

POSTNATALNI RAST DJECE INTRAUTERINO ZAOSTALA RASTA I MALE POROĐAJNE TEŽINE I/ILI DUŽINE U ODNOSU NA GESTACIJSKU DOB

HUSREF TAHIROVIĆ*

Djelovanje različitih fetalnih, placentarnih i maternalnih poremećaja na razini procesa koji omogućavaju intrauterini rast fetusa, može dovesti do usporenja fetalnog rasta i rađanja djece koja imaju malu težinu i/ili dužinu u odnosu na gestacijsku dob. Prenatalno blagovremeno uočavanje ovog poremećaja veoma je značajno, jer ponekad pruža mogućnost da se uzrok zaostajanja otkloni i na taj način fetusu omogući normalan rast. Ipak se s ovim poremećajem još uvijek rađa oko 5% novorođenčadi (bez obzira da li su rođeni na vrijeme ili prije vremena), od kojih su 15% kasnije u djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi su niskog rasta. Ta djeca odlikuju se sljedećim kliničkim karakteristikama: porođajna dužina i/ili težina ispod 3. centila ili -2 skora standardne devijacije (SSD) usvojenih standarda u odnosu na gestacijsku dob, srednja roditeljska visina -1 SSD, nekompletan "catch-up" do 2 godine, nizak indeks tjelesne mase, brzina rasta ispod aritmetičke sredine, visina ispod -2 SSD, slab apetit, smanjeno unošenje hrane i oslabljeno samopouzdanje. Blagovremeno dugotrajno liječenje hormonom rasta omogućava da rast ove djece dostigne ciljnu visinu i da njihovo psihosocijalno stanje bude poboljšano. Bolji rezultati će biti postignuti kada se liječenje hormonom rasta započne u mlađem životnom dobu, primjeni doza 0,067 mg/kg/dan i kada postoji veći deficit u srednjoj visini roditelja. Međutim, prije donošenju odluke o davanju hormona rasta djeci s ovim poremećajem, treba imati na umu postojanje sporednih efekata ove terapije, kao što je, prije svega, povećanje inzulinske rezistencije, posebno u onih koji imaju anamnestičke podatke o postojanju dijabetesa tip 2 u obitelji.

Deskriptori: INTRAUTERINO ZAOSTAJANJE U RASTU; MALA POROĐAJNA TEŽINA; POSTNATALNI RAST

UVOD

Pod pojmom intrauterinog zastajanja u rastu (IUZR) (engleski: intrauterine growth retardation; IUGR) podrazumijevamo usporenje rasta fetusa. Termin malen za gestacijsku dob (MGD) ili hipotrofično novorođenče ili nedostašće (engleski "small for gestational age" SGA), ne upućuje na brzinu fetalnog rasta, nego ukazuje da plod ima malu težinu i/ili dužinu u odnosu na gestacijsku dob (<3. centila ili ispod -2 SD usvojenih standarda). MGD nije obavezno posljedica IUZR, i obrnuto, novorođenčad rođena poslije kraće epizode IUZR ne moraju biti malena za dob (1).

Pojmovi IUZR i MGD često se ne razlikuju. Međutim, razlika između ta dva pojma postoji i njeno uočavanje je značajno (Slika 1.) (2). Termin IUZR ne bi trebalo koristiti, ako ne postoje podaci o abnormalnom genetičkom ili okolnom djelovanju koji pogađaju fetalni rast. Oko 5% novorođenčadi (bez obzira na to da li su rođeni na vrijeme ili prije vremena) ima intrauterino zaostao rast i malu porođajnu težinu i/ili dužinu u odnosu na gestacijsku dob (<3. centila ili ispod -2 SD usvojenih standarda) (IUZR i MGD). Postnatalni rast te djece je predmet rasprave ovog rada.

Bijelo polje na Slici 1. predstavlja raspon gornje i donje granice normalnog intrauterinog rasta za dužinu i težinu. Krivulja označena punom linijom prikazuje rast fetusa s IUZR koji je rođen malen za gestacijsku dob. Točkasta krivulja prikazuje rast fetusa s IUZR sa normalnom tjelesnom dužinom i težinom na rođenju, a krivulja označena crticama, prikazuje uredan intrauterini

rast s malom tjelesnom dužinom i težinom na rođenju.

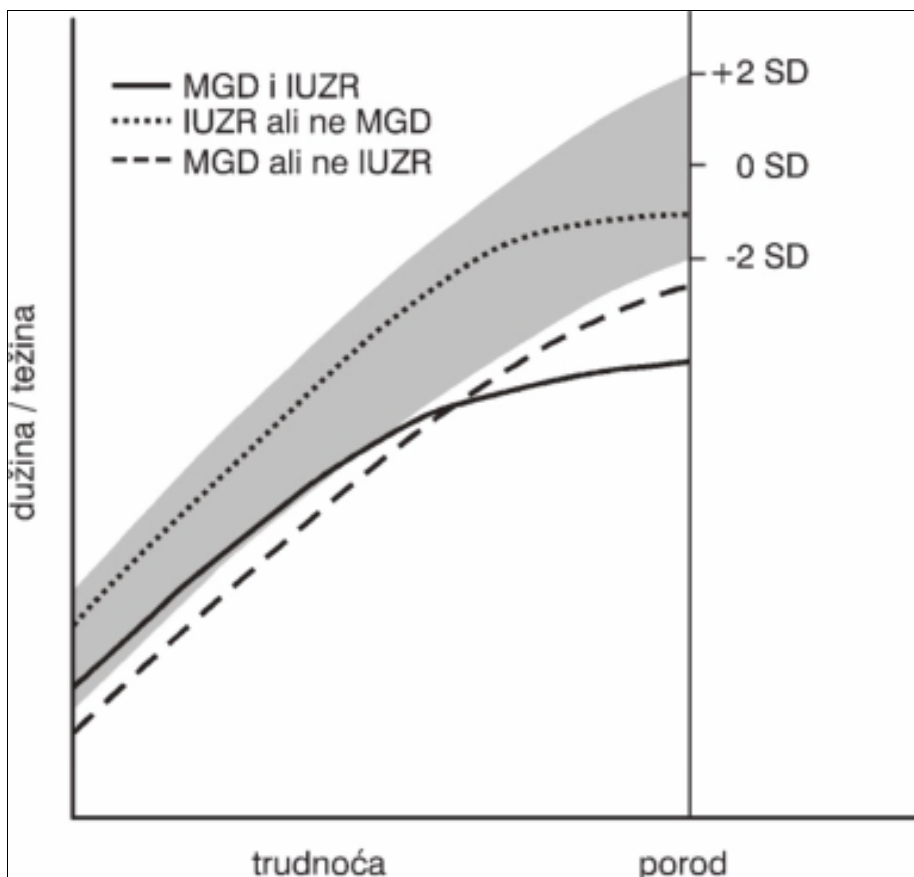
ČINITELJI FETALNOG RASTA

Rast fetusa in utero rezultat je sudjelovanja njegovog genetičkog potencijala i potpore koju preko placente dobiva od majke. Procesi koji u tome sudjeluju su kompleksni, događaju se na različitim mjestima i mijenjaju se u toku trudnoće. Središnje mjesto pripada placenti koja osigurava maternalno-fetalni transfer nutritivnih materija i koja svojim metaboličkim i endokrinim efektima djeluje na regulaciju maternalnog i fetalnog metabolizma (3, 4).

