

Ocena wybranych parametrów przemian węglowodanowych u dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną w wieku przedpokwitaniowym i młodzieńczym w porównaniu z dziećmi urodzonymi z masą prawidłową

Evaluation of selected parameters change carbohydrate in children born with IUGR age prepubertal and adolescent comparing to AGA

¹Alicja Korpysz, ²Marta Wysocka-Mincewicz, ³Mieczysław Szalecki

¹²³Klinika Endokrynologii i Diabetologii IPCZD, Warszawa,

³Wydział Lekarski i Nauki o Zdrowiu, UJK, Kielce

¹²³Endocrinology Department, The Children Memorial Health Institute, Warsaw, Poland, ³Faculty of Medicine and Health Sciences, UJK, Kielce

Słowa kluczowe

SGA i AGA dojrzewające, parametry gospodarki węglowodanowej

Key words

SGA and AGA pubertal, parameters of carbohydrate metabolism

Streszczenie

Wstęp. IUGR (*intrauterine growth restriction*) oznacza upośledzenie procesów wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. SGA (*small for gestational age*) jest stanem niedoboru masy urodzeniowej i/lub długości ciała noworodka mniej niż -2 SDS w odniesieniu do norm referencyjnych dla danego wieku ciążowego i płci. Dzieci urodzone z hipotrofią wewnątrzmaciczną zagrożone są większym ryzykiem wystąpienia insulinooporności i dyslipidemii. Wyniki badania wykonanego w latach 2002–2004 w grupie 118 dzieci polskich z hipotrofią wewnątrzmaciczną potwierdziły naukowe doniesienia dotyczące ryzyka insulinooporności. **Celem pracy** była próba oceny parametrów zmian gospodarki węglowodanowej (insulinooporności) w grupie dzieci w wieku przedpokwitaniowym i pokwitaniowym urodzonych z SGA w porównaniu z grupą kontrolną dzieci z prawidłową urodzeniową masą i długością ciała (AGA – *appropriate for gestational age*). **Materiał i metody.** Do badanej grupy zakwalifikowano 118 dzieci w okresie przedpokwitaniowym urodzonych z SGA średnio $7,8 \pm 1,6$ lat (grupa A) oraz 14 nastolatków $16,06 \pm 1,7$ lat (grupa B). U wszystkich pacjentów wykonano test doust-

Abstract

Introduction. IUGR (*intrauterine growth restriction*) is the mental processes of intrauterine fetal growth. SGA (*small for gestational age*) is a state of deficiency birth weight and / or length if the infant is less than -2 SDS in relation to the reference standards for gestational age and gender. Children born with IUGR are threatened greater risk of insulin resistance and dyslipidemia. The results of a study conducted in 2002-2004 in the group of 118 Polish children with IUGR confirmed by scientific reports on the risk of insulin resistance. **Aim.** The aim of this study was to assess changes in the parameters of carbohydrate metabolism (insulin resistance) in children born SGA in prepubertal and pubertal age, compared with a control group of children with normal birth weight and body length (AGA-*appropriate for gestational age*). **Material and Methods.** For the study group enrolled 118 children born in prepubertal SGA age (7.8 ± 1.6 lat) (group A) and 14 children in this age group (16.06 ± 1.7 years) (group B). All patients underwent oral glucose tolerance test, marked insulin resistance markers: HOMA IR, QUICKI. The above parameters are compared both between groups A and B as well

nego obciążenia glukozą z oznaczeniem wskaźników insulinooporności: HOMA IR, QUICKI. Porównano te parametry zarówno między grupami A i B, jak również z dziećmi urodzonymi jako AGA w wieku przedpokwitaniowym (grupa C) i w młodzieńczym (grupa D). **Wyniki.** Wykazano istotnie wyższe wartości wskaźników: HOMA IR, niższe QUICKI u dzieci z SGA w wieku młodzieńczym (grupa B) w porównaniu z dziećmi młodszymi (grupa A). W grupie dzieci urodzonych z AGA w wieku pokwitaniowym (grupa D) w porównaniu z wiekiem przedpokwitaniowym AGA (grupa C) uzyskano istotnie wyższe wartości wskaźnika HOMA IR oraz niższe QUICKI. Wskaźnik BMI był wyższy istotnie u dzieci pokwitających w stosunku do dzieci przed pokwitaniem zarówno w grupach SGA, jak i AGA. Nie stwierdzono istotnych różnic wymienionych wskaźników w grupach SGA i AGA pokwitaniowych. **Wnioski.** Dynamizm zaburzeń gospodarki węglowodanowej, mogący prowadzić do cukrzycy typu 2 u dzieci urodzonych z SGA, istotnie rośnie wraz z wiekiem. Nie stwierdzono jednak różnic wskaźników insulinooporności między grupami SGA i AGA w okresie pokwitaniowym.

