

# Σωματική και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης

Γεωργία Νύκταρη, Παναγιούλα Μέξη-Μπουρνά, Γιώργος Λιόσσης, Άννα Δασκαλάκη

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Γεωργία Νύκταρη, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Π. Γ. Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», Ρίμινι 1 Χαιδάρι  
Τηλ.: 210 5832228, 697-2328200, E-mail: gniktari@yahoo.com

## Περίληψη

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (intrauterine growth restriction, IUGR) έχει μακροχρόνιες επιπτώσεις που αφορούν την σωματική αύξηση και τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη. Τα παιδιά που ενδομητρίως παρουσίασαν καθυστέρηση της αύξησης, συνήθως παρουσιάζουν επιτάχυνση της αύξησης (catch-up), κυρίως μέσα στο πρώτο έτος ζωής. Όμως, ένα ποσοστό 15-20% των παιδιών αυτών δεν θα παρουσιάσει ικανοποιητικό catch-up και από αυτά τα παιδιά το 50% θα έχουν χαμηλό ανάστημα ως ενήλικες. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος έχει εγκριθεί η θεραπεία με αυξητική ορμόνη, η οποία αν χορηγηθεί εγκαίρως, μετά από συγκεκριμένες ενδείξεις, και υπό συστηματική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Τα παιδιά που γεννήθηκαν IUGR έχουν αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Ο κίνδυνος για εγκεφαλική παράλυση αυξάνεται 4-6 φορές, ελάσσονες κινητικές δυσλειτουργίες παρουσιάζονται σε ποσοστό που φθάνει το 50-60%, ενώ σημαντικά αυξημένα είναι και η συχνότητα διαταραχών σε ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες, πολλές από τις οποίες δεν είναι εμφανείς στην προσχολική ηλικία. Όλα τα παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης χρειάζονται συστηματική παρακολούθηση σε όλη την παιδική ηλικία, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη σωματική αύξηση και η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση πιθανών νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

Λέξεις κλειδιά: Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, αυξητική ορμόνη, σωματική αύξηση, νευροαναπτυξιακή εξέλιξη

## Εισαγωγή

Η σωματική αύξηση και η απώτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών που παρουσίασαν IUGR έχουν αποτελέσει το αντικείμενο πολλών μελετών τα τελευταία χρόνια.<sup>1,2</sup> Μεταξύ των μελετών παρατηρούνται διαφορές, όσον αφορά τα αποτελέσματα,

οι οποίες συχνά αντικατοπτρίζουν διαφορές στην επιλογή των πληθυσμών των ασθενών, στο περιγεννητικό ιστορικό και στους ορισμούς της ενδομητρία καθυστέρησης της αύξησης και του χαμηλού βάρους γέννησης σε σχέση με την ηλικία κύησης.<sup>3</sup>

Οι περισσότεροι ερευνητές που παρακολουθούν την αύξηση και τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των βρεφών με IUGR εξαιρούν τα βρέφη με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες, χρωμοσωμιακές διαταραχές ή συγγενείς λοιμώξεις, δεδομένου ότι τα παιδιά που ανήκουν στις ομάδες αυτές παρουσιάζουν με αυξημένη συχνότητα καθυστέρηση στη σωματική αύξηση, ψυχοκινητική καθυστέρηση, νευροαισθητηριακές διαταραχές και πτωχές σχολικές/εκπαιδευτικές επιδόσεις.<sup>3,4</sup> Η εξαίρεση των ασθενών εκείνων στους οποίους το χαμηλό βάρος γέννησης οφείλεται σε ένα από τα παραπάνω αίτια, επιτρέπει στους ερευνητές να εστιάσουν στη εξέλιξη των παιδιών των οποίων η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης οφείλεται σε αίτια που συνδέονται με πλακουντιακή ανεπάρκεια ή άλλα ενδομήτρια περιβαλλοντικά αίτια.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συντριπτικής πλειοψηφίας των μελετών, τα παιδιά που γεννήθηκαν με IUGR ή/και με βάρος γέννησης χαμηλό για την ηλικία κύησης (small for gestational age, SGA), τόσο τα τελειόμηνα όσο και τα πρόωρα, έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να έχουν ανεπαρκή σωματική αύξηση και να παρουσιάσουν νευροαναπτυξιακές διαταραχές, σε σχέση με τα παιδιά που είχαν φυσιολογικό βάρος για την ηλικία κύησης.