Genetički potencijal za rast, koji, u stvari, predstavlja formulu vlastitog rasta u trenutku začeća, čini jednu od nasljednih osobina fetusa, tj. genetičkom formulom određena je predispozicija njegovog rasta. Da bi genetički potencijal došao do izražaja potrebno je da postoji odgovarajuća potpora za rast, odnosno adekvatan dotok kisika i hranjivih tvari

* Univerzitetski klinički centar
Klinika za dječje bolesti, Tuzla, BiH

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Husref Tahirović
Univerzitetski klinički centar
Klinika za dječje bolesti
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
E-mail: htahirovic@max.ba



Slika 1. Različite krivulje intrauterinog rasta (2).

Figure 1. Different curves of intrauterine growth (2).

fetalnom tkivu iz majčine cirkulacije, što predstavlja ključni faktor uspješnog fetalnog rasta i razvoja (5). Kisik, glukoza, laktati i aminokiseline su glavni nutritivni substrati u toku intrauterinog razvoja. Njihov prijenos placantom je različit. Glukoza i aminokiseline zahtijevaju transportne proteine, dok se kisik transportira jednostavno difuzijom. Pored transportne uloge, placenta zauzima značajnu ulogu u metabolizmu hranjivih materija. To se posebno odnosi na metabolizam aminokiselina, neophodnih za proteinsku sintezu, oksidaciju, transaminaciju i sintezu nekih neesencijalnih aminokiselina (3).

Hormonska regulacija intrauterinog rasta može se posmatrati gledano s aspekta djelovanja fetalnih i placentalnih hormona, mada općenito gledano, ona je kompleksna i nije u potpunosti razumljiva. To se posebno odnosi na ulogu hormona rasta (HR) i IGF-I, kao i njihovih uzajamnih odnosa.

Pituitarni HR nađen je u fetalnoj cirkulaciji od 10. nedjelje gestacije, ali njegova uloga u intrauterinom rastu još uvijek nije jasna. Koncentracije HR u plazmi fetusa povećavaju se aproksimativno od 50 µg/L u 12. nedjelji gestacije na otprilike 150 µg/L do sredine trudnoće, a zatim postepeno opadaju na vrijednosti od 20 µg/L u vrijeme poroda. Relativna deficijencija njegovih receptora u fetalnom tkivu sugerira njegovu minornu ulogu u toku intrauterinog razvoja (6). U prilog tome, ukazuje i dobro dokumentirana činjenica da pituitarna aplazija i kongenitalni hipopituitarizam, ne izazivaju teško intrauterino zaostajanje (7). Međutim, srednja porođajna dužina novorođenčadi s kongenitalnim deficitom hormona rasta ili rezistencijom na hormon rasta, reducirana je za oko 1 SD, što ukazuje da je djelovanje hormona rasta, ipak uračunato u intrauterini linearni rast. Uz to, njihova srednja porođajna težina, iako normalna, u odnosu na dužinu je relativno veća, a klinički uti-

sak da je ovaj višak uglavnom, sastavljen od masti, u skladu je s eksperimentalnim dokazima o lipolitičkom i inzulinskoj antagonizirajućem djelovanju hormona rasta prije rođenja (8, 9). Djelovanje hormona rasta na skeletni rast i fetalni metabolizam, u odsustvu dokumentiranog djelovanja na IGF-e i IGF-BP-e, može se, u nekoj mjeri, objasniti različitim distribucijom konvencionalnih receptora hormona rasta u fetalnom tkivu ili, da su ovi efekti posredovani neidentificiranim receptorima specifičnim za inicijalnu sintezu IGF-BP-a koji je značajan za fetalni rast (10,11).

IGF-ovi su među najvažnijim hormonima uključenim u fetalni rast. Oni induciraju staničnu proliferaciju i diferencijaciju zajedno sa sintezom DNA (3). Uz to povećavaju prihvaćanje glukoze i aminokiselina i istovremeno inhibiraju razgradnju proteina. Receptori za IGF-I nađeni su u visokim koncentracijama u ranoj gestaciji. Eksperimentalno je dokazano da glukoza igra važniju ulogu od aminokiselina u regulaciji fetalne sekrecije IGF-I (12). Razina cirkulirajućeg IGF-I u fetalnoj i umbilikalnoj krvi korelira sa veličinom fetusa (13,14). U fetusa sa IUZR i MGD nađene su niske koncentracije inzulina, IGF-I, IGF-II i IGFBP-3, dok su, izgleda, koncentracije IGFBP-1 i hormona rasta povišene u odnosu na fetus koji ne zaostaje u rastu (1, 15). Eksperimentalno je dokazano na fetusu ovce da gladovanje majki vodi u brzo snižavanje IGF-I koncentracija što udruženo rezultira usporenjem intrauterinog rasta ploda (16). Agenezija pankreasa udružena je s teškom retardacijom fetalnog rasta, dok fetalna hiperinsulinemija vodi ka povećanju fetalne mase.

Placenta, također, igra značajnu ulogu u stvaranju i sekreciji hormona. Ona je mjesto sinteze brojnih faktora rasta koji su uključeni u autokrine i parakrine mehanizme fetalnog razvoja. Humani hormon rasta (hHR) i humani placentalni laktogen (hPL) su kodirani skupinom gena (koju čine dva hormona rasta i tri plazma laktogen gena) koja je važna u regulaciji maternalnog i fetalnog metabolizma, kao i rastu i razvoju fetusa.

Humani placentalni hormon rasta (hHR-V) je produkt HR-V gena koji su prisutni u sinciotrofoblastnom omota-

ču humane placente. U toku trudnoće njegove koncentracije u cirkulaciji majke postaju dominantnije u odnosu na koncentracije pituitarnog hormona rasta (hHR-N). hHR-V izlučuje se kontinuirano što je od posebnog značaja u kontroli nivoa maternalnog IGF-I. Utvrđeno je da su njegove koncentracije u maternalnoj cirkulaciji u slučaju trudnoće sa IUZR značajno snižene (17). Međutim, hHR-V nije otkriven u fetalnoj cirkulaciji, tako da on ne utiče direktno na fetalni rast.

Humani placentarni laktogen, koji je produkt hPL-A i hPL-B gena, luči se u maternalnu i fetalnu cirkulaciju poslije šeste sedmice gestacije (18). Zajedno sa hHR-V stimulira sintezu IGF-I majke i usklađuje intermedijarni metabolizam, što povećava raspoloživosti glukoze i aminokiselina prema fetusu. U fetusu, hPL, preko laktogeničkih receptora ili mogućih jedinstvenih PL receptora, djeluje na embrionalni razvoj regulacijom intermedijarnog metabolizma, stimulacijom produkcije IGF-a, inzulina, adrenokortikalnih hormona i pulmonalnog surfaktanta (18). Maternalni IGF-I, IGF-II i inzulin ne prolaze placentu i nemaju direktne efekte na fetalni rast. Međutim, oni imaju efekte na funkciju placente i mogu uticati na izmjenu hranljivih materija između placente i fetusa. Potvrđeno je da maternalne plazma-koncentracije IGF-I koreliraju sa fetalnim rastom (17).

ETIOPATOGENEZA RAĐANJA DJECE S IUZR I MGD

Različiti poremećaji na razini procesa koji omogućavaju intrauterini rast fetusa mogu dovesti do rađanja djece s IUZR i MGD. Općenito gledano, oni se mogu podijeliti na poremećaje koji potiču od fetusa, placente i majke (Tablica 1.), mada ta podjela ne isključuje njihovo uzajamno djelovanje.

