



Univerzitet u Nišu
Medicinski fakultet u Nišu



Sandra M. Stanković

**FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ METABOLIČKIH,
ENDOKRINIH I KARDIOVASKULARNIH
POREMEĆAJA KOD DECE KOJA SU ROĐENA
MALA ZA GESTACIONU STAROST**

doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Saša Živić

Niš, 2014



University of Nis
Faculty of medicine



Sandra M. Stanković

**RISK FACTORS FOR METABOLIC, ENDOCRINE
AND CARDIOVASCULAR DISORDERS
IN CHILDREN BORN SMALL FOR
GESTATIONAL AGE**

PhD thesis

Mentor: Prof. dr Saša Živić

Niš, 2014

Neizmernu zahvalnost izražavam svom mentoru i prijatelju prof. dr Saši Živiću na stručnoj pomoći, savetima i bezrezervnoj podršci.

Iskrenu zahvalnost upućujem doc.dr Draganu Bogdanoviću, dr Marijeli i ass.dr Saški bez čije velike pomoći i razumevanja izrada populacionih grafikona rasta novorođenčadi ne bi bila moguća.

Hvala mojim roditeljima Ani i Milutinu i mojoj braći Aleksandru i Olegu, koji su u svakom trenutku hrabрили svaku moju ambiciju.

I na kraju, ova disertacija je pisani trag duboke zahvalnosti mojim najbližim, suprugu Miodragu i deci Matiji i Mini.

Mentor: Prof. dr Saša Živić, Medicinski fakultet Niš

Članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Emilija Golubović, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Dragan Zdravković, Medicinski fakultet Beograd

Prof. dr Ljiljana Šaranac, Medicinski fakultet Niš

Doc. dr Dragana Radović-Janošević, Medicinski fakultet Niš

Datum odbrane: _____

FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ METABOLIČKIH, ENDOKRINIH I KARDIOVASKULARNIH POREMEĆAJA KOD DECE KOJA SU ROĐENA MALA ZA GESTACIONU STAROST

Rezime:

UVOD: Deca koja su rođena mala za gestaciono doba predstavljaju ciljnu grupu za sistematično praćenje kasnije u životu. Ova deca imaju 5-7 puta veći rizik da ne porastu dovoljno i ostanu niska u odraslom dobu. Takođe, sklonija su razvoju centralne gojaznosti, insulinske rezistencije, hipertenzije i dijabetesa tipa 2, odnosno različitih komponenti metaboličkog sindroma. Incidencija rađanja dece MGD je visoka i kreće se u rasponu od 2,3 do 10% živorođenih novorođenčadi.

CILJ RADA: Glavni cilj je bio otkrivanje razlika između grupe dece rođene male za gestaciono doba i kontrolne grupe u rastu i uhranjenosti, metabolizmu ugljenih hidrata (nivou glukoze i HgbA1c u serumu, insulinemije, HOMA i QUICKI indeksa), lipidnom statusu (nivou ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida), determinantama kardiovaskularnih poremećaja (cIMT, sistolni i dijastolni krvni pritisak, CRP) i funkciji tiroideje (TSH, fT4). Posebni ciljevi istraživanja bili su utvrđivanje povezanosti svakog od navedenih parametara i unapred definisanih faktora rizika, kao i dokazivanje efekta terapije humanim hormonom rasta na navedene parametre. U cilju jasnog definisanja deteta malog za gestaciono doba za naš region konstruisane su posebne neonatalne percentilne krive rasta za pol i gestacionu zrelost, kako za opštu populaciju, tako i za novorođenčad romske populacije.

METOD: Istraživanje je dizajnirano kao klinička opservaciona studija. Podaci su se prikupljani prospektivno, ali i analizirali delom retrospektivno iz istorija bolesti pacijenata. U istraživanje je uključeno 159-oro dece koja su lečena na Klinici za dečije interne bolesti, 97 ispitanika rođenih kao MGD (61,0%), 31 ispitanik sa normalnom masom i dužinom na rođenju koji su činili kontrolnu grupu (19,5%) i posebno je analizirana grupa od 31 ispitanika koji su rođeni kao MGD i imaju dijabetes melitus tip 1 (19,5%). Prosečni uzrast dece rođene kao MGD bio je $13,55 \pm 2,81$ (10-18) godina, dok je u kontrolnoj grupi bio $13,20 \pm 2,59$ godina. Uključujući kriterijumi za decu u studiji bili su masa i/ili dužina na rođenju manja od P10 za odgovarajuću dužinu gestacije i pol, rođenje u terminu iz jednoplodnih trudnoća i nekomplikovan perinatalni period. Grupa od 35 dece rođene kao MGD bez nadoknađujućeg rasta prospektivno je praćena tokom prve dve godine terapije.

Unapred pripremljenim upitnicima kojima su anketirani roditelji i deca dobijeni su relevantni anamnestički podaci i određivan klinički status ispitanika. Merene su telesna masa i telesna visina i upoređivani sa referentnim vrednostima visina i masa zdrave dece istog uzrasta pola i etničkog porekla, izračunavan je indeks telesne mase ITM i ponderalni indeks. Meren je obim struka prema standardu. Odgovarajućim biohemijskim analizama utvrđivane su serumske koncentracije glukoze, ukupnog holesterola, HDL i LDL holesterola, triglicerida, transaminaza, CRP-a, TSH i fT4, glikoziliranog hemoglobina A1c i bazalna insulinemija. Insulinska rezistencija i senzitivnost izračunavani su putem HOMA indeksa (*eng. Homeostasis Model Assessment*) i QUICKI indeksa (*eng. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). Ultrazvučno merenje debljine intime medije desne i leve karotidne arterije (cIMT) obavljano je na ultrazvučnom aparatu visoke rezolucije Acuson X300, linearnom sondom od 8MHz prema unapred utvrđenim standardima

Za konstruisanje neonatalnih percentilnih krivih rasta korišćeni su podaci Instituta za javno zdravlje Niš. Podaci su se odnosili na 30321 živorođeno dete, rođeno iz jednoplodnih trudnoća u periodu od 2006. do 2012. godine u niškom, prokupačkom i aleksinačkom porodilištu. Za određivanje percentila i konstruisanje percentilnih krivih korišćen je LMS model. Statistička obrada podataka vršena je u programskim paketima Microsoft Office Excel 2007, SPSS 16.0, LMS ChartMaker Light verzija 2.54. Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha = 0.05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p < 0.05$.

REZULTATI: Većina ispitivanih determinatni razvoja endokrinoloških, metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja se razlikuju u ispitivanim grupama. Posebno su se izdvojili nizak rast, veći obim struka i veća bazalna insulinemija u grupi dece koja su rođena mala za gestaciono doba. Tokom dvogodišnjeg korišćenja hormona rasta pacijenti su imali signifikantno ubrzanje rasta uz povećanje indeksa telesne mase i smanjenje obima struka koje nije bilo značajno. GHbA1c se statistički značajno povećao, ali je ostao u opsegu referentnih vrednosti, sniženje ukupnog holesterola i povećanje HDL holesterola nije bilo statistički značajno. Nije pokazan značajan efekat terapije hHR na sistolni i dijastolni krvni pritisak kao ni na napredovanje procesa ateroskleroze. Pojava hipotiroidizma kao neželenog efekta terapije hHR otkrivena je kod 11,4% pacijenta, što se poklapa sa rezultatima iz literature.

Koristeći antropometrijske pokazatelje u funkciji trajanja trudnoće, pola i etničke pripadnosti napravljeni su antropometrijski normativi za novorođenu decu u Jugoistočnoj Srbiji. Upoređivanjem rezultata sa rezultatima autora od pre skoro 20 godina uočene su razlike. Deca se danas u proseku teža od one pre dve decenije, ali su donje granice normale niže nego u ranijem istraživanju. Posebno je obrađena grupa noovorodenčadi romske nacionalnosti i pokazano je da su ova deca lakša i kraća u odnosu na opštu populaciju.

ZAKLJUČAK: Masa i dužina na rođenju predstavljaju važan pokazatelj zdravstvenog stanja novorođenog deteta. Deca rođena MGD su niža u odnosu na kontrolnu grupu za više od 1SD, čak i u grupi one MGD dece koja pokazu nadoknađujući rast. Deca ženskog pola i ona sa

manjim genetskim potencijalom su u većem riziku da ostanu niska. Nije dokazana povezanost socio-ekonomskog statusa i nadoknađujućeg rasta što je ohrabrujući podatak za sve sa manjim ekonomskim potencijalom i slabijim sistemom zdravstvene zaštite.

Nadoknađujući rast u ranom detinjstvu kod dece rođene kao MGD je povezan sa većim obimom struka, dok njegov uticaj na indeks telesne mase nije dokazan. Deca rođena kao MGD su sklonija centralnoj gojaznosti i merenje obima struka kod njih predstavlja važan deo kliničkog pregleda.

Nivo bazalne insulinemije dece rođene kao MGD je veći nego kod dece iz kontrolne grupe, ali bez statističke značajnosti. Masa i dužina, kao i ponderalni indeks na rođenju nisu povezani sa stepenom insulinske rezistencije. Faktori rizika za nastanak insulinske rezistencije sa statističkom signifikantnošću su veći obim struka i veći indeks telesne mase.

Nezavisni prediktor za pojavu povišenog ukupnog holesterola i LDL holesterola je manja masa na rođenju.

Tokom dvogodišnjeg korišćenja hormona rasta pacijenti su imali signifikantno ubrzanje rasta uz povećanje indeksa telesne mase i smanjenja obima struka. Nije bilo značajnog poremećaja glikoregulacije niti efekta na lipidni profil. IGF-I kao glavni regulator longitudinalnog rasta se tokom dve godine terapije značajno povećao, ali u opsegu referentnih vrednosti za uzrast. Nije pokazan značajan efekat terapije hHR na sistolni i dijastolni krvni pritisak kao ni na napredovanje procesa ateroskleroze. Pojava hipotiroidizma kao neželjenog efekta terapije hHR otkrivena je kod 11,4% pacijenta, što se poklapa sa rezultatima u literaturi.

Koristeći antropometrijske pokazatelje u funkciji trajanja trudnoće, pola i etničke pripadnosti napravljeni su antropometrijski normativi za novorođenu decu u Jugoistočnoj Srbiji. Upoređivanjem rezultata sa rezultatima autora od pre 20 godina uočene su razlike. Deca se danas u proseku teža od one pre dve decenije, ali su donje granice normale niže nego u ranijem istraživanju. Grupa noovorodenčadi romske nacionalnosti lakša i kraća u odnosu na opštu populaciju.

Ključne reči: dete rođeno malo za gestaciono doba, faktori rizika

Naučna oblast: Poremećaj endokrinog lučenja

UDK: 616.43-008.6

RISK FACTORS FOR METABOLIC, ENDOCRINE AND CARDIOVASCULAR DISORDERS IN CHILDREN BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE

Summary:

INTRODUCTION: Children born small for gestational age (SGA) are the target group for the systematic monitoring later in life. These children have 5-7 times higher risk to remain short in adulthood. Also, they are more prone to central obesity, insulin resistance, hypertension and type 2 diabetes, various components of the metabolic syndrome. The incidence of births of SGA children is high and ranges from 2.3 to 10% of live-born infants.

OBJECTIVES: The main objective was to detect differences between groups of children born small for gestational age and the control group in the growth and nutritional status, metabolism of carbohydrates (glucose and HgbA1c serum insulin levels, HOMA index and QUICKI), lipid levels (total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, triglycerides), determinants of cardiovascular disorders (cIMT, systolic and diastolic blood pressure, CRP) and thyroid function (TSH, FT4). The specific objectives of the research were to determine the relationship between these parameters and predefined risk factors, as well as to demonstrate the effect of treatment with human growth hormone. To clearly define the child small for gestational age in our region we have constructed special neonatal percentile growth curves for the general population, and for Roma infants.

METHODS: The study was designed as a clinical observational study. Data were collected prospectively and retrospectively by analyzing the medical records of patients. The study included 159 children treated at the Clinic for children's internal diseases, 97 patients were born as SGA (61.0%), 31 patients with normal weight and length at birth as control group (19.5%) The group of 31 subjects with diabetes mellitus type 1 (19.5%) who were born as SGA were separately analyzed. The average age of children born as SGA was 13.55 ± 2.81 (10-18) years, while in control group was 13.20 ± 2.59 years. Including criteria for the children in the study were weight and / or length at birth less than P10 for gestational age and sex, singletons and uncomplicated perinatal period. A group of 35 children born as SGA without catch up growth was analyzed prospectively during the first two years of therapy.

Pre-prepared questionnaires were used to obtain relevant data from medical history and clinical status of patients was determined. The body mass and height were measured and compared with reference values, body mass index and ponderal index calculated. Serum levels of glucose, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, transaminases, CRP, TSH

and FT4, glycosylated hemoglobin A1c and basal insulin were determined. Insulin resistance and sensitivity were calculated by HOMA index (eng.Homeostasis Model Assessment) and QUICK index (eng. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Ultrasound measurement of intima media thickness of the right and left carotid artery (CIMT) was performed on high-resolution ultrasound Acuson X300, according to pre-established standards.

Data related to 30321 live births newborns, born from singleton pregnancies in the period from 2006. to 2012. from Nis, Prokuplje and Aleksinac maternity wards were used to construct neonatal growth curves. LMS model was used to construct the percentile and percentile curves. Statistical analysis was done in Microsoft Office Excel 2007, SPSS 16.0, LMS ChartMaker Light version 2.54. Statistical hypothesis was tested at the level of significance $\alpha = 0.05$.

RESULTS: The majority of the determinations of development of endocrine, metabolic and cardiovascular disorders were different in the examined groups. Low growth, greater waist circumference and higher basal insulinemia were found in the group of children who were born small for gestational age. During the two-year use of growth hormone thrapy, patients had significantly accelerate the growth, while body mass index increase and waist circumference reduction was not statistically significant. GHbA1c significantly increased, but remained within the range of reference values, lowering of total cholesterol and increase of HDL cholesterol were not statistically significant. There were not significant effect of treatment growth hormone on systolic and diastolic blood pressure as well as on progression of atherosclerosis. Hypothyroidism as adverse effect of growth hormone therapy was detected in 11.4% of patients, which is consistent with results from the literature.

CONCLUSION: Weight and length at birth is an important indicator of the health status of the children. SGA children were shorter than in the control group more than 1SD, even in those SGA group that shows catch up growth. Females and those with lower genetic potential are at greater risk to remain short. No relationship between socio-economic status and catch up growth was found.

Catch up growth in early childhood in SGA children is associated with a bigger waist circumferecnce, while its effect on body mass index is not proven. SGA children are more prone to central obesity and measuring their waist circumference is an important part of the clinical examination.

Basal insulin level in SGA was higher than among children in the control group, but without statistical significance. Weight and length, and ponderal index at birth were not associated with the degree of insulin resistance. Bigger waist circumference and higher body mass index are risk factors for the development of insulin resistance.

Independent predictor for the occurrence of elevated total cholesterol and LDL cholesterol is smaller weight at birth.

During two-year growth hormone therapy patients had significantly accelerated growth, body mass index increased and waist circumference decreased. There was no significant effect

on glucose metabolism or lipid profile. IGF-I as a major regulator of longitudinal growth during two years of therapy has increased significantly, but stayed within reference values. There were no significant effect of growth hormone treatment on systolic and diastolic blood pressure as well as on progression of atherosclerosis. Hypothyroidism as adverse effect of growth hormone therapy was detected in 11.4% of patients.

Anthropometric norms for newborn children in South-eastern Serbia were made. Comparing our results with the results 20 years older study several differences were observed. Nowadays children are heavier than two decades ago, but the lower limit of normal is lower than in the earlier study. Roma newborns are lighter and shorter than the newborns from general population.

Keywords: small for gestational age, risk factors

Field of Academic expertise: Disorder of endocrine secretion

UDC: 616.43-008.6

LISTA SKRAĆENICA

cIMT- debljina intime medije arterije karotis komunis

DKP- dijastolni krvni pritisak

hHR- humani hormon rasta

IGFBP- vezujući protein insulinu sličnog faktora rasta

IGF-I- insulinu sličan faktor rasta I

ITM – Indeks telesne mase

IUZR- intrauterini zastoj u rastu

MGD- malo za gestaciono doba

P - Percentil

PD- telesna dužina na rođenju

PM- telesna masa na rođenju

SD – Standardna devijacija

SKP- sistolni krvni pritisak,

TM – Telesna masa

TV - Telesna visina

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija deteta rođenog malog za gestaciono doba	1
1.2. Epidemiologija	2
1.3. Dijagnoza	2
1.4. Intrauterusni rast	3
1.4.1. Genetski faktori	3
1.4.2. Veličina i funkcija placente	3
1.4.3. Maternalni faktori	4
1.5. Endokrini faktori: hormon rasta/insulinu sličan faktor rasta-I osovina	5
1.5.1. Endokrina regulacija fetalnog rasta	6
1.5.2. Drugi endokrini faktori	9
1.6. Postnatalni rast dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba	9
1.6.1. Hormonalna regulacija rasta kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba	9
1.6.2. Definicija nadoknađujućeg (<i>catch up</i>) rasta	9
1.7. Posledice rođenja sa malom telesnom masom u odraslom dobu	10
1.7.1. Insulinska rezistencija	11
1.7.1.1. Poreklo insulinske rezistencije kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba	11
1.7.1.1.1. Skeletna muskulatura	11
1.7.1.1.2. Masno tkivo	12
1.7.1.1.3. Jetra	12
1.7.1.1.4. Pankreas	13
1.7.2. Molekularni mehanizmi programiranja hroničnih bolesti	13
1.7.2.1. Mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres	13
1.7.2.2. Epigenetika	13
1.7.3. Uloga nasleđa	14
1.7.4. Uloga nadoknađujućeg rasta	15
1.7.5. Drugi endokrinološki poremećaji dece rođene kao mala za gestaciono doba ...	15
1.7.5.1. Intrauterino programiranje dijabetesa tipa 1	15
1.7.5.2. Intrauterino programiranje hipertenzije	16
1.7.5.3. Pubertetski razvoj kod dece rođene kao mala za gestaciono doba	16
1.7.5.4. Funkcija štitne žlezde kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba	17
1.8. Terapija hormonom rasta kod niske dece rođene kao mala za gestaciono doba	17
1.8.1. Efekat na linearni rast	17
1.8.2. Efekat na hormon rasta/insulinu sličan faktor rasta-I osovinu	18
1.8.3. Efekat na insulinsku rezistenciju, lipidni profil i sastav tela	18

1.9. Mere prevencije metaboličkih, kardiovaskularnih i endokrinih poremećaja kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba	19
2. CILJ RADA	20
3. MATERIJAL I METODE	22
3.1. Vrsta studije i populacija koja se ispitivala	22
3.2. Metod	23
3.2.1. Anamneza	23
3.2.2. Klinički status	23
3.2.3. Biohemijske i druge analize	24
3.3. Antropometrijski standardi novorođenčadi	24
3.4. Statistička obrada rezultata	26
4. REZULTATI	27
4.1. Rezultati istraživanja	27
4.1.1. Uticaj nadoknađujućeg rasta i terapije humanim hormonom rasta na ispitivane varijable kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba	29
4.1.2. Prospektivno praćenje grupe pre i nakon dve godine terapije hormonom rasta	34
4.1.3. Uticaj dijabetesa tip 1 na ispitivane varijable kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba	36
4.1.4. Procena faktora rizika za nizak rast, hiperinsulinemiju, dislipidemiju, hipertenziju i ubranu aterosklerozu	39
4.2. Percentilne vrednosti za masu i dužinu novorođenčadi	49
5. DISKUSIJA	73
5.1. Dijagnoza deteta rođenog malog za gestaciono doba	73
5.2. Nizak rast	74
5.3. Terapija hormonom rasta	76
5.4. Metabolički poremećaji	77
5.5. Insulinska rezistencija	78
5.6. Poremećena regulacija glukoze	80
5.7. Dislipidemija	81
5.8. Kardiovaskularni poremećaji	83
5.8.1. Krvni pritisak	83
5.8.2. Debljina intime-medije u zadnjem zidu arterije karotis komunis	84
5.9. Tiroidna funkcija	85
6. ZAKLJUČAK	86
7. LITERATURA	88
BIOGRAFIJA	108

**„Bolest ne dolazi odjednom, kao iz vedra neba,
nego je posledica dugog niza malih, neznatnih grešaka protiv zdravlja,
koje se nadovezuju jedna na drugu i rastu kao valjajuća grudva snega,
dok se jednog dana ne svale na glavu onog koji greši”**

Hipokrat, peti vek pre nove ere

1. UVOD

Malo je poglavlja u humanoj medicini uopšte, koja svojim značajem daleko nadmašuju ambicije discipline koja ih izučava, kakav je primer entiteta dece rođene male za gestaciono doba. Mada se čini pedijatrijskom temom *par excellence* ovaj poremećaj zadire duboko u samu suštinu zdravlja čoveka, te tako zavređuje sve veći interes ginekologa, opstetričara, kardiologa, endokrinologa, neurologa, nutricionista, psihologa i svih drugih koji zdravlje shvataju kao stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja. Mada je uticaj različitih štetnih faktora okoline na naše zdravlje nesporan, postoje poremećaji koji su duboko “zapisani” u specifičnim obrascima fetalnog i ranog neonatalnog odrastanja. U slučaju rađanja dece male za gestaciono doba upravo je tako - naše zdravlje u zreloom dobu i starosti može biti ugroženo “pogrešnim programiranjem” homeostatskih mehanizama još u najranijem dobu. S obzirom na visoku incidenciju rađanja dece male mase i/ili dužine za gestaciono doba, te visokog udaljenog morbiditeta i mortaliteta, ova tema ima i širi demografski i javno zdravstveni značaj. Ovaj rad ima ambiciju da ukaže na puteve nastanka metaboličkih, endokrinih i kardiovaskularnih poremećaja kod dece koja su rođena mala za gestaciono doba, da ukaže na načine detekcije ovakvih rizičnih grupa i bude podsticaj za unapređenje opšteg nivoa zdravstvene zaštite žena i porodilja.

1.1. Definicija deteta rođenog malog za gestaciono doba

Termin novorođenče malo za gestaciono doba (MGD) ili novorođenče rođeno malo za datum (SGA - *eng. small for gestational age*) ukazuje da plod ima malu masu i/ili dužinu u odnosu na gestaciono doba, tj. ispod 3. percentila odnosno ispod -2SD od usvojenih standarda za pol i geografsko područje (Usher R et al, 1969). Termin novorođenče rođeno malo za gestaciono doba opisuje veličinu novorođenčeta na rođenju. Novorođenče malo za gestaciono doba može biti rođeno pre termina, u terminu i posle termina. Da bi se postavila dijagnoza deteta koje je rođeno kao MGD neophodni su tačni podaci o gestacionoj starosti, masi i dužini na rođenju i odgovarajuće reference za izračunavanje skora standardnih devijacija za dužinu i masu na rođenju (Gardosi J et al, 2006).