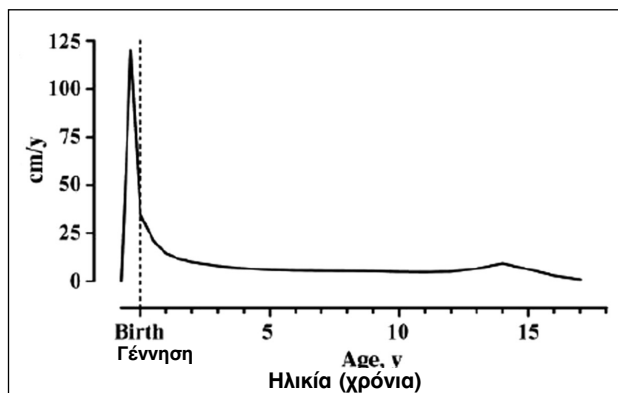
### Σωματική αύξηση των παιδιών με IUGR

Τα βρέφη με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης παρουσιάζουν αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης (catch-up growth), συνήθως μέσα στον 1ο χρόνο ζωής.<sup>5</sup> Η αντιρροπιστική αυτή επιτάχυνση της αύξησης έχει σαν αποτέλεσμα, σε ηλικία 2 ετών τα παιδιά αυτά να έχουν καλύψει τη διαφορά και οι σωματομετρικές τους παράμετροι (βάρος και μήκος σώματος και περίμετρος κεφαλής) να ευρίσκονται πάνω από τη 10η εκατοστιαία θέση, για την ηλικία και το φύλο, σε ποσοστό 80-85%.<sup>2,5</sup> Όμως, σε 15-20% των παιδιών με IUGR η επιτάχυνση της αύξησης δεν συμβαίνει ή είναι ανεπαρκής. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το 15-20% από τα παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης θα έχει χαμηλό ανάστημα (<3η ΕΘ) σε ηλικία 4 ετών και το 8-10% σε ηλικία 18 ετών. Ιστορικό ενδομήτριας καθυστέρησης αύξησης απαντάται στο 20-30% των ατόμων με χαμηλό ανάστημα.<sup>7</sup>

#### Επιταχυνόμενη αύξηση (catch up growth)

Ο ρυθμός αύξησης του μήκους ή ύψους του σώματος εκφράζεται σε cm/έτος, είναι μέγιστος στην εν-

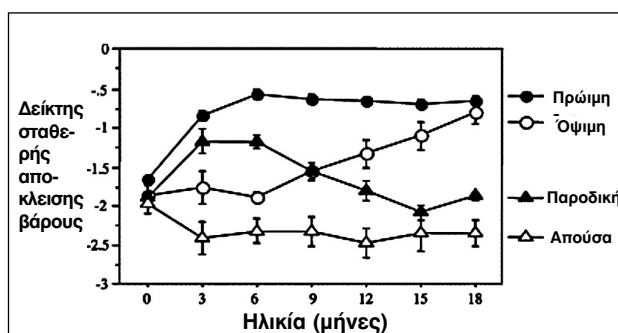
δομήτρια ζωή, στη διάρκεια του 1ου έτους φθάνει τα 35 cm, και στη συνέχεια ελαττώνεται μέχρι την εφηβεία οπότε παρουσιάζει μία δεύτερη περίοδο αύξησης. (Διάγραμμα 1)



**Διάγραμμα 1:** Μέση τιμή της ταχύτητας αύξησης (cm/έτος) του μήκους ή ύψους σώματος αρέων από τη σύλληψη έως την ενηλικίωση. Palloto EK et al. Clin Obstetrics Gynecology 2006.

Ως αντιρροπιστική επιταχυνόμενη αύξηση ορίζεται η αύξηση που έχει ρυθμό (cm/έτος) μεγαλύτερο της μεσαίας τιμής (median) για την χρονολογική ηλικία και το φύλο του παιδιού.<sup>5,6</sup>

Η επιτάχυνση της αύξησης στα παιδιά που γεννήθηκαν SGA και/ή με IUGR συνήθως συμβαίνει τον πρώτο χρόνο της ζωής και μάλιστα μέσα στους πρώτους 6 μήνες (πρώιμη-early)<sup>1,8</sup> ή, σπανιότερα, μέχρι το 2ο έτος (όψιμη-late). Είναι δυνατόν όμως να μη συμβεί καθόλου (none) ή να είναι παροδική (transient).<sup>9</sup> (Διάγραμμα 2). Είναι επίσης δυνατόν η φάση της επιταχυνόμενης αύξησης να ακολουθηθεί από μία δεύτερη φάση επιβράδυνσης της ανάπτυξης (catch down).



**Διάγραμμα 2:** Τύποι της επιταχυνόμενης ανάπτυξης σε σχέση με την ηλικία. Harding JE et al. Early Hum Dev 2003.

Έχει γίνει προσπάθεια να προσδιορισθούν συγκεκριμένοι δείκτες με βάση τους οποίους να μπορεί να προβλεφθεί εάν και πότε ένα συγκεκριμένο παιδί θα παρουσιάσει επιτάχυνση της αύξησης.<sup>9,10</sup> Αν και αυτή η πρόβλεψη δεν είναι εφικτή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών μελετών, η προωρότητα, η πρόωμη και σοβαρή καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, το μικρό μήκος γέννησης, η χαμηλή περιμέτρος κεφαλής στη γέννηση, το άρρεν φύλο, ο παρατεταμένος χρόνος νοσηλείας και ο αυξημένος λόγος βάρους πλακούντα/βάρους γέννησης αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες για ικανοποιητική επιταχυνόμενη αύξηση.

Οι παράγοντες που καθορίζουν το χρόνο που θα συμβεί η επιτάχυνση της αύξησης δεν έχουν διευκρινισθεί.<sup>11,12</sup> Η συχνότητα με την οποία παρουσιάζεται κάθε τύπος επιταχυνόμενης αύξησης, στα βρέφη και τα παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, για κάθε παράμετρο της σωματικής αύξησης, φαίνεται στον πίνακα 1.<sup>9</sup>

**Πίνακας 1:** Συχνότητα των τύπων της επιταχυνόμενης αύξησης

	Πρώιμη	Όψιμη	Παροδική	Απούσα
ΒΣ	74%	7%	8%	11%
ΜΣ	77%	10%	6%	9%
ΠΚ	73%	6%	9%	12%

Στα πρόωρα SGA βρέφη (HK<37 εβδομάδες) η περίοδος της επιτάχυνσης της αύξησης μπορεί να καθυστερήσει ή/και να είναι πιο παρατεταμένη σε σχέση με τα τελειόμηνα SGA βρέφη.<sup>13,14</sup> (Πίνακας 2). Η παράταση της επιτάχυνσης της αύξησης του ύψους στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά (BG<1500gr) τα οποία είχαν και IUGR μπορεί να διαρκέσει ακόμη και μετά το 6ο έτος της ηλικίας.<sup>11,12,15,16</sup>

