risk of short stature later of live. 22% of adults with short stature are IUGR. That's why the IUGR children require a special control of their growth and development. The low spontaneous GH secretion rate and a disturbed GH secretion pattern, together with low serum level of IGF-I, IGFBP-3 or GH /IGF-I resistance, might contribute to the reduced postnatal growth of children born IUGR who remained short during childhood. GH therapy can improve the final growth for the children with IUGR who didn't catch up their normal height. Growth hormone therapy still requires many studies and monitoring.

## Definicja

Upośledzenie wewnątrzmacicznego wzrastania (IUGR – *Intrauterine Growth Retardation*) jest stanem niedoboru masy i/lub długości ciała noworodka, definiowanym jako niedobór przekraczający –2 SDS (lub < 10 centyl) w stosunku do norm referencyjnych dla danego wieku ciążowego [1].

## Częstość

Zdaniem Albertsson-Wikland dzieci urodzone z IUGR (masa i/lub długość urodzeniowa poniżej –2 SDS) stanowią 2% wszystkich noworodków [2].

## Klasyfikacja noworodków z IUGR

Noworodki z IUGR urodzone z proporcjonalnym niedoborem masy i długości ciała zaliczamy do tzw. symetrycznych, natomiast te, które mają niedobór masy ciała, a długość ciała mieści się w granicach normy, nazywamy „asymetrycznymi” [1].

U noworodków z hipotrofią „symetryczną” upośledzenie wewnątrzmacicznego wzrastania następuje we wczesnym okresie ciąży (I trymestr). Najczęstszymi tego przyczynami są: aberacje chromosomowe i zespoły genetycznie uwarunkowane, infekcje z grupy TORCH [1]. Dzieci te bardzo często nie osiągają prawidłowego wzrostu. U noworodków z hipotrofią „asymetryczną” zaburzenia dotyczą ostatniego trymestru ciąży. Najczęstszą przyczyną tego typu hipotrofii jest niewydolność łożyska i nadciśnienie tętnicze. Dzieci te mają znacznie większą szansę osiągnięcia prawidłowego wzrostu, a następuje to zwykle w okresie pierwszych dwóch lat po urodzeniu.

Iloraz masy ciała (g) x 100 do długości (cm<sup>3</sup>) pozwala określić typ noworodka z IUGR. Prawidłowy indeks określa typ symetryczny, niski – typ asymetryczny [1].

## Przyczyny upośledzenia wewnątrzmacicznego wzrastania

Są nimi: a) przyczyny matczyne: nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, cukrzyca, kolagenozy, używki, przebywanie na dużych wysokościach, wady anatomiczne narządu rodowego, złe warunki socjoekonomiczne; b) przyczyny wynikające z patologii łożyska: patologia naczyń, zawał łożyska; c)

przyczyny płodowe: choroby i zespoły genetycznie uwarunkowane, w tym delecje genów IGF-I i receptora IGF-I, infekcje TORCH, choroby metaboliczne, ciąża wielopłodowa, wady układu moczowo-płciowego, szkieletowego, sercowo-naczyniowego i pokarmowego płodu; d) przyczyny idiopatyczne.

## Niedobór wzrostu dzieci urodzonych z IUGR

Według Boguszewskiego i wsp. [2] około 13% dzieci z IUGR nie osiąga wysokości powyżej –2 SDS w ciągu pierwszych dwóch lat. Pourodzeniowe doganianie wzrastania (catch up growth) występuje u 87% dzieci. Część dzieci uzyskuje prawidłową długość ciała (catch up growth) w czasie pierwszych sześciu, a nawet trzech miesięcy po urodzeniu [2]. „Doganianie” wzrostu występujące w pierwszym roku życia jest zależne od długości i masy urodzeniowej oraz potencjału wzrostowego [4]. Im większa długość urodzeniowa i im wyżsi rodzice, tym istnieje większa szansa osiągnięcia prawidłowego wzrostu.