Iako se ponekad koristi kao sinonim za MGD, pojam intrauterini zastoj u rastu (IUZR) ili IUGR -*eng. intrauterine growth retardation* podrazumeva usporenje rasta fetusa. MGD je najčešće, ali nije obavezno posledica IUZR i obrnuto, novorođenčad rođena posle kraće epizode IUZR nisu uvek rođena kao MGD (Gardosi J et al, 2006). Da bi se postavila dijagnoza

IUZR, neophodna su bar dva ultrazvučna merenja. S obzirom na to da često nedostaju podaci o fetalnom rastu, bolje je da se koristi termin novorođenčeta sa malom masom ili malom dužinom sa gestaciono doba nego intrauterini zastoj u rastu. Takođe, potrebno je razlikovati MGD novorođenčeta od novorođenčeta sa malom telesnom masom, a to su sva ona sa telesnom masom manjom od 2500g bez obzira na gestacionu starost.

Poremećaj u fetalnom rastu može biti simetričan (kada je rast obima glave, dužine i mase proporcionalan) i asimetričan (kada je obim glave odgovarajući za gestacionu zrelost, dok su dužina i/ili masa smanjeni).

Simetričan poremećaj rasta uglavnom nastaje tokom ranog razvoja i obično je posledica hromozomskih, genetskih ili teratogenih faktora, ali i intrauterinih infekcija ili teške hipertenzije majke.

Asimetričan poremećaj rasta se obično javlja kasnije i nastaje kada pothranjeni fetus preusmerava najveći deo svoje energije da održi rast vitalnih organa kao što su mozak i srce, a na račun jetre, mišića ili masnog tkiva. Ovaj oblik je povezan sa maternalnom pothranjenošću ili kasnije nastalim pogoršanjem vaskularne bolesti majke (preeklampsija, hronična hipertenzija) i predstavlja adaptaciju na loše intrauterine uslove (Deorari AK, 2008).

Nekoliko studija je pokazalo da je asimetričan poremećaj rasta fetusa povezan sa gorim perinatalnim ishodom u odnosu na simetričan poremećaj rasta (Patterson RM et al, 1975). Međutim, pokazano je da i simetrični i asimetrični poremećaji rasta fetusa mogu nastati od početka drugog trimestra (Hindmarsh PC et al, 2002). Ova zapažanja sugerišu da podela na simetričan i asimetričan poremećaj rasta može u izvesnoj meri dovesti do zabune, naročito u hipotezi o fetalnom poreklu hroničnih bolesti, u kojoj je veoma značajan period fetalnog razvoja u kojem se zastoj desio (Barker DJ et al, 1993).

1.2. Epidemiologija

Incidencija rađanja novorođenčadi rođenih kao MGD je relativno visoka i iznosi 2,3 do 10% živorođenih novorođenčadi, bez obzira da li su rođeni na vreme ili pre vremena. Oko 90% dece rođenih kao MGD pokaže nadoknađujući rast u periodu do druge godine života i dostigne normalnu visinu (WHO, 2005).

U poređenju sa ostalim poremećajima rasta incidencija male mase i/ili dužine na rođenju je veoma visoka (1:46), tako da 10% dece koja su rođena kao MGD I koja ne pokažu nadoknađujući rast čine čak 20% svih osoba sa niskim rastom (Karlberg J et al, 1998).

1.3. Dijagnoza

Da bi se postavila dijagnoza deteta rođenog MGD neophodni su tačni podaci o gestacionoj starosti, masi i dužini na rođenju i odgovarajuće reference za izračunavanje skora standardnih

devijacija (Gardosi J et al, 2006). Pojedinačnim određivanjem antropometrijskih pokazatelja velikom broju dece istog pola i iste gestacione starosti, mogu se napraviti standardi za procenu kvaliteta intrauterinog rasta novorođene dece.

Pronalaženjem antropometrijskih vrednosti i gestacione zrelosti posmatranog novorođenčeta na karti ili krivoj liniji normativa intrauterinog rasta, lekar praktičar može brzo i tačno odrediti da li je plod imao poremećaj rasta ili se razvijao optimalno.

Postavljanje granice na P3 je arbitrarno, ali se upravo ispod ove vrednosti nalazi najviše pacijenata sa poremećajem fetalnog rasta (Lee PA et al, 2003). Za neonatologe i akušere masa ispod P10 identifikuje onu novorođenčad koja su u povećanom riziku od perinatalnog morbiditeta i mortaliteta.

Različiti poremećaji koji utiču na intrauterini rast fetusa mogu dovesti do rađanja dece koja su MGD. Dele se na one koji potiču od fetusa, placente, majke ili demografskih faktora, Ova podela ne isključuje i njihovo uzajamno delovanje, a u oko 50% slučajeva uzrok je nepoznat (Karlberg J et al, 1998; Das UG, 2004).

1.4. Intrauterini rast

Rast fetusa in utero rezultat je njegovog genetskog potencijala, funkcije placente i trajanja trudnoće. Procesi koji učestvuju u fetalnom rastu su kompleksni i menjaju se tokom trudnoće.

1.4.1. Genetski faktori

Genetski potencijal za rast predstavlja formulu rasta fetusa.

Pol ploda utiče na oblik i veličinu ploda. Na rođenju, dečaci su teži, sa većim obimom, ali su i vitkiji, sa manjim procentom masnog tkiva nego devojčice.

Brojni genetski poremećaji (Silver Russellov, de Langeov, Williamsov, Bloomov sindromi) kao i poremećaji praćeni aberacijama fetalnog kariotipa (Downov, Turnerov sindrom) predstavljaju tipičan primer delovanja negativnog fetalnog faktora na intrauterini rast (Khoury MJ et al, 1985). Kod ovih fetusa smanjen je potencijal za rast tako da je usporenje intrauterinog rasta uočljivo veoma rano, bez obzira na to što imaju adekvatno nutritivno snabdevanje

1.4.2. Veličina i funkcija placente

Da bi genetski potencijal došao do izražaja potrebno je da postoji odgovarajuća potpora za rast, odnosno adekvatan dotok kiseonika i hranjivih materija fetalnom tkivu iz majčine cirkulacije. Kiseonik, glukoza, laktati i aminokiseline su glavni nutritivni supstrati u toku intrauterinog razvoja.

Placenta obezbeđuje maternalno-fetalni transfer hranjivih materija i svojim metaboličkim i endokrinim efektima reguliše maternalni i fetalni metabolizam (Cetin i et al, 2001; Alsat E et

al, 1998). Pored transportne uloge, placenta zauzima značajnu ulogu u metabolizmu hranljivih materija.

Placentarna insuficijencija nastala zbog abnormalne implantacije, vaskularnih malformacija, placente previje, placentarne tromboze, infarkta ili anatomskih anomalija, predstavlja rizik za nastanak poremećaj rasta fetusa.

1.4.3. Maternalni faktori

Maternalni faktori su najčešći su uzroci rađanja dece koja su MGD.

Bolesti trudnice koje smanjuju dotok adekvatnih količina kiseonika i hranljivih materija neophodnih za normalan fetalni rast, dovešće do IUZR i rođenja deteta koje je MGD. Najbolje proučen uzrok ovog poremećaja u zemljama Zapada je hronična hipertenzija majke. Povišen krvni pritisak dovodi do zadebljanja endotela krvnih sudova, nastajanja tromboza i placentarnih infarkta, što dovodi do smanjenog utero-placentarnog protoka krvi, odnosno smanjenog dotoka kiseonika i hranljivih materija fetusu. Trudnoćom indukovana hipertenzija, posebno ako je udružena sa proteinurijom i/ili preeklampsijom, povlači za sobom visok rizik za rađanje ove dece.

Intrauterine infekcije predstavljaju dobar primer delovanja spoljašnjeg faktora koji gotovo uvek zahvata i posteljicu i fetus. Izazivaju IUZR u oko 10% slučajeva. Među njima najčešće se spominju uzročnici iz "TORCH" grupe: Toxoplasma gondii, Rubela, Citomegalovirus i Herpes simplex virus tip 1 i tip 2. Drugi mogući uzročnici su virus hepatitisa A i B, parvovirus B19, virus humane imunodeficijencije i Treponema pallidum. Citomegalovirusna infekcija fetusa često je udružena sa kongenitalnim malformacijama, a 40% ove novorođenčadi ima IUZR (Stagno S et al, 1983).

Retrospektivne i prospektivne studije ukazuju da slab nutritivni status majke u vreme začeća i neadekvatna ishrana u toku trudnoće mogu rezultovati rađanjem dece sa IUZR. (Stein ZA et al, 1975). Smatra se da je prirast mase u toku trudnoće manji od 10 kg za 40 nedelja gestacije jasan rizični faktor (Cooper LZ et al, 1965).

Pušenje majke tokom trudnoće, uključujući i pasivno udisanje duvanskog dima utiče na smanjenje fetalnog rasta (Yerushalmy J et al, 1971). Toksični agensi su nikotin i ugljen monoksid. Nikotin povećava vaskularnu rezistenciju uterusa i redukuje utero-placentarnu perfuziju dovodeći do fetalne hipoksije i hiperkapnije. Ugljen monoksid, formiranjem karboksihemoglobina dovodi do tkivne hipoksije majke i fetusa. Nilsen sa saradnicima je utvrdio da trudnice koje su pušile 11 i više cigareta dnevno rađaju novorođenčad čija je telesna masa za 330g manja, a dužina za 1,2 cm kraća od novorođenčadi kontrolne grupe (Nilsen ST et al, 1984; Rubin DH et al, 1986).

Prospektivne studije pokazuju da čak i umereno konzumiranje alkohola u toku trudnoće (unošenje jednog ili dva pića svakodnevno) ima jasne negativne efekte na fetalni rast (Yang Q et al, 2001). Na isti zaključak ukazuju i rezultati ispitivanja ishoda trudnoća majki koje su uzimale psihoaktivne supstance (Gazzaniga CA et al, 2002).

Porodilje mlađe od 16 godina češće rađaju sitniju decu. Prvorođena deca su manja u odnosu na drugorođenu, mršavija i lakša, dok im je dužina i obim glave na rođenju sličan kao kod drugorođenih (Chamberlain G et al, 1970). U blizanačkim trudnoćama rođenje deteta koje je MGD je 10 puta češće u odnosu na jednoplodne trudnoće, a njegova incidencija u blizanačkim trudnoćama je oko 15% do 25% (Prada JA et al, 1998).

1.5. Endokrini faktori: hormon rasta/insulinu sličan faktor rasta-I osovina

Osovina hormon rasta (HR) i insulinu sličnog faktora rasta – 1 (IGF-I) igra važnu ulogu u procesu rasta.

HR se sekretuje od strane hipofize pod kontrolom hipotalamusnog rilizing hormona (*eng. growth hormone-releasing hormone-GHRH*) i somatostatina, sekretogoga iz viših nervnih centara kao i grelina, hormona koji se, uglavnom luči u želucu (Holt RI, 2002). GHRH i grelin se vezuju sa svoje receptore na hipofizi i stimulišu sintezu hormona rasta. Somatostatin inhibiše oslobađanje hormona rasta. Najveći deo anaboličkih efekata HR su posredovani preko IGF-I, ali HR takođe ima i direktno dejstvo na ćelije, nezavisno od IGF-I (Le Roith D et al, 2001). HR rasta utiče na longitudinalni rast i remodelovanje kostiju, rast skeletne muskulature i ima imunomodulatorno dejstvo (Holt RI, 2002).

Insulinu slični faktori rasta su peptidi sa strukturnom homologijom sa insulinom. Sposobni su da imaju različite uloge u promociji rasta - pre svega snažan mitogeni efekt. Uloge IGF u mnogome će biti predodređene i uslovljene samom prirodom ciljnih ćelija te njihovim razvojnim stadijumom. Za razliku od klasičnih hormona IGF se sintetise u mnogim različitim organima i tkivima gde može da ostvari svoje efekte lokalno, ali i da distribuirani cirkulacijom imaju i brojne udaljene - prave endokrinološke efekte. Najveći broj anaboličkih akcija HR upravo je posredovan preko IGF. Primarno ime “somatomedini” ukazuje na njihovu osnovnu ulogu - ulogu medijatora HR u promotivnoj akciji na rast. Naime, koncentracija ovih peptida i njihova sposobnost da stimuliše ugradnju sulfata ili DNA sintezu u hondrocitima, umnogome je uslovljena sekrecijom HR. Danas su poznata dva peptida sa ovakvim aktivnostima: IGF-I je glavni somatomedin odraslih, a IGF-2 se nalazi pre svega u embrionalnim i fetalnim tkivima. IGF-I koji se nalazi u cirkulaciji je sintetisan od strane jetre, dok je ekstrahepatični IGF-I produkovan od strane lokalnih tkiva i deluje na autokrini/parakrini način (Yakar S et al, 2005). Dugačak je spisak somatskih ćelija koje mogu sintetisati IGF-I. Pre svega to su fibroblasti i druge vezivno-tkivne i mezenhimalne ćelije (histohemijski IGF-I se detektuje i u perihondrocitima, ćelijama sklere i sličnim). Njegova sinteza je stimulisana od strane HR, a inhibirana u stanjima pothranjenosti.

Najveći deo cirkulišućeg IGF-I je vezan za “IGF vezujuće proteine” – IGFBP (*eng. insulin like growth hormone binding protein - IGFBP*), sa 6 za sada identifikovanih klasa. IGFBP-3 je najjačajniji nosač IGF-I i oko 70-95% IGF-I je vezano u binarni ili ternarni kompleks zajedno

sa labilnom kiselom subjedinicom (eng. *acid-labile subunit - ALS*) (Jones J et al, 1995). Svi oni zajedno čine, dakle, trostruki kompleks od 140kDa: ALS 85kDa, IGFBP-3 45kDa i IGF 7kDa. S obzirom na veliku molekularnu masu kompleksa nije moguće da ovako vezani IGF pređe kapilarnu barijeru. Zato je i prolongiran poluživot IGF na čak 14-18 sati. Važnost vezivanja IGF za IGFBP-3 (i ALS) nije samo u smanjenju klirensa IGF i prolongiranju njegovog poluživota, već pre svega u činjenici da se na taj način preveniraju akutna dejstva IGF. Naime, kako je afinitet za vezivanje IGF mnogo veći za IGFBP-3 nego za bilo koji tip svojih receptora, jasno je da će preferencijalno vezivanje IGF za IGFBP-3 znatno redukovati efekte samog IGF. Činjenica da se vezivanjem IGF za IGFBP-3 smanjuje biološka aktivnost IGF neobično je važna, jer se na ovaj način preveniraju akutni metabolički efekti IGF, kakve su recimo hipoglikemije. Naime, iako IGF poseduje samo 5-10% insulinske aktivnosti, činjenica da su u cirkulaciji prisutni u koncentracijama 1000 puta većim od onih insulinskih nosi veliku opasnost od hipoglikemija. Vezivanjem za IGFBP-3 i ALS redukuje se slobodna forma IGF, time i njihova “*insulin-like* aktivnost”. Medutim, na ovaj način se ne redukuje “*growth promoting*” aktivnost IGF-I. Naprotiv, koncentracija IGFBP-3 pokazuje pozitivnu udruženost sa tempom rasta. Uloga IGFBP-3 ovde je “rezervoarska”, “puferska”, tj. omogućava kontinuirani i stabilni sistemski dotur IGF-I.

Nivoi IGFBP-3 i ALS su regulisani od strane HR. Između 0,4% i 2% IGF-I se nalazi u cirkulaciji u slobodnoj formi. Slobodni IGF-I se smatra biološki aktivnom formom (Juul A, 2003). IGF - I deluje na rast, razvoj i funkcionisanje centralnog nervnog sistema, skeletne muskulature i reproduktivnih organa. Svoje efekte na rast IGF-I i IGF-II ispoljavaju uglavnom preko IGF-I receptora. Insulin svoja metabolička dejstva ispoljava vezujući se za insulinske receptore. Postoji interakcija između insulinu sličnih faktora rasta i insulinskih receptora zbog snažne strukturalne sličnosti njih i insulina, kao i sličnosti IGF receptora i insulinskih receptora (Steele-Perkins et al, 1988).

1.5.1. Endokrina regulacija fetalnog rasta

Dugogodišnje tradicionalno shvatanje da je fetus pasivni korisnik “utero-placentarnih kapaciteta” danas je umnogome promenjeno. Očigledno je da je fetalni rast mnogo kompleksniji fenomen, te da je posledica aktivne interakcije majke, placente i fetusa u procesu distribucije obezbeđenog nutritivnog supstrata. Prekid bilo koje od ovih varijabli (utero-placentarne fiziologije ili fetalne metaboličke kontrole) oštećuje potencijale rasta. Mehanizam ćelijske proliferacije, hipertrofije i diferencijacije je koordinisan peptidnim faktorima rasta, ali i drugim međućelijskim posrednicima koji deluju na parakrini ili autokrini način. Step en ćelijske proliferacije i oslobađanje peptidnih faktora rasta može zavisiti od normalnog korišćenja hranljivih sastojaka. Zato fetalni rast nije jednostavna progresija umnožavanja ćelija, nego serija u osnovi različitih anaboličkih procesa koji su precizno koordinisani.

Endokrina kontrola rasta in utero ne može se odrediti prostom ekstrapolacijom na postnatalne mehanizme, jer oni nisu komparabilni. Fetalni rast uključuje masivnu ćelijsku hiper-

plaziju koordinisanu sa maturacijom i diferencijacijom različitih tkiva i organa, a postnatalni ćelijsku hipertrofiju. Stoga i hormon rasta i tiroksin, koji su primarni regulatori postnatalnog rasta nemaju mnogo uticaja u fetalnom. Druga suštinska razlika u kontroli rasta tiče se postojanja major endokrinog organa tokom graviditeta - placente, koja kopira mnoge sintetičke puteve hormona koji sa stvaraju u hipofizi, hipotalmusu i gonadama. Dakle, sinciotrofoblast sintetiše hormon rasta, “prolaktin-related molekule”, placentarni laktogen, analog LH, 17- β estradiol i progesteron. Dok je sinciotrofoblast sličan hipofizi u odnosu na sintezu hormona, hipotalmus “zamenjuje” citotrofoblast koji luči LHRH, TRH, GHRH i somatostatin, koji ustvari regulišu hormonsku sekreciju sinciotrofoblasta.

Hormonska regulacija intrauterinog rasta je posledica delovanja fetalnih i placentarnih hormona i veoma je kompleksna.

Pituitarni HR nađen je u fetalnoj cirkulaciji od 10. nedelje gestacije, ali njegova uloga u intrauterinom rastu još uvijek nije jasna. Koncentracije HR u plazmi fetusa povećavaju se aproksimativno od 50 $\mu\text{g/L}$ u 12. nedelji gestacije na otprilike 150 $\mu\text{g/L}$ do sredine trudnoće, a zatim postepeno opadaju na vrednosti od 20 $\mu\text{g/L}$ u vreme porođaja. Mali broj njegovih receptora u fetalnom tkivu sugerise njegovu minornu ulogu u toku intrauterinog razvoja. U prilog tome, govori i dobro dokumentovana činjenica da pituitarna aplazija i kongenitalni hipopituitarizam, ne izazivaju teški intrauterini zaostaj u rastu (Loving RD et al, 1975). Međutim, srednja dužina novorođenčadi s kongenitalnim deficitom hormona rasta ili rezistencijom na hormon rasta je redukovana za oko 1SD, što ukazuje da je delovanje hormona rasta ipak važno u intrauterinom linearnom rastu. Uz to, njihova srednja telesna masa, iako normalna u odnosu na dužinu je relativno veća, a klinički utisak da je ovaj višak uglavnom, sastavljen od masti u skladu je s eksperimentalnim dokazima o lipolitičkom i insulin antagonizujućem delovanju hormona rasta pre rođenja (Parkes MJ et al, 1985).

Insulin, IGF-I i IGF-II i njihovi receptori su najznačajniji regulatori feto-placentarnog rasta (Qiu Q et al, 2005). IGF-II je glavni faktor rasta tokom rane embrionalne faze, dok je IGF-I važniji tokom kasnijih faza trudnoće. Nivoi IGF-I i IGF-II uglavnom zavise od nivoa glukoze. Glukoza povećava nivo IGF-I preko povećavanja insulinske sekrecije. Kod fetusa koji je MGD, nivo IGF-I je smanjen tokom druge polovine trudnoće. Nivo IGF-I u pupčanicu je značajno manji kod novorođenčadi koja su rođena kao MGD nego kod onih koja su rođena odgovarajuća za gestaciono doba (Giudice LC et al, 1995; Gluckman PD et al, 1987). U eksperimentalnim radovima je kod fetusa sa IUZR nađena niska koncentracija insulina, IGF-I, IGF-II i IGFBP-3, dok su koncentracije IGFBP-1 i hormona rasta povišene u odnosu na fetus koji ne zaostaje u rastu (Qiu Q et al, 2005). Eksperimentalno je dokazano da gladovanje majki vodi u brzi pad koncentracije IGF-I što rezultuje usporenjem intrauterinog rasta ploda (Basset NS et al, 1990). Agenezija pankreasa udružena je s teškom retardacijom fetalnog rasta, dok fetalna hiperinsulinemija vodi ka povećanju fetalne mase.

Placenta ima važnu, verovatno presudnu ulogu u adekvatnom obezbedjenju fetalnog rasta. Regulise različite hranljive materije, vodu, kiseonik i drugo. Koliko je važna funkcija pla-

cente za intrauterini rast ploda svedoči i podatak da će se u stanjima redukcije obezbeđenih hranljivih supstrata (npr. gladovanje majke) placentarna funkcija očuvati čak i po cenu opšteg katabolizma fetusa.

Pod normalnim okolnostima placenta konzumira više od 50% kiseonika i glikoze ekstrahovane iz uterine cirkulacije, ali sasvim malo od preuzetih amino kiselina. Onda kada je redukovan priliv hranljivih materija, placenta disproporcionalno ograničava utilizaciju glukoze i kiseonika a povećava konzumaciju amino kiselina (Owens JA et al, 1989). Fetus, dakle, postaje kataboličan. Cilj ovakvog katabolizma je da obezbedi dovoljno adekvatnog supstrata za svoje metaboličko preživljavanje, odnosno preživljavanje placentarne funkcije.

Placenta je i aktivna endokrina jedinica. Sa jedne strane sintetizuje steroidne hormone (estrogene i progesterone) koji su važni za održanje trudnoće. Sa druge strane luči i peptidne hormone i brojne faktore rasta, kao i citokine važne za feto-placentarni razvoj. Unutar horionskih resica citotrofoblast luči: IGF-2, IL-6, PDGF- β , TGF- β , dok se u sinciciotrofoblastu luče IL-2 i IGF-I (Evain-Brion D, 1992).