Η επιταχυνόμενη αύξηση είναι μια κρίσιμη φυσιολογική διαδικασία, απαραίτητη προκειμένου να επιτευχθεί τελικό ύψος εντός των φυσιολογικών

**Πίνακας 2:** Επιταχυνόμενη αύξηση σε σχέση με την ηλικία κύησης.

	6 μήνες	1 έτος	2 έτη
Πρόωρα SGA	40%	65%	82%
Τελειόμηνα SGA	71%	81%	87%

οριών. Όμως, το περίπλοκο αυτό φαινόμενο συνδέεται με σημαντικές αλλαγές. Συγκεκριμένα, ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) αυξάνεται δραματικά ενώ παράλληλα αυξάνεται η μάζα του λίπους του σώματος (body fat mass) η οποία αποκτά διαφορετική, πιο κεντρική, κατανομή.<sup>17</sup> Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι δυνατόν να παραμείνουν μέχρι την ενήλικη ζωή και να οδηγήσουν σε παχυσαρκία. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ενήλικες που γεννήθηκαν SGA έχουν αυξημένο BMI και λίπος σώματος σε σύγκριση με ενήλικες που γεννήθηκαν AGA.<sup>17</sup> Η επιταχυνόμενη αύξηση φαίνεται επίσης ότι σχετίζεται με την αιτιοπαθογένεια μεταβολικών επιπλοκών (μεταβολικό σύνδρομο) που έχουν συνδεθεί με την ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης.<sup>1</sup>

Η πιθανότητα για παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή επηρεάζεται από το βαθμό αύξησης του BMI κατά τη παιδική ηλικία και αυξάνει περαιτέρω, όσο πιο όψιμη είναι η επιτάχυνση της αύξησης. Ο κλινικός παιδίατρος επομένως δεν θα πρέπει να φοβάται το γρήγορο και πρώιμο catch up, αλλά το όψιμο και παρατεταμένο.<sup>17</sup> Ιδιαίτερα στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά με IUGR η επιταχυνόμενη αύξηση είναι φαινόμενο ιδιαίτερα επιθυμητό και δεν φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή. Αντίθετα η μη εμφάνιση επιτάχυνσης της αύξησης υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές διαταραχές.<sup>18</sup>

### Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της ανεπαρκούς αύξησης των παιδιών που γεννήθηκαν SGA δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Πιστεύεται ότι δεν είναι ενιαία, κυρίως λόγω της ετερογένειας της αιτιολογίας της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης.<sup>19</sup>

Τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) είναι αυξημένα στα SGA σε σχέση με τα AGA νεογνά. Όμως, αργότερα, το ορμονικό προφίλ διαφοροποιείται, με αποτέλεσμα τα παιδιά με βάρους γέννησης χαμηλό για την ηλικία κύησης να παρουσιάζουν:<sup>19</sup>

- ελαττωμένο εύρος διακύμανσης της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης
- ελαττωμένη ανταπόκριση στη χορήγηση αργινίνης
- ελαττωμένες συγκεντρώσεις IGF-I και IGF-II
- ελαττωμένη βιολογική δραστικότητα IGF-I και IGF-II
- μειωμένη αυτόματη έκκριση αυξητικής ορμόνης
- ελαττωμένα επίπεδα IGFBP-3.

Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν διαταραχές στην έκκριση της GH παρόμοιες με εκείνες που παρουσιάζουν ενήλικες μετά από σοβαρά νοσήματα μεγάλης διάρκειας. Ίσως οι διαταραχές στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης στα παιδιά με ιστορικό IUGR αποτελούν νευροενδοκρινική διαταραχή, ως αποτέλεσμα μακράς και σοβαρής νόσησης πριν τη γέννηση.

Οι συγκεντρώσεις IGF-I και IGF-II έχουν βρεθεί ελαττωμένες στα παιδιά με ιστορικό IUGR, όχι όμως στο ίδιο βαθμό που είναι ελαττωμένες στα παιδιά με ανεπάρκεια GH, ενώ είναι γνωστό ότι η αυτόματη έκκριση GH παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις.<sup>19,20</sup> Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με την παρουσία πολυμορφισμού στην promoter περιοχή του γόνου του IGF-I, που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του IGF-I, χαμηλό βάρος γέννησης και αυξημένο κίνδυνο για χαμηλό ανάστημα, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο.<sup>19,20,21</sup>

Τα παιδιά με ιστορικό IUGR έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλιπιδαιμίας.<sup>1</sup> Ο κίνδυνος αυτός είναι μέγιστος για εκείνα τα παιδιά που πέραν της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική επιταχυνόμενη αύξηση και παραμένουν κάτω από την 10η ΕΘ για την ηλικία τους, όσο αφορά το βάρος και το μήκος σώματος. Στα παιδιά αυτά έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης.<sup>9,22</sup>

Τα επίπεδα αντιπυρεκτίνης σε παιδιά που γεννήθηκαν SGA έχει βρεθεί, σύμφωνα με μελέτες, ότι δεν διαφέρουν σε σχέση με τα επίπεδα αντιπυρεκτίνης σε AGA παιδιά. Άλλοι μελετητές όμως έχουν βρει υψηλότερα αλλά και χαμηλότερα επίπεδα αντιπυρεκτίνης σε SGA παιδιά σε σχέση με παιδιά που γεννήθηκαν AGA. Όμως σταθερά, τα επίπεδα αντιπυρεκτίνης είναι χαμηλά στα SGA παιδιά που παρουσιάζουν ικανοποιητική επιταχυνόμενη αύξηση, εύρημα συμβατό με τα ευρήματα άλλων μελετών σύμφωνα με τις οποίες τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>19</sup>

Τα επίπεδα λεπτίνης έχουν βρεθεί χαμηλά στα SGA νεογνά, αυξάνουν κατά τη διάρκεια του catch-up, ενώ είναι ελαττωμένα στα SGA παιδιά με χαμηλό ανάστημα και σχετίζονται θετικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητική ορμόνη.