Ocenia się, że około połowa dzieci z IUGR, które nie osiągnęły prawidłowego wzrostu w ciągu pierwszych dwóch lat, pozostaje niska w wieku dojrzałym. Według Boguszewskiego i wsp. [2] około 22% niskich dorosłych to osoby urodzone z IUGR. Zdaniem tych autorów ryzyko uzyskania nieprawidłowego wzrostu wśród dorosłych urodzonych z IUGR jest siedmiokrotnie wyższe w porównaniu z osobami urodzonymi z prawidłową długością ciała, a pięciokrotnie wyższe w porównaniu z urodzonymi z prawidłową masą ciała [2].

## Przyczyny zaburzeń wzrastania u dzieci urodzonych z IUGR

Przyczyny niedoboru wzrostu u dzieci z IUGR nie są w pełni poznane.

Insulina oraz insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF-I i IGF-II), a także ich białka wiążące (IGFBP-3, IGFBP-1) są głównymi regulatorami wzrastania płodu [11].

We krwi pępowinowej płodu z upośledzeniem wewnątrzmacicznego wzrastania stwierdzono niskie stężenia insuliny, IGF-I, IGF-II oraz IGFBP-3, natomiast wysokie stężenie IGFBP-1 [1, 8, 9, 12, 14]. Niskie stężenie IGF-I może być związane z niedożywieniem w życiu płodowym. Po urodzeniu następuje wzrost IGF-I, szczególnie w ciągu trzech pierw-

szych miesięcy, co wiąże się z pourodzeniowym przyspieszeniem wzrastania (catch up growth) [14].

Zależność między małą urodzeniową masą ciała a podwyższonym stężeniem IGFBP-1 we krwię powinowej współlistnieje ze stopniem niedotlenienia płodu [11, 31]. IGFBP-1 występuje w postaci dwóch izoform: fosforylowanej i niefosforylowanej [11, 31]. U dziecka z IUGR może istnieć przewaga niefosforylowanej izoformy IGFBP-1, co prawdopodobnie pogłębia niedobór wzrostu. Stwierdzono, że w warunkach niedożywienia niefosforylowana izoforma IGFBP-1 zmniejsza stężenie IGF-I, ograniczając wzrastanie płodu [31].

We wzrastaniu płodu uczestniczą enzymy regulujące transport glukozy do łożyska: GLUT-1, odpowiedzialny za transport glukozy od matki do łożyska, oraz GLUT-3, regulujący transport z łożyska do płodu. Ducos i wsp. [9] stwierdzili zmniejszone stężenia tych nośników u płodów z upośledzeniem wewnątrzmacicznego wzrastania. Istnieją przypuszczenia, że wpływ na rozwój płodu ma również leptyna. Stwierdzono, że niskie stężenie leptyny u płodu z IUGR koreluje z niskimi stężeniami IGF-I oraz IGFBP-3. Opisano także wpływ leptyny na spontaniczne wydzielanie hormonu wzrostu oraz wrażliwość na GH [2].

Przyjmuje się, że zaburzenia osi GH/IGF-I u dzieci z IUGR mogą dotyczyć również budowy cząsteczki GH, jego wydzielania i oporności na GH. Opisane są zaburzenia sekrecji GH do ciężkiej somatotropinowej niedoczynności przysadki włącznie [2].

Według Boguszewskiego i Albertssona-Wiklanda [2] u dzieci z IUGR spotyka się nieprawidłowy model wydzielania hormonu wzrostu i większą częstość epizodów wydzielniczych z niższą amplitudą.

Opisywano istnienie nieprawidłowej cząsteczki hormonu wzrostu u dzieci urodzonych z upośledzeniem wzrastania wewnątrzmacicznego. U dzieci z IUGR dominuje izoforma 20-kDa, która jest mniej aktywna biologicznie niż izoforma 22-kDa, dominująca u dzieci zdrowych [2].

Działanie hormonu wzrostu zależy również od ilości receptorów tego hormonu i jego jakości. W grupie dzieci urodzonych z IUGR stwierdzano niskie stężenie IGF-I, IGFBP-3 oraz wysokie stężenia IGFBP-1 i GH [2]. Istnieją ponadto przypuszczenia o częściowej oporności na IGF-I oraz pośrednio o częściowej niewrażliwości na GH [2]. Mogą być to zaburzenia przedreceptorowe, receptorowe, postreceptorowe.