Endokrynol. Ped. 2017.16.2.59.87-94.
© Copyright by PTEIDD 2017

Wstęp

IUGR (*intrauterine growth restriction*) oznacza upośledzenie procesów wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. SGA jest stanem niedoboru urodzeniowej masy i/lub długości ciała noworodka do wieku ciążowego. Za kryterium graniczne masy i/lub długości ciała dziecka urodzonego z SGA/IUGR przyjmuje się wartość jednego lub obu tych parametrów mniejszą niż -2 SDS w odniesieniu do norm referencyjnych populacji dla danego wieku ciążowego i płci.

Na podstawie wielu prac wiadomo o częstszym występowaniu u osób dorosłych urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną otyłości, zaburzeń przemian lipidowych i węglowodanowych, w tym cukrzycy typu 2 oraz nadciśnienia tętniczego [1–14]. Badanie wykonane w IPCZD w Warszawie w latach 2002–2004 wykazało, że dzieci urodzone z IUGR /SGA zagrożone są wystąpieniem insulinooporności i dyslipidemii [15].

Insulinooporność dotyczy zmniejszonego „zużycia” glukozy, zmniejszonego gromadzenia glukozy w formie glikogenu w tkance mięśniowej i wzrostu wytwarzania glukozy w procesie glukoneogenezy w wątrobie. W tkance tłuszczowej

as infants born AGA prepubertal age (group C) and juvenile (group D). **Results.** Significantly higher values of: HOMA IR, lower QUICKI in children with SGA in adolescence (group B) compared with younger children (group A). Higher HOMAIR and lower QUICKI values were obtained in children born with AGA in pubertal age (group D) compared to prepubertal AGA (group C). Significant differences in BMI was estimated in pubertal group vs prepubertal in SGA and AGA patients. No differences HOMA IR, QUICKI and BMI were in SGA and AGA pubertal groups. **Conclusion.** Dynamizm disorder of carbohydrate metabolism, which could lead to type 2 diabetes in children born SGA significantly increases with age. However, there were no differences in insulin resistance markers between SGA and AGA groups during the puberty period.

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.2.59.87-94.
© Copyright by PTEIDD 2017

insulinooporność to zwiększona lipoliza oraz hamowanie lipogenezy, co przyczynia się do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (WKT).

Teorie dotyczące insulinooporności u dzieci z IUGR/SGA nadal pozostają strefą poszukiwań. Wśród dotychczasowych teorii (*oszczędnego fenotypu*) [1] interakcji rozwoju płodowego i czynników genetycznych najbardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza „przetrwania”, zakładająca obwodową oporność na insulinę i redystrybucję glukozy do najważniejszych organów, jakim jest mózg [9]. Istotne pozostają również pourodzeniowa tendencja do *catch up growth* i wzrost BMI [16–18]. Większa ilość trzewnej tkanki tłuszczowej w tym okresie stanowi zasadniczy element rozwoju insulinooporności w okresie pourodzeniowego rozwoju w tej grupie dzieci [19–22].

Insulinooporność zmienia się wraz z uzyskaniem dojrzałości płciowej. Fizjologiczna insulinooporność stanowi zjawisko dotyczące okresu pubertalnego. W jaki sposób przebiegają owe procesy w grupie dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną?

Celem pracy była próba oceny parametrów przemian węglowodanowych (insulinooporności) w tej samej grupie dzieci w wieku przedpokwita-

niowym i młodzieńczym urodzonych jako SGA w porównaniu z grupą kontrolną dzieci z prawidłową urodzeniową masą ciała (AGA).