### Κλινικές επιπτώσεις

Από τα παιδιά που έχουν γεννηθεί SGA και μέχρι την ηλικία των 2 ετών δεν έχουν παρουσιάσει ικανοποιητικό catch-up, αναμένεται ότι το 50% θα

έχουν χαμηλό ανάστημα (<3η ΕΘ), ως ενήλικες.<sup>23,24</sup> Το 10% του συνόλου των παιδιών που γεννήθηκαν SGA αναμένεται να έχουν κοντό ανάστημα.<sup>19</sup> Τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν επίσης, αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

Αν μέχρι την ηλικία των 3 ετών, τα παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, δεν έχουν παρουσιάσει ικανοποιητική επιταχυνόμενη αύξηση, θα πρέπει να παραπέμπονται σε παιδοενδοκρινολόγο.<sup>1</sup>

### Αντιμετώπιση

Στόχος είναι τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης και κατά την εξωμήτρια ζωή δεν παρουσίασαν επιτάχυνση της αύξησης, να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά, ώστε να αποκτήσουν σωματομετρικές παραμέτρους εντός των φυσιολογικών ορίων για την ηλικία τους.

Για την αντιμετώπιση της καθυστέρησης της αύξησης των βρεφών και των παιδιών με IUGR έχουν επιχειρηθεί διαιτητικές και ορμονικές παρεμβάσεις.<sup>2</sup> Η χορήγηση αυξημένης ποσότητας πρωτεϊνών δεν φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά τη σωματική αύξηση ενώ παράλληλα υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.<sup>25</sup> Η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου σε βρέφη που δεν θηλάζουν αυξάνει την πρόσληψη βάρους σύμφωνα με μια μελέτη, εύρημα που όμως δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες.<sup>26</sup> Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται ότι η βέλτιστη διατροφή για τα τελειώματα SGA νεογνά είναι ο μητρικός θηλασμός ο οποίος σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες οδηγεί σε καλύτερη σωματική αύξηση και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.<sup>2,25</sup>

Αν και ο άξονας GH-IGF-I είναι φυσιολογικός στην πλειονότητα των παιδιών με βάρος γέννησης χαμηλό για την ηλικία κύησης, η θεραπεία με αυξητική ορμόνη φαίνεται να αυξάνει το τελικό ύψος των παιδιών αυτών. Το χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης είναι πλέον αποδεκτή ένδειξη θεραπείας με αυξητική ορμόνη.<sup>6,13,27,28,29</sup> Δεν πρέπει όμως να υποτιμάται ο αυξημένος κίνδυνος μεταβολικών διαταραχών.<sup>5</sup> Πρέπει να γίνονται οι απαιτούμενες δοκιμασίες πρόκλησης, ενώ η χορηγούμενη δόση, η διάρκεια θεραπείας και το αναμενόμενο αποτέλεσμα ποικίλουν και σχετίζονται άμεσα με τη λειτουργία του άξονα της αυξητικής ορμόνης του ασθενούς.<sup>19,27, 30</sup>

### Χορήγηση αυξητικής ορμόνης

Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε παιδιά με χαμη-

λό ανάστημα, που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης, έχει εγκριθεί στη Γαλλία ήδη από το 1997, ενώ μια διεθνής συμβουλευτική επιτροπή το 2001 εξέδωσε πόρισμα (International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement) που συνιστά τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης στα παιδιά που γεννήθηκαν SGA και καθορίζει τις ενδείξεις και τις προϋποθέσεις κάτω από τις οποίες θα πρέπει να χορηγείται.<sup>5</sup>

Στην Ελλάδα, το 2005, το ΚΕΣΥ, μετά από εισήγηση ειδικής επιστημονικής επιτροπής, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, ενέκρινε τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης η οποία θεωρείται αποτελεσματική και ασφαλής σε κάθε παιδί που γεννήθηκε μικρόσωμο για την ηλικία κύησης, ανεξάρτητα από το εάν έχει ή όχι ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, με τις εξής προϋποθέσεις:

1. Δεν έχει παρουσιάσει αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης μέχρι τα 3 χρόνια ζωής (κατά συνέπεια έχει ύψος < -2 SD) και

2. Ο ρυθμός αύξησής του βρίσκεται κάτω από 0 SD (δηλαδή δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ευρίσκεται σε φάση αντιρροπιστικής επιτάχυνσης της αύξησης).

Ο έλεγχος που θα προηγηθεί της θεραπείας με αυξητική ορμόνη πρέπει να περιλαμβάνει:

1) Λεπτομερές ιστορικό, κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο, με στόχο την ανίχνευση του αιτίου που προκάλεσε την ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, αλλά και την ανεπαρκή αύξηση μετά τη γέννηση. Έτσι ενδέχεται να διαγνωσθεί υποκείμενη παθολογική κατάσταση η οποία μπορεί να επιδέχεται θεραπευτικής αντιμετώπισης (πχ: μεταβολικό νόσημα) ή να αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση αυξητικής ορμόνης (πχ: σύνδρομο Bloom).