Brojni genetički poremećaji s ili bez kromozomskih abnormalnosti predstavljaju tipičan primjer djelovanja negativnog fetalnog faktora na intrauterini rast (19). U ovih fetusa smanjen je potencijal za rast tako da je usporenje intrauterinog rasta uočljivo veoma rano, bez obzira na to što imaju adekvatnu nutritivnu potporu (5). Abnormalnosti fetalnog kariotipa prisutne su u 5% novorođenčadi koji su MGD i koji su imali IUZR (20). Genski

Tablica 1.
Poremećaji koji uzrokuju rađanje djece s IUZR i MGD

Table 1
Disorders which causes born children with IUZR and SGA

| Fetalni poremećaji | Placentarni poremećaji | Maternalni poremećaji |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Kromozomske abnormalnosti | Abnormalna implantacija placente | Malnutricija |
| Trisomija 18 | Vaskularne malformacije placente | Maternalne bolesti |
| Turnerov sindrom | Malena posteljica | Hipertenzija |
| Silver-Rusellov sindrom | Infekcije placente | Toksemija |
| Seckelov sindrom | Anatom. anom. placente i pupkovine | Teški dijabetes |
| Noonanov sindrom | | Bolesti probave i apsorpcije |
| Progeria | | Gubitak proteina |
| Prader-Williev sindrom | | Uterine malformacije |
| Rubenstein-Taybiev sindrom | | Toksične supstance |
| Kongenitalne infekcije | | Pušenje |
| Rubeola | | Alkohol |
| CMV | | Narkotici |
| Toksoplazmoza | | |
| Sifilis | | |
| Kongenitalne malformacije | | |

sindromi s ovim poremećajima prepoznaju se na osnovu kliničkog nalaza, odnosno karakterističnog izgleda lica i drugih tjelesnih stigmata. Neki od njih se nasljeđuju autosomno recesivno, dok se drugi javljaju sporadično.

Intrauterine infekcije predstavljaju dobar primjer djelovanja vanjskog faktora koji gotovo uvijek zahvata posteljicu i fetus. Nalaze se kao uzrok IUZR i MGD u oko 10% slučajeva. Među njima najčešće se spominju virusi iz "TORCH" grupe: Toxoplasma gondii, Rubeola, Citomegalovirus i Herpes simplex virus tip 1 i tip 2. Drugi mogući uzročnici su virus hepatitisa A i B, parvovirus B19, humani imunodeficientni virus i Treponema pallidum. Citomegalovirusna infekcija fetusa često je udružena sa kongenitalnim malformacijama, a 40% ove novorođenčadi ima IUZR i MGD (21). Infekcija virusom rubeole može ograničiti fetalnu staničnu multiplikaciju, a na endotelu vilusnih kapilara može dovesti do oštećenja koja rezultiraju usporenjem cirkulacije. Cooper i suradnici su našli da 60% novorođenčadi sa kongenitalnom rubeolom ima porođajnu težinu ispod 10. centila (22).

Uteroplacentarni poremećaji kao što su anatomske anomalije uterusa, placente i pupkovine, te placentarna insuficijencija, nastala zbog abnormalne implantacije, vaskularnih malformacija, placente previje, placentarne tromboze ili infarkta, rizični su faktori za IUZR i MGD.

Najčešći uzroci rađanja djece s IUZR i MGD su maternalni rizični faktori. Retrospektivne i prospektivne studije ukazuju da slab nutricionalni status majke u vrijeme začeća i neadekvatna nutricija u toku trudnoće, mogu rezultirati rađanjem djece s ovim poremećajem. Danas se smatra da je prirast težine u toku trudnoće manji od 10 kg za 40 sedmica gestacije jasan rizični faktor (23). Pušenje majke tokom trudnoće, uključujući i pasivno udisanje duhanskog dima, utiče na smanjenje fetalnog rasta (24, 25). Toksični agensi su nikotin i ugljik monoksid. Nikotin povećava vaskularnu rezistenciju uterusa i reducira uteroplacentarnu perfuziju dovodeći do fetalne hipoksije i hiperkapnije. Ugljik monoksid, formiranjem karboksihemoglobina, dovodi do tkivne hipoksije majke i fetusa. Nilsen i sur. su našli da trudnice koje su pušile 11 i više cigareta dnevno imaju novorođenčad čija je tjelesna masa za 330 g manja, a dužina za 1,2 cm kraća od novorođenčadi kontrolne grupe (26). Prospektivne studije pokazuju da čak i umjereno uzimanje alkohola (unošenje jednog ili dva pića svakodnevno) u toku trudnoće ima jasne negativne efekte na fetalni rast (27, 28). Na isto ukazuju i rezultati istraživanja ishoda trudnoća majki koje su uzimale psihoaktivne supstance (29). Bolesti trudnice koje smanjuju dotok adekvatnih količina kisika i hranjivih materija neophodnih za normalan fetalni rast, dovest će do IUZR, što će rezultirati rađanjem djeteta MGD. U slučaju da bolest traje kraće ili da nastaje kasnije, tijekom gestacije,

prognoza u pogledu normalnog postnatalnog rasta je bolja. Međutim, kronične bolesti majke (gastrointestinalne i plućne bolesti, bolesti srca, anemije, dijabetes melitus s razvijenim promjenama na krvnim žilama), s kojim ona obično ulazi u trudnoću, dovode do intrauterinog usporenja rasta sa slabijom prognozom za normalan postnatalni razvoj. Kronične renalne bolesti najvjerojatnije da reduciraju fetalni rast, međutim, rizik je daleko veći ako su udružene s hipertenzijom. Vjerojatno da najbolje identificiran uzrok ovog poremećaja u zemljama zapadnog svijeta je kronična hipertenzija majke (30). Povišen krvni tlak dovodi do zadebljanja endotela krvnih žila, nastajanja tromboza i placentalnih infarkta, što sve skupa dovodi do smanjenog uteroplacentalnog protoka krvi, odnosno smanjenja ponude kisika i hranljivih materija fetusu. Trudnoćom inducirana hipertenzija, posebno ako je udružena sa proteinurijom i/ili preeklampsijom, povlači za sobom visoki rizik za rađanje ove djece. Metaboličke bolesti majke koje rezultiraju povećanim koncentracijama jednog ili više metabolita mogu, također, dovesti do IUZR sa rađanjem djeteta MGD. Među njima najčešće se spominje fenilketonurija, koja dovodi do mikrocefalije i kongenitalnih srčanih anomalija.

U blizanačkim trudnoćama ovaj poremećaj je 10 puta češći u odnosu na jednoploidne trudnoće, a njegova incidencija u blizanačkim trudnoćama je oko 15% do 25% (31).

Kako će se odraziti djelovanje nepovoljnih faktora na rast i razvoj fetusa, zavisit će od tipa staničnog rasta u trenutku djelovanja nokse, odnosno, od vremena u kojem ona djeluje (5). U rastu i razvoju fetusa mogu se razlikovati tri faze, koje se vremenski podudaraju sa trimestrima trudnoće. U prvom trimestru rast je zasnovan, prvenstveno, na diobi stanica, odnosno, na povećanju njihovog broja. Drugi trimestar karakteriziran je stabiliziranjem stanične diobe i preovladavanjem procesa koji dovode do povećanja veličine stanice, dok u trećem trimestru postotak mitoze se znatno smanjuje, a hipertrofični stanični rast nastavlja (32). Djelovanje nokse u prvom trimestru, tj. u fazi intenzivne stanične diobe, u zavisnosti od broja oštećenih stanica, rezultat će abortusom ili smanjenjem osnove iz koje će se dalje razvi-

jati fetus. Djeca rođena iz ovakvih trudnoća imat će proporcionalno smanjenu težinu i duljinu, s jednakomjerno smanjenom veličinom svih organa. U ovom slučaju govorimo o simetričnom ili proporcionalnom tipu zastoja u rastu. Djelovanje nokse u drugom i trećem trimestru, kada je izražen hipertrofični rast stanica, rezultat će da nekim organima bude pogođen rast. Naime, vitalno važni organi kao što su mozak, srce i nadbubrežna žlijezda dobivat će povećane količine krvi, tako da će njihov rast, na štetu ostalih organa, biti normalan. Rezultat navedenog je asimetričan tip zastoja u rastu. Djeca izgledaju disproporcionalno, odnosno njihova glavica je veća u odnosu na tijelo, čija dužina, u odnosu na eutrofičnu novorođenčad, je neznatno smanjena (33).