Materiał

Grupę badaną stanowiły dzieci urodzone z hipotrofią wewnątrzmaciczną, których urodzeniowa masa ciała była poniżej – 2SDS w stosunku do norm referencyjnych dla danego wieku ciążowego. Wiek ciążowy wynosił średnio $39,4 \pm 1,6$ (37–43 tygodnie), a masa urodzeniowa średnio $2120 \pm 235,4$ g (1180g–2650 g). Wszystkie dzieci były pacjentami Kliniki Endokrynologii IPCZD w Warszawie. Do grupy badanej zakwalifikowano 118 dzieci z SGA badanych w wieku od 6 do 8 lat, średnio $7,8 \pm 1,6$ (grupa A). 14 spośród nich wzięło również udział w badaniu w wieku młodzieńczym, średnio $16,06 \pm 1,7$ lat (grupa B). Dzieci z grupy A były w stadium przedpokwitaniowym według Tannera (dziewczęta Ax I, PI I, T I; chłopcy AxI PI RI objętość jąder – 2 ml), dzieci z grupy B były w stadium zaawansowanego pokwitania (dziewczęta AXII PIV TIV, niemiesiączkujące; chłopcy AXII PIV RIV jądra o objętości 15–18ml).

Grupę kontrolną stanowiły dzieci urodzone z masą ciała adekwatną do danego wieku ciążowego (*appropriate for gestational age* – AGA). Wiek ciążowy wynosił średnio $38,8 \pm 0,8$, a masa urodzeniowa $3273,8 \pm 275,6$. Do grupy tej zakwalifikowano 9 dzieci w wieku od 6 do 9 lat, średnio $8,2 \pm 2$ lat (grupa C) Grupę pokwitaniową dzieci urodzonych jako AGA stanowiło 13 dzieci urodzonych o czasie $38,36 \pm 0,67$ z masą urodzeniową $3603,64 \pm 452,48$ w wieku $15,64 \pm 1,76$ (grupa D). Dzieci z grupy C były w stadium przedpokwitaniowym, a z grupy pubertalnej (D) w stadium IV według Tannera (tab. I).

Tabela I. Charakterystyka grupy

Table I. Group characteristic

	SGA przedpokwitaniowe Grupa A	SGA pokwitaniowe Grupa B	AGA przedpokwitaniowe Grupa C	AGA pokwitaniowe Grupa D
Liczba badanych	118	14	9	13
Wiek (lata)	$7,8 \pm 1,6$	$16,06 \pm 1,7$	$8,2 \pm 2$	$15,64 \pm 1,76$
Czas trwania ciąży (tyg)	$39,4 \pm 1,6$	$39,4 \pm 1,6$	$38,8 \pm 0,8$	$38,36 \pm 0,67$
Masa urodzeniowa (g)	$2120 \pm 235,4$	$2120 \pm 235,4$	$3273,8 \pm 275,6$	$3603,64 \pm 452,48$

Z badania wykluczono dzieci z chorobami uwarunkowanymi genetycznie (np. z Silver-Russell, Turnera) a także dzieci z zaburzeniami hormonalnymi. Wykluczono również dzieci z nadmiarem masy ciała ($BMI > 97c$).

Metody

Książeczka Zdrowia Dziecka posłużyła do uzyskania danych dotyczących wywiadu okołoporodowego (czas trwania ciąży, urodzeniowa masa ciała). BMI (Body Mass Index) wyliczono wg wzoru masa (kg)/ wzrost (m)².

Do oceny gospodarki węglowodanowej zastosowano test doustnego obciążenia glukozą (OGTT=glukoza 1,75g/kg po). W teście oznaczano stężenia glukozy oraz insuliny w czasie: 0' 30' 60' 90' i 120 min. Insulinooporność określano na podstawie wskaźników: HOMA IR: Homeostasis Assessment Model – glukoza 0' (mmol/l) × insulina 0' (μIU/ml) / 22,5; QUICKI: Quantitative insulin check index – 1/ log (insulina 0') + log (glukoza 0'). Insulinooporność w grupach kontrolnych AGA, przedpokwitaniowej i pokwitaniowej oszacowano na podstawie wskaźnika HOMA IR, QUICKI.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Metody statystyczne

Dane analizowano za pomocą programu Statistica 6,0 oraz pomocniczo z arkusza kalkulacyjnego MS Exell. Porównania grup dokonano testem t-studenta dla danych sparowanych, uznając za różnice znamienne statystycznie przy $p < 0,05$.