2) Δοκιμασίες έκκρισης αυξητικής ορμόνης, μόνο όταν υπάρχει κλινική ένδειξη ανεπάρκειας.

3) Προσδιορισμό επιπέδων IGF-1 και θυρεοειδικών ορμονών.

4) Έλεγχο για μεταβολικό σύνδρομο: Υπολογισμό του λόγου γλυκόζης(mg/dl)/ ινσουλίνη(μIU/ml) νηστείας, προσδιορισμό λιπιδίων αίματος και μέτρηση αρτηριακής πίεσης. Καμπύλη ανοχής της γλυκόζης ενδείκνυται όταν υπάρχει ένας τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: λόγος γλυκόζης/ινσουλίνη νηστείας <6, παχυσαρκία, εφηβεία και θετικό οικογενειακό ιστορικό για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

5) Προσδιορισμό της οστικής ηλικίας, αν και η οστική ηλικία δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη του δυναμικού αύξησης στα παιδιά αυτά.

Η έναρξη θεραπείας ενδείκνυται να γίνει όσο το

δυνατόν νωρίτερα, μετά την ηλικία των 3 χρόνων.<sup>6</sup> Δεν ενδείκνυται σε κορίτσια με οστική ηλικία μεγαλύτερη των 13 χρόνων και σε αγόρια με οστική ηλικία μεγαλύτερη των 15 χρόνων.

Η ορμόνη χορηγείται καθημερινά υποδόρια σε δόση 0,24-0,48 mg/kg/εβδομάδα. Οι μικρές δόσεις ενδείκνυται για τα παιδιά που αρχίζουν νωρίς, ενώ οι μεγαλύτερες δόσεις φαίνεται ότι έχουν ένδειξη στους εφήβους.<sup>27</sup>

Η θεραπεία συνεχίζεται με βραχυχρόνια διαλείμματα μέχρι την εφηβική ηλικία. Ο σκοπός της θεραπείας επιτυγχάνεται όταν το παιδί παρουσιάσει αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης, διατηρήσει φυσιολογικό ρυθμό αύξησης και φθάσει σε φυσιολογικό τελικό ανάστημα.<sup>29,30</sup> Μια άλλη παράμετρος που φαίνεται ότι βελτιώνεται με τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης είναι η οστική πυκνότητα.<sup>6,7</sup>

Παράλληλα με την αύξηση του ύψους, θεραπεία με αυξητική ορμόνη, φαίνεται ότι επηρεάζει και την αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής, χωρίς να έχει διευκρινισθεί αν έχει επίδραση στις ψυχοκινητικές διαταραχές.<sup>6,31</sup>

Παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση είναι η ηλικία και το βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας και το μέσο ύψος των γονέων.<sup>17,30</sup> Το ύψος-στόχος (μέσο ύψος των γονέων σε cm +6 cm για τα αγόρια και -6cm για τα κορίτσια), που αποτελεί δείκτη εκτίμησης του γενετικού δυναμικού του ατόμου σε ότι αφορά το ύψος, είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητική ορμόνη.<sup>30</sup>

## Νευροαναπτυξιακή Εξέλιξη των παιδιών με IUGR

Η επίδραση της IUGR στην απώτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη έχει μελετηθεί συστηματικά τα τελευταία χρόνια, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Αν και υπάρχουν μεμονωμένες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η IUGR δεν επηρεάζει την απώτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη<sup>32,33</sup> οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης (<10η ΕΘ), τελειόμηνια ή πρόωρα, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε σχέση με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας κύησης, αλλά φυσιολογικού βάρους γέννησης (>10η ΕΘ).<sup>26,31,34,35</sup> Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν ένα μεγάλο φάσμα νευρολογικών διαταραχών που μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες νευρολογικές δυσλειτουργίες έως σοβαρή εγκεφαλική παράλυση και από προβλήματα συμπεριφοράς μέχρι νοητική καθυστέρηση.<sup>3,35</sup>

Οι περισσότεροι ερευνητές που μελετούν τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών με IUGR, όπως προαναφέρθηκε, εξαιρούν εκείνα που παρουσιάζουν μείζονες συγγενείς ανωμαλίες, χρωμοσωμικές διαταραχές ή έχουν ιστορικό συγγενούς λοίμωξης, δεδομένου ότι τα παιδιά που ανήκουν στις ομάδες αυτές παρουσιάζουν με αυξημένη συχνότητα ψυχοκινητική καθυστέρηση, νευροαισθητηριακές διαταραχές και υστερούν σε σχολικές και εκπαιδευτικές επιδόσεις.<sup>3,35</sup> Έτσι οι μελέτες για την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών που γεννήθηκαν με IUGR περιλαμβάνουν κυρίως τα παιδιά εκείνα, στα οποία η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης οφείλεται σε αίτια που σχετίζονται με πλακουντιακή ανεπάρκεια ή άλλα ενδομήτρια περιβαλλοντικά αίτια.