POSTNATALNI RAST DJECE S IUZR I MGD

U ljudskoj vrsti najbrže je povećanje tjelesne veličine u posljednjem trimestru fetalnog života, čak i onda kada su nametnuta određena ograničenja od majčine okoline (34). Ipak, poslije rođenja ostaje dosta potencijala tako da se on, u znatnoj mjeri, koristi i u prvim postnatalnim godinama. Međutim, kada se prenatalni limitirajući faktori rasta jasno i dugo očituju, njihovi efekti ne moraju samo rezultirati jasnom retardacijom rasta na rođenju, nego i postnatalnom redukcijom rasta i umanjenjem kognitivnih, endokrinih, metaboličkih i kardiovaskularnih funkcija (35, 36).

Postnatalni rast djece s IUZR i MGD je predmet brojnih istraživanja (37-39). Prema Karlbergu i Aklbertson-Wiklandu djeca kod kojih je tjelesna dužina na rođenju bila ispod -2 SSD od srednje vrijednosti, imaju 5-7 puta veći rizik za nisku konačnu visinu u odnosu na grupu djece koja nema ove karakteristike, a prema istim autorima od 14% do 22% odraslih s tjelesnom visinom ispod -2 SSD, rođeni su kao IUZR-u i MGD (38). Postizanje normalne visine u ove djece zavisit će od pojave ili izostanka tzv. "catch up" rasta (kompenzrajuće ubrzan rast). Općenito gledano, ovu djecu, u odnosu na vrijeme javljanja ili izostanak "catch up" rasta, možemo svrstati u četiri grupe (40):

- ubrzanje rasta javlja se prije 6. mjeseca života - oko 40% djece

- ubrzanje rasta javlja se prije treće godine života - oko 25% djece
- ubrzanje rasta javlja se poslije treće godine života - oko 20% djece
- izostanak ubrzanja rasta - oko 15 % djece.

Većina djece s IUZR i MGD pokazuje spontani "catch up" rasta u toku prve dvije godine života, a preostalih oko 15% do 40%, ovaj rast ne ostvari u potpunosti (41-43). Usprkos širokom rasponu ovih postotaka, poznato je da je ovaj poremećaj često uzrok trajno niskog rasta (44). Prema studiji Hokken-Koelega i suradnika koji su pratili postnatalni rast u 724 djece s IUZR i MGD (423 prematurne i 301 rođeno na vrijeme), u toku prve dvije godine života 15% ispitanika nije postiglo visinu iznad 3. percentila, nije bilo razlike u pojavi "catch up" rasta između djece koja su rođena prije vremena u odnosu na onu rođenu na vrijeme (45). Rezultati iste studije ukazali su da je u prematurusa MGD porođajna dužina od porođajne težine senzitivniji pokazatelj u prognozi-ranju "catch up" rasta, a da je u donešene novorođenčadi MGA obrnuto tj. porođajna težina je senzitivniji pokazatelj u prognoziranju "catch up" rasta od porođajne dužine.

Prateći postnatalni "catch up" rast u zdrave, na vrijeme rođene novorođenčadi s dužinom manjom od -2 skora standardne devijacije (SSD) za gestacijsku dob u dvije odvojene populacije (Švedska i Hong Kong) Karlberg i suradnici su našli da je u obje populacije tri četvrtine ispitanika imalo visinu veću od -2 SSD već s prva dva, odnosno, tri mjeseca života, što ukazuje na značaj monitoringa rasta već u toku prvih sedmica života (46).

Albertson-Wikland i Karlberg prateći rast 293 djece s porođajnom težinom i/ili visinom ispod -2 SSD u toku 20 godina, našli su da je njih 87% imalo odgovarajući "catch up" rast u toku prve dvije godine života i da je srednja vrijednost njihove konačne visine iznosila 0,7 SSD (47). Preostalih 13% u toku djetinjstva imalo je tjelesnu visinu ispod -2 SSD i konačnu visinu -1,7 SSD.

PRENATALNA I POSTNATALNA
PROCJENA FETALNOG RASTA

Prenatalno blagovremeno uočavanje intrauterinog zaostajanja u rastu je veoma značajno, jer ponekad pruža mogućnosti otklanjanja uzroka njegovog nastajanja i sprječavanja razvoja niza poremećaja, koji mogu da se jave u toku i neposredno nakon poroda. Ultrasonografija, normalno, danas zauzima prvo mjesto u procjeni intrauterinog rasta. Mada preciznost ove metode opada odmicanjem trudnoće, ipak se senzitivnost i prediktivno pozitivne vrijednosti mogu unaprijediti kombiniranjem nekoliko varijabla (fetalna težina, obim glave i abdomena) (48). Nažalost, danas se oko 65% slučajeva intrauterinog zaostajanja u rastu identificira tek poslije rođenja, iako je dobro poznato da ovaj poremećaj nosi visok rizik fetalne smrti, razvoja anomalija, intrapartalne asfiksije, a dugoročno gledano, nastajanja različitog morbiditeta (49).

Postnatalna procjena fetalnog rasta vrši se na osnovu prve izmjerene tjelesne težine i/ili dužine novorođenčeta i njegove gestacijske dobi. Pregledom literature nalaze se različite granice za određivanje normalnog od abnormalnog fetalnog rasta. Neki autori kao granicu uzimaju 10. centil za gestacijsku dob, što znači da su novorođenčad sa tjelesnom masom i/ili dužinom u odnosu na gestacijsku dob ispod 10. centila imala abnormalan fetalni rast. Danas se sve češće u literaturi ta granica definira 3. centilom ili -2 SD (1). Drugi autori pokušavaju rast definirati ponderalnim indeksom (PI), koji je od koristi u procjeni klasifikacije intrauterinog zaostajanja u rastu (40). Računa se pomoću formule: $PI = \text{težina (g)} \times 100 / \text{dužina (cm)}^3$. Na osnovu dobijenih vrijednosti, intrauterino zaostajanje u rastu može se označiti kao simetrično, asimetrično i simetrično/asimetrično. Oko 20% do 30% u rastu retardiranih neonatusa ima simetričan ili proporcionalan oblik intrauterinog zaostajanja u rastu. Ta novorođenčad imala su snižen potencijal rasta i počela su zaostajati u početku gestacije. Sva mjerenja kod njih su ispod 10. centila za gestacijsku dob, a PI je normalan. Asimetrična ili disproporcionalna forma intrauterinog razvoja daleko je češća i susreće se u 70% do 80% novorođenčadi sa retardiranim rastom. Restrikcija

rasta, uglavnom, je posljedica uteroplacentarne insuficijencije i obično se dešava poslije 28. nedjelje gestacije. Njihova težina je na nižem centilu od dužine ili obima glave, što rezultira u nižem ponderalnom indeksu. Kombinirani oblik intrauterinog zaostajanja u rastu relativno je rijedak i javlja se u 5 do 10% novorođenčadi koja imaju retardiran rast. Ovaj oblik se sreće s teškim bolestima majke i obično započinje između 20. i 28. sedmice gestacije.