U početku trudnoće dominantan je pituitarni hormon rasta sa svojom pulzativnom prirodom lučenja. Nakon dvadesete nedelje gestacije nivo pituitarnog hormona rasta počinje da pada do nemerljivog, ali se zato restauriraju sve viši nivoi placentarnog hormona rasta sa konsektivnim skokom u IGF-I. U trudnoći, dakle, IGF-I majke nije pod kontrolom pituitarnog hormona rasta (Frankenne F et al, 1990). Placentarni hormon rasta se ne otkriva u fetusu ili u pupčanicu. Ova vrsta hormona rasta se na nepulzativan način sekretuje u majčinu cirkulaciju. Činjenica da majke čija deca trpe intrauterinu retardaciju rasta imaju mnogo niže serumske nivoe placentarnog hormona rasta od onih majki koje iznose normalnu trudnoću, govori u prilog povezanosti ovog hormona sa feto-placentarnim rastom i razvojem. Utvrđeno je da su njegove koncentracije u maternalnoj cirkulaciji u slučaju trudnoće sa IUZR značajno snižene (McIntyre HD, et al 2000).

I placentarni laktogen sekretuje se uglavnom u majčinsku cirkulaciju, te je njegov nivo ovde sto puta viši nego u fetalnoj. Detektuje se vrlo rano - najranije, već u 6. nedelji gestacije u tragu, da bi maksimalne koncentracije ostvario oko 38. nedelje. Dobro je poznata uloga placentarnog laktogena u uvećanju insulinske sekrecije, oštećenju glikozne tolerancije i retenciji azota za vreme trudnoće. Na taj se način obezbeđuje povećanje nivoa glikoze i aminokiselina u majčinskoj cirkulaciji, koji će se naknadno transportovati preko placente do fetusa. Činjenica da je placentarni laktogen i moćni lipolitik, obezbeđuje fetusu bezbedan i dovoljan priliv energije, čak i pri ekstremnom gladovanju majke. Placentarni laktogen je i somatogeni hormon, o čemu svedoči prisustvo specifičnih receptora u fetalnom tkivu, kao i činjenica da samo placentarni laktogen (a ne i hormon rasta) može stimulisati aminokiselinski "uptake" i glikogenezu u fetusa (Hill DJ et al, 1986).

1.5.2. Drugi endokrini faktori

U normalnim uslovima fetus je zaštićen od prevelike količine majčinih glukokortikoida aktivnošću placentarnog enzima 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tip 2 (11 β -HSD2). Ovaj enzim konvertuje aktivni kortizol u neaktivni kortizon i na taj način obezbeđuje da manje od 20% majčinih glukokortikoida dođe u fetalnu cirkulaciju (Zandi-Nejad K, 2006). Izloženost tokom trudnoće majke većoj količini glukokortikoida ili steroidu na kojeg ne deluje 11 β -HSD2 dovodi do rođenja ploda sa smanjenom telesnom masom (Ortiz LA et al, 2003). Takođe, isti efekat niske aktivnosti 11 β -HSD2 je zapažen i kod niskoproteinske dijete kao dobro proučenom eksperimentalnom modelu izazivanja zastoja u fetalnom rastu miševa (Bertram C et al 2001).

Visoka koncentracija progesterona tokom kasne gestacije doprinosi razvoju insulinske rezistencije jer višak progesterona interferiše sa insulinskim receptorima i glukoznim transportnim proteinima (Ryan EA et al, 1988). Povećanje plazmatskog TNF- α i slobodnog kortizola u toku trećeg trimestra trudnoće dovodi do inhibicije preuzimanja glukoze od strane skeletne muskulature i stimulisanja lipolize u adipocitima. Takođe, TNF- α smanjuje ekspresiju adiponektina u preadipocitima, što dodatno pojačava insulinsku rezistenciju izazvanu drugim hormonima.

1.6. Postnatalni rast dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

1.6.1. Hormonalna regulacija rasta kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

Postnatalni rast i razvoj su pod uticajem genetskih i faktora okoline kao i brojnih faktora rasta (Le Roith D et al, 2001). Ekspresija receptora za HR se postepeno povećava nakon rođenja. Oko 6. meseca života rast postaje zavisao od pulsativnog lučenja HR i HR indukovane IGF-I i IGFBP-3 sekrecije. Na nivo serumskog IGF-I i IGFBP-3 takođe utiče veliki broj faktora, kao što su polni steroidi, nutritivni status i funkcija jetre.

1.6.2. Definicija nadoknađujućeg (*catch up*) rasta

Oko 90% dece rođene kao MGD ima nadoknađujući rast u periodu do druge godine života i dostigne normalnu visinu (WHO, 2005). Nadoknađujući rast se definiše kao brzina rasta veća od medijane za hronološki uzrast i pol i povezan je sa porastom nivoa IGF-I i IGFBP-3 (Cance-Rouzaud A et al, 1998). Najizraženiji je u prvih šest meseci života i obično bude završen tokom prve dve godine. Kod prevremeno rođene dece nadoknađujući rast može trajati i duže (Albertsson-Wikland K et al, 1998). Do osme godine života oko 90% dece rođene kao

MGD dostigne visinu iznad $-2SD$. U poređenju sa zdravom decom, deca rođena kao MGD su češće nedovoljnog apetita i pothranjena (Das UG et al, 2004).

Međutim, 10-15% dece rođene kao MGD ostane nisko, tako da rođenje sa malom telesnom masom i/ili dužinom predstavlja najčešći uzrok niskog rasta kod dece i odraslih, čineći 20% odraslih niskih ljudi (Karlberg J et al, 1998).

Osnovni uzrok perzistentnog niskog rasta kod dece rođene kao MGD još uvek nije dovoljno poznat, ali je moguće da poremećaj HR/IGF-I osovine može biti odgovoran za to. Pojedini autori navode da oko 60% niske dece rođene kao MGD pokazuje subnormalne koncentracije HR u toku spontane 24-satne sekrecije ili u toku stimulacionih testova (Boguszewski M et al, 1995; Ackland FM et al 1988; Rochiccioli P et al, 1989). Nivoi serumskih IGF-I i IGFBP-3 bili su takođe niži u odnosu na kontrolnu grupu sa normalnom visinom. Upravo iz ovih studija je i proistekla ideja o terapiji humanim HR (rhHR) kod niske dece rođene kao MGD, ali je, takođe, dokazano da se na osnovu rezultata ovih testova ne može predvideti terapijski odgovor na rhHR (Johnston LB et al, 2004).

Rizik da ostanu niski je pet puta veći kod dece koja su rođena sa malom telesnom masom i sedam puta veći kod dece koja su rođena sa malom dužinom u odnosu na decu koja imaju normalnu dužinu i masu na rođenju (Albertsson-Wikland K et al, 1998).

Bez nadoknađujućeg rasta dečaci rođeni kao MGD dostižu finalnu visinu 161,9 (± 8.0) cm, a devojčice 147,6 (± 7.0) cm, značajno ispod svojih ciljnih visina (Chaussain JL et al, 1994).

Preporučuje se da se deci koja su rođena kao MGD u prvoj godini meri dužina, masa i obim glave na tri meseca, a nakon toga na svakih šest meseci. Niska deca rođena kao MGD koja ne pokažu znakove nadoknađujućeg rasta do treće godine verovatno ga neće ni imati, tako da bi trebalo da budu upućena dečijem endokrinologu na dalju dijagnostiku i terapiju (Lee PA et al, 2003; Clayton PE et al, 2007).

1.7. Posledice rođenja sa malom telesnom masom u odraslom dobu

Epidemiološke studije su pokazale da deca rođena mala za gestacionu dobu imaju visok rizik ne samo za nizak rast, nego i za kasniji razvoj insulinske rezistencije, gojaznosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i poremećaja metabolizma ugljenih hidrata - odnosno svih komponenti metaboličkog sindroma (Barker DJ 2004, Barker DJ et al, 2005). U ove su dece, takođe, češći poremećaj puberteta i funkcije štitne žlezde.

Brojne epidemiološke studije su dokazivale povezanost nepovoljnih intrauterinih uticaja i kasnijeg rizika za oboljevanje od hroničnih bolesti. Međutim, humane studije se komplikuju velikim brojem genetskih i faktora okoline koji se ne mogu kontrolisati. Upravo zato studije na animalnom modelu su dobre za proučavanje mehanizama koji leže u osnovi metaboličkog programiranja (Martin-Gronert MS et al, 2007). U njima mogu da se kontrolišu genetski faktori, ali i stepen, trajanje i vreme pojave faktora okoline koji utiču na fenotip.

1.7.1. Insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija predstavlja pojam smanjene biološke vrednosti insulina, odnosno smanjenu sposobnost insulina da u uobičajenim koncentracijama realizuje periferno iskorištavanje glukoze što se ispoljava hiperinsulinemijom naštete kako bi se održala euglikemija (Maffei C et al, 2008).

Smanjena insulinska senzitivnost igra glavnu ulogu u patogenezi metaboličkih poremećaja. Jedan od prvih radova objavljenih na temu povezanosti male mase/dužine na rođenju i povišenih nivoa insulina u odraslom dobu objavljen je 1994. godine (Phillips DI et al, 1994). Od tada je veliki broj studija pokazao postojanje insulinske rezistencije kod dece i odraslih rođenih kao MGD (Facchini FS et al, 2001; Jaquet D et al, 2003; Veening MA et al, 2003). Međutim, tačan mehanizam nastanka smanjene insulinske senzitivnosti još uvek nije dovoljno poznat. Postavljeno je nekoliko hipoteza.

1.7.1.1. Poreklo insulinske rezistencije kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

„Barkerova hipoteza“ ili fetalno programiranje hroničnih bolesti je ispitivana u poslednjih trideset godina. Period između začeća i rađanja karakteriše brzi rast, ćelijska replikacija i diferencijacija, kao i funkcionalna maturacija organskih sistema. Ovi procesi su veoma osetljivi na promene u intrauterinoj sredini.

Programiranje opisuje brojne ćelijske i molekularne mehanizme koji čine da stimulus ili insult u kritičnom periodu razvoja ima dugodelujući ili doživotni efekat. Razvojna „plastičnost fetusa“ omogućava promene u organima i organskim sistemima koje omogućavaju lakše preživljavanje organizma u nepovoljnim intrauterinim uslovima, ali dugoročno predisponiraju razvoj hroničnih bolesti kao što su koronarna bolest srca, dijabetes melitus tip 2 i hipertenzija (Cameron N et al, 2002).

Fetus se prilagođava smanjenom dotoku hranjivih materija različitim metaboličkim i endokrinološkim promenama i redistribucijom krvotoka radi dotoka dovoljne količine hranjivih materija vitalnim organima, prvenstveno mozgu, srcu i nadbubrežnim žlezdama, a na štetu drugih tkiva i organa, prvenstveno bubrega, jetre i pankreasa. Na taj način inhibiše se ukupan fetalni rast. Ovaj proces dovodi do redukovanja mase β ćelija pankreasa, koja iako je dovoljna da održi homeostazu glukoze u kratkom periodu predisponira razvoj tipa 2 dijabetesa u odraslom dobu, ali i do promene u insulinskoj senzitivnosti (Barker DJ, 1998; Cianfarani S et al, 1999).

1.7.1.1.1. Skeletna muskulatura

S obzirom da su skeletni mišići glavno mesto iskorištavanja postprandijalne glukoze, logično je da će upravo njihova disfunkcija najpre dovesti do razvoja insulinske rezistencije.

Nepovoljno najranije životno okruženje utiče i na masu i na funkciju mišića (Rooney K et al, 2011). Kod zdravih osoba rođenih kao MGD dokazano je postojanje smanjene mišićne mase i izmenjenog sastava mišićnih vlakana, kao i njihovo poremećeno insulinom stimulirano preuzimanje glukoze (Jensen CB et al, 2007). Poremećaj metabolizma lipida kod osoba rođenih kao MGD koja se karakteriše povišenom koncentracijom slobodnih masnih kiselina u plazmi i povišenim nivoom intramiocelularnih lipida, takođe dovodi do razvoja insulinske rezistencije. Dokazan je poremećaj ekspresije i fosforilacije ključnih insulinskih signalnih molekula poput glukoznog transpotera GLUT-4, p85 α regulatorne subjedinice fosfatidil inozitol-3 kinaze (PI3-kinaze), p110 β subjedinice PI3-kinaze i protein kinaze ζ (PKC ζ) (Ozanne SE et al, 2003).

1.7.1.1.2. Masno tkivo

Insulin je ključni faktor deponovanja i iskorišćavanja triglicerida. Postprandijalni skok koncentracije insulina inhibiše lipolizu i podstiče deponovanje triglicerida. Insulin, takođe, olakšava preuzimanje i iskorišćavanje glukoze od strane masnih ćelija. Poremećaj metabolizma i smanjenje insulinske senzitivnosti masnog tkiva igra značajnu ulogu u razvoju insulinske rezistencije. Novorođenče sa IUZR ima smanjenu količinu masnog tkiva na rođenju, ali je ono često disproporcionalno lokalizovano u abdominalnoj regiji. U eksperimentalnim radovima (De Blasio MJ et al, 2007) dokazano je da je povećana visceralna gojaznost povezana sa brzim postnatalnim rastom - minimiziranje postnatalnog rasta kod pacova smanjuje metaboličke posledice rođenja kao MGD (Desai M et al, 2007). Povećana prevalencija posebno visceralne gojaznosti kod osoba koje su rođene kao MGD je dobro dokumentovana (Cottrell EC et al, 2008) i posledica je izmenjene adipogeneze i povećanog energetskog unosa. Mehanizmi koji leže u osnovi razvoja visceralne gojaznosti obuvataju poremećenu funkciju mitogen-aktivirane protein kinazne fosfataze 1 (MKP1), povišen nivo transkripcionog faktora PPAR γ (aktivatora receptora za proliferaciju peroksizoma γ) (Muhlhausler BS et al, 2008; Saranac Lj et al 2007), povećano preuzimanje slobodnih masnih kiselina iz cirkulacije i povećanje kapaciteta za sintezu holesterola (Guan H et al, 2005). Poremećaj metabolizma lipida u masnom tkivu i jetri dovodi do dislipidemije, masne jetre i gojaznosti. Pokazano je da postoje polno zavisne promene u nivou lipida: povišen nivo triglicerida i holesterola kod osoba muškog pola, odnosno snižen nivo holesterola kod osoba ženskog pola. Velike humane studije su dale oprečne rezultate o lipidnom profilu ispitanika koji su rođeni kao MGD (Ogden CL et al 2008, Lawlor DA et al, 2006).

1.7.1.1.3. Jetra

Metaboličko programiranje može promeniti i strukturu i funkcionisanje jetre. Posmatranjem animalnih modela postaje evidentno da malnutricija tokom intrauterinog života dovodi do smanjenja broja i povećanja veličine hepatičnih lobusa. Dokazane su i brojne funkcionalne

abnormalnosti: poremećeno glukagonom stimulisano oslobađanje glukoze iz hepatocita, povećan nivo fosfoenol-piruvat-karboksi kinaze (PEPKK) te smanjeni nivoi glukokinaze i hepatocitinog nuklearnog faktora 4 α (HNF4 α) (Martin-Gronert MS et al, 2012).

1.7.1.1.4. Pankreas

Animalni model pokazuje i smanjen broj β ćelija pankreasa, koje ne samo da sekretuju manje insulina nego su sklonije i oštećenju oksidativnim stresom. Niskoproteinska dijeta tokom trudnoće smanjuje inače dobar regenerativni kapacitet β ćelija. Smanjena je ekspresija ključnih transkripcionih faktora kao što su pankreasni i duodenalni *homeobox* gen 1 (Pdx1) i neurogenin 3 (Ngn3). Izmenjena je ekspresija oko 10% gena endokrinog pankreasa uključujući i one koji su uključeni u produkciju ATP, ćelijsku proliferaciju i ćelijsku odbranu (Gatford KL et al, 2008). Pankreasne β ćelije su, takođe, strukturalno i funkcionalno izmenjene kod osoba koje su rođene kao MGD, naročito muškog pola (Gatford KL et al, 2008).

Povećana hepatična produkcija glukoze, zajedno sa β -ćelijskom disfunkcijom i insulinom rezistencijom dovodi do poremećaja tolerancije ugljenih hidrata i razvoja dijabetesa tip 2 kod osoba rođenih kao MGD (Reusens B et al, 2007; Simmons RA et al, 2007).

1.7.2. Molekularni mehanizmi programiranja hroničnih bolesti

1.7.2.1. Mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres

Mitohondrije, proizvođači ćelijske energije, generalno imaju veoma važnu ulogu u metabolizmu. Studije na animalnom modelu pokazuju postojanje mitohondrijalne disfunkcije kod plodova rođenih kao MGD koja se karakteriše povećanim električnim potencijalom mitohondrijalne membrane, povećenom oksidativnom fosforilacijom i produkcijom slobodnih radikala. Povećana produkcija slobodnih radikala dovodi do povećanja oksidativnog stresa (Tarry-Adkins JL et al, 2010) što dodatno remeti funkcionisanje insulinskih signalnih puteva.

1.7.2.2. Epigenetika

Mnoge promene u genskoj ekspresiji koje nastaju u pre i perinatalnom periodu perzistiraju i u odraslom dobu, tako da se nameće zaključak da je upravo epigenetika u osnovi razvojnog porekla bolesti. Epigenetika se odnosi na nasledne promene genske transkripcije koje nisu uslovljene promenama u sekvenci DNK.

Najčešći epigenetski mehanizmi su metilacija DNK i postranslaciona modifikacija histona (acetilacija, metilacija, fosforilacija). Epigenetsku regulaciju genske transkripcije karakteriše perzistirajuće izmenjena mRNK (Kouzarides T et al, 2007). Ove modifikacije se mogu

zajedno posmatrati kao epigenetski profil ili kod. Epigenetski profil reguliše transkripciju gena utičući na interakciju DNK i transkripcionog aparata. Mada informacija u genetskom materijalu određuje potencijalni fenotip, njega će oblikovati ustvari transkripcija ove informacije.

Veoma je dobro istražena funkcija epigenetike u imprintovanju i učutkavanju (*eng. silencing*) gena, ali ona omogućava i fino moduliranje genske transkripcije, podešavajući nivo ekspresije gena koji je već prepisan (*eng. transcribed*). Ovo objašnjava različite modifikacije fenotipa i obezbeđuje plastičnost neophodnu fetalnom genotipu da se prilagodi nepogodnim uslovima *in utero*.

Veliki broj istraživanja pokazuju specifične modifikacije gena odgovornih za nastanak navedenih metaboličkih promena kao što su povećana acetilacija hepatičnog H3K9, kao i specifične promene histona za muskuloskeletne GLUT4 i β -ćelijske Pdx1 receptore (Raychaudhuri N et al, 2008; Park JH et al, 2008).

1.7.3. Uloga nasleđa

Hattersley i saradnici su 1999.godine formulisali hipotezu o štedljivom genotipu. Povezanost između male mase na rođenju i insulinske rezistencije u odraslom dobu je genetski uslovljena. Naime, nasleđeni geni koji su odgovorni za malu telesnu masu na rođenju, uslovljavaju pojavu insulinske rezistencije u odraslom dobu (Hattersley AT, 1999). Pojedini autori su pronašli povezanost između klase III gena INS VNTR i male mase na rođenju, izostanka nadoknađujućeg rasta i insulinske rezistencije (Dunger DB et al, 1998). Međutim, ostale populacione studije nisu uspele da pokažu povezanost, što nameće zaključak da je poreklo insulinske rezistencije mnogo kompleksnije (Vu-Hong TA et al, 2006). Malo je verovatno da je jedan gen odgovoran za razvoj insulinske rezistencije. Verovatno se radi o međusobnoj interakciji više genetskih sa fetalnim i postnatalnim faktorima.

Poulsen i saradnici su ispitivali 14 parova monozigotnih blizanaca i 14 parova dizigotnih blizanaca starosti između 63 i 69 godina. U svakom paru jedan je imao dijabetes tip 2 a drugi nije. Pokazano je da su monozigotni blizanci sa dijabetesom imali značajno manju masu na rođenju od njihovih identičnih blizanaca bez dijabetesa. Upravo ovi rezultati pobijaju teoriju da je povezanost između male mase na rođenju i dijabetesa tip 2 genetska (Poulsen P et al, 1997).

U velikoj Auckland studiji koja se bavila ispitivanjem etiologije rođenja kao MGD, proučavana su 54 genetska polimorfizma tj. genetske varijante koje postoje u više od 1% normalne populacije, a povezane su sa gojaznošću i/ili tipom 2 dijabetesa. Dobro je proučen polimorfizam Ala12 gena za PPAR- γ (aktivatora receptora za proliferaciju peroksizoma γ), važan u diferencijaciji adipocita, metabolizmu lipida i insulinskoj rezistenciji. Ovaj polimorfizam je povezan sa povećanim rizikom za razvoj gojaznosti i dijabetesa tip 2 kod mladih rođenih kao MGD. Takođe, polimorfizam rs7903146 gena za transkripcioni faktor 7 like 2 (TCF7L2) koji je veoma važan u regulisanju sinteze insulina dovodi do njegovog smanjenog lučenja i razvoja dijabetesa kod mladih rođenih MGD (Masud et al, 2003; Raitakari et al, 2007).

1.7.4. Uloga nadoknađujućeg rasta

Singhal i Lucas su 2004. godine postavili hipotezu da nije mala telesna masa na rođenju, već brzi postnatalni rast odgovoran za povećani rizik od kardiovaskularnog oboljevanja u odraslom dobu. Novorođenčad koja su rođena kao MGD prirodno pokazuju ubrzani postnatalni rast, zato što su manja od svog genetskog potencijala (Singhal A et al, 2004) dok u poređenju sa njima, deca koja su rođena sa većom telesnom masom na rođenju, pokazuju sporiji postnatalni rast.

Na osnovu ispitivanja sastava tela uz pomoć apsorpcimetrije rendgenskih zraka određene talasne dužine (DEXA scan), Leunissen i saradnici su zaključili da ne samo postnatalno ubrzanje rasta već i akumulacija masti, naročito u prva tri meseca života, povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti u odraslom dobu (Leunissen RW et al 2008; Leunissen RW et al 2009).

Dulloo i saradnici su dokazali da insulinska rezistencija kod osoba koje su rođene kao MGD može biti posledica bržeg nakupljanja masnog tkiva u odnosu na mišićnu masu, fenomena koji se često viđa kod dece i odraslih koji se oporavljaju od teških bolesti ili proteinsko energetske malnutricije. Pretpostavlja se da je ovaj način deponovanja masti rezultat suprimirane termogeneze. Tokom supresije termogeneze u skeletnoj muskulaturi dolazi do smanjene utilizacije glukoze, rezultujući hiperinsulinemijom. Ova neiskorištena glukoza ostaje raspoloživa za *de novo* lipogenezu i deponovanje u masnom tkivu, na taj način povećavajući procenat masnog tkiva. Supresija termogeneze u skeletnoj muskulaturi tokom nadoknađujućeg rasta preusmerava metabolizam prema *štedljivom fenotipu*, doprinoseći pojavi hiperinsulinemije i insulinske rezistencije, abdominalne gojaznosti (Dulloo AG et al, 2006).