### Παθοφυσιολογία

Αν και οι μηχανισμοί που οδηγούν σε IUGR είναι ποικίλοι και δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως, φαίνεται ότι η συνηθέστερη αιτία της IUGR είναι η μητροπλακουντιακή δυσλειτουργία. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα έμβρυα με καθυστέρηση στην αύξηση αναπτύσσονται σε περιβάλλον που τους στερεί απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Οι προστατευτικοί μηχανισμοί που αναπτύσσονται οδηγούν σε αλλαγές της κυκλοφορίας και σε προσαρμοστικές διαφοροποιήσεις του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου.<sup>36</sup>

Η υποθρεψία, η ισχαιμία ή και ο συνδυασμός των δύο αυτών καταστάσεων το τελευταίο τρίμηνο της κύησης, οδηγεί στην γέννηση SGA βρέφους, ασύμμετρα ανεπτυγμένου, του οποίου η ΠΚ δεν έχει επηρεαστεί στον ίδιο βαθμό με το βάρος σώματος, χάρη σε μια προστατευτική διαδικασία προστασίας του εγκεφάλου (brain sparing process, BSP).<sup>3</sup> Η διαδικασία αυτή συνίσταται σε ανακατανομή της αιματικής ροής προς όφελος του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα το νεογνό που θα γεννηθεί να έχει ΒΓ < 10η ΕΘ, ενώ η ΠΚ διατηρείται εντός των φυσιολογικών ορίων. Αν όμως, η μητροπλακουντιακή δυσλειτουργία αρχίσει νωρίτερα από το 3ο τρίμηνο ή είναι εκσεσημασμένη, οι προστατευτικοί μηχανισμοί δεν επαρκούν με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σοβαρά η ανάπτυξη του εγκεφάλου και κατά συνέπεια η ΠΚ.<sup>3</sup>

Το χρόνιο stress, το οποίο υφίσταται το έμβryo, πιστεύεται ότι οδηγεί σε ενεργοποίηση του υποθαλαμού-ποφυσιακού άξονα, με αποτέλεσμα την υπερέκκριση κορτικοστεροειδών και κατεχολαμινών και μειωμένη έκκριση αναβολικών ορμονών.<sup>3</sup>

Μελέτες σε πειραματόζωα με IUGR έχουν δείξει

ελάττωση του αριθμού και του μεγέθους των νευρώνων, μειωμένη μετανάστευση των νευρώνων στο φλοιό, καθώς και διαταραχές στο διακλαδισμό των νευρώνων και την ανάπτυξη των δενδριτών.<sup>34</sup> Άλλες πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει την καταστροφική επίδραση της χρόνιας υποξίας και υποθρεψίας στον εγκέφαλο του εμβρύου, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση του βάρους του εγκεφάλου, τη μείωση του περιεχόμενου DNA και τη μείωση του αριθμού των συνάψεων.<sup>37</sup> Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει εκφυλιστικές αλλοιώσεις δομών του ιππόκαμπου και του μετωπιαίου λοβού και ελαττωμένη μυελίνωση της λευκής ουσίας.<sup>38,39</sup>

Μελέτες σε πρόωρα νεογνά με IUGR έχουν δείξει δομικές και λειτουργικές διαταραχές του φλοιού.<sup>3</sup> Οι δομικές διαταραχές συνίστανται σε σημαντική μείωση του όγκου του εγκεφάλου, ενώ η φλοιώδης ουσία μπορεί να ελαττωθεί σε πολύ σημαντικό βαθμό. Υπάρχουν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η φλοιώδης ουσία πρόωρων νεογνών με IUGR είναι ελαττωμένη κατά 28% σε σχέση με πρόωρα αντίστοιχης ηλικίας κύησης και βάρους γέννησης χωρίς IUGR.<sup>37</sup>

Είναι πολύ πιθανό ότι συστηματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής επιμένουν και εξελίσσονται στην παιδική και ενήλικη ζωή.<sup>3,4,40</sup>

### Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές

#### Εγκεφαλική παράλυση

Όλες οι μορφές της εγκεφαλικής παράλυσης φαίνεται, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, ότι προσβάλλουν συχνότερα την ομάδα αυτή των παιδιών. Η πιθανότητα εγκεφαλικής παράλυσης σε νεογνά ηλικίας κύησης 32-40 εβδομάδων με ΒΓ < 10η ΕΘ είναι 4-6 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με νεογνά αντίστοιχης ηλικίας κύησης που είχαν ΒΓ μεταξύ της 25ης και της 50ης ΕΘ.<sup>39</sup> Στα πρόωρα νεογνά η IUGR αυξάνει περαιτέρω τον ήδη αυξημένο, λόγω της προωρότητας, κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης.<sup>42</sup> Ο μεγαλύτερος κίνδυνος αφορά τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά που επιπλέον έχουν και ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης.<sup>34,41</sup> Σοβαρά νευρολογικά προβλήματα παρουσιάζουν συχνότερα τα παιδιά που εμφάνισαν επιπλοκές κατά την περιγεννητική περίοδο.

#### Ελάσσονες κινητικές δυσλειτουργίες

Ήπια νευρολογικά ευρήματα, όπως διαταραχές του τόνου κατά τη βρεφική ηλικία, είναι πολύ συχνά ευρήματα στα παιδιά με IUGR. Η συχνότητα τους μπορεί να φθάσει το 50-60%.<sup>4,43,44</sup> Συχνά περιγράφονται επίσης υπερκινητικότητα και αδεξιό-

τητα στην παιδική ηλικία, σε παιδιά που γεννήθηκαν με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης.

Διαταραχές σε ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες  
Η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης έχει μακροχρόνιες νευροφυσιολογικές επιπτώσεις, τόσο στις γενικές νοητικές ικανότητες, όσο και σε ειδικές νευροψυχολογικές δεξιότητες.<sup>45</sup> Οι επιδράσεις αυτές είναι ανεξάρτητες από εκείνες της προωρότητας ή των νεογνικών επιπλοκών που συνοδεύουν την IUGR.<sup>37,45</sup>

Συγκεκριμένα, η IUGR σχετίζεται με μικρή αλλά σημαντική μείωση του νοητικού πηλίκου, δυσχέρεια στη δημιουργική επίλυση προβλημάτων, διαταραχές της μνήμης, έλλειμμα προσοχής και διαταραχές σε λειτουργίες, όπως την οφθαλμοκινητική οργάνωση και τις ανώτερες δεξιότητες του λόγου.<sup>3,34,46</sup> Οι διαταραχές αυτές φαίνεται να συσχετίζονται με διαταραχές της ανάπτυξης του εγκεφάλου και ιδιαίτερα των δομών του μετωπιαίου λοβού.