DIJAGNOZA ZA POSTNATALNU
INSUFICIJENCIJE RASTA
U DJECE S IUZR I MGD

Djeca rođena s IUZR i MGD odlikuju se sljedećim kliničkim karakteristikama: porođajna dužina i/ili težina ispod 3. centila ili -2 SSD usvojenih standarda u odnosu na gestacijsku dob, srednja roditeljska visina -1 SSD, nekompletan "catch-up" do 2 godine, nizak indeks tjelesne mase, brzina rasta ispod aritmetičke sredine, visina ispod -2 SSD, slab apetit, smanjeno unošenje hrane i postojanje psihosocijalnih poteškoća (50, 51).

U ove djece pubertetski razvoj često počinje ranije i ima brži tok s relativno manjim zamahom pubertetskog rasta (45, 52). Njihovo koštano sazrijevanje je promjenljivo. U mlađe djece ono je sporije u odnosu na vremensku dob. Između 6 i 10 godine dolazi do spontanog ubrzanja koštanog sazrijevanja s normalizacijom u kasnom djetinjstvu. Dentalna dob, općenito gledano, je normalna u odnosu na vremensku dob (53). Kod njih je kasnije u životu povećan rizik razvoja metaboličkih poremećaja (prekomjerna tjelesna masa, koronarna arterijska bolest, moždani insult, hipertenzija i dijabetes tip 2) (54, 55). Pored navedenog, djeca s IUZR i MGD, u odnosu na djecu rođenu s odgovarajućom tjelesnom težinom i dužinom za gestacijsku dob imaju niz psihosocijalnih poteškoća (teškoće u učenju i usvajanju znanja, poteškoće u ponašanju, reducirano samopouzdanje, deficit pažnje i dr.) (56, 57).

Dijagnoza postnatalne insuficijencije rasta u djece s IUZR i MGD zasniva se na slijedećim kriterijima:

- Tjelesna težina i/ili dužina <3. centila ili ispod -2 SSD usvojenih standarda u odnosu na gestacijsku dob;

- Nekompletan "catch-up" do 2 godine ili kasnija tjelesna visina ispod -2 SSD.

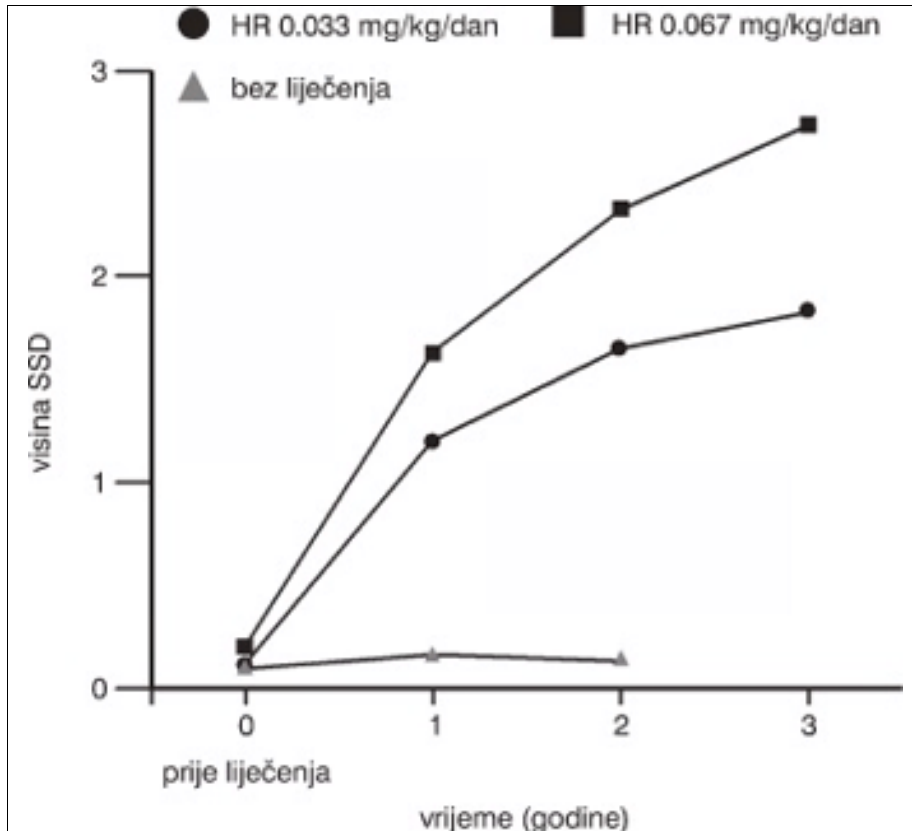
U ove djece postnatalno može se naći širok raspon poremećaja u osovini GH-IGF-I. Jedna grupa djece ima niske stimulirane i/ili spontane razine GH kao i niske razine IGF-I, IGF-II i IGFBP-3. U drugoj grupi su djeca koja imaju normalnu razinu GH, ali niske vrijednosti IGF-I i IGFBP-3 što sugerira sniženu senzitivnost GH, a u trećoj su djeca s visokim do normalnim razinama GH i IGF-I i sniženom IGF-I senzitivnošću (2).

NORMALIZIRANJE TJELESNE VISINE
EGZOGENIM HORMONOM RASTA

O potencijalnoj ulozi egzogenog hormona rasta u tretiranju djece s IUZR i MGD raspravlja se još od ranih 60. godina prošlog vijeka (58). Vodeće europske studije posljednjih deset godina ukazuju da tretman s hormonom rasta u toku djetinjstva i ranog puberteta normalizira rast, povećava finalnu visinu iznad predviđene visine i omogućava djeci da dostignu njihovu ciljnu visinu (59-62).

Primjena hormona rasta rezultirala je u jasnom ubrzanju linearnog rasta u djece rođene s IUZR i MGD, za razliku od ispitanika kontrolnih grupa sa placebo ili bez placebo injekcije u kojih nije došlo do poboljšanja rasta (59, 60, 61, 63). Neliječena djeca imala su nisko normalnu brzinu rasta, izostanak "catch up" rasta, oskudan prirast u težini, što je sve skupa sugeriralo da su ova djeca predodređena da ostanu niskog rasta. Suprotno, djeca tretirana hormonom rasta u toku dvije do tri godine pokazala su signifikantno poboljšanje linearnog rasta sa skoro dvostrukim poboljšanjem brzine rasta i prirastom na tjelesnoj težini (59, 60, 64).

Mnoge studije ukazuju da odgovor na terapiju hormonom rasta u mnogome zavisi od doze (Slika 2.) (2, 60). Na osnovu meta-analize 4 studije povećanje u visinu SSD bilo je 1,1; 1,7 i 2,5 sa dozama hormona rasta 0,033, 0,067 i 0,1 mg/kg/dan u toku dvogodišnjeg perioda (59). Neliječena djeca, kontrolne grupe, imala su nisko-normalnu brzinu rasta i slab prirast na težini.



Slika 2. Promjene u visini SSD sa ili bez terapije hormonom rasta (2, 60).

Figure 2. Changes in height SD score with and without growth hormone treatment (2, 60).