1.7.5. Drugi endokrinološki poremećaji dece rođene kao mala za gestaciono doba

Deca rođena kao MGD imaju veći rizik za kasniji razvoj i brojnih drugih endokrinoloških poremećaja.

1.7.5.1. Intrauterino programiranje dijabetesa tipa 1

Mada je uloga intrauterinog programiranja na nastanak dijabetesa tip 1 ekstenzivno ispitivana, samo je mali broj dokaza o uticaju okolinskih faktora - samo infekcija Coxsackie B4 virusom je dokazano imala ulogu u ranom programiranju dijabetesa tip 1 (Hyoty H et al, 2002). Ubrzana stopa apoptoze β -ćelija pankreasa je dokazana na animalnom modelu kod plodova trudnih životinja koje su bile na niskoproteinskoj dijeti. Manjak proteina tokom razvoja β ćelija čini da su one više osetljive na citokinsko oštećenje. Tako postoji logična dilema o mogućoj povezanosti proteinske karence intrauterino i povećane osetljivosti β ćelija na faktore koji su uključeni u etiopatogenezu dijabetesa (Goosse KJR et al, 2006).

1.7.5.2. Intrauterino programiranje hipertenzije

Sklonost ka razvoju hipertenzije i poremećaju renalne funkcije kod osoba rođenih kao MGD je povezana sa izmenjenim razvojem bubrega i smanjenim ukupnim brojem nefrona. Ove promene su uslovljene izmenjenom ekspresijom renalnih transkripcionih faktora, povećanom apoptozom, poremećajem funkcionisanja renin-angiotenzin sistema, smanjenom aktivnošću tipa 2 11β -hidroksisteroid dehidrogenaze koja inaktivira kortizol. Takođe, intrauterina modifikacija endotela odgovorna je za kasniji razvoj endotelne disfunkcije (Ojeda NB et al, 2008, Dötsch J, 2009). Interesantna je činjenica da je muški pol više pogođen ovim metaboličkim poremećajima u odnosu na ženski (Parker L et al, 2003; Flanagan DE et al, 2000; Sugden MC et al 2002). Sa idejom da se objasni uticaj pola na razvoj navedenih poremećaja kod dece koja su rođena kao MGD ispitivan je efekat estrogena i testosterona na stepen hipertenzije i vaskularne disfunkcije i dokazano je da estrogen ima protektivni (Musha Y et al, 2006), a testosteron pogoršavajući efekat (Ojeda NB et al, 2007).

1.7.5.3. Pubertetski razvoj kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

Veliki broj studija na životinjama je pokazao kašnjenje puberteta kod plodova oba pola koja su rođena kao MGD (Engelbregt MJ et al, 2000), dok su podaci iz humanih studija oskudni. Jedna grupa autora je pokazala raniji početak puberteta kod devojaka rođenih kao MGD (Ibanez L et al 2000; Ibanez L et al, 2006). Drugi su pokazali da početak puberteta i menarha počinju u proseku 5-10 meseci ranije kod devojaka koje su rođene kao MGD. U Švedskom ispitivanju pokazano je da niska deca koja su rođena kao MGD ranije ulaze u pubertet (Albertsson-Wikland K et al, 1994). Nekoliko autora nije pronašlo razliku u vremenu početka puberteta i menarhe kod niske dece rođene kao MGD, bilo da su na terapiji hHR ili ne (Mul D et al 2001, Ghizzoni L et al, 1999).

Velika danska longitudinalna studija dece koja su rođena kao MGD je pokazala da nema razlike u vremenu početka ili progresije puberteta, uključujući i vreme menarhe kod devojčica (Veening MA et al, 2004). Početak puberteta kod dečaka je bio diskretno kasniji, ali je tempo bio neizmenjen. Za sada nema mnogo studija o ranom pubertetu dečaka rođenih kao MGD. Rani početak puberteta je uočen jedino kod dečaka rođenih kao MGD koji su imali izraženo dodavanje u telesnoj masi u prepubertetskom periodu. Međutim, efekat mase na početak puberteta je dobro poznat.

Francois i saradnici (Francois I et al, 1997) su pokazali povišen nivo dehidroepiandrosteron sulfata kod prepubertetske dece rođene kao MGD, dok pomenuta danska studija pokazuje da ovakva deca nemaju ni povišen nivo dehidroepiandrosteron sulfata niti izraženiju adrenarhu (Boonstra V et al, 2004).

1.7.5.4. Funkcija štitne žlezde kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

Tiroidni hormoni su od krucijalnog značaja za rast i neurokognitivni razvoj dece. Ipak, broj studija koje su se bavile ispitivanjem nivoa hormona štitne žlezde kod dece koja su rođena kao MGD je veoma ograničen i one su imale nekonzistentne rezultate. Cianfarani i saradnici su su pokazali da je nivo TSH kod niske dece koja su rođena kao MGD viši nego kod dece koja su rođena kao MGD a imala su nadoknađujući rast (Cianfarani S et al, 2003). Međutim, ova studija nije uzimala u obzir gestacionu starost ispitanika. Istraživanje koje je uzelo u obzir samo terminsku decu koja su rođena kao MGD, ove rezultate nije potvrdilo (Cianfarani S et al, 2006). Radetti i saradnici su u svom istraživanju koje je obuhvatilo 88-oro dece rođene kao MGD pokazali veći nivo slobodnog tiroksina u ovoj grupi u odnosu na decu sa normalnom telesnom masom i dužinom na rođenju, dok je nivo TSH bio izjednačen (Radetti et al, 2007). Za razliku od njih de Kort i saradnici su pokazali povećan nivo TSH u grupi dece rođene kao MGD (de Kor et al, 2008)

1.8. Terapija hormonom rasta kod niske dece rođene kao mala za gestaciono doba

1.8.1. Efekat na linearni rast

O potencijalnoj ulozi egzogenog hormona rasta u lečenju dece koja su rođena kao MGD raspravlja se gotovo pola veka. Veliki broj studija je pokazao da terapija hormonom rasta efektivno indukuje nadoknađujući rast kod prepubertetske dece koja su rođena kao MGD (Dahlgren J 2005; de Zegher F et al, 2006). Krajnju visinu unutar granica normale dostiže oko 85% dece niskog rasta rođene kao MGD lečene HR, a 98% svoj genetski potencijal rasta (Van Pareren YK et al, 2003).

Upravo ova istraživanja su dovela do zvanične registracije terapije hormona rasta za nisku decu rođenu kao MGD od strane *US Food and Drug Administration* (FDA) 2001. godine i *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) 2003. godine. U našoj zemlji, dece koja su rođena kao MGD koja imaju aktuelnu visinu ispod -2,5SD, starija su od četiri godine i imaju tempo rasta manji od -1SD su kandidati za terapiju hormonom rasta (Zdravkovic D i sar, 2011).

Utvrđeno je da je tokom prvih 4-5 godina terapije hormonom rasta efekat dozno zavisian, ali da ne postoji uticaj doze hormona rasta na dugoročni rast (de Zegher F et al, 2005; van Pareren YK et al, 2003). Lečenje hormonom rasta kod većine dece rođene kao mala za gestaciono doba u dozi od 0,035 mg/kg/dan omogućava normalan rast tokom detinjstva kao i normalnu visinu u odraslom dobu (Sas T et al 1999; van Pareren YK et al 2003; Phillip M et al, 2009). Po-

stoje izvesne varijacije u odgovoru na terapiju hormonom rasta. Ovo se objašnjava činjenicom da su deca koja su rođena kao MGD veoma heterogena grupa i da, verovatno, postoje određene varijacije na nivou gena uključenih u regulaciju rasta.

Pozitivnim odgovorom na terapiju se smatra postizanje brzine rasta veće od $+0,5SD$ za uzrast u prvoj godini lečenja. U slučaju lošeg odgovora na terapiju, potrebno je razmotriti ne-saradnju pacijenta, neadekvatnu dozu ili dijagnozu kao i eventualno isključenje terapije. Prekid terapije hormonom rasta se savetuje kada u toku adolescencije brzina rasta bude manja od 2cm godišnje (Clayton PE et al, 2007).

1.8.2. Efekat na hormon rasta/insulinu sličan faktor rasta-I osovinu

Serumski nivoi HR, IGF-I i IGFBP-3 značajno rastu u toku terapije hHR i ovaj efekat je dozno zavisn (Boguszewski M et al, 1996; Sas T et al, 1999; Van Dijk M et al, 2006). Tokom jednogodišnjeg perioda lečenja nivoi IGF-I i IGFBP-3 su se povećali za oko $+1,2SD$ i $+0,2SD$ kod dece koja su rođena kao MGD koja su primala 1mg hHR/m²/dnevno te za $+1.9SD$ i $+0.5SD$ kod dece koja su lečena sa dozom HR od 2mg/m²/dnevno (Sas T et al, 1999). Moguć je, međutim, neželjeni suprafiziološki porast IGF-I u serumu (iznad $+2SD$), kada se zbog potencijalnog rizika od malignih bolesti u kasnijem uzrastu preporučuje smanjivanje doze HR (Cutfield WS et al, 2003). Nakon šest godina od prekida terapije hormonom rasta nivoi IGF-I i IGFBP-3 se smanjuju do nivoa koji su izmereni kod dece koja su rođena kao MGD koja nisu lečena (van Dijk M et al, 2007).

1.8.3. Efekat na insulinsku rezistenciju, lipidni profil i sastav tela

Osim uticaja na linearni rast, terapija HR ima brojna druga korisna metabolička, kardiovaskularna i psihosocijalna delovanja (Cutfield WS et al, 2003; Sas T et al, 2000; Bannink E et al, 2010).

U toku lečenja dolazi do normalizacije i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (koji su kod ove dece često umereno povišeni), snižavanja ukupnog i LDL holesterola bez promene nivoa HDL holesterola, a ovaj efekat perzistira i nakon prestanka lečenja (Sas T et al, 2000; van Dijk M et al, 2007).

Na osnovu velikog broja opservacijskih studija utvrđeno je da se terapija hHR dobro podnosi i da se neželjeni efekti lečenja ne javljaju češće kod ostalih stanja koja zahtevaju lečenje hHR (Cutfield WS et al, 2006).

Tokom terapije hHR je neophodno pratiti nivo šećera u krvi i insulin, s obzirom na to da hHR ima antagonističko dejstvo u odnosu na insulin. Utvrđeno je da tokom terapije hHR dolazi do porasta rezistencije na insulin što prouzrokuje porast nivoa preprandijalne glikemije i insulinemije koja je reverzibilna i uglavnom nestaje nakon prestanka terapije. Šest godina nakon prekida lečenja, insulinska senzitivnost kod dece koja su lečena hHR je bila slična onoj kod nelečene dece koja su rođena kao MGD (de Zegher F et al, 2002; van Dijk M et al, 2007).

Hormon rasta ima dokazani anabolički efekat na mišićnu masu i lipolitički efekat na masno tkivo (Mukherjee A et al, 2004). Terapija HR povoljno deluje na indeks telesne mase, gustinu kostiju i psihosocijalni status, a ne pokazuje neželjena delovanja na skeletno sazrevanje, početak puberteta i telesne proporcije (Cutfield WS et al 2003; Bannink E et al, 2010).

1.9. Mere prevencije metaboličkih, kardiovaskularnih i endokrinih poremećaja kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

Postoje brojni dokazi o povezanosti fetalnog programiranja, epigenetike i gojenja u ranom uzrastu sa povećanim rizikom od metaboličkih, endokrinih i kardiovaskularnih poremećaja kod osoba rođenih kao MGD (Hales CN, 2001). Stoga bi mere prevencije trebalo da spreče gojenje u ranom detinjstvu i prepubertetskom uzrastu i da promovišu zdrav način života posebno ove dece (Xiao X et al, 2010).

Neonatolozi moraju da balansiraju između pozitivnog učinka ishrane na neurološki razvoj i negativnog efekta brze akumulacije masti na pojavu insulinske rezistencije kod dece rođene kao MGD (Owen CG et al, 2005). Upotreba hiperkalorijskih formula u ishrani odojčadi koja su rođena kao MGD trebalo bi da se uzima sa velikim oprezom. Sa druge strane, ograničavanje rasta smanjivanjem kalorijskog unosa ispod opštih preporuka se ne savetuje.

Tri sistematizovana pregleda su dokazala da ishrana u odojačkom uzrastu utiče dugoročno na razvoj gojznosti i da dojenje ima protektivni efekat u tom pogledu (Arenz S et al, 2004; Groh-Wargo S et al, 2005; Nishina M et al, 2003). Nekoliko mehanizama objašnjava povoljan efekat dojenja na kasniji rizik od gojznosti. Odojčad na prirodnoj ishrani imaju manji kalorijski i proteinski unos i pokazuju drugačiji insulinski odgovor na hranjenje. Majčino mleko ima visoki procenat omega 3 masnih kiselina koje deluju antiobezigeno i antiinflamatorno (inhibiraju produkciju TNF- α u adipocitima). Adaptirane formule sa većim procentom omega 6 masnih kiselina aktiviraju transkripcioni faktor PPAR-a i time omogućavaju terminalnu diferencijaciju adipocita. Stoga veći odnos omega 6/omega 3 masnih kiselina u adaptiranim formulama promoviše rast adipocita i inflamaciju, odnosno favorizuju gojznost (Živić S i sar, 2014).

Dakle, rane intervencije bi trebalo usmeriti ka korigovanju majčine ishrane pre i u toku trudnoće, promociji dojenja i prevenciji gojenja tokom odojačkog perioda, kao i propagiranju zdravijeg stila života (Živić S i sar, 2011).

2. CILJ RADA

Ciljevi istraživanja bili su sledeći:

1. Otkrivanje potencijalnih razlika u grupi dece rođene male za gestaciono doba u odnosu na kontrolnu grupu u:
 - a. Rastu i uhranjenosti
 - b. Metabolizmu ugljenih hidrata (nivou glukoze i HgbA1c u serumu, insulinemije, HOMA i QUICKI indeksa)
 - c. Lipidnom statusu (nivou ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida)
 - d. Jetrinim probama (ALT; AST)
 - e. Determinantama kardiovaskularnih poremećaja (cIMT, sistolni i dijastolni krvni pritisak, CRP)
 - f. Funkciji tiroideje (TSH, fT4)
2. Utvrđivanje povezanosti svakog od navedenih parametara i sledećih varijabli:
 - a. Pola, mase, dužine i ponderalnog indeksa na rođenju
 - b. Pušenja majke tokom trudnoće i drugih komplikacija trudnoće (hipertenzija, infekcije)
 - c. Dužine dojenja
 - d. Socijalnog statusa
 - e. Fizičke aktivnosti
 - f. Porodične anamneze za kardiovaskularne poremećaje i/ili dijabetes
 - g. Genetskog potencijala za rast
 - h. Nadoknađujućeg rasta
3. Dokazivanje efekta primene terapije humanog hormona rasta na gore navedene parametre.
2. Konstruisanje neonatalnih percentilnih krivih rasta za pol i gestacionu zrelost na osnovu podataka o masi i dužini novorođenčadi dobijenih iz niškog, prokupačkog i aleksinačkog porodilišta.

Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije u cilju proučavanja uticaja različitih faktora egzogene i endogene prirode na razvoj ploda, rast i razvoj novorođenčeta, potrebno je da se za period od 20-25 godina naprave antropometrijski standardi za novorođenu decu za šire populaciono područje približnih socio-ekonomskih uslova i istog geografskog podneblja.

Ove percentilne krive trebalo bi da definišu:

1. Koja je masa, odnosno dužina na rođenju ispod 3. percentila tj. $-2SD$ u ispitivanoj populaciji.
2. Koja je masa, odnosno dužina na rođenju ispod 3. percentila tj. $-2SD$ romske novorođenčadi u ispitivanoj populaciji
3. Koja je incidencija rađanja dece male za gestaciono doba u ispitivanoj populaciji.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Vrsta studije i populacija koja se ispitala

Istraživanje je obavljeno na Odeljenju endokrinologije Klinike za dečije interne bolesti u periodu od 2009. do 2013. godine. Dizajnirano je kao klinička opservaciona studija. Podaci su se prikupljani prospektivno, ali i analizirali delom retrospektivno iz istorija bolesti pacijenata. Za izradu disertacije korišćeni su i podaci dobijeni iz Međunarodne studije ishoda (*International Outcome Study*) koja je sponzorisana od strane Novo Nordiska i odobrena od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Niš pod brojem 25068/26.

U istraživanje je uključeno 159-oro dece koja su lečena na Klinici za dečije interne bolesti, 97 ispitanika rođenih kao MGD (61,0%), 31 ispitanik sa normalnom masom i dužinom na rođenju koji su činili kontrolnu grupu (19,5%) i posebno je analizirana grupa od 31 ispitanika koji su rođeni kao MGD i imaju dijabetes melitus tip 1 (19,5%). Ispitivane grupe bile su ujednačene po uzrastu i polu: u studijskoj grupi bilo je 58 dečaka i 70 devojčica, a u kontrolnoj grupi bilo je 14 dečaka i 17 devojčica. Prosečni uzrast dece rođene kao MGD bio je $13,55 \pm 2,81$ (10-18) godina, dok je u kontrolnoj grupi bio $13,20 \pm 2,59$ (9-18) godina.

Relevantni uključujući kriterijumi za decu u studiji bili su:

1. Masa i/ili dužina na rođenju manja od P10 za odgovarajuću dužinu gestacije i pol
2. Rođenje u terminu iz jednoplodnih trudnoća
3. Nekomplikovan perinatalni period

Iz studije su isključivana deca i adolescenti koji su imali bilo koje sistemsko oboljenje koje utiče na rast izuzev deficita hormona rasta (hipotireoidizam, celijakija, hromozomske aberacije, kliničke znake koji bi upućivali na postojanje nekih sindroma, terapija kortikosteroidima) i akutnu infekciju.

Na osnovu mase i/ili dužine na rođenju, aktuelne telesne visine i terapije humanim hormonom rasta, ispitanici su podeljeni u 4 grupe:

- I grupa: deca rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom – 27 pacijenata (22,13%),
- II grupa: deca rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hormonom rasta – 30 pacijenata (24,59%),
- III grupa: deca rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hormonom rasta – 34 pacijenata (27,87%) i
- Kontrolna grupa – 31 ispitanik (25,41%).

Grupa od 35 dece rođene kao MGD bez nadoknađujućeg rasta prospektivno je praćena tokom prve dve godine terapije.

Posebno je analizirana grupa dece rođene kao MGD koja imaju dijabetes melitus tip 1 - 31 pacijent.

3.2. Metod

Sva ispitivanja su standardizovana po mestu rada (Odeljenje endokrinologije Klinike za dečije interne bolesti, Centar za medicinsku biohemiju i Institut za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Niš), vremenu kada su vršena (rani jutarnji sati) i metodologiji rada, kako u studijskoj tako i u kontrolnoj grupi.

3.2.1 Anamneza

Unapred pripremljenim upitnicima kojima su anketirani roditelji i deca ispitivani su:

- Antropometrijske karakteristike oba roditelja – telesna visina, telesna masa, indeks telesne mase kao i njihove mase i dužine na rođenju.
- Tok trudnoća majke: paritet, da li je bila kontrolisana, održavana, da li je koristila duvan, da li su postojala specifična oboljenja (hipertenzija, infekcije, gestacioni dijabetes i slično).
- Pozitivna porodična anamneza koja je podrazumevala postojanje kardiovaskularnog oboljenja (arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, infarkt miokarda, moždani udar, periferna vaskularna bolest) i/ili dijabetes kod rođaka prvog reda, kod žena mlađih od 65 godina i muškaraca mlađih od 50.
- Socioekonomsko stanje u porodici.

Takođe, anketiranjem su ispitivani podaci koji se odnose na decu:

- Perinatalni podaci: masa i dužina na rođenju, Apgar skor, gestaciona starost
- Način ishrane u prvim mesecima života i dužina dojenja
- Fizička aktivnost deteta
- Pušenje

3.2.2 Klinički status

Određivan je opštim pedijatrijskim pregledom. Merene su telesna masa i telesna visina i upoređivani sa referentnim vrednostima visina i masa zdrave dece istog uzrasta (WHO, 2006), pola i etničkog porekla (“određivani percentili”), izračunavan je indeks telesne mase **ITM** prema količniku kg/m^2 , te ponderalni indeks po Roreru (**PI**) po formuli kg/m^3 . Meren je **obim**

struka prema standardu. **Krvni pritisak** je meren ambulantno aparatom sa živinim stubom, sa odgovarajućom manžetnom čija širina iznosi oko 2/3 nadlaktice, na nedominantnoj ruci u sedećem položaju. Pritisak je meren tri puta, upisivana je aritmetička srednja vrednost.

3.2.3 Biohemijske i druge analize

Koncentracija glukoze u krvi određivana je standardnim laboratorijskim analizama na aparatu Olympus AU 400.

Glikozilirani hemoglobin A1c je određivan metodom hromatografije sa jonoizmenjivačima na komercijalnoj koloni uz referentne vrednosti od 4,2% do 5,9%

Klasičnom RIA metodom uz korišćenje komercijalnih kitova određivana je bazalna insulinemija nakon desetosatnog gladovanja.

Insulinska rezistencija i senzitivnost izračunavani su putem HOMA indeksa (*eng. Homeostasis Model Assessment*) i QUICKI indeksa (*eng. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). HOMA indeks je izračunavan po formuli Matthews-a: glikemija (u mmol/l) x insulinemija (u μ IU/ml)/22,5 (Matthews et al, 1985).

Indeks QUICKI je baziran na logaritamskoj transformaciji po modelu $1/[\log(\text{Insulinemija}) + \log(\text{Glikemija})]$ gde se insulinemija izražava u μ IU/ml, a glikemija u mg/dl (Katz A i saradnici, 2000).

Ukupni holesterol, HDL i LDL holesterol i trigliceridi, transaminaze i CRP su određivani standardnim laboratorijskim analizama na aparatu Olympus AU 400.

TSH i fT4 su određivani metodom hemiluminiscence.