Wyniki

U dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną (SGA) w wieku młodzieńczym (grupa B) stwierdzono istotnie wyższe wartości wskaźników HOMA IR w porównaniu z dziećmi przedpokwitaniem (grupa A), odpowiednio HOMA IR $2,4 \pm 1,45$ vs $1,5 \pm 0,7$; $p=0,000099$. Wartości insulinooporności QUICKI były istotnie wyższe u dzieci z hipotrofią przedpokwitaniem (grupa A) w porównaniu z grupą pokwitającą (grupa B); QUICKI $0,37 \pm 0,06$ vs $0,3 \pm 0,02$; $p=0,0003$. Wskaźnik BMI był istotnie wyższy w wieku młodzieńczym (odpowiednio grupa B vs A; $19 \pm 3,0$ vs $14,1 \pm 2,0$; $p=0,036$).

U dzieci urodzonych z prawidłową masą ciała (AGA) oceniono również wskaźniki insulinooporności HOMA IR, QUICKI. W grupie dzieci urodzonych z AGA w wieku pokwitaniowym (grupa D) w porównaniu z wiekiem przedpokwitaniowym AGA (grupa C) uzyskano istotnie wyższe wartości wskaźnika HOMA IR ($2,0 \pm 0,8$ vs $1,0 \pm 0,8$; $p=0,015$) oraz niższe wartości QUICKI ($0,34 \pm 0,03$ vs $0,39 \pm 0,05$; $p=0,004$). Wskaźnik BMI różnił się również istotnie statystycznie, odpowiednio gru-

pa AGA pokwitaniowa vs przedpokwitaniowa ($17,78 \pm 1,57$ vs $14,9 \pm 0,73$; $p=0,00005$) (tab. II).

U dzieci pokwitających urodzonych z masą prawidłową AGA nie znaleziono istotnych różnic wskaźnika HOMA i QUICKI w porównaniu z dziećmi urodzonymi jako SGA w okresie dojrzewania. BMI w tych grupach był nieistotny statystycznie (tab. III).

Dyskusja

Już w latach 90. XX w. pojawiły się prace dotyczące zagadnienia otyłości, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, w tym cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej u osób z IUGR [1–4]. Insulinooporność, dyslipidemia stanowią główne zagrożenia osób urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną [5–14].

Próbie potwierdzenia predyspozycji do zaburzeń węglowodanowych i lipidowych w przedpokwitaniowej polskiej grupie dzieci z SGA podjęto już w latach wcześniejszych [15].

W przedstawionej pracy oszacowano zjawisko insulinooporności, jej ewolucji u tych samych

Tabela II. Wskaźniki insulinooporności: dzieci urodzone jako SGA prepubertalne i pubertalne (grupa A i B), dzieci urodzone jako AGA prepubertalne i pubertalne (grupa C i D)

Table II. Insulin resistance markers: pubertal and prepubertal SGA childrens (groups A and B), pubertal and prepubertal AGA childrens (groups C and D)

	SGA prepubertalne Grupa A	SGA pubertalne Grupa B	Istotność różnic p	AGA prepubertalne Grupa C	AGA pubertalne Grupa D	Istotność różnic p
HOMA IR	$1,5 \pm 0,7$	$2,4 \pm 1,45$	0,000099	$1,0 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,8$	0,02
QUICKI	$0,37 \pm 0,06$	$0,3 \pm 0,02$	0,0003	$0,39 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,05$	0,004
BMI	$14,1 \pm 2,0$	$19 \pm 3,0$	0,036	$14,9 \pm 0,73$	$17,78 \pm 1,57$	0,00005

Tabela III. Wskaźniki insulinooporności: dzieci prepubertalne urodzone jako SGA i AGA (grupa A i C), dzieci pubertalne urodzone jako SGA i AGA (grupa B i D)