Τα παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης παρουσιάζουν συχνότερα προβλήματα συμπεριφοράς και συναισθηματικές διαταραχές.<sup>37,42</sup>

Έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν κοινωνική απόσυρση και αδυναμία προσαρμογής στο σχολικό περιβάλλον.<sup>45</sup> Αυξημένη είναι και η συχνότητα μαθησιακών προβλημάτων και κακών σχολικών επιδόσεων.<sup>3</sup>

Η νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών με IUGR επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες οι οποίοι, μπορεί να συνδέονται με την IUGR και προστίθενται στον ήδη αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Τέτοιοι παράγοντες αυξημένου κινδύνου για τις πιο πάνω νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι η προωρότητα, η χαμηλή περίμετρος κεφαλής στη γέννηση, η αυξημένη συχνότητα επιπλοκών στη περιγεννητική περίοδο, η μη ικανοποιητική επιταχυνόμενη αύξηση και η παρουσία κοινωνικοοικονομικού περιβάλλοντος χαμηλού επιπέδου.<sup>1,3,37</sup>

Ο επιταχυνόμενη αύξηση (catch-up) και ιδιαίτερα η επιτάχυνση της αύξησης της περιμέτρου κεφαλής στη βρεφική ηλικία αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη τα 3 πρώτα χρόνια της ζωής. Έτσι, η ήπια IUGR που δεν επηρεάζει την περίμετρο κεφαλής συνοδεύεται από τη μικρότερη συχνότητα νευροαναπτυξιακών διαταραχών.<sup>1,47</sup> Η IUGR που επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου αυξάνει τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών, ακόμα και αν ακολουθηθεί από ικανοποιητική επιτάχυνση της ανάπτυξης, ενώ ο κίνδυνος για νευ-

ροαναπτυξιακές διαταραχές μεγιστοποιείται αν το παιδί με IUGR δεν παρουσιάσει ικανοποιητική επιτάχυνση της ανάπτυξης.<sup>1,48</sup>

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης είναι συχνότερη σε παιδιά οικογενειών χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Μελέτες έχουν δείξει ότι το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας αποτελεί πρόσθετο και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών.<sup>49</sup>

## Συμπεράσματα

Η ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη έχει σημαντικές επιπτώσεις τόσο στη σωματική αύξηση, όσο και στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.

Ο κίνδυνος για μια μεγάλη ποικιλία νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι σημαντικά αυξημένος. Οι διαταραχές αυτές συχνά δεν είναι εμφανείς στην προσχολική ηλικία.

Το μεγαλύτερο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές διαταραχές διατρέχουν τα παιδιά στα οποία η IUGR επιπλέκεται και από ανεπαρκή σωματική ανάπτυξη στη βρεφική και την παιδική ηλικία και δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητικό catch up μέχρι την ηλικία των 3 ετών.

Όλα τα παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης χρειάζονται συστηματική παρακολούθηση σε όλη την παιδική ηλικία, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη σωματική αύξηση και η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση πιθανών νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

---

## Growth and neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction

G. Niktari, P. Mexi, G. Liosis, A. Daskalaki

3rd University of Pediatric Clinic, «ATTIKON» Hospital

Correspondence: G. Niktari, 3rd University of Pediatric Clinic, «ATTIKON» Hospital, Ρίμνι 1 Χαϊδάρι  
Tel.: +30 210 5832228, +30 697-2328200,  
E-mail: gniktari@yahoo.com

### Summary

Intrauterine growth restriction (IUGR) has long-term consequences on growth and neurodevelopment. IUGR infants usually show growth accelera-

tion (catch-up) during the first year of life but 15-20% of them don't show adequate catch-up. Fifty per cent of those infants that do not show catch-up will have short stature as adults. Growth hormone seems to be a safe and effective treatment. Early initiation of treatment, specific indications and close clinical and laboratory follow up are strongly indicated to assure safety and effectiveness of therapy. IUGR increases the risk for a broad range of neurodevelopmental abnormalities. Cerebral palsy is 4-6 times more common in children with IUGR. Minor motor dysfunctions may be found in 50-60%. Children who were born IUGR are at increased risk of cognitive impairment and learning difficulties that may not be diagnosed before school-age. Long-term follow-up throughout childhood is imperative in order to diagnose any growth or developmental disorder. Early intervention is necessary to achieve the best of child's growth and neurodevelopmental potential.