Ultrazvučno merenje debljine intime medije desne i leve karotidne arterije (cIMT) obavljano je na ultrazvučnom aparatu visoke rezolucije Acuson X300, linearnom sondom od 8MHz. Svi pregledi su rađeni od strane jednog iskusnog radiologa koji nije imao uvid u metaboličko stanje pacijenata. Kod svih pacijenata je merena debljina intime-medije u zadnjem zidu arterije karotis komunis prema unapred utvrđenim standardima (Pignoli P i saradnici, 1986). Ultrazvučni pregled je rađen u ležećem položaju. Nakon ultrazvučne identifikacije arterije karotis komunis, fokusiran je njen zadnji zid 1-2cm proksimalno od bulbosa i cIMT je meren iz dva ugla: prednjeg kosog i bočnog. Debljina prostora između luminalne ivice intime i granice između medije i adventicije merena je u B modu. Urađena su po tri merenja cIMT, a kao rezultat je pokazana aritmetička srednja vrednost. Deset pacijenata je pregledano dva puta u roku od mesec dana da bi se utvrdila reproducibilnost metode. Razlika u debljini cIMT bila je manje od 10% (u proseku 5%).

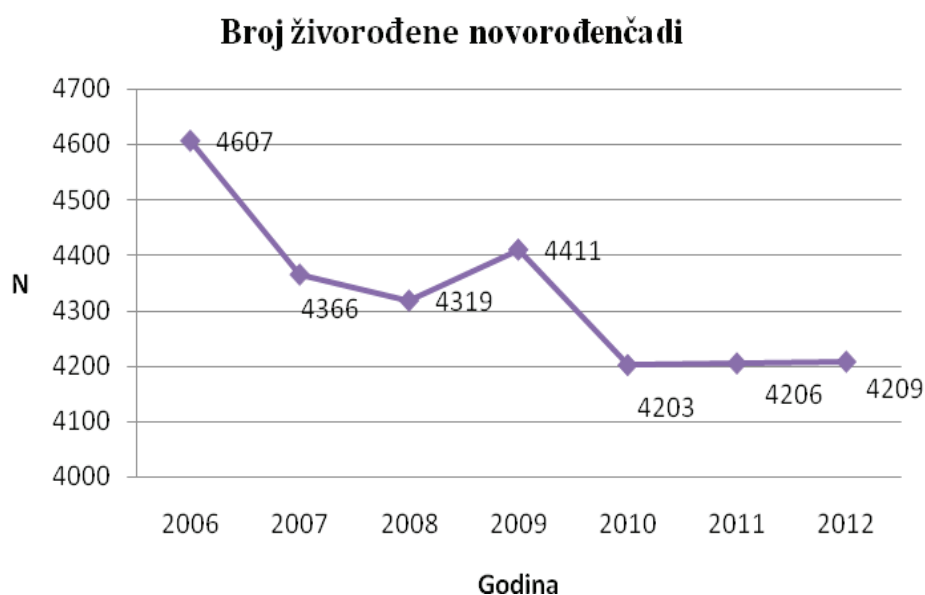
3.3. Antropometrijski standardi novorođenčadi

Jednostavnom metodom, pojedinačnim određivanjem antropometrijskih pokazatelja velikom broju dece istog pola i iste gestacione zrelosti stvaraju se standardi za procenu kvaliteta intrauterinog rasta novorođene dece.

Statističkom analizom telesne mase i dužine novorođenčadi i precizno određivanje gestacione zrelosti predstavljene nedeljama trudnoće, formiraju se antropometrijski standardi za svaku gestacionu nedelju. Takođe se prave tabele sa deskriptivnim statističkim parametrima i percentilnim distribucijama koje pokazuju kvalitet rasta.

Za konstruisanje neonatalnih percentilnih krivih rasta korišćeni su podaci Instituta za javno zdravlje Niš dobijeni iz Prijava rođenja dece.

Broj rođene dece u praćenom periodu prikazan je na Grafikonu 1.



Grafikon 1. Broj živorođene novorođenčadi rođene u periodu od 2006.-2012. godine

Podaci su se odnosili na 30321 živorođeno dete, rođeno iz jednoplodnih trudnoća u periodu od 2006. do 2012. godine u niškom, prokupačkom i aleksinačkom porodilištu. Zbog nedostatka određenih podataka iz obrazca za prijavu rođenja ili zbog greški prilikom unosa podataka u ovo istraživanje je uključeno 28169 novorođenčadi (14956 muškog i 13574 ženskog pola). Posebno je analizirana grupa od 2325 novorođenčadi romske populacije (1194 muškog i 1131 ženskog pola) imajući u vidu da svakodnevni rad i pojedini autori (Varga I et al, 2005) ukazuju da ova novorođenčad imaju značajno manje telesne mase i dužine u odnosu na belu populaciju.

Na osnovu dobijenih antropometrijskih podataka (masa i dužina na rođenju) napravljena je baza podataka, a zatim je izvršeno grupisanje i tabeliranje podataka po ispitivanim antropometrijskim podacima u odnosu na gestacionu zrelost.

Za određivanje percentila i konstruisanje percentilnih krivih korišćen je LMS model (Cole TJ, 1988). Ovaj model koristi *Box-Cox power* transformaciju kojom se transformišu podaci u normalnu distribuciju. Ova analiza podrazumeva procenu tri parametra za svaku ispitivanu gestacionu nedelju: L-vrednost je snaga transformacije kojom se postiže normalnost distribucije, M-vrednost je medijana vrednosti za datu gestacionu starost i S-vrednost predstavlja varijabil-

nost podataka. Pre izračunavanja LMS vrednosti i konstruisanja krive vršena je identifikacija i isključivanje ekstremnih vrednosti (*outliers*).

3.4 Statistička obrada rezultata

Prikupljeni podaci su verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno formiranu bazu podataka. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina ($\bar{U}$), standardna devijacija (SD), medijana, interkvartalna razlika.

Normalnost distribucije individualnih vrednosti ispitivana je Kolmogorov Smirnovim testom ili Shapiro-Wilkovim testom u zavisnosti od veličine ispitvanih grupa. Radi upoređivanja vrednosti ispitivanog obeležja između uzoraka korišćen je t-test kod normalne distribucije ili Mann-Whitnijev U test ako normalna distribucija nije zadovoljena. Za testiranje statističke značajnosti razlika apsolutnih frekvencija među uzorcima korišćen je χ^2 test i Fisherov test egzaktno verovatnoće. Za utvrđivanje međupovezanosti među ispitivanim parametrima određivan je koeficijent proste linearne korelacije (r). Za utvrđivanje faktora rizika korišćena je regresiona analiza (univarijantna i multivarijantna analiza).

Za određivanje percentila i konstruisanje percentilnih krivi korišćen je LMS model. Ovaj model koristi Box-Cox power transformaciju kojom se transformišu podaci u normalnu distribuciju. Ova analiza podrazumeva procenu tri parametra za svaku ispitivanu gestacionu nedelju: L-vrednost je snaga transformacije kojom se postiže normalnost distribucije, M-vrednost je medijana vrednosti za datu gestacionu starost i S-vrednost predstavlja varijabilnost podataka. Pre izračunavanja LMS vrednosti i konstruisanja krive vršena je identifikacija i isključivanje ekstremnih vrednosti (*outliers*).

Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha = 0.05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p < 0.05$. Statistička obrada podataka vršena je u programskim paketima Microsoft Office Excel 2007, SPSS 16.0, LMS ChartMaker Light verzija 2.54.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati istraživanja

U Tabeli 1 prikazane su antropometrijske karakteristike ispitanika. Telesna visina i percentil telesne visine su bili statistički značajno veći kod dece u kontrolnoj grupi u odnosu na decu rođenu kao MGD ($p < 0,001$, odnosno $p < 0,001$). Standardna devijacija telesne visine i telesna masa su bile statistički značajno manje kod ispitanika rođenih kao MGD u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$, odnosno $p = 0,005$). Nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima u indeksu telesne mase, percentilu indeksa telesne mase kao i procentu masee za visinu.

Tabela 1. Antropometrijske karakteristike ispitanika

	MGD N=97	Kontrolna grupa N=31	t/z	p
TV (cm)	142,57±12,26	153,94±19,77	3,018	<0,001
TV P	16,84±22,17	55,74±30,02	5,932	<0,001
TV SD	-1,61±1,30	0,32±1,01	6,393	<0,001
TM (kg)	40,19±14,04	48,11±10,34	2,856	0,005
ITM (kg/m ²)	19,75±5,28	18,84±2,46	0,926	0,356
ITM SD	00,00±1,52	00,13±1,34	0,423	0,673
ITM P	44,29±32,13	48,43±11,22	0,702	0,484
Masa za visinu %	111,19±24,42	105,16±14,08	1,307	0,194

Tabela 2. Telesna masa i dužina na rođenju

	MGD N=97	Kontrolna grupa N=31	t/z	p
PM	2558,20±337,71	3416,15±472,03	11,140	<0,001
PD	48,41±3,02	50,82±2,42	4,018	<0,001

Masa i dužina na rođenju su bile statistički značajno manje kod dece rođene kao MGD u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$, odnosno $p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 3. Pokazatelji metabolizma ugljenih hidrata

	MGD N=97	Kontrolna grupa N=31	t/z	p
Glikemija(mmol/L)	4,98±0,64	4,56±0,52	7,128	<0,02
Insulin (U/L)	18,83±6,34	18,48±5,64	0,291	0,772
GhbA1c (%)	5,04±0,32	5,06±0,38	0,180	0,858
HOMA	4,18±1,48	4,01±1,05	0,590	0,556
QUICKI	0,32±0,14	0,32±0,14	0,091	0,928

Pacijenti rođeni kao MGD u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi imaju statistički značajno veće vrednosti glikemije na gladno ($p<0,02$). Prosečne vrednosti ostalih ispitivanih parametara ne razlikuju se statistički značajno između ispitivanih grupa (Tabela 3).

Tabela 4. Lipidni status

	MGD N=97	Kontrolna grupa N=31	t/z	p
Holesterol(mmol/l)	4,55±0,68	4,35±0,71	1,417	0,164
LDL(mmol/l)	2,06±1,61	1,86±0,62	1,138	0,257
HDL(mmol/l)	1,46±0,18	1,49±0,50	0,327	0,745
Trigliceridi(mmol/l)	0,91±0,32	0,85±0,92	1,467	0,115
Obim struka P	49,97±32,16	48,87±31,36	0,173	0,863

Upoređujući parametre lipidnog statusa u odnosu na masu i/ili dužinu na rođenju pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 4).

Tabela 5. Krvni pritisak i debljina intime medije arterije karotis komunis

	MGD N=97	Kontrolna grupa N=31	t/z	p
SKP (mmHg)	105,77±10,22	106,77±4,92	0,529	0,597
DKP(mmHg)	68,84±8,52	65,39±7,12	3,673	0,04
cIMT(mm)	0,41±0,05	0,40±0,05	1,182	0,243

U Tabeli 5 su prikazane vrednosti mogućih prediktora poremećaja kardiovaskularnog sistema. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednostima dijastolnog krvnog pritiska u grupi rođenih kao MGD ($p=0,04$). Ispitanici rođeni kao MGD imaju statistički značajno veće vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 6. Funkcija tiroideje

	MGD N=97	Kontrolna grupa N=31	t/z	p
TSH(mU/ L)	2,75±1,78	2,77±1,75	0,074	0,941
fT4(pmol/ L)	15,20±4,82	14,87±1,88	0,569	0,571

TSH- tireotropin

fT4 – slobodni tiroksin

Analizirajući nivoe tireotropina i slobodnog tiroksina pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ovih parametara među ispitivanim grupama (Tabela 6).

4.1.1. Uticaj nadoknađujućeg rasta i terapije humanim hormonom rasta na ispitivane varijable kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

Pacijenti su na osnovu nadoknađujućeg rasta i terapije humanim hormonom rasta (hHR) podeljeni u tri grupe:

I grupa: deca koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom – 27 pacijenata (22,13%),

II grupa: deca koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR – 30 pacijenata (24,59%),

III grupa: deca koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR – 34 pacijenata (27,87%) i

Kontrolna grupa – 31 ispitanik (25,41%)

Tabela 7. Struktura ispitivanih grupa prema polu

Pol	I n=27	II n=30	III n=34	Kontrolna grupa n=31	Ukupno
Muški	9 (33,3%)	18 (60,0%)	17 (50,0%)	14 (45,2%)	88 (47,6%)
Ženski	18 (66,7%)	12 (40,0%)	17 (50,0%)	17 (54,8%)	97 (52,4%)
Ukupno	27 (100%)	30 (100%)	34 (100%)	31 (100%)	185 (100%)

U grupi dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolnoj grupi većina ispitanika je ženskog pola (66,7%, odnosno 54,8%), a u grupama dece deca koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta većina pacijenata je muškog pola. Pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika prema polu u ispitivanim grupama ($\chi^2=5,041$, $p=0,169$).

Tabela 8. Upoređivanje naslednih karakteristika između ispitivanih grupa

	I n=55	II I III n=73	Kontrolna grupa n=31	χ^2^*	p
Genetski potencijal rasta (P)	48,52±22,43	39,26±26,68	51,03±21,53	3,552	0,031
Porodična anamneza na KVB	31 (56,4%)	30 (41,1%)	13 (41,9%)	3,269	0,195
Mala masa majke na rođenju	4 (7,3)	11 (15,1%)	2 (6,4%)	2,727	0,256
Mala masa oca na rođenju	1 (1,8%)	4 (5,5)	1 (3,2%)	1,192,	0,551

Genetski potencijal rasta (P) se statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa ($F=3,552$, $p=0,031$) i statistički je značajno veći kod dece sa nadoknađujućim rastom u odnosu na decu bez nadoknađujućeg rasta ($p=0,019$). Zastupljenost pozitivne porodične anamneze za kardiovaskularne bolesti i male mase na rođenju oba roditelja ne razlikuje se statistički značajno u ispitivanim grupama (Tabela 8).

Tabela 9. Upoređivanje antropometrijskih karakteristika između ispitivanih grupa

	I n=27	II n=30	III n=34	Kontrolna grupa n=31	χ^2^*	p
TV (cm)	144,85±12,74	130,97±13,74	139,59±13,10	153,94±19,77	34,122	<0,001
TV (P)	34,78±26,94	3,90±5,16	2,90±3,19	55,74±30,02	40,756	<0,001
TV SD	-0,73±1,40	-2,72±1,03	-2,03±1,09	0,32±1,01	67,029	<0,001
TM(kg)	43,85±15,61	30,03±13,02	36,50±14,84	42,03±10,34	17,919	<0,001
ITM(kg/m ²)	20,16±4,76	18,41±3,71	18,39±4,87	16,84±2,46	7,558	0,056
ITM (P)	53,91±33,90	59,67±50,89	35,62±30,99	34,19±28,79	5,554	0,135

* Kruskal-Wallis-ov test

Pokazano je da postoji statistički značajna razlika u telesnoj visini između ispitivanih grupa ($p < 0,001$). *Post hoc* analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između sledećih grupa: dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR ($z = 3,511$, $p < 0,001$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR ($z = 2,248$, $p = 0,025$), dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolne grupe ($z = 3,023$, $p = 0,003$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR i kontrolne grupe ($z = 4,787$, $p < 0,001$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR i kontrolne grupe ($z = 4,022$, $p = 0,002$).

Kruskal-Wallis-ovim testom je pokazano da postoji statistički značajna razlika u vrednostima percentila telesne visine između ispitivanih grupa. Mann-Whitey-ev U test je pokazao da postoji statistički značajna razlika između sledećih grupa: grupe dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR ($z = 4,667$, $p < 0,001$), dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolne grupe ($z = 2,433$, $p = 0,015$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR i kontrolne grupe ($z = 5,933$, $p < 0,001$).

Između ispitivanih grupa postoji statistički značajna razlika u vrednostima skora standardnih devijacija za telesnu visinu ($p < 0,001$). Daljom analizom je utvrđeno između kojih grupa postoji statistički značajna razlika: između grupa dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR ($z = 4,774$, $p < 0,001$), dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR ($z = 3,769$, $p < 0,001$), dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolne grupe ($z = 2,798$, $p = 0,005$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR ($z = 3,037$, $p = 0,002$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR i kontrolne grupe ($z = 6,406$, $p < 0,001$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR i kontrolne grupe ($z = 6,365$, $p < 0,001$).

Kruskal-Wallis-ovim testom je pokazano da postoji statistički značajna razlika u vrednostima telesne mase između ispitivanih grupa. Mann-Whitey-ev U test je pokazao da postoji statistički značajna razlika između sledećih grupa: dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR ($z = 3,389$, $p = 0,001$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije HR u odnosu na kontrolnu grupu ($z = 3,611$, $p < 0,001$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR i kontrolne grupe ($z = 2,242$, $p = 0,025$).

Analiza varijanse je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima indeksa telesne mase i percentila indeksa telesne mase među ispitivanim grupama ($p = 0,056$, odnosno $p = 0,135$). *Post hoc* analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika u vredno-

stima ITM između sledećih grupa: dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolne grupe ($z=3,273$, $p=0,001$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR i kontrolne grupe ($z=3,886$, $p=0,003$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR i kontrolne grupe ($z=3,320$, $p=0,001$) (Tabela 9).

Tabela 10. Upoređivanje metabolizma ugljenih hidrata između ispitivanih grupa

	I n=27	II n=30	III n=34	Kontrolna grupa n=31	F/ χ^2	p
Glikemija(mmol/l)	4,76±0,66	4,77±0,72	4,97±0,47	4,56±0,52	12,808	<0,02
Insulin (U/l)	18,65±4,78	19,50±4,83	18,18±7,47	18,48±5,64	0,289	0,833
GhbA1c (%)	5,07±0,28	5,05±0,33	5,37±0,55	5,06±0,38	4,404	0,006
HOMA	4,03±1,05	4,01±1,05	4,25±1,36	3,96±1,10	0,261	0,853
QUICKI	0,32±0,01	0,32±0,01	0,32±0,01	0,32±0,01	0,256	0,857

Analiza varijanse je pokazala da postoji statistički značajna razlika u vrednostima glikemije među ispitivanim grupama ($p<0,02$). *Post hoc* analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između grupe dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji HR u odnosu kontrolnu grupu ($p<0,02$).

Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednostima GHbA1c između ispitivanih grupa ($p=0,006$). *Post hoc* analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između sledećih grupa: dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR ($p=0,035$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR ($p=0,012$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR i kontrolne grupe ($p=0,016$) (Tabela 10).

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima bazalne insulinemije i HOMA i QUICKI skorova između ispitivanih grupa.

Tabela 11. Upoređivanje lipidnog statusa između ispitivanih grupa

	I n=27	II n=30	III n=34	Kontrolna grupa n=31	F/ χ^2	p
Holesterol(mmol/l)	4,45±0,60	4,73±0,74	4,60±0,72	4,35±0,71	6,434	0,092
LDL(mmol/l)	2,06±1,61	1,77±0,56	1,78±0,60	1,93±0,66	1,277	0,735
HDL(mmol/l)	1,49±0,50	1,32±0,48	1,50±0,50	1,49±0,50	0,327	0,745
Trigliceridi(mmol/l)	0,91±0,29	0,93±0,64	0,91±0,33	0,85±0,92	17,110	0,087
Obim struka (P)	65,20±38,97	54,37±32,68	46,87±30,84	41,64±31,36	2,779	0,044

Upoređivanjem prosečnih vrednosti parametara lipidnog statusa pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama (Tabela 11).

Takođe, pokazana je statistički značajna razlika u percentilu obima struka ($p=0,044$) između dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolne grupe.

Tabela 12. Upoređivanje krvnog pritiska i debljine intime medije arterije karotis komunis između ispitivanih grupa

	I n=27	II n=30	III n=34	Kontrolna grupa n=31	F/ χ^2	p
SKP(mmHg)	105,64±10,00	108,33±9,13	106,38±10,47	106,77±4,92	0,547	0,651
DKP(mmHg)	69,42±8,56	69,00±8,03	68,35±8,65	65,39±7,12	1,519	0,213
cIMT(mm)	0,42±0,06	0,37±0,08	0,41±0,05	0,40±0,05	4,526	0,004
CRP(mg/dL)	3,59±2,64	2,86±2,10	2,76±0,27	2,71±1,43	2,223	0,329

Najveće vrednosti dijastolnog krvnog pritiska su imala deca koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom, a najmanje vrednosti ovog parametra kontrolna grupa. *Post hoc* analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima dijastolnog krvnog pritiska među grupama.

Najveće vrednosti cIMT su imala deca koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom, a najmanje vrednosti deca koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR. *Post hoc* analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra između sledećih grupa: dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR ($p=0,002$), dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR i dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR ($p=0,027$) (Tabela 12).

Tabela 13. Upoređivanje funkcije tiroideje između ispitivanih grupa

	I n=27	II n=30	III n=34	Kontrola n=31	χ^2	P*
TSH(mU/ L)	3,09±1,95	2,74±1,36	2,48±1,62	2,77±1,75	3,772	0,152
fT4(pmol/ L)	16,56±7,74	14,72±1,69	14,45±2,22	14,87±1,88	3,664	0,160

* - Kruskal-Wallis-ov test

Analiza varijanse je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u funkciji tiroideje u odnosu na različite ispitivane grupe (Tabela 13).

4.1.2. Prospektivno praćenje grupe pre i nakon dve godine terapije hormonom rasta

U okviru ispitivane populacije 35 pacijenata je prospektivno praćeno u periodu od dve godine od početka primanja hormona rasta. Ovu grupu činilo je 22 dečaka (62,86%) i 13 devojčica (37,04%). Prosečni uzrast ovih pacijenata bio je $11,88 \pm 2,76$ godina.

Tabela 14. Antropometrijske karakteristike tokom terapije humanim hormonom rasta

Parametar	Terapija hormonom rasta			
	Pre	Posle 2 g	t/z	p
TV(cm)	130,94 $\pm$ 14,61	145,95 $\pm$ 11,04	8,239	<0,001
TV SD	-1,90 $\pm$ 0,99	-0,37 $\pm$ 1,35	5,350	<0,001
TM (kg)	29,00 $\pm$ 12,92	42,71 $\pm$ 11,53	5,091	<0,001*
ITM	18,40 $\pm$ 3,79	21,00 $\pm$ 6,10	3,120	0,002*
ITM SD	-0,37 $\pm$ 1,35	-0,13 $\pm$ 1,52	1,012	0,311*
Masa za visinu	110,92 $\pm$ 18,80	112,16 $\pm$ 22,43	0,930	0,352

Tokom dvogodišnje terapije humanim hormonom rasta pacijenti su statistički značajno porasli ($p < 0,001$), percentil telesne visine statistički značajno porastao ($p < 0,001$), kao i telesna masa ($p < 0,001$) i ITM ($p = 0,002$) (Tabela 14).