Table III. Insulin resistance markers: SGA and AGA prepubertal childrens (groups A and C), SGA and AGA pubertal childrens (groups B and D)

	SGA pubertalne Grupa B	AGA pubertalne Grupa D	Istotność różnic p
HOMA IR	$2,4 \pm 1,45$	$2,0 \pm 0,8$	0,25
QUICKI	$0,3 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,02$	0,2
BMI	$19 \pm 3,0$	$17,78 \pm 1,57$	0,86

dzieci z niską masą urodzeniową przed i w trakcie pokwitania. Wyniki pracy dowodzą ewidentnej progresji zmian. W przeprowadzonym badaniu uzyskano istotnie wyższe stężenia wskaźników insulinooporności w grupie dzieci pokwitaniowych w porównaniu z tymi samymi dziećmi przed pokwitaniem. Wskaźnik BMI był naturalnie wyższy w grupie starszych dzieci.

W pracy Patau [23] wyraźny wzrost insulinooporności zanotowano u dzieci z SGA zarówno pre-, jak i postpubertalnych w porównaniu z grupą dzieci urodzonych z masą prawidłową. Autor stwierdził wyraźny wzrost stężeń insuliny u młodzieży z SGA jak i w grupie przedpokwitaniowej w porównaniu z dziećmi urodzonymi z masą prawidłową. Charakterystyczna była również istotna progresja insulinooporności wraz z wiekiem w porównaniu z dziećmi urodzonymi jako AGA. Istotny wzrost insulinooporności wystąpił w grupie dojrzewających dzieci SGA w porównaniu z okresem przedpokwitaniowym w badaniu Chiavaroli [24]. Wskaźnik HOMA IR był istotnie statystycznie wyższy u młodzieży z SGA aniżeli w grupie przedpokwitaniowej. Chernašek dowodzi istotnie mniejszej wrażliwości receptora insuliny zwłaszcza w okresie dojrzewania u dzieci z SGA [25].

W wielu pracach opisywano konsekwencje wynikające z insulinooporności u dzieci dojrzewających z hipotrofią wewnątrzmaciczną, ryzyko chorób kardiologicznych, nadciśnienia, zespołu PCO [26–30].

W naszym badaniu zwraca uwagę insulinooporność fizjologiczna związana z dojrzewaniem. W podobnej grupie wiekowej dzieci urodzonych z AGA stwierdzono w wieku pokwitaniowym istotny wzrost wskaźnika HOMA IR i niższe stężenie wskaźnika QUICKI w porównaniu z dziećmi młodszymi. Istotna była różnica BMI w badanych grupach. Dowodzi to istotnej progresji zmian wrażliwości receptora insuliny u dzieci urodzonych z hipotrofią wraz z wiekiem, aczkolwiek bez istotnych różnic w porównaniu z dziećmi pokwitającymi urodzonymi jako AGA. Zatem w okresie dojrzewania parametry insulinooporności nie różnią się istotnie u dzieci SGA i AGA, przeciwnie niż w okresie przed pokwitaniem. Zjawisko to może tłumaczyć fizjologiczną insulinooporność, która niweluje owe różnice. Parametry istotności i dynamizm ewolucji wydają się mimo wszystko nieco bardziej zaawansowane u dzieci z SGA.

Wnioski

Dzieci urodzone z hipotrofią wewnątrzmaciczną są narażone na ryzyko insulinooporności. Zjawisko to jest bardziej zaawansowane w okresie pokwitania w porównaniu z okresem przedpokwitaniowym. Pomimo braku istotnych różnic badanych parametrów w pokwitaniowych grupach SGA i AGA pacjenci z SGA powinni stanowić obiekt stałego nadzoru endokrynologicznego i diabetologicznego.