Opisano wiele genetycznie uwarunkowanych zaburzeń osi GH/IGF-I u dzieci urodzonych z IUGR.

Stwierdzono występowanie częściowej delecji oraz punktowych mutacji genu IGF-I, zlokalizowanego na 12 chromosomie (12q21-22) [8, 11]. U pacjentów z IUGR stwierdzono również polimorfizm genu IGF-I [30].

Ogólnie zaburzenia osi GH/IGF-I u dzieci z IUGR można podzielić na przebiegające z: niskimi stężeniami GH, IGF-I oraz IGFBP-3; zmniejszoną wrażliwością na GH; prawidłowym stężeniem GH, niskim stężeniem IGF-I i IGFBP-3; zmniejszoną wrażliwością na IGF-I, wysokim stężeniem GH oraz IGF-I.

## Objawy

U znacznej grupy noworodków z IUGR w okresie okołoporodowym występują: niedotlenienie okołoporodowe, hipotermia, hipoglikemia, hipokalcemia, policytomia, aspiracja smółki, przetrwałe krążenie płodowe.

Fenotyp dziecka urodzonego z hipotrofią jest różny. Zależy od etiologii i typu hipotrofii (symetryczna, asymetryczna). U części dzieci sylwetka jest szczupła, a niedoborowi wzrostu towarzyszy niedobór masy ciała (obniżone BMI). Dzieci z zespołem Silver-Russel mają ponadto trójkątną twarz, drobne dłonie i stopy.

W okresie rozwoju pourodzeniowego dziecko z IUGR stosunkowo często charakteryzuje także nadpobudliwość psychoruchowa oraz brak koncentracji.

## Rozpoznanie

Rozpoznanie IUGR jest możliwe prenatalnie, na podstawie badania ultrasonograficznego. Staranne przeprowadzenie wywiadu ciążowego i okołoporodowego, z uwzględnieniem masy i długości urodzeniowej stanowi o rozpoznaniu w okresie późniejszym.

Badanie przedmiotowe powinno uwzględniać pomiar ciśnienia tętniczego i badania antropometryczne, z uwzględnieniem pomiaru wysokości ciała rodziców i rodzeństwa.

Diagnostyka laboratoryjna obejmuje: badania podstawowe; lipidogram i ocenę tolerancji glukozy (test doustnego obciążenia glukozą); stężenia IGF-I i IGFBP-3 w surowicy krwi; dwa testy do oceny rezerwy przysadkowej w zakresie wydzielania GH; hormony tarczycy, profil wydzielania kortyzolu, gonadotropiny; wiek szkieletowy.

Istotną rolę odgrywa również badanie psychologiczne.

## Leczenie hormonem wzrostu

Głównym celem stosowania hormonu wzrostu w grupie dzieci z IUGR jest osiągnięcie prawidłowego wzrostu, z zachowaniem zasad farmakoekonomii i ścisłym monitorowaniem objawów niepożądanych.

Z uwagi na częściową oporność na GH oraz IGF-I, dzieci z IUGR wymagają wyższej dawki hormonu wzrostu w porównaniu z dziećmi z somatotropinową niedoczynnością przysadki. Dawki obecnie zalecane wynoszą 0,033 mg/kg/dzień oraz 0,067 mg/kg/dzień [22]. Wyniki leczenia wskazują na znaczną poprawę wzrostu w czasie terapii dwuletniej, a zadowalający efekt podczas terapii pięcioletniej [26-29]. W trakcie stosowania hormonu wzrostu w dawce 0,033 mg/kg/dzień uzyskano poprawę wzrostu do -0,6 SDS, a w dawce 0,067 mg/kg/dzień osiągnięto poprawę wzrostu do -0,3 SDS [21].