*Key words:* Intrauterine growth restriction, growth, neurodevelopment

## Βιβλιογραφία

- Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;81(11):889-900.
- Palloto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):257-69.
- Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neurophysiological outcome of children with intrauterine growth restriction: A 9-year prospective study. *Pediatrics* 2006;118:91-100.
- Gosselin J, Fouron JC, Amiel-Tison C. Consequences of uteroplacental insufficiency on developmental and intellectual performances. *NeoReviews* 2006;7(4): e202.
- Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International small for gestational age advisory board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.
- Jeffrey J. Pomerance Management of Short Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* 2003;112(1):180-182.
- Arends NJ, Boonstra VH, Mulder PG, Odink RJ, Stokvis-Brantsma WH, Ronqen-Westerlaken C et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(6):779-87.
- Karlberg J, Albertson-Wikland K, Kwan CW, Chan FY. Early spontaneous catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 5:1243-55.
- Harding JE, McCowan LM. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2003;74(1):13-26.
- Kosinska M. Two methods for estimating age of newborns in catch-up growth studies. *Early Hum Dev* 2006;82(9):575-82.
- Brandt I, Sticker EJ, Causche R, Lentze MJ. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood. *J Pediatr* 2005;147(5):662-8.
- Jordan IM, Robert A, Francart J, Sann L, Putet J. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. *Biol Neonate* 2005;88(1):57-65.
- Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM. Dutch project on preterm and small for gestational age 19 collaborative study. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2006;118(2):640-3.
- Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003;112.
- Brandt I, Sticker E, Gausche R, Lentze MJ. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight small for gestational age preterm infants to adulthood. *J Pediatr* 2005; 147: 662-8.
- Bardin C, Piuge G, Papageorgiou A. Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2004;28(4):288-94.
- Ezzahir N, Alberti C, Deghmoun S, Zaccaria I, Czernichow P, Levy-Marchal C et al. Time-course of catch-up adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatric Research* 2005;58:243-7.
- Jarvis S, Glinianaia SV, Torioli M-G. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births. European collaborative study. *Lancet* 2003;362:1106-1111.
- Geremia C, Gianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clin Chim Acta* 2006;364:113-123.
- Vaessen N, Jansen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA et al. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1036-7.
- Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn



- C, de Ridder M, Savage M et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;87(6):2720.
22. Tenhola S, Turpeinen U, Halonen P, Hamalainen E, Voutilainen R. Association of serum lipid concentrations, insulin resistance index and catch-up growth with serum cortisol/cortisone ratio by liquid chromatography tandem mass spectrometry in children born small for gestational age. *Pediatr Res* 2005;58(3):467-71.
  23. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul* 2000 Mar;34(1):33-6.
  24. Karlberg J, Albertson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38(5):733-9.
  25. Morley R, Fewtrell MS, Abbot RA. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with reference breastfed group. *Pediatrics* 2004; 113: 515-521.
  26. Black MM, Sazawal S, Black RE, Khosla S, Kumar J, Menon V. Cognitive and motor development among small-for-gestational-age infants: impact of zinc supplementation, birth weight, and caregiving practices. *Pediatrics* 2004;113(5):1297-305.
  27. Francis de Zegher, MD, Anita Hokken-Koelega.. Growth Hormone Therapy for Children Born Small for Gestational Age: Height Gain Is Less Dose Dependent Over the Long Term Than Over the Short Term. *Pediatrics* 2005;115(4): e458-e462.
  28. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm Growth Restraint: A Paradigm That Unifies Intrauterine Growth Retardation and Preterm Extrauterine Growth Retardation and Has Implications for the Small-for-Gestational-Age Indication in Growth Hormone Therapy *Pediatrics* 2006;117(4):e793-e795.
  29. Johnston L B, Savage M O. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89:740-744.
  30. Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, Chaussainon JL. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol* 2005;152(6):835-43.
  31. Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2(3):372-7.
  32. Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS. Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 2001 Jan;138(1):87-91.
  33. Strauss Rs, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998;133(1):67-72.
  34. Feldman R, Eidelman AQ. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics* 2006;118:e869-e878.
  35. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004 Oct;9(5):411-8.
  36. Roelants-van Rijn Am, van der Grond J, Stigter RH, de Vries LS. Cerebral structure and metabolism and long-term outcome in small-for-gestational-age preterm neonates. *Pediatr Res* 2004;56(2):285-90.
  37. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56(1):132-8.
  38. Mallard EC, Rees S, Stringer M, Cock M, Harding R. Effects of chronic placental insufficiency on brain development in fetal sheep. *Pediatr Res* 1998;43(2):262-70.
  39. Duncn JR, Cock ML, Loelinger M, Louey S, Harding R, Rees SM. Effects of exposure to chronic placental insufficiency on the postnatal brain and retina in sheep. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(11):1131-43.
  40. Strauss RS. Adult functioning outcome of those born small for gestational age. Twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth cohort. *JAMA* 2000;283:625-632
  41. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS et al. Surveillance on cerebral palsy in Europe (SPCE) collaboration of European cerebral palsy registers. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet.* 2003;362(9390):1106-11.
  42. Monset-Couchard M, de Bethman O, Relier JP. Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 Jul;89(4):F310-4.
  43. Cole C. Criteria for determine disability in infants and children: evidence report/technology assessment no. 70. Rickville (MD): Agency for health care research and quality 2002. Publication No. 03-E010.
  44. Fouron JC, Gosselin J, Raboison MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C et al. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):497-503.
  45. Hollo O, Rautava P, Korhonen T, Helenius H, Kero P, Sillanpaa M. Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(2):179-87.

46. Richards M, Hardy R, Kuh D, Wadsworth ME. et al. Birth weight and cognitive function in the British 1946 birth cohort: longitudinal population based study. *BMJ* 2001;322(7280):199-203.
47. Frisk V, Amsel R, Whyte HE. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol* 2002;22(3):565-93.
48. Glininaia SV, Jarvis S, Topp M, Guillem P, Platt MJ, Pearse MS et al. Collaboration of European Cerebral palsy Registers. Intrauterine growth and cerebral palsy in twins: a European multicenter study. *Twin Res Hum Genet* 2006 Jun;9(3):460-6.
49. Georgieff MK. Intrauterine growth retardation and subsequent somatic growth and neurodevelopment. *J Pediatr* 1998 Jul;133(1):3-5.
50. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S. Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Res* 2006; 1117(1):186-194.