Piśmiennictwo / References

1. Hales C.N., Barker D.J., Clark P.M. et al.: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J.*, 1991;303, 1019-1022.
2. Phipps K., Barker D.J., Hales C.N. et al.: Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia*, 1993;36, 225-228.
3. Robinson S., Walton R.J., Clark P.M. et al.: The relation of fetal growth to plasma glucose in young men. *Diabetologia*, 1992;35, 444-446.
4. Barker D.J., Hales C.N., Fall C.H. et al.: Type 2 (non- insulindependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrom X) relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 1993;36, 62-67.
5. Barker D.J.: Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol and Metab.*, 2002;13, 364-368.
6. Ozanne S.E., Hales C.N.: Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol and Metab.*, 2002;13, 364-368.
7. Murtaugh M.A., Jacobs D.R., Moran A. et al.: Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance and body size in adolescence. *Diabetes Care.*, 2003;26, 187-193.
8. Jaquet D., Leger J., Levy-Marchal C. et al.: Low birth weight: effect on insulin sensitivity and lipid metabolism. *Horm Res.*, 2003;59, 1-6.
9. Levy-Marchal C., Jaquet D.: Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes.*, 2004;5(3), 147-153.
10. Soto I.N., Mericq G.V.: Fetal growth and insulin resistance. New findings and review of the literature. *Rev Med Chil.*, 2005;133(1), 97-104.
11. Levy-Marchal C., Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res.*, 2006;65 Suppl 3, 123-130.
12. Ekelund U., Ong K.K., Linné Y. et al.: Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2007;92, 98-103.
13. Harder T., Rodekamp E., Schellong K. et al.: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.*, 2007;165, 849-857.
14. Vaag A.: Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2009;104 Suppl 1, 32-34.

15. Korpysz A., Szalecki M., Walczak M. et al.: Ocena wybranych parametrów gospodarki węglowodanowej u dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną. *Endocrinol. Pediatr.*, 2012;11(1), 43-51.
16. Soto N., Bazaes R.A., Pena W. et al.: Insulin sensitivity and secretion are related to catch up growth in small – for – gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88, 3645-3650.
17. Ibañez L., Suarez L., Lopez-Bermejo A. et al.: Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93(3), 925-928.
18. Nobili V., Alisi A., Panera N. et al.: Low birth weight and catch up growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2008;Dec 6(2), 241-247.
19. Jaquet D., Deghmoun S., Chevenne D. et al.: Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*, 2005;48(5), 849-855.
20. Duollo A.G.: Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty Phenotype that predisposes individuals with catch up growth to insulin resistance and obesity. *Horm Res.*, 2006;65, 90-97.
21. Tappy L.: Adiposity in children born small for gestational age. *Int J Obes (Lond.)*, 2006;30 (Suppl 4), S36-40.
22. Maiorana A., Del Bianco C., Cianfarani S.: Adipose tissue: a metabolic regulator. Potential implication for metabolic outcome of subject born small for gestational age (SGA). *Rev. Diabet. Stud.*, 2007;4(3), 134-146.
23. Patau N., Gussinye M., Sanchez Ufarte C. et al.: Hyperinsulinemia in pre and post-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res.*, 2001;56(5-6), 146-150.
24. Chiavaroli V., Marcovecchio M.L., de Giorgis T. et al.: Progression of cardiometabolic risk factor in subjects born small and large for gestational age. *Plos One*, 2014;12, 9(8).
25. Chernauek S.: Update: consequences of abnormal fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012;97(3), 689-695.
26. De Kort S., Van Doorn J., Van de Sande G.M. et al.: Serum Insulin-like growth factor -binding, protein -2 levels and metabolic and cardiovascular risk factor in young adults and children born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95(2), 864-871.
27. Meas T.: Plasminogen activator inhibitor type 1 is an independent marker of metabolic disorders in young adults born small for gestational age. *J. Throm. Haemost.*, 2010;8(12), 2608-2613.
28. Vielwerth S.E., Jensen R.B., Larsen T. et al.: The effect of birthweight upon insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence is not explained by fetal growth velocity in the third trimester as measured by repeated ultrasound fetometry. *Diabetologia*, 2008;51(8), 1483-1492.
29. Dalla Pozza R.D., Bechtold S., Putzker S. et al.: Young adults born small for gestational age: is reduced baroreceptor sensitivity a risk factor for hypertension? *Clin. Cardiol.*, 2006;29(5), 215-218.
30. Uçar A., Yackobovitch-Gavan M., Erol O.B. et al.: Associations of size at birth and postnatal catch up growth status with clinical and biomedical characteristic in prepubertal girls with precocious adrenarche: preliminary results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99(8).