Tabela 15. Metabolizam ugljenih hidrata tokom terapije humanim hormonom rasta

	Terapija hormonom rasta			
	Pre	Posle 2 g	t/z	p
Glikemija(mmol/l)	4,85 $\pm$ 0,61	5,09 $\pm$ 0,68	1,676	0,103
Insulin (U/l)	20,32 $\pm$ 7,32	21,50 $\pm$ 11,16	0,022	0,983*
GHbA1c (%)	4,99 $\pm$ 0,31	5,37 $\pm$ 0,55	4,404	0,006
HOMA	4,39 $\pm$ 1,66	4,60 $\pm$ 1,70	2,023	0,043*
QUICKI	0,32 $\pm$ 0,014	0,32 $\pm$ 0,014	2,364	0,024

Tokom dvogodišnje terapije humanim hormonom rasta došlo je do statistički značajnog povećanja GHbA1c ($p = 0,006$) i povećanja HOMA indeksa ($p = 0,043$) i sniženja QUICKI indeksa (0.024). Vrednosti ostalih parametara metabolizma ugljenih hidrata se nisu menjale pod uticajem terapije (Tabela 15).

Tabela 16. Lipidni status tokom terapije humanim hormonom rasta

	Terapija hormonom rasta			
	Pre	Posle 2 g	t/z	p
Holesterol(mmol/l)	4,72±0,73	4,56±0,76	0,867	0,393
LDL(mmol/l)	1,57±0,56	1,74±0,56	1,358	0,183
HDL(mmol/l)	1,31±0,47	1,46±0,50	1,094	0,282
Trigliceridi(mmol/l)	0,94±0,70	0,88±0,34	0,494	0,625
Obim struka (P)	50,09±31,67	48,07±31,36	1,342	0,634
ALT(IJ/L)	21,86±10,27	20,82±12,66	0,350	0,729
AST(IJ/L)	31,30±10,73	25,39±8,75	1,491	0,136*

Nije bilo statistički značajnih promena parametara lipidnog statusa tokom terapije humanim hormonom rasta (Tabela 16).

Tabela 17. Krvni pritisak, cIMT I CRP tokom terapije humanim hormonom rasta

	Terapija hormonom rasta			
	Pre	Posle 2 g	t/z	p
SKP (mmHg)	108,79±9,92	108,45±10,73	0,210	0,835
DKP(mmHg)	68,03±9,56	69,08±9,54	0,823	0,416
cIMT (mm)	0,38±0,05	0,40±0,05	2,522	0,017
CRP(mg/dL)	2,86±1,82	3,25±1,94	0,842	0,407

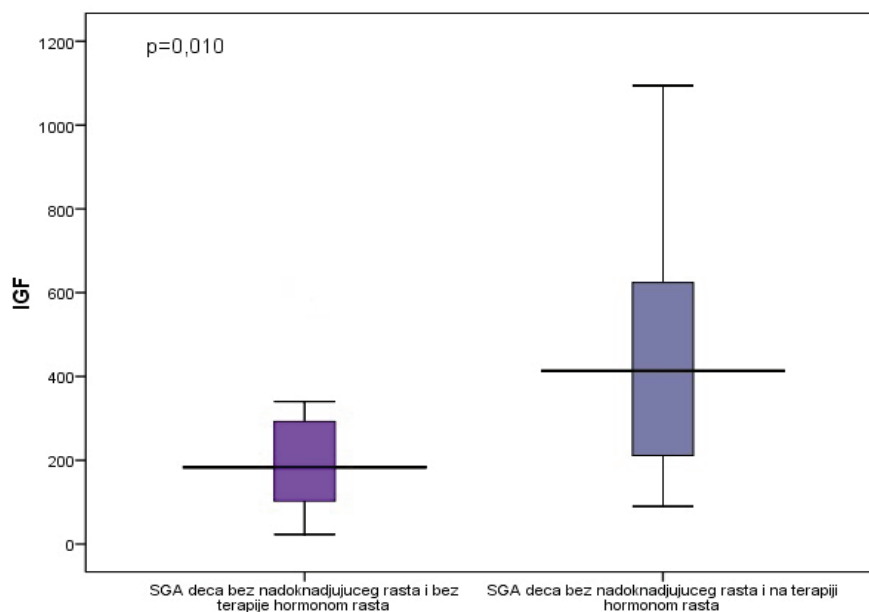
Nakon dvogodišnje primene terapije hHR došlo je do statistički značajnog povećanja cIMT ($p=0,017$). Na ostale prediktore poremećaja kardiovaskularnog sistema nije uticala primena terapije (Tabela 17).

Tabela 18. Funkcija tiroideje tokom primanja humanim hormonom rasta

	Terapija hormonom rasta			
	Pre	Posle 2 g	t/z	p
TSH (mU / L)	2,54±1,34	2,49±1,76	0,160	0,874
fT4 (pmol / L)	14,62±2,87	14,32±1,74	0,459	0,649

Analizirajući parametre poremećaja funkcije tiroideje pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ovih parametara u odnosu na primenu terapije hormona rasta kod niske dece rođene kao MGD u terminu (Tabela 18).

IGF-I kod dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i na terapiji hHR je statistički značajno veći u odnosu na grupu dece koja su rođena kao MGD bez nadoknađujućeg rasta i bez terapije hHR ($445,03\pm288,30$ vs $214,08\pm152,59$, $z=2,583$, $p=0,010$) (Grafikon 2).

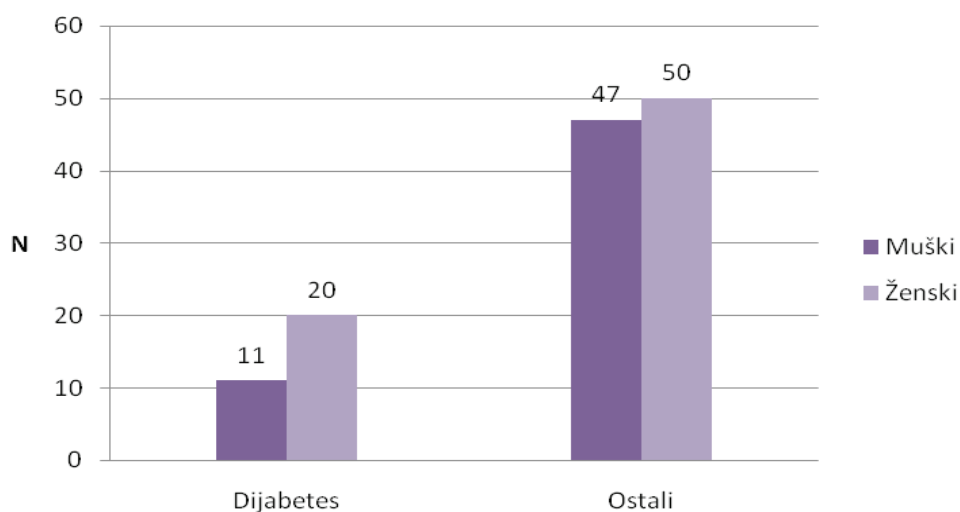


Grafikon 2. Vrednosti IGF-I pre i nakon 2 godine terapije humanim hormonom rasta

4.1.3. Uticaj dijabetesa tip 1 na ispitivane varijable kod dece koja su rođena kao mala za gestaciono doba

Posebno je analizirana grupa ispitanika koji su rođeni kao MGD koja ima dijabetes melitus tip 1. U uzorku dece rođene kao MGD, 31 pacijent (24,22%) je imao dijabetes melitus tip 1. Na osnovu prisustva dijabetesa pacijenti kao MGD su podeljeni u dve grupe.

U obe ispitivane grupe bio je veći broj ispitanika. U grupi sa dijabetesom bilo je 20 devojčica (64,52%), a u grupi dece bez dijabetesa bilo je 50 devojčica (51,55%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u polu u odnosu na prisustvo dijabetesa ($\chi^2=1,114$, $p=0,291$) (Grafikon 2). Pacijenti sa dijabetesom su bili stariji u odnosu na ostale pacijente, ali nije bilo statistički značajne razlike ($14,17 \pm 3,57$ vs $13,35 \pm 2,51$, $p=0,161$).



Grafikon 3. Zastupljenost prema polu u odnosu na pojavu dijabetesa

Tabela 19. Antropometrijske karakteristike ispitanika

	Dijabetes N=31	Ostali N=97	t/z	p
TV (cm)	156,56±15,65	142,79±12,39	4,127	<0,001*
TV (P)	48,16±28,05	17,45±22,58	4,927	<0,001#
TM (kg)	46,83±13,58	40,45±14,21	2,204	0,031#
ITM (kg/m ²)	19,88±3,21	19,81±5,28	0,080	0,936#
ITM SD	0,05±1,05	0,01±1,51	0,127	0,899
Masa za visinu	102,73±13,88	111,19±24,42	0,855	0,393#
Obim struka	65,46±6,92	65,27±9,19	0,122	0,903*

* t-test, # - Mann-Whitney-ev U test

Pacijenti sa dijabetesom imaju statistički značajno veće vrednosti telesne visine ($p<0,001$) i percentile telesne visine ($p<0,001$) u odnosu na ostale pacijente. Telesna masa je statistički značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na ostale pacijente ($p=0,031$). Pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima indeksa telesne mase, mase za visinu i obimu struka u odnosu na postojanje dijabetesa kod dece koja su rođena kao MGD (Tabela 19).

Tabela 20. Parametri metabolizma ugljenih hidrata

	Dijabetes N=31	Ostali N=97	t	p
Glikemija (mmol/l)	11,50±6,09	4,97±0,64	10,347	<0,001
GhbA1c (%)	7,76±1,06	5,04±0,32	22,116	<0,001

Pacijenti rođeni kao MGD koji imaju dijabetes imaju statistički značajno veće vrednosti glikemije ($p<0,001$) i GHbA1c ($p<0,001$) (Tabela 20).

Tabela 21. Lipidni status

	Dijabetes N=31	Ostali N=97	t/z	p
Holesterol (mmol/l)	4,52±0,68	4,57±0,69	0,363	0,718
LDL (mmol/l)	2,06±0,68	1,79±0,59	1,987	0,053
HDL (mmol/l)	1,48±0,51	1,49±0,50	0,105	0,917
Trigliceridi (mmol/l)	0,97±0,18	0,89±0,35	1,691	0,094
Obim struka (P)	48,36±32,72	50,43±32,16	0,297	0,768
ALT (IJ/L)	17,41±9,41	20,56±11,94	1,308	0,198
AST (IJ/L)	23,41±8,46	27,02±9,24	1,886	0,06

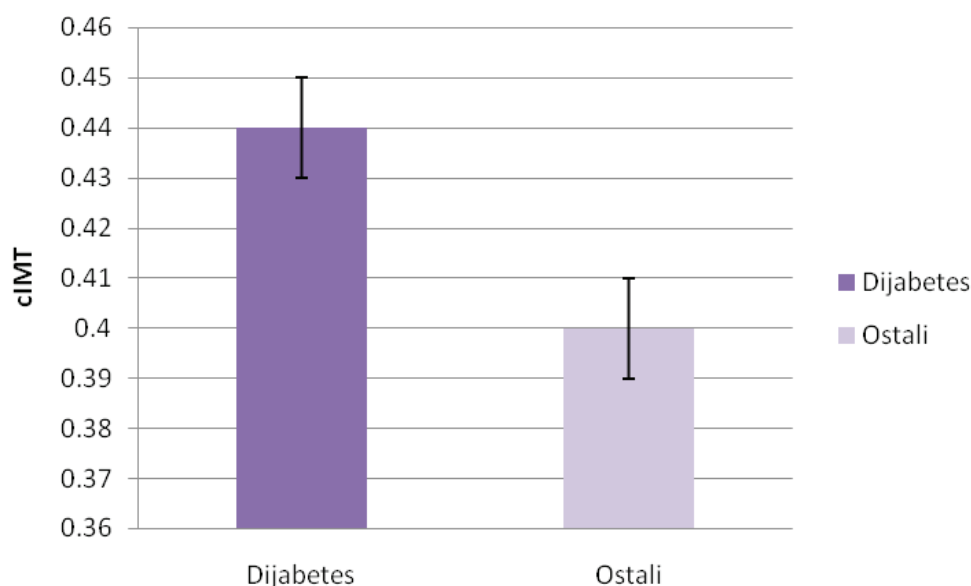
Upoređujući parametre lipidnog statusa u odnosu na postojanje dijabetesa kod pacijanata rođenih kao MGD pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanih parametara (Tabela 21).

Tabela 22. Krvni pritisak i debljina intime medije arterije karotis komunis

	Dijabetes N=31	Ostali N=97	t/z	p
SKP (mmHg)	105,16±11,22	105,97±9,94	0,359	0,722
DKP(mmHg)	70,42±9,02	68,33±8,34	1,143	0,259
cIMT(mm)	0,44±0,05	0,40±0,05	3,173	0,003
CRP(mg/dL)	3,75±2,64	2,86±2,29	1,504	0,133

U Tabeli 22 su prikazane vrednosti mogućih prediktora poremećaja kardiovaskularnog sistema u odnosu na pojavu dijabetesa kod dece koja su rođena kao MGD.

Pacijenti sa dijabetesom imaju statistički značajno veće vrednosti cIMT u odnosu na ostale pacijente koji su rođeni kao MGD ($p=0,003$) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Vrednosti debljine intime medije arterije karotis komunis u odnosu na prisustvo dijabetesa kod dece koja su rođena kao MGD

Tabela 23. Funkcija tiroideje

	Dijabetes N=31	Ostali N=97	t/z	p
TSH (mU / L)	3,28±1,99	2,65±1,73	1,757	0,079
fT4 (pmol / L)	16,75±3,49	15,07±4,91	1,684	0,092

Analizirajući parametre poremećaja funkcije tiroideje pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ovih parametara u odnosu na prisustvo dijabetesa kod pacijenata rođenih kao MGD (Tabela 23).

4.1.4. Procena faktora rizika za nizak rast, hiperinsulinemiju, dislipidemiju, hipertenziju i ubrzanu aterosklerozu

Tabela 24. Faktori rizika u grupi rođenih kao mali za gestaciono doba za nizak rast – univarijantna regresiona analiza

Parametar	OR	95%CI	p
Ženski pol	2,198	1,217-3,968	0,009
Hipertenzija u trudnoći	1,559	0,275-8,836	0,616
Infekcije u trudnoći	2,314	0,234-22,873	0,473
Održavana trudnoća	1,434	0,658-3,125	0,364
PM (g)	1,000	0,999-1,001	0,469
PD(cm)	0,951	0,841-1,075	0,418
PI(kg/m ³)	1,677	0,723-3,887	0,228
Genetski potencijal (P)	0,985	0,971-1,000	0,043
Socijalni status			
Referentna grupa			
Srednji	1,025	0,463-2,271	0,951
Visok	0,783	0,309-1,979	0,605

U univarijantnom logističkom modelu kao nezavisni faktori rizika niskog rasta kod ispitanika rođenih kao MGD su se izdvojili ženski pol (OR=2,198, p=0,009) i genetski potencijal (P) (OR=0,985, p=0,043) (Tabela 24).

Tabela 25. Faktori rizika u grupi rođenih malih za gestaciono doba za nizak rast - multivarijantna regresiona analiza

Parametar	OR	95%CI	p
Ženski pol	2,591	1,223-5,488	0,013
Genetski potencijal (P)	0,984	0,969-0,999	0,031

U multivarijantnom modelu kao statistički značajni faktori rizika ostali su ženski pol (OR=2,591, p=0,013) i manji percentil genetskog potencijala rasta (P) (OR=0,984, p=0,031).

Tabela 26. Faktori rizika za hiperinsulinemiju u ispitivanoj populaciji

Parametar	Insulin							
	Model A		Model B		Model C		Model D	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	0,111	0,311						
PM (g)	-0,065	0,709						
PD(cm)	-0,124	0,563						
PI(kg/m³)	-0,044	0,785						
ITM	0,268	0,018						
Pušenje majke			0,103	0,333				
Genetski potencijal (P)			0,058	0,594				
Socijalni status			-0,023	0,828				
Dojenje			0,091	0,389				
Komplikacije trudnoće			0,160	0,145				
Obim struka (P)					0,334	0,002		
Porodična anamneza					0,114	0,238		
SKP(mmHg)					0,108	0,406		
DKP(mmHg)					-0,039	0,768		
cIMT(mm)					0,112	0,281		
Holesterol(mmol/l)							0,102	0,431
LDL(mmol/l)							0,095	0,445
HDL(mmol/l)							-0,130	0,231
Korigovani R²	0,088	0,026	-0,001	0,437	0,134	0,003	0,003	0,351

U višestrukoj regresionoj analizi, pri testiranju faktora rizika za hiperinsulinemiju statistički značajni su modeli A ($p=0,026$) i model C bio statistički značajan ($p=0,003$). U modelu A, kao statistički značajan izdvojio se ITM. U modelu C, kao jedini statistički značajan faktor rizika izdvojio se obim struka. Ostali modeli nisu bili statistički značajni (Tabela 26).

Tabela 27. Faktori rizika za povišene vrednosti HOMA u ispitivanoj populaciji

Parametar	HOMA							
	Model A		Model B		Model C		Model D	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	0,055	0,615						
PM (g)	-0,021	0,906						
PD(cm)	-0,221	0,311						
PI(kg/m³)	-0,134	0,408						
ITM	0,266	0,021						
Pušenje majke			0,135	0,214				
Genetski potencijal (P)			0,024	0,825				
Socijalni status			0,059	0,589				
Dojenje			0,156	0,142				
Komplikacije trudnoće			0,181	0,101				
Obim struka (P)					0,318	0,003		
Porodična anamneza					0,042	0,659		
SKP(mmHg)					0,175	0,185		
DKP(mmHg)					-0,143	0,287		
cIMT(mm)					0,192	0,075		
Holesterol(mmol/l)							0,078	0,559
LDL(mmol/l)							0,060	0,636
HDL(mmol/l)							-0,111	0,319
Korigovani R²	0,096	0,021	0,014	0,290	0,159	0,001	-0,014	0,629

U višestrukoj regresionoj analizi, pri testiranju faktora rizika za povišene vrednosti HOMA indeksa modeli A i C su bili statistički značajni ($p=0,021$, odnosno $p=0,001$). U modelu A, kao statistički značajan faktor izdvojio se ITM, a u modelu C obim struka. Ostali modeli nisu bili statistički značajni (Tabela 27).

Tabela 28. Faktori rizika za snižene vrednosti QUICKI indeksa u ispitivanoj populaciji

Parametar	QUICKI							
	Model A		Model B		Model C		Model D	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Muški pol	-0,212	0,052						
PM (g)	0,186	0,282						
PD(cm)	-0,054	0,802						
PI(kg/m³)	-0,110	0,493						
ITM	-0,275	0,016						
Pušenje majke			-0,106	0,340				
Genetski potencijal (P)			-0,053	0,639				
Socijalni status			0,047	0,671				
Dojenje			-0,025	0,822				
Komplikacije trudnoće			-0,143	0,205				
Obim struka (P)					-0,355	0,001		
Porodična anamneza					-0,177	0,075		
SKP(mmHg)					-0,041	0,760		
DKP(mmHg)					-0,018	0,897		
cIMT(mm)					-0,081	0,466		
Holesterol(mmol/l)							-0,224	0,091
LDL(mmol/l)							-0,020	0,875
HDL(mmol/l)							0,146	0,195
Korigovani R²	0,136	0,005	-0,010	0,542	0,148	0,002	0,019	0,197

U višestrukoj regresionoj analizi, pri testiranju faktora rizika za snižene vrednosti QUICKI statistički značajni su modeli A ($p=0,005$) i model C ($p=0,002$). U modelu A kao statistički značajan faktor rizika izdvojio se ITM, a u modelu C obim struka. Ostali modeli nisu bili statistički značajni (Tabela 28).

Tabela 29. Faktori rizika za povećanje ukupnog holesterola u ispitivanoj populaciji

Parametar	Holesterol (mmol/L)					
	Model A		Model B		Model C	
	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	0,080	0,360				
PM (g)	-0,262	0,004	-0,341	<0,001	-0,255	0,004
PD(cm)	0,157	0,373				
PI(kg/m³)	-0,025	0,854				
Pušenje majke	0,120	0,192				
Genetski potencijal (P)	-0,164	0,065				
Socijalni status	-0,170	0,249				
Dojenje	-0,017	0,854				
Komplikacije trudnoće	-0,022	0,810				
Obim struka (P)			-0,016	0,862		
Porodična anamneza			-0,055	0,527		
SKP(mmHg)			-0,112	0,368		
DKP(mmHg)			0,041	0,744		
cIMT(mm)			0,056	0,544		
Insulin(U/I)					0,195	0,334
HOMA					-0,268	0,185
QUICKI					-0,200	0,185
Korigovani R²	0,088	0,021	0,121	0,017	0,083	0,007

U modelu A koji je obuhvatio faktore rizika za perinatalni period, kao nezavisni prediktor za nastanak hiperholesterolemije se izdvojila mala masa na rođenju. Iz modela A u model B je uključena masa na rođenju i dodate su promenljive: obim struka, pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti, SKP, DKP i cIMT. U modelu B kao jedini faktor rizika za nastanak hiperholesterolemije se izdvojila mala masa na rođenju. Ovaj model ima veću determinišuću vrednost u odnosu na model A (korigovani $R^2=0,121$). U model C je uključena masa na rođenju, insulin, HOMA indeks i QUICKI. U multivarijantnom modelu C se kao jedini faktor rizika izdvojila mala masa na rođenju (Tabela 29).

Tabela 30. Faktori rizika za povišene vrednosti LDL u ispitivanoj populaciji

Parametar	LDL (mmol/L)					
	Model A		Model B		Model C	
	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	0,030	0,749				
PM(g)	0,074	0,458			-0,255	0,004
PD(cm)	-0,052	0,783				
PI(kg/m³)	-0,063	0,511				
Pušenje majke	-0,157	0,279				
Genetski potencijal (P)	-0,103	0,293				
Socijalni status	-0,020	0,898				
Dojenje	-0,069	0,473				
Komplikacije trudnoće	-0,046	0,634				
Obim struka (P)			0,015	0,874		
Porodična anamneza			0,075	0,420		
SKP(mmHg)			-0,018	0,890		
DKP(mmHg)			0,063	0,634		
cIMT(mm)			-0,020	0,833		
Insulin(U/I)					0,119	0,456
HOMA					-0,117	0,466
QUICKI					-0,111	0,466
Korigovani R²	-0,034	0,830	-0,033	0,633	-0,003	0,903

U multivarijantnoj regresionoj analizi, u modelu A i B nema ni jednog statistički značajnog faktora rizika za povišene vrednosti LDL (Tabela 30).

Tabela 31. Faktori rizika za povišene vrednosti triglicerida u ispitivanoj populaciji

Parametar	TGA (mmol/L)					
	Model A		Model B		Model C	
	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	0,148	0,148				
PM(g)	-0,216	0,023	-0,156	0,046		
PD (cm)	-0,066	0,741				
PI(kg/m³)	-0,016	0,915				
ITM	-0,055	0,602				
Pušenje majke	0,113	0,244				
Genetski potencijal (P)	-0,001	0,991				
Socijalni status	0,024	0,887				
Dojenje	0,163	0,085				
Komplikacije trudnoće	-0,008	0,932				
SKP(mmHg)			-0,270	0,005		
DKP(mmHg)			0,384	<0,001		
cIMT(mm)			-0,090	0,265		
Insulin(U/I)					0,071	0,658
HOMA					-0,016	0,919
QUICKI					-0,073	0,617
Korigovani R²	0,026	0,824	0,088	0,001	-0,006	0,539

Za povišene vrednosti triglicerida u modelu A kao faktori rizika su se izdvojila mala masa na rođenju. U modelu B kao faktori rizika izdvojili su se: povećanje dijastolnog pritiska, smanjenje sistolnog pritiska i mala masa na rođenju. U modelu C nije bilo statistički značajnih faktora rizika za povišene vrednosti triglicerida (Tabela 31).