Czynnikami, które wpływają na efekt leczenia hormonem wzrostu dzieci z IUGR, są: wiek pacjenta, stopień niedoboru wzrostu, wzrost rodziców, niedobór wzrostu w stosunku do wzrostu rodziców, dawka hormonu wzrostu oraz okres stosowania leczenia. Im wcześniej rozpoczęto terapię, wyższą dawką oraz wyżsi są rodzice, tym lepszy powinien być efekt końcowy [25]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że najkorzystniejsze wyniki leczenia hormonem wzrostu uzyskuje się przy rozpoczęciu terapii w wieku metrykowanym trzech lat, gdy wzrost dziecka wynosi poniżej -2,5 SDS oraz gdy wzrost dziecka znajduje się poniżej 0,5 SDS w stosunku do wzrostu rodziców [25].

Nie stwierdzono zależności między efektem leczenia hormonem wzrostu a rezerwą przysadkową w zakresie GH. Leczenie hormonem wzrostu dzieci z IUGR nie przyspiesza dojrzałości szkieletu i nie wywiera wpływu na wcześniejsze wystąpienie dojrzewania płciowego [15]. Według De Zegher [20] może przyczynić się natomiast do wystąpienia adrenarche praecox u tych dzieci. Wykazano również, że terapia z zastosowaniem GH nie zmienia proporcji ciała u dzieci z IUGR. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu leczenia na ciśnienie tętnicze. Pojedyncze obserwacje wskazują nawet na obniżenie ciśnienia tętniczego [16, 26]. W trakcie lecze-

nia występują korzystne zmiany w składzie ciała. Wzrasta ilość tkanki mięśniowej, następuje redukcja tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w pierwszym roku terapii [20, 26]. Stwierdzono także obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL-cholesterolu. Stężenie HDL-cholesterolu nie ulega natomiast zmianie [16, 20, 26]. Terapia hormonem wzrostu normalizuje również wrażliwość na leptynę, a poprawa łaknienia jest jednym z korzystnych efektów leczenia [15, 20]. Obserwowano także poprawę stanu psychicznego, lepszą percepcję i koncentrację oraz lepsze wyniki w nauce.

Efektym ubocznym stosowanego leczenia może być jednak powstanie lub nasilenie już istniejącej insulinooporności [16,17, 20]. Dotyczy to zwłaszcza dzieci z opornością bądź zmniejszoną wrażliwością na GH lub IGF-I. Glikemia pozostaje jednak bez zmian w trakcie terapii, jak i po jej zakończeniu [16].

Pomimo korzyści wynikających z terapii hormonem wzrostu dzieci z IUGR wiele pytań pozostaje jeszcze bez odpowiedzi. Nie wiadomo bowiem, jaka dawka hormonu wzrostu jest optymalna w danym wieku? Nie wiadomo również czy z uwagi na zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 u dzieci z IUGR należy prowadzić terapię przerywaną, czy też terapię ciągłą mniejszymi dawkami hormonu wzrostu?

Aktualne zalecenia dotyczące leczenia hormonem wzrostu dzieci z IUGR zakładają, że efekt terapii uwarunkowany jest następującymi czynnikami: wczesnym rozpoczęciem terapii (3 rok życia), zwłaszcza przed początkiem dojrzewania płciowego, stopniem niedoboru wzrostu (poniżej -2,5 SDS) i wzrostem rodziców. Czernichow zaleca stosowanie terapii ciągłej, w dawce 0,067 mg/kg/dobę, a następnie po uzyskaniu pożądanego efektu redukcję dawki do 0,035 mg/kg/dobę. Według tego autora zakończenie terapii powinno nastąpić po uzyskaniu zadowalającego wzrostu, przy szybkości wzrastania poniżej 2 cm/rok oraz po osiągnięciu przez dziecko pełnej dojrzałości płciowej. Z uwagi na możliwość wystąpienia insulinooporności w trakcie leczenia terapia hormonem wzrostu może przyczynić się do wzrostu zagrożenia cukrzycą typu 2. W związku z powyższym terapia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci z IUGR nadal jest przedmiotem wielu badań i dyskusji naukowych.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Wollmann H. A.: Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm. Res.*, 1998:49, 1-6.
- [2] Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Kalberg J. et al.: Children born small-for-gestational age: postnatal and hormonal status. *Horm. Res.*, 1998:49, 7-13.