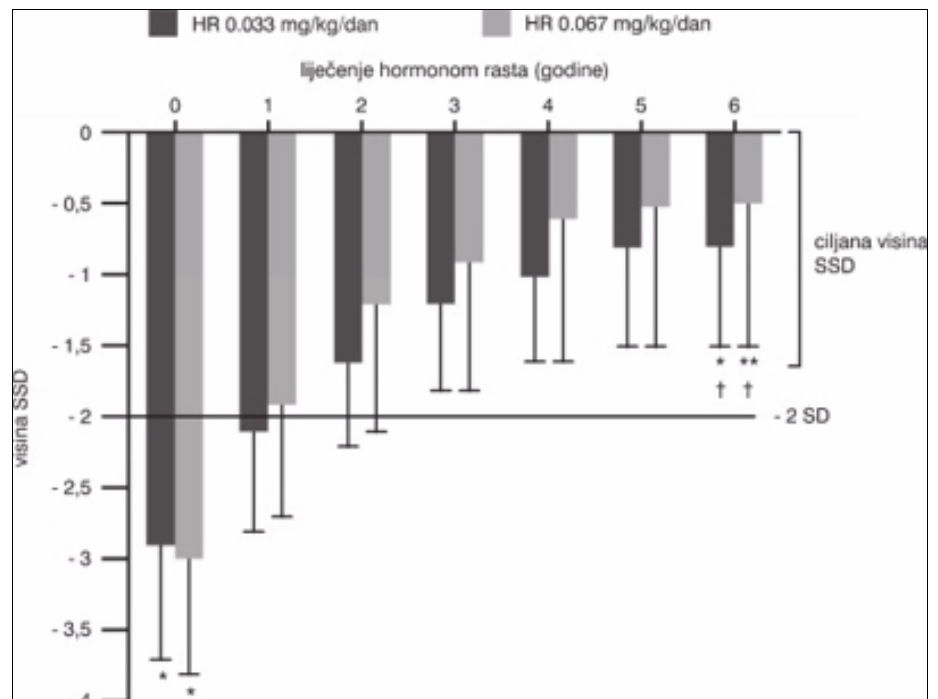
Multicentrična studija Sasa i suradnika koji su pratili rast 79 djece s IUZR i MGD (od 3 do 9 godina djevojčice i od 3 do 11 godina dječaci) u toku petogodišnjeg perioda konsolidirala je prethodno opisane efekte kratkoročne primjene hormona rasta (50). U toj studiji djeca su bila podijeljena u dvije grupe, u zavisnosti od doze hormona rasta (0,03 i 0,067 mg/kg/dan), a deficit endogenog hormona rasta nije bio isključujući kriterij. Demografske i osnovne karakteristike bile su slične između navedenih grupa. Petogodišnji tretman normalizirao je visinu u toku djetinjstva prateći rast duž centila ciljne visine.

Razlika u dobitku u visini između grupa nije bila statistički signifikantna, što ukazuje da dugogodišnji tretman s hormonom rasta i sa nižim dozama 0,03 mg/kg/dana može normalizirati rast djece s IUZR i MGD. Samo u djece, koja su ostala prepubertalna u toku studije, dobitak na tjelesnoj visini poslije 5 godina tretmana signifikantno je bio veći u onih koji su primali 0,067 mg/kg/dan.

Analizirajući rast djece s IUZR i MGD poslije šestogodišnjeg tretmana Sas i suradnici dokazali su značajno veći porast tjelesne visine u grupi djece koja su primala 0,067 mg/kg/dan, u odnosu na onu koja su primala 0,033 mg/kg dan (Slika 3.) (65).

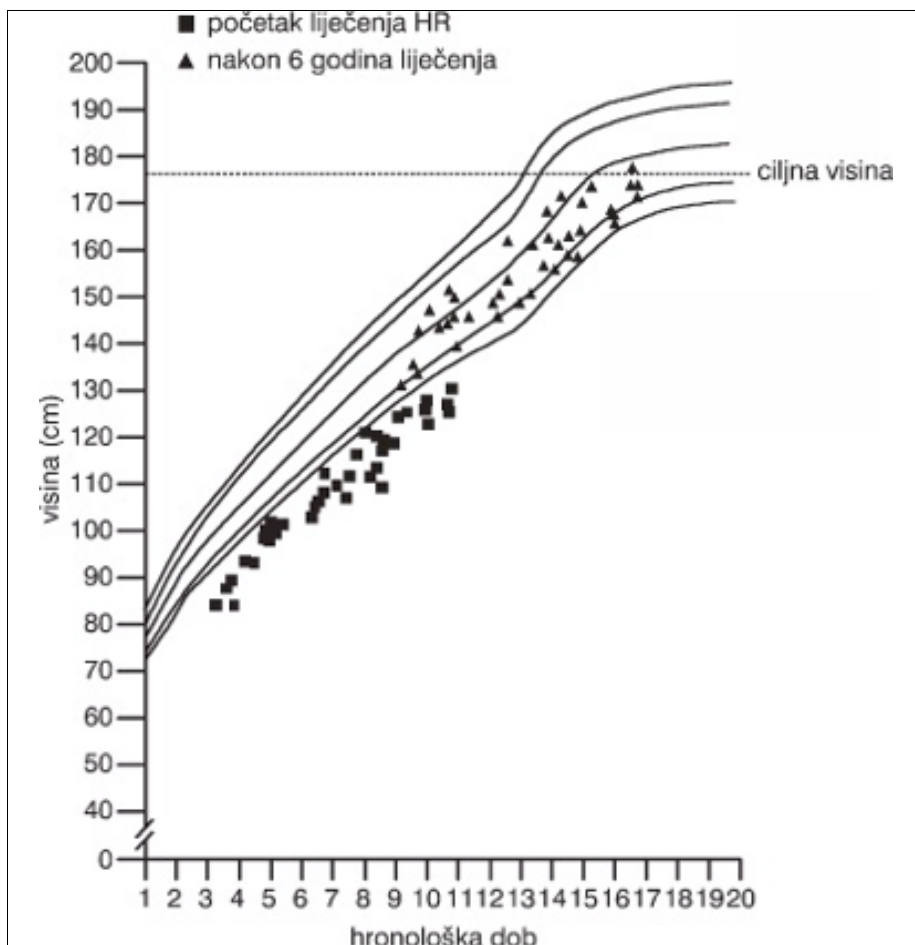
Meta analiza rezultata 4 evropska ispitivanja pokazala je da je porast u tjelesnoj visini u toku 4. godišnjeg perioda bio sličan između kontinuirane terapije hormonom rasta u dozi od 0,033 mg/kg/dan i diskontinuirane (dvije godine terapija u dozi od 0,067 mg/kg/dan i dvije godine bez terapije), što sugerira da kumulativna doza hormona rasta, a ne dnevna, determinira rast (50, 51).

Individualne visine dječaka prije i u tijeku petogodišnjeg tretmana hormonom rasta na percentilnim krivuljama za populaciju zdrave djece Nizozemske prikazane su na Slici 4. (66). Uočljivo je da je visina svih dječaka pomaknuta iznad trećeg percentila. Od 39 dječaka koji su liječeni šest godina, 28 je pomjeralo svoju visinu iznad 10. centila, a 7 je imalo progresiju na ili iznad 50. centila. Liječenje djevojčica imalo je slične efekte. Rezultati nizozemske studije u skladu su s podacima sličnih ispitivanja



Slika 3. Rast djece u toku šestogodišnjeg liječenja različitim dozama hormona rasta (65).

Figure 3. Growth of children treated with different doses of growth hormone over the six-year period (65).



Slika 4. Individualne visine dječaka prije i u toku šestogodišnjeg tretmana hormonom rasta (66).

Figure 4. Individual heights at study start and after 6 years of boys treated with growth hormone (60).