Tabela 32. Faktori rizika za povišene vrednosti sistolnog pritiska u ispitivanoj populaciji

Parametar	SKP (mm Hg)					
	Model A		Model B		Model C	
	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	-0,016	0,870				
PM(g)	0,073	0,655				
PD(cm)	-0,117	0,555				
PI(kg/m³)	-0,099	0,496				
ITM	0,204	0,050				
Pušenje majke			0,084	0,368		
Genetski potencijal (P)			0,061	0,517		
Socijalni status			-0,043	0,646		
Dojenje			-0,027	0,768		
Komplikacije trudnoće			0,047	0,619		
Obim struka (P)					0,264	0,022
Porodična anamneza					0,032	0,766
Insulin(U/I)					-0,013	0,971
HOMA					0,156	0,628
QUICKI					0,050	0,816
Korigovani R²	0,004	0,368	-0,019	0,761	0,048	0,100

Faktori rizika za povišene vrednosti SKP su testirani u tri različita statistička modela. Pokazano je da nijedan od modela nije statistički značajan. Jedino u modelu C za povišene vrednosti STK se kao faktor rizika izdvojio obim struka (Tabela 32).

Tabela 33. Faktori rizika za povišene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u ispitivanoj populaciji

Parametar	DKP (mm Hg)					
	Model A		Model B		Model C	
	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	0,039	0,699				
PM(g)	-0,001	0,994				
PD(cm)	-0,105	0,598				
PI(kg/m³)	0,024	0,870				
ITM	0,138	0,182				
Pušenje majke			0,024	0,769		
Genetski potencijal (P)			0,092	0,322		
Socijalni status			-0,022	0,819		
Dojenje			-0,089	0,338		
Komplikacije trudnoće			0,003	0,972		
Obim struka (P)					0,229	0,048
Porodična anamneza					0,016	0,881
Insulin(U/I)					0,431	0,226
HOMA					-0,338	0,297
QUICKI					0,014	0,947
Korigovani R²	0,001	0,438	0,021	0,787	0,033	0,161

Faktori rizika za povišene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska su testirani u tri različita statistička modela. Pokazano je da A i B modela nisu statistički značajni. Jedino je u modelu C za povišene vrednosti DKP, kao faktor rizika se izdvojio obim struka (Tabela 33).

Tabela 34. Faktori rizika za povišene vrednosti debljine intime medije arterije karotis komunis u ispitivanoj populaciji

Parametar	cIMT					
	Model A		Model B		Model C	
	β	p	β	p	β	p
Ženski pol	0,058	0,591				
PM(g)	-0,263	0,133				
PD(cm)	0,202	0,349				
PI(kg/m³)	0,308	0,057				
ITM	0,268	0,019				
Pušenje majke			-0,015	0,869		
Genetski potencijal (P)			0,115	0,222		
Socijalni status			0,124	0,189		
Dojenje			-0,070	0,447		
Komplikacije trudnoće			0,008	0,935		
Obim struka (P)					0,316	0,005
Porodična anamneza					0,159	0,126
Insulin(U/I)					-0,369	0,277
HOMA					0,424	0,170
QUICKI					-0,061	0,170
Korigovani R²	0,085	0,030	-0,005	0,498	0,124	0,005

Faktori rizika za povišene vrednosti cIMT su testirani u tri različita statistička modela. Pokazano je da su model A i model C statistički značajni. U prvom modelu ITM je statistički značajan faktor rizika. U modelu C jedini statistički značajan faktor rizika je obim struka (Tabela 34).

4.2. Percentilne vrednosti za masu i dužinu novorođenčadi

U Tabelama 35 i 36 su prikazane percentilne vrednosti za telesnu masu na rođenju kod muške i ženske novorođenčadi u opštoj populaciji.

Tabela 35. Percentili za telesnu masu - muški pol (n=14956)

Gestaciona nedelja	Telesna masa (g)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
24	337	433	537	646	760	880	1004
25	435	554	681	815	955	1101	1253
26	531	671	819	975	1138	1307	1484
27	625	782	949	1123	1306	1496	1692
28	720	892	1075	1266	1466	1674	1889
29	815	1002	1199	1406	1621	1844	2076
30	915	1116	1327	1547	1777	2015	2262
31	1026	1240	1464	1698	1942	2194	2455
32	1148	1374	1611	1858	2115	2380	2654
33	1284	1522	1771	2030	2299	2577	2863
34	1451	1702	1964	2236	2517	2807	3106
35	1647	1911	2184	2468	2761	3063	3373
36	1874	2148	2432	2726	3028	3340	3659
37	2136	2420	2713	3015	3325	3644	3971
38	2376	2664	2960	3265	3577	3898	4226
39	2561	2847	3142	3445	3755	4073	4398
40	2707	2991	3284	3584	3891	4205	4525
41	2833	3115	3404	3701	4004	4314	4630
42	2938	3217	3503	3796	4096	4401	4713
43	3038	3314	3597	3886	4181	4481	4788

Tabela 36. Percentili za telesnu masu - ženski pol (n=13574)

Gestaciona nedelja	Telesna masa (g)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
24	291	384	484	590	701	818	940
25	365	476	596	723	856	996	1142
26	442	572	710	857	1011	1172	1341
27	523	670	827	993	1167	1349	1538
28	610	773	947	1131	1324	1526	1735
29	703	883	1074	1275	1486	1706	1934
30	805	1001	1208	1426	1654	1891	2137
31	919	1130	1352	1586	1830	2083	2346
32	1047	1272	1509	1757	2015	2284	2561
33	1195	1432	1681	1942	2213	2494	2784
34	1367	1616	1876	2148	2429	2720	3020
35	1575	1833	2102	2381	2670	2968	3276
36	1814	2079	2353	2637	2930	3231	3541
37	2065	2332	2608	2892	3185	3486	3795
38	2293	2560	2835	3119	3409	3708	4013
39	2476	2743	3018	3300	3589	3886	4188
40	2605	2873	3148	3430	3719	4015	4317
41	2707	2976	3252	3535	3824	4120	4422
42	2800	3069	3346	3630	3920	4216	4519
43	2891	3162	3439	3723	4014	4310	4613

U Tabeli 37 i 40 su prikazane L, M i S vrednosti za opštu, odnosno romsku populaciju. L vrednost je snaga transformacije kojom se postiže normalnost distribucije, M vrednost je medijana vrednosti za datu gestacionu starost i S vrednost predstavlja varijabilnost podataka.

Tabela 37. L,M i S vrednosti opštu populaciju

Gestaciona nedelja	Muški pol				Ženski pol			
	n	L	M	S	n	L	M	S
24	6	0.72	646	0.26	8	0.713	590	0.28
25	10	0.72	815	0.25	6	0.713	723	0.27
26	4	0.72	975	0.25	7	0.713	857	0.26
27	11	0.72	1123	0.24	14	0.713	993	0.26
28	25	0.72	1266	0.23	14	0.713	1131	0.25
29	23	0.72	1406	0.23	8	0.713	1275	0.24
30	32	0.72	1547	0.22	24	0.713	1426	0.23
31	24	0.72	1698	0.21	22	0.713	1586	0.23
32	49	0.72	1858	0.20	37	0.713	1757	0.22
33	55	0.72	2030	0.20	33	0.713	1942	0.21
34	85	0.72	2236	0.19	70	0.713	2148	0.19
35	150	0.72	2468	0.18	116	0.713	2381	0.18
36	323	0.72	2726	0.16	301	0.713	2637	0.16
37	679	0.72	3015	0.15	642	0.713	2892	0.15
38	1835	0.72	3265	0.14	1615	0.713	3119	0.14
39	3262	0.72	3445	0.13	2960	0.713	3300	0.13
40	6254	0.72	3584	0.13	5909	0.713	3430	0.12
41	1510	0.72	3701	0.12	1561	0.713	3535	0.12
42	253	0.72	3796	0.12	225	0.713	3630	0.12
43	0	0.72	3886	0.11	2	0.713	3723	0.12

U Tabelama 38 i 39 su prikazane percentilne vrednosti za telesnu masu na rođenju kod muške i ženske novorođenčadi u romskoj populaciji.

Tabela 38. Percentili za romsku populaciju – muški pol (n=1194)

Gestaciona nedelja	Telesna masa (g)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
26	431	459	492	532	583	650	745
27	630	672	721	780	854	948	1075
28	816	871	936	1014	1108	1225	1377
29	990	1059	1139	1233	1346	1484	1655
30	1157	1240	1336	1447	1577	1732	1920
31	1312	1410	1521	1647	1793	1962	2160
32	1465	1579	1706	1848	2009	2190	2397
33	1614	1745	1890	2049	2224	2418	2633
34	1762	1912	2075	2251	2443	2650	2875
35	1907	2078	2261	2456	2665	2887	3125
36	2048	2241	2445	2660	2887	3126	3377
37	2181	2394	2618	2853	3098	3354	3621
38	2304	2531	2770	3021	3285	3560	3848
39	2411	2639	2883	3146	3426	3726	4046
40	2512	2733	2977	3246	3544	3873	4238
41	2601	2815	3056	3330	3642	4001	4415
42	2685	2891	3129	3406	3732	4123	4596

Tabela 39. Percentili za romsku populaciju – ženski pol (n=1131)

Gestaciona nedelja	Telesna masa (g)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
26	588	729	838	930	1010	1082	1147
27	734	908	1041	1152	1249	1336	1414
28	875	1077	1232	1360	1472	1572	1662
29	1004	1224	1395	1537	1661	1771	1871
30	1116	1344	1523	1674	1807	1925	2034
31	1224	1447	1629	1786	1926	2052	2169
32	1343	1555	1738	1900	2047	2182	2308
33	1489	1687	1867	2034	2191	2339	2479
34	1659	1843	2021	2194	2362	2527	2688
35	1853	2027	2205	2386	2569	2756	2946
36	2030	2203	2386	2577	2779	2990	3211
37	2167	2350	2546	2754	2976	3212	3463
38	2264	2470	2688	2919	3163	3421	3692
39	2329	2565	2811	3065	3328	3599	3879
40	2379	2640	2905	3173	3446	3721	4000
41	2410	2691	2968	3244	3517	3788	4058
42	2425	2725	3015	3295	3567	3832	4090

Tabela 40. L, M I S vrednosti za romsku populaciju

Gestaciona nedelja	Muški pol				Ženski pol			
	n	L	M	S	n	L	M	S
26	2	-1,77	532	0,13	1	2.46	930	0.14
27	1	-1,54	780	0,13	4	2.53	1152	0.13
28	5	-1,33	1014	0,13	3	2.59	1360	0.13
29	3	-1,13	1233	0,13	5	2.61	1537	0.13
30	5	-0,93	1447	0,12	2	2.56	1674	0.13
31	4	-0,70	1647	0,12	1	2.42	1786	0.12
32	7	-0,46	1848	0,12	6	2.19	1900	0.12
33	3	-0,21	2049	0,12	11	1.82	2034	0.12
34	13	0,01	2251	0,12	19	1.33	2194	0.12
35	33	0,20	2456	0,12	22	0.78	2386	0.11
36	56	0,36	2660	0,12	44	0.36	2577	0.11
37	84	0,47	2853	0,13	96	0.20	2754	0.12
38	206	0,44	3021	0,13	190	0.33	2919	0.12
39	239	0,21	3146	0,13	229	0.60	3065	0.13
40	465	-0,15	3246	0,13	437	0.85	3173	0.13
41	59	-0,50	3330	0,13	49	1.09	3244	0.13
42	9	-0,87	3406	0,13	12	1.35	3295	0.13

U Tabeli 41 uporedno su prikazane male telesne mase (P3 i P5) dva istraživanja.

Tabela 41. Uporedni prikaz malih telesnih masa (P3 tj.P5) dva istraživanja

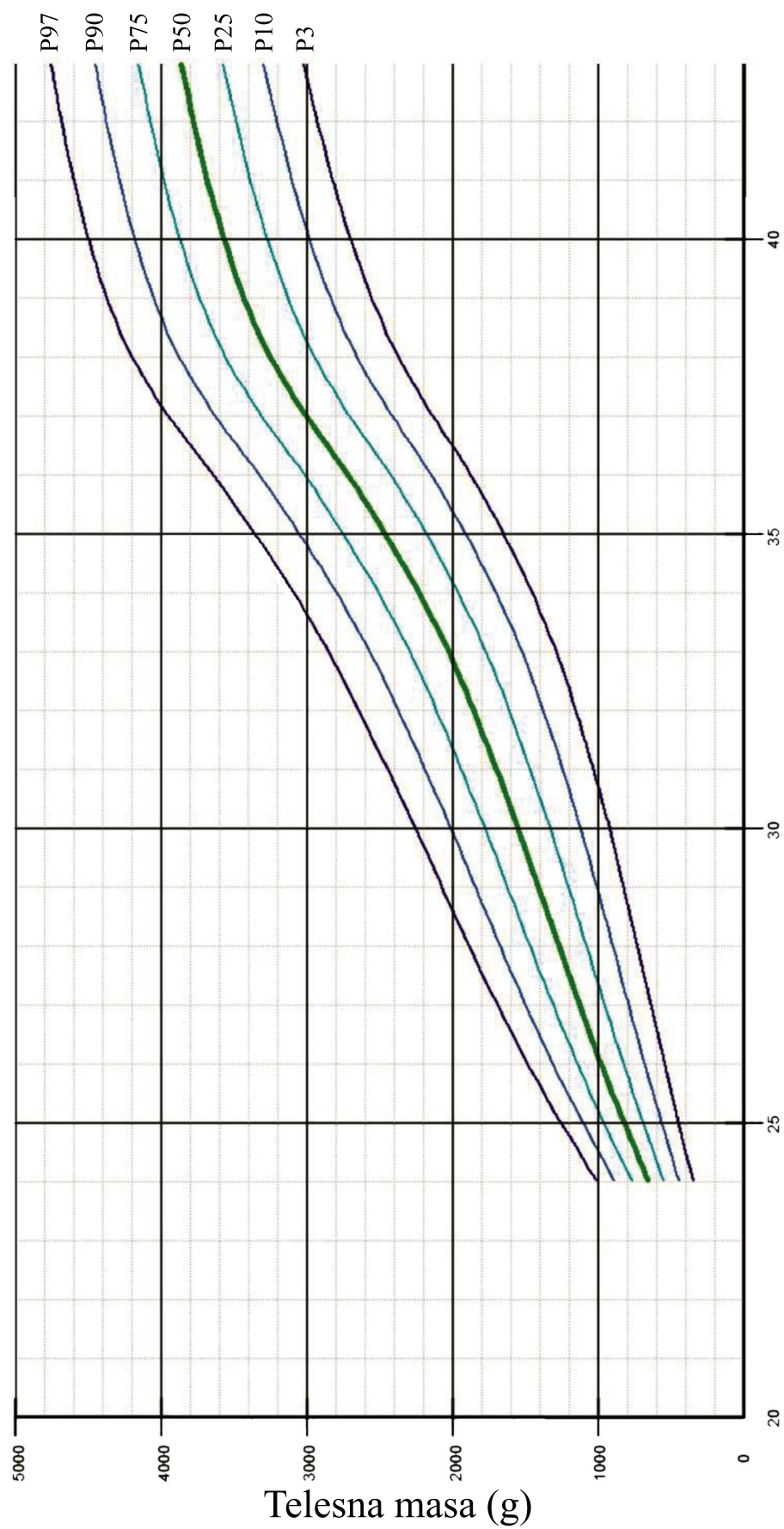
Telesne mase ispod 3. odnosno 5. percentila								
	Stanković, 2014				Durutović-Gligorović, 1996			
	Muški pol		Ženski pol		Muški pol		Ženski pol	
	n	P 3	n	P3	n	P 5	n	P5
26	4	531	7	442	20	700	20	602
27	11	625	14	523	20	802	20	752
28	25	720	14	610	37	750	40	752
29	23	815	8	703	50	927	50	900
30	32	915	24	805	50	1050	60	1050
31	24	1026	22	919	60	1150	75	1100
32	49	1148	37	1047	72	1277	90	1300
33	55	1284	33	1195	84	1550	60	1402
34	85	1451	70	1367	60	1452	84	1462
35	150	1647	116	1575	80	1902	60	1902
36	323	1874	301	1814	92	2050	98	2100
37	679	2136	642	2065	190	2300	180	2300
38	1835	2376	1615	2293	159	2700	140	2550
39	3262	2561	2960	2476	180	2850	160	2800
40	6254	2707	5909	2605	140	2950	140	2902
41	1510	2833	1561	2707	40	2565	40	2902
42	253	2938	225	2800	40	3355	40	3250

U Tabeli 42 uporedno su prikazane srednje telesne mase (P50) dva istraživanja.

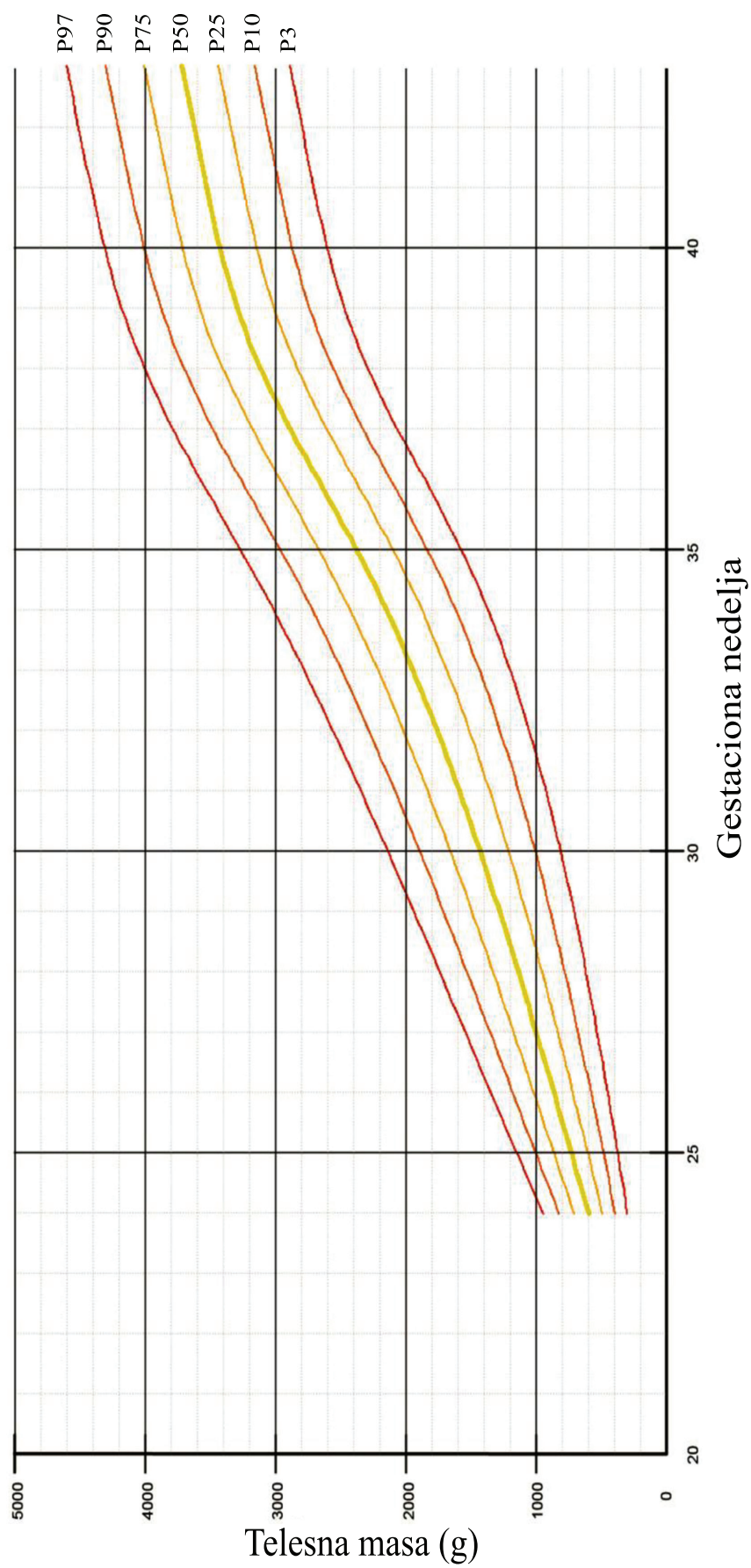
Tabela 42. Uporeni prikaz srednjih telesnih masa dva istraživanja

Srednja telesna masa (P50)								
	Stanković, 2014				Durutović-Gligorović, 1996			
	Muški pol		Ženski pol		Muški pol		Ženski pol	
	n	P 50	n	P50	n	P 50	n	P50
26	4	975	7	857	20	849	20	793
27	11	1123	14	993	20	997	20	912
28	25	1266	14	1131	37	1040	40	1024
29	23	1406	8	1275	50	1204	50	1163
30	32	1547	24	1426	50	1402	60	1358
31	24	1698	22	1586	60	1514	75	1501
32	49	1858	37	1757	72	1682	90	1698
33	55	2030	33	1942	84	1910	60	1908
34	85	2236	70	2148	60	2113	84	1997
35	150	2468	116	2381	80	2310	60	2230
36	323	2726	301	2637	92	2532	98	1433
37	679	3015	642	2892	190	2780	180	2718
38	1835	3265	1615	3119	159	3355	140	3167
39	3262	3445	2960	3300	180	3579	160	3371
40	6254	3584	5909	3430	140	3625	140	3474
41	1510	3701	1561	3535	40	3574	40	3467
42	253	3796	225	3630	40	4020	40	3800

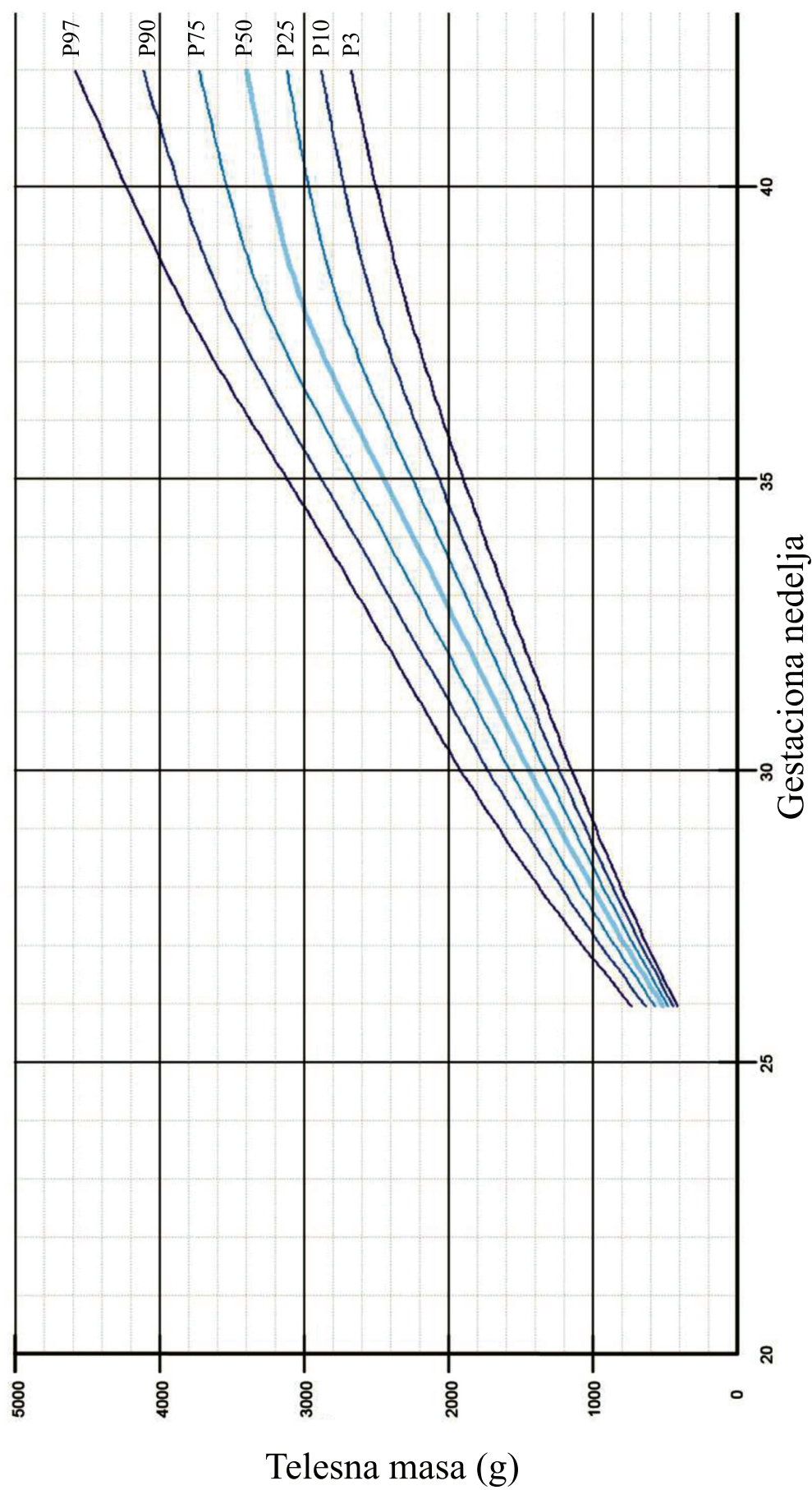
Na Grafikonima 1,2,3 i 4 prikazane su percentilne krive telesne mase u odnosu na gestacionu starost kod muške i ženske novorođenčadi u opštoj i u romskoj populaciji.