- [3] Lapillonne A., Peretti N., Claris P. S. et al.: Aetiology, morphology and body composition of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr. suppl.*, 1997:423, 173–176.
- [4] Hokken-Koelega A. C., De Ridder M. A. J., Lemenn R. J. et al.: Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediat. Res.*, 1995:38, 267–271.
- [5] Karlberg S. J., Albertsson-Wikland K.: Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediat. Res.*, 1995:38, 733–739.
- [6] Gluckman P. D., Cutfield W., Harding J. E. et al.: Metabolic consequences of intra-uterine growth retardation. *Acta Paediatr. suppl.*, 1996:417, 3–6.
- [7] Woods K. A., Camacho-Hübner C., Savage M. et al.: Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N. Eng. J. Med.*, 1996:18, 1363–1367.
- [8] McIntyre D., Serek R., Crane D. I. et al.: Placental growth hormone (GH), GH-binding protein and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded and diabetic pregnancies: correlation with fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85, 1143–1149.
- [9] Ducos B., Cabrol S., Houang M. et al.: IGF type I receptor ligand binding characteristic are altered in subgroup of children with intrauterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001:86, 5516–5524.
- [10] Woods K. A., Camacho-Hübner C., Barter D. et al.: Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr. suppl.*, 1997:423, 39–45.
- [11] Bhatia S., Faessen G. H., Carland G. et al.: A longitudinal analysis of maternal serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and total and nonphosphorylated IGF-binding protein-1 in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:87, 1864–1867.
- [12] Cutfield W. S., Hofman P. L., Vickers M. et al.: IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:87, 235–239.
- [13] Cianfarani S., Germani D., Rossi L. et al.: IGF-I and IGF-binding protein – I are related to cortisol in human cord blood. *J. Endocrinol.*, 1998:138, 524–529.
- [14] Leger J., Noel M., Lima J. M. et al.: Growth factors and intrauterine growth retardation. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. *Pediat. Res.*, 1996:40, 101–107.
- [15] Sas T., Waal W., Mulder P. et al.: Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999:84, 3064–3070.
- [16] Van Pareden Y., Mulder P., Houdijk M. et al.: Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003:88, 347–353.
- [17] De Zegher F., Ong K., Van Helvoirt M. et al.: High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pre-treatment GH secretion and associated with a reversible increase in insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:87, 148–151.
- [18] Carel J. C., Chatelain P., Rochiccioli P. et al.: Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of randomized controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003:88, 1587–1593.
- [19] Ranke M. B., Lindberg A., Cowell C. T. et al.: Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003:88, 125–131.
- [20] Leger J., Garel C., Fjellestad-Paulsen A. et al.: Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age; effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after year's withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998:83, 3512–3516.
- [21] Coutant R., Carel J. C., Letrait M. et al.: Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998:83, 1070–1074.
- [22] Azcona C., Albanese A., Bareille P. et al.: Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and insufficient children with intrauterine growth retardation/Russell-Silver Syndrome. *Horm. Res.*, 1998:50, 22–28.
- [23] Job J. C., Chaussain J. L., Job B. et al.: Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediat. Res.*, 1996:39, 354–359.
- [24] Boguszewski M., Albertsson-Wikland K. A., Aronsson S. et al.: Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the nordic multicentre trial. *Acta Paediatr.*, 1998:87, 257–262.
- [25] De Zegher F., Albertsson-Wikland K., Wollmann H. A. et al.: Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85, 2816–2821.
- [26] Sas T., Mulder P., Hokken-Koelega A. et al.: Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85, 3786–3791.

- [27] De Zegher F., Albertsson-Wikland K., Wilton P. et al.: Growth hormone treatment of short children born small for gestational age; metaanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr. suppl.*, 1996:417, 27–33.
- [28] Van Pareden Y., Mulder P.: Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003: 88, 3584–3590.
- [29] Czernichow P., Fjellestad-Paulsen A.: Growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Horm. Res.*, 1998:49, suppl, 23–27.
- [30] Arends N., Johnston L., Hokken-Koelega A. et al.: Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:87, 20–27.
- [31] Kajantie E., Leo D., Rutanen E. M. 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.*, 2002:87, 2171–2179.