(67). Interesantno je da ta studija nije pokazala razlike u porastu u visinu između djece s IUZR i MGA sa ili bez deficita hormona rasta. Ovo zapažanje potvrđeno je i u drugim studijama (68, 69).

Kakav će biti odgovor na primjenu hormona rasta u djece s IUZR i MGD kod kojih nije došlo do spontanog "catch up" rasta u toku prve dvije godine, zavisi od doba djeteta kada je terapija započeta, doze hormona rasta i srednje roditeljske visine. Opće je mišljenje da će rezultati biti bolji kada se terapija hormonom rasta započne u mlađem životnom dobu, primijeni doza hormona rasta od 0,067 mg /kg/dan i ako postoji veći deficit srednje visine roditelja (50, 65, 67).

U nekoliko studija, kako je to uobičajeno, praćen je učinak terapije hormona rasta na koštano sazrijevanje, metabolizam ugljikohidrata, tjelesnu kompozi-

ciju, lipidni profil, krvni pritisak, tjelesne proporcije i psihosocijalno ponašanje (50, 51, 67, 70, 71).

Poznato je da djeca s IUZR i MGD imaju promjenljivu progresiju koštano sazrijevanja i da prognoza o predviđenoj visini na osnovu koštane starosti nije pouzdana. U toku terapije hormonom rasta nije primijećeno da je došlo do izmjene prirodne stope koštane maturacije (50, 51, 67).

Kod ove djece može doći do ranog pubertetskog razvoja, što može imati za posljedicu reduciranje konačne visine. U studiji Sasa i suradnika djeca, koja su primala hormon rasta imala su normalnu srednju dob pojave puberteta (50).

Hormon rasta može inducirati inzulinsku rezistenciju antagonizirajući efekte inzulina na metabolizam glukoze. Djeca s IUZR i MGD osjetljivija su na

ovaj poremećaj, tako da je veoma važno pratiti koncentracije glukoze i inzulina natašte i vrijednosti HbA1c (70). U nizozemskoj studiji srednje vrijednosti glukoze natašte i individualne vrijednosti HbA1c ostale su unutar normalnih vrijednosti, a broj ispitanika sa umanjenom tolerancijom glukoze nije povećan (71). Kako je bilo i očekivano, koncentracije inzulina natašte bile su povećane, međutim, prekidom terapije došlo je do normalizacije inzulinemije. Djeca s IUZR i MGD imaju nizak indeks tjelesne mase i često slab apetit udružen s problemima hranjenja. Sas i suradnici su našli da je u ove djece u toku dugoročne terapije hormonom rasta, došlo do normalizacije indeksa tjelesne mase, signifikantnog sniženja ukupnih vrijednosti holesterola i lipoproteina niske gustoće već u prvoj godini liječenja i da se vrijednosti nivoa lipoproteina visoke gustoće nisu mijenjale (72).

Ispitanici iste studije prije liječenja imali su više vrijednosti sistoličkog i niže vrijednosti dijastoličkog krvnog pritiska u komparaciji s odgovarajućom kontrolnom grupom (72). U toku terapije došlo je do znatnog sniženja srednjih vrijednosti SSD krvnog pritiska adaptiranih za dob i tjelesnu visinu. Također je uočeno da je, sa porastom u visinu, bio udružen i proporcionalan porast šaka, stopala i dijametar pelvisa. Nakon dugogodišnjeg tretmana u ove djece došlo je do poboljšanja njihovog psihosocijalnog ponašanja (73). Naime, uočeno je poboljšanje samopouzdanja, smanjenje teškoća u ponašanju i postizanje boljeg uspjeha u školi.

ZAKLJUČAK

Djeca s IUZR i MGD imaju 5-7 puta veći rizik za nisku konačnu visinu u odnosu na grupu djece koja nisu rođena s ovim poremećajem, a oko 14% do 22% odraslih sa visinom ispod -2 SSD imalo je IUZR i bili su MGD. Prenatalno blagovremeno uočavanje da fetus zaostaje u rastu je veoma značajno, jer to, ponekad, pruža mogućnost da se uzrok zaostajanja otkloni i na taj način fetusu omogući normalan rast. Postnatalno klinička dijagnoza insuficijencije rasta u ove djece zasniva se na slijedećim kriterijima: tjelesna težina i/ili dužina <3. centila ili ispod -2 SSD usvojenih standarda u odnosu na gestacijsku dob,

nekompletan "catch-up" do 2 godine ili kasnija tjelesna visina ispod -2 SSD. Nedavne studije utvrdile su da djeca s IUZR i MGD, koja imaju postnatalno insuficijentan rast, nakon višegodišnje primjene visokih doza hormona rasta postiču njihovu ciljnu visinu. Pored toga, u tijeku ove terapije, kod te djece uočeno je poboljšanje indeksa tjelesne mase, lipidnog profila i psihosocijalnog stanja. Međutim, pri donošenju odluke o davanju hormona rasta djeci s ovim poremećajem, treba imati na umu postojeće sporednih efekata ove terapije, kao što je, prije svega, povećanje inzulinske rezistencije, posebno u onih koji imaju anamnestičke podatke o postojanju dijabetesa tip 2 u obitelji.

LITERATURA

- de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Van den Berghe G. Clinical review 89: Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7): 2021-6.
- Anonymous. Short children born Small for Gestation Age Clinical monograph. Bagsvaerd: Novo Nordisk, 2002; 1-46.
- Cetin I, Radaelli T, Taricco E, Giovannini N, Alvino G, Pardi G. The endocrine and metabolic profile of the growth-retarded fetus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1497-505.
- Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, Evain-Brion D. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol* 1998 25; 140: 121-7.
- Kurjak A, Miljan M. Fetalni rast. U: Kurjak A. ed. Ginekologija i perinatologija. Knjiga 2. Varaždinske Toplice: Golden Time, 1995: 41-72.
- Massa G, de Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum growth hormone-binding proteins in the human fetus and infant. *Pediatr Res* 1992; 32(1): 69-72.
- Lovinger RD, Kaplan SL, Grumbach MM. Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycaemia and micro phallus: four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J Pediatr* 1975; 87: 1171-81.
- Parkes MJ, Bassett JM. Antagonism by growth hormone of insulin action in fetal sheep. *J Endocrinol* 1985; 105(3): 379-82.
- Stevens D, Alexander G. Lipid deposition after hypophysectomy and growth hormone treatment in the sheep fetus. *J Dev Physiol* 1986; 8(2): 139-45.
- Werther GA, Haynes K, Waters MJ. Growth hormone (GH) receptors are expressed on human fetal mesenchymal tissues identification of messenger ribonucleic acid and GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(6): 1638-46.
- Gluckman PD, Cutfield W, Harding JE, Milner D, Jensen E, Woodhall S, Gallaher B, Bauer M, Breier BH. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1996; 417: 3-6.
- Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC, Gluckman PD. Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-I concentrations in fetal sheep. *Pediatr Res* 1993; 34(1): 62-5.
- Lassare C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factors binding protein in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29: 219-25.
- Gluckman PD. Clinical review 68: The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1047-50.
- Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG. Insulin like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(5): 1548-55.
- Basset NS, Oliver MH, Breier BH, Gluckman PD. The Effect of Maternal Starvation on Plasma Insulin-Like Growth Factor I Concentration in the Late Gestation Ovine Fetus. *Pediatr Res* 1990; 27: 401-4.
- Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennes G, Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1993; 34(4): 439-42.
- Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(4): 343-56.
- Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital Malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82(1): 83-90.
- Neerhof MG. Causes of Intrauterine Growth Restriction. *Clinics in Perinatology* 1995; 22: 375-85.
- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 1983; 7(1): 31-42.
- Cooper LZ, Green RH, Krugman S, Giles JP, Mirick GS. Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. *Am J Dis Child* 1965; 110(4): 416-27.
- Creasy RK, Resnik R. Intrauterine growth restriction. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal fetal medicine, principles and practice*. Philadelphia: Saunders, 1994; 558-74.
- Yerushalmy J. The relationship of parent's cigarette smoking to outcome of pregnancy-implications as to the problem of inferring causation from observed associations. *Am J Epidemiol* 1971; 93(6): 443-56.
- Rubin DH, Krasilnikoff PA, Leventhal JM, Weile B, Berget A. Effect of passive smoking on birth-weight. *Lancet* 1986; 2: 415-7.
- Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjø P. Smoking, hemoglobin levels, and birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 15; 148(6): 752-8.
- Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984; 252(14): 1875-9.
- Yang Q, Witkiewicz BB, Olney RS, Liu Y, Davis M, Khoury MJ, Correa A, Erickson JD. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation. *Ann Epidemiol* 2001; 11(7): 497-503.
- Gazzaniga CA. Prevention of intrauterine growth retardation. *J Okla State Med Assoc* 2002; 95(6): 381-3.
- Prada JA, Tsang RC. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 21-7.
- McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312(2): 82-90.
- Milner RDG. Prenatal Growth Control. In: Gluckman PD, Heymann MA eds. *Perinatal and Pediatric Patophysiology a Clinical Perspective*. London: Hodder and Stoughton, 1993: 162-9.
- Bakketeig LS. Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 (Suppl 1): 1-434.
- Gluckman PD. Fetal growth: an endocrine perspective. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 349: 21-5.
- Fitzhardinge PM, Steven EM. The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics* 1972; 50(1): 50-7.
- Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth H. Growth in utero blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 567-9.
- Westwood M, Kramer MS, Munz D, Lovett JM, Watter GV. Growth and development of full-term nonasphyxiated small-for-gestational age newborns: follow-up through adolescence. *Pediatrics* 1983; 71: 376-82.
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants:

- from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38(5): 733.
39. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 2): 7-13.
 40. Cowell CT. Short Stature. In Brook CGD ed. *Clinical Paediatric Endocrinology*. London: Blackwell Science 1995; 136-72.
 41. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Sillver Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr* 1996; 417: 18-26.
 42. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr* 1994; 399: 64-70.
 43. Fitzhardinge PM, Stevens EM. The small for date infant: later growth patterns. *Pediatrics* 1972; 49: 671-81.
 44. Chaussain JL, Colle M, Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1994; 399: 72-3.
 45. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38(2): 267-71.
 46. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res* 1997; 48: 17-24.
 47. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 193-5.
 48. Doubilet PM, Benson CB. Sonographic evaluation of intrauterine growth retardation. *Am J Roentgenol* 1995; 164(3): 709-17.
 49. McFarlin BL. Intrauterine growth retardation. Etiology, diagnosis, and management. *J Nurse Midwifery* 1994; 39: 52-65.
 50. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomised, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3064-70.
 51. de Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, Albertsson-Wikland K, Jonsson B, Lofstrom A, Chaussain JL. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr* 1997; 423: 207-12.
 52. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106(5): 72.
 53. Van Erum R, Mulier M, Carels C, de Zegher F. Short stature of prenatal origin: craniofacial growth and dental maturation. *Eur J Orthod* 1998; 20(4): 417-25.
 54. Barker DJP, Hales CN, Fall CJD. Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced foetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
 55. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 402-6.
 56. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA* 2000; 283(5): 625-32.
 57. Low JA, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, Derrick EJ. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(6): 1499-505.
 58. Ducharme JR, Grumbach MM. Studies on the effects of human growth hormone in premature infants. *J Clin Invest* 1961; 40: 243-7.
 59. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Lofstrom A, Butenandt O, Chaussain JL. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomised, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr* 1996; 417: 27-31.
 60. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, Westphal O, Lipsanen-Nyman M, Sipila I, Gellert P, Muller J, Madsen B. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998; 87(3): 257-63.
 61. Wilton P, Albertsson-Wikland K, Butenandt O, Chaussain JL, de Zegher F, Jonsson B, Lofstrom A. Growth hormone treatment induces a dose-dependent catch-up growth in short children born small for gestational age: a summary of four clinical trials. *Horm Res* 1997; 48: 67-71.
 62. Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lehoucq JY, Lecornu M, Leheup B, Limal JM, Raux MC, Toublanc JE, Rappaport R. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1998; 87(5): 511-7.
 63. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *Belgian and French Pediatric Clinics and Sano-Choay (France). J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(6): 1454-60.
 64. Job JC, Chaussain JL, Job B, Ducret JP, Maes M, Olivier M, Ponte C, Rochiccioli P, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Chatelain P. 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. *Pediatr Res* 1996; 39(2): 354-9.
 65. Sas TC, Gerver WJ, De Bruin R, Mulder PG, Cole TJ, De Waal W, Hokken-Koelega AC. Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol* 2000; 53(6): 675-81.
 66. Hokken-Koelega ACS. What is the role of GH therapy in children born small for gestational age? In JP Monson (ed). *Challenges in growth hormone therapy*. Oxford: Blackwell Science 2002; 78-90.
 67. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, Jonsson B, Rosenfeld RG. 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(8): 2816-21.
 68. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 233-7.
 69. Azcona C, Albanese A, Bareille P, Stanhope R. Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and insufficient children with intrauterine growth retardation Russell-Silver syndrome. *Horm Res* 1998; 50(1): 22-7.
 70. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(2): 243-51.
 71. Van Panderen Y, Sas T, Hokken-Koelega A. Carbohydrate metabolism after long term growth hormone (GH) treatment in children short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 243-51.
 72. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. 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: 3786-92.
 73. van der Reijden-Lakeman I, Slijper FM, van Dongen-Melman JE, de Waal WJ, Verhulst FC. Self-concept before and after two years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *Horm Res* 1996; 46(2): 88-94.

Summary

POSTNATAL GROWTH OF CHILDREN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE

H. Tahirović

The effects of different fetal, placental and maternal disturbances at the level of processes involved in intrauterine growth of fetus may result in fetal growth restriction and born children who have low weight and/or length for a gestational age. Antenatal recognition of fetal growth restrictions is very important because it sometimes gives a possibility to remove the causes of growth restriction enabling thus a normal growth of fetus. However, even now the population studies show that about 5% of infants (full term or premature) are born with this disorder. Late throughout the childhood, adolescence and adulthood 10% of them remain short. This children have birth length and/or weight below 3 percentile or -2 SDS according to the appropriate reference date for gestational age, mid-parental height approximately -1 SDS, incomplete spontaneous catch up by age of 2 years, low body mass index, height velocity below 0,0 SDS, height below -2 SDS, poor dietary appetite, low food intake and reduced self confidence. In due time and long-term treatment with growth hormone of these children may increase height to within the target and normal range, and improve their psychosocial profile. The better results will be achieved when the treatment starts with growth hormone in younger age using doses of 0,067 mg/kg/day and when there is a greater deficit in parental-adjusted height. However, before making a decision about the growth hormone treatment it is necessary to know that risk of side effects and long term complications, such as an increase in insulin resistance, needs to be assessed carefully, especially in children who have a family history of type 2 diabetes.

Descriptors: INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION; SMALL FOR GESTATIONAL AGE; POSTNATAL GROWTH