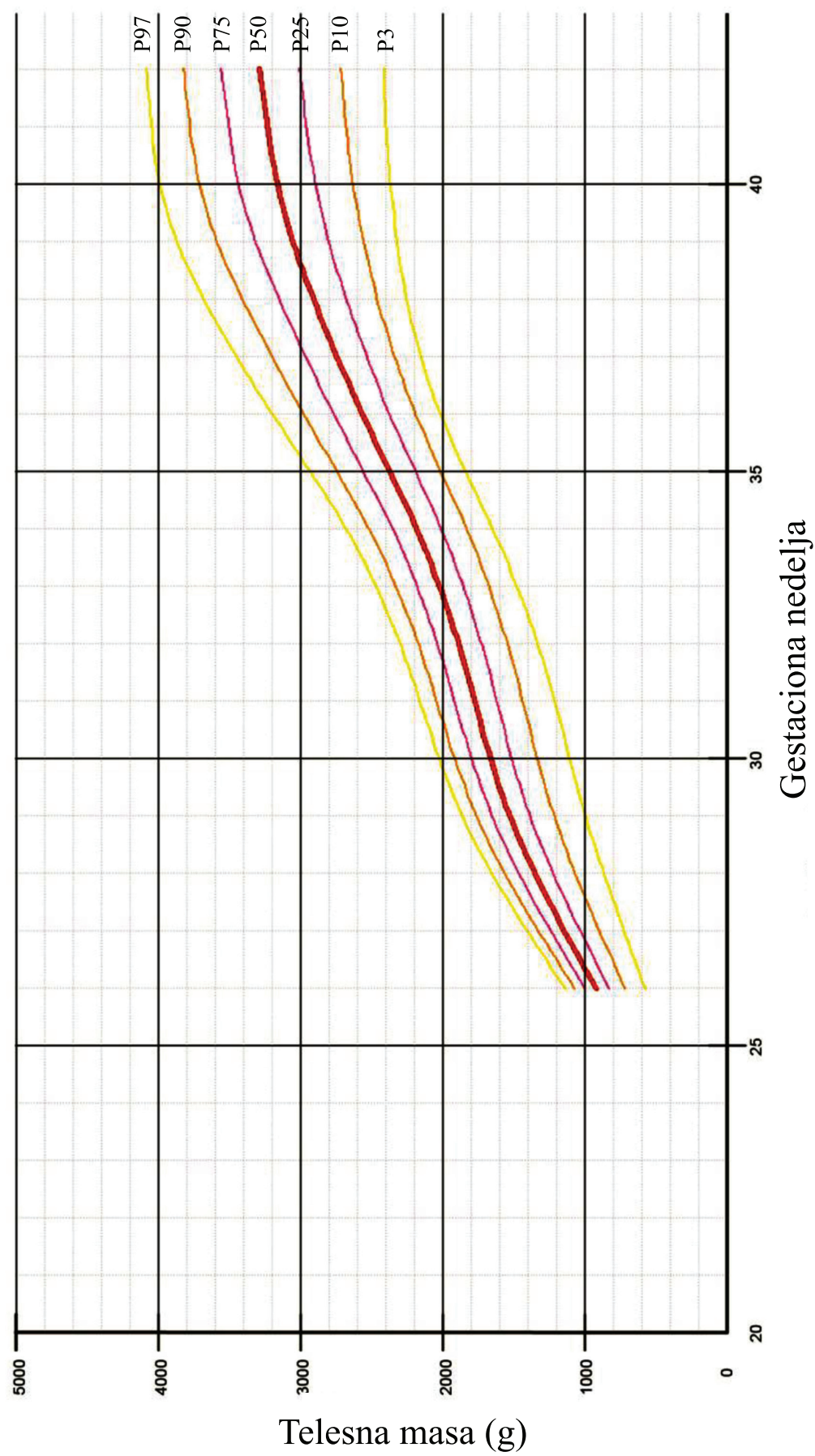
Grafikon 1. Percentilne krive telesne mase u odnosu na gestacionu starost kod muške novorođenčadi



Grafikon 2. Percentilne krive telesne mase u odnosu na gestacionu starost kod ženske novorođenčadi



Grafikon 3. Percentilne krive telesne mase u odnosu na gestacionu starost romske populacije – muška novorođenčad



Grafikon 4. Percentilne krive telesne mase u odnosu na gestacionu starost
romske populacije – ženska novorođenčad

Tabela 43. Učestalost rađanja dece rođene kao mala za gestaciono doba u odnosu na trajanje gestacije

Gestaciona nedelja	MGD		Normalna masa	
	n	%	n	%
24	0	0	14	100,0
25	0	0	16	100,0
26	0	0	11	100,0
27	0	0	25	100,0
28	1	2,7	36	97,3
29	2	6,9	27	93,1
30	1	2,0	48	98,0
31	1	2,3	43	97,7
32	3	3,6	80	96,4
33	1	1,2	84	98,8
34	7	4,7	142	95,3
35	12	4,5	253	95,5
36	22	3,5	602	96,5
37	32	2,4	1289	97,6
38	83	2,4	3369	97,6
39	138	2,2	6086	97,8
40	251	2,1	11913	97,9
41	54	1,8	3019	98,2
42	14	2,9	464	97,1
43	1	9,1	10	90,9
Ukupno	623	2,2	27531	97,8

U ispitivanoj populaciji na osnovu vrednosti z-skora 623 ispitanika (2,2%) je rođeno sa malom masom na rođenju za gestacionu starost. U grupama od 24 do 27 gestacione nedelje nije bilo ispitanika sa malom masom na rođenju. Procentualno najveći udeo ispitanika rođenih kao MGD je u 43 gestacionoj nedelji (9,1%). U gestacionim nedeljama 37- 40 gde je najveći broj ispitanika procenat rođenih kao MGD je ujednačen od 2,1-2,4%.

Tabela 44. Učestalost rađanja dece rođene kao mala za gestaciono doba u romskoj populaciji

Gestaciona nedelja	MGD		Normalna masa	
	n	%	n	%
24	0	0	1	100,0
25	0	0	0	0
26	0	0	2	100,0
27	0	0	4	100,0
28	0	0	5	100,0
29	0	0	4	100,0
30	0	0	5	100,0
31	0	0	3	100,0
32	1	8,3	11	91,7
33	0	0	10	100,0
34	4	12,5	28	87,5
35	1	2,0	49	98,0
36	4	3,4	112	96,6
37	4	2,2	182	97,8
38	5	1,3	391	98,7
39	11	2,4	4566	97,6
40	26	2,9	877	97,1
41	3	2,8	105	97,2
42	3	15,0	17	85,0
43	0	0	0	0
Ukupno	62	2,7	2262	97,3

U ispitivanoj romskoj populaciji ima 62 ispitanika sa rođena kao MGD odnosno 2,7%. U ranijim gestacionim nedeljama (24.-31. nedelja) nije registrovan nijedan ispitanik rođen kao MGD, ali ovaj period obuhvata mali broj ispitanika. U odnosu na gestacionu starost procenat rođenih kao MGD se kreće od 15,0% u 42. nedelji do 1,3% u 38. nedelji (Tabela 10).

U Tabelama 45 i 46 su prikazane percentilne vrednosti za telesnu dužinu na rođenju kod muške i ženske novorođenčadi u opštoj populaciji.

Tabela 45. Percentili za telesnu dužinu - muški pol (n 13336)

Gestaciona nedelja	Telesna dužina (cm)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
24	23.52	27.02	29.61	31.69	33.46	35.01	36.40
25	25.13	28.63	31.23	33.34	35.14	36.71	38.12
26	26.79	30.25	32.85	34.98	36.79	38.39	39.81
27	28.54	31.89	34.47	36.60	38.43	40.04	41.49
28	30.39	33.58	36.10	38.21	40.05	41.68	43.15
29	32.35	35.29	37.72	39.80	41.64	43.30	44.81
30	34.36	37.02	39.32	41.36	43.20	44.88	46.44
31	36.35	38.73	40.89	42.87	44.70	46.41	48.02
32	38.21	40.37	42.39	44.30	46.11	47.84	49.49
33	39.92	41.90	43.80	45.65	47.43	49.16	50.84
34	41.51	43.36	45.17	46.94	48.68	50.39	52.07
35	43.03	44.79	46.51	48.22	49.89	51.54	53.17
36	44.53	46.21	47.86	49.49	51.09	52.67	54.23
37	46.01	47.62	49.21	50.76	52.29	53.80	55.28
38	47.30	48.87	50.40	51.89	53.36	54.79	56.20
39	48.26	49.80	51.29	52.75	54.16	55.54	56.88
40	48.88	50.44	51.94	53.37	54.76	56.10	57.40
41	49.44	51.03	52.54	53.98	55.35	56.67	57.94
42	49.96	51.58	53.10	54.54	55.91	57.21	58.45
43	50.43	52.09	53.63	55.07	56.43	57.71	58.93

L (SS=4), M (SS=6), S (SS=5)

Tabela 46. Percentili za telesnu dužinu - ženski pol (n=12386)

Gestaciona nedelja	Telesna dužina (cm)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
24	25.34	26.89	28.65	30.66	32.97	35.66	38.84
25	26.91	28.54	30.37	32.42	34.74	37.39	40.43
26	28.50	30.21	32.10	34.18	36.51	39.10	42.01
27	30.11	31.89	33.83	35.94	38.25	40.79	43.58
28	31.73	33.57	35.54	37.67	39.95	42.43	45.10
29	33.35	35.23	37.22	39.35	41.60	44.00	46.55
30	34.94	36.84	38.85	40.95	43.15	45.46	47.89
31	36.47	38.39	40.38	42.44	44.58	46.80	49.09
32	37.97	39.87	41.83	43.83	45.89	48.00	50.16
33	39.43	41.30	43.21	45.14	47.10	49.10	51.12
34	40.90	42.72	44.56	46.40	48.26	50.14	52.02
35	42.42	44.18	45.93	47.68	49.44	51.19	52.94
36	43.98	45.66	47.33	48.99	50.64	52.28	53.90
37	45.47	47.07	48.66	50.22	51.77	53.30	54.82
38	46.72	48.26	49.77	51.26	52.72	54.16	55.58
39	47.68	49.17	50.63	52.05	53.45	54.82	56.16
40	48.33	49.80	51.22	52.61	53.97	55.30	56.59
41	48.84	50.31	51.73	53.11	54.45	55.76	57.03
42	49.24	50.72	52.15	53.53	54.87	56.16	57.42
43	49.61	51.10	52.54	53.92	55.25	56.53	57.78

L (SS=2), M (SS=6), S (SS=3)

U Tabeli 47 i 50 su prikazane L, M i S vrednosti za opštu, odnosno romsku populaciju. L vrednost je snaga transformacije kojom se postiže normalnost distribucije, M vrednost je medijana vrednosti za datu gestacionu starost i S vrednost predstavlja varijabilnost podataka.

Tabela 47. L,M I S vrednosti za muški i ženski pol

Gestaciona nedelja	ženski pol				muški pol			
	n	L	M	S	n	L	M	S
24	5	3.69	31.69	0.09	8	-1.02	30.66	0.11
25	10	3.76	33.34	0.09	6	-0.83	32.42	0.10
26	3	3.82	34.98	0.08	6	-0.65	34.18	0.10
27	10	3.82	36.60	0.08	10	-0.47	35.94	0.09
28	16	3.73	38.21	0.08	9	-0.28	37.67	0.09
29	15	3.53	39.80	0.07	7	-0.10	39.35	0.08
30	25	3.19	41.36	0.07	18	0.09	40.95	0.08
31	18	2.72	42.87	0.07	16	0.27	42.44	0.07
32	36	2.23	44.30	0.06	23	0.45	43.83	0.07
33	45	1.81	45.65	0.06	25	0.64	45.14	0.06
34	63	1.52	46.94	0.06	51	0.82	46.40	0.06
35	113	1.42	48.22	0.05	94	1.01	47.68	0.06
36	257	1.44	49.49	0.05	234	1.19	48.99	0.05
37	591	1.55	50.76	0.05	531	1.37	50.22	0.05
38	1625	1.74	51.89	0.04	1409	1.56	51.26	0.04
39	3021	2.00	52.75	0.04	2960	0.713	3300	0.13
40	5781	2.38	53.37	0.04	5909	0.713	3430	0.12
41	1451	2.71	53.98	0.04	1561	0.713	3535	0.12
42	243	3.05	54.54	0.04	225	0.713	3630	0.12
43	8	3.42	55.07	0.04	2	0.713	3723	0.12

L (SS=4), M (SS=6), S (SS=5)

L (SS=2), M (SS=6), S (SS=3)

U Tabelama 48 i 49 su prikazane percentilne vrednosti za telesnu dužinu na rođenju kod muške i ženske novorođenčadi u romskoj populaciji.

Tabela 48. Percentili za telesnu dužinu romske populacije – muški pol (n=1193)

Gestaciona nedelja	Telesna dužina (cm)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
26	30	31	32	33	33	34	35
27	31	32	33	34	35	36	36
28	32	34	35	36	37	37	38
29	33	35	36	37	38	39	40
30	34	36	38	39	40	41	42
31	35	37	39	40	42	43	44
32	36	38	40	42	43	44	45
33	37	40	42	43	45	46	47
34	38	41	43	44	46	47	48
35	39	42	44	45	47	48	49
36	41	43	45	46	48	49	50
37	42	44	46	47	49	50	52
38	44	45	47	48	50	51	53
39	45	47	48	49	51	52	54
40	46	48	49	50	52	53	55
41	47	48	50	51	53	54	56
42	47	49	50	52	53	55	56

Tabela 49. Percentili za telesnu dužinu romsku populaciju – ženski pol (n=1129)

Gestaciona nedelja	Telesna dužina (cm)						
	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
26	#	29	32	34	35	36	36
27	#	31	34	35	36	37	38
28	#	33	35	37	38	39	40
29	#	34	37	39	40	41	42
30	29	36	39	40	42	43	44
31	33	38	40	42	43	44	45
32	36	39	42	43	45	46	47
33	38	41	43	45	46	47	48
34	40	42	44	46	47	48	50
35	42	44	45	47	48	50	51
36	43	45	47	48	49	51	52
37	45	46	48	49	50	52	53
38	46	47	48	50	51	52	54
39	46	48	49	51	52	53	55
40	47	48	50	51	52	54	55
41	47	49	50	51	53	54	55
42	47	48	50	51	53	54	55

Tabela 50. L, M i S parametri za romsku populaciju

Gestaciona nedelja	Muški pol				Ženski pol		
	n	L	M	S	L	M	S
26	2	7.27	33	0.03	11.40	34	0.05
27	1	6.98	34	0.04	10.72	35	0.05
28	5	6.70	36	0.04	10.06	37	0.05
29	3	6.42	37	0.04	9.41	39	0.05
30	5	6.18	39	0.05	8.73	40	0.05
31	4	5.97	40	0.05	7.99	42	0.05
32	7	5.79	42	0.05	7.19	43	0.05
33	3	5.62	43	0.05	6.34	45	0.05
34	13	5.36	44	0.05	5.42	46	0.05
35	33	4.87	45	0.05	4.42	47	0.05
36	56	4.05	46	0.05	3.32	48	0.04
37	84	2.84	47	0.05	2.15	49	0.04
38	206	1.49	48	0.05	1.28	50	0.04
39	239	0.51	49	0.04	1.02	51	0.04
40	465	0.18	50	0.04	1.51	51	0.04
41	59	0.52	51	0.04	2.52	51	0.04
42	9	1.44	52	0.04	3.81	51	0.04

U Tabeli 51 uporedno su prikazane male telesne dužine (P3 i P5) dva istraživanja.

Tabela 51. Uporedni prikaz srednjih dužina na rođenju dva istraživanja

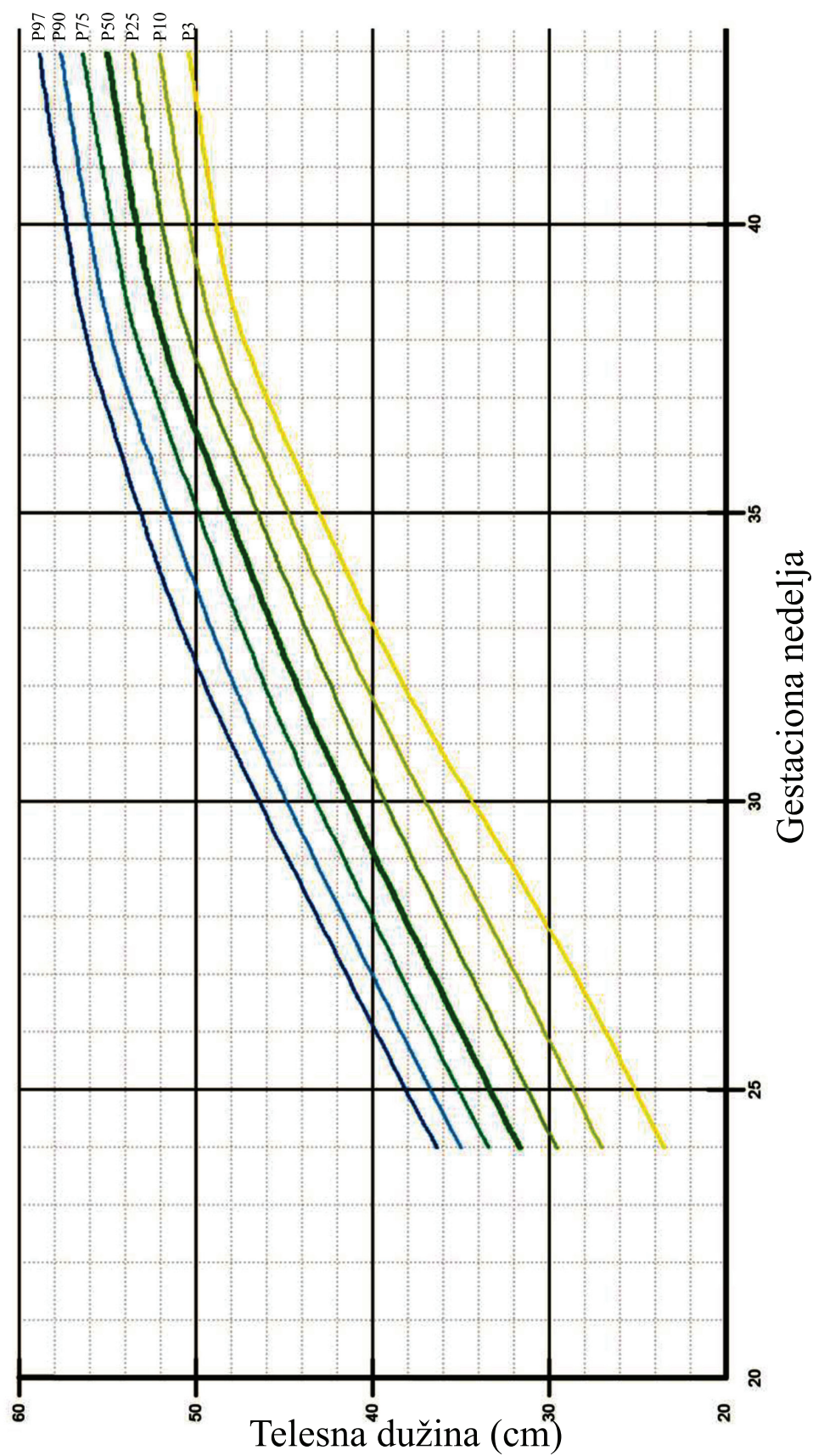
Stanković, 2014				Durutović-Gligorović, 1996			
Muški pol		Ženski pol		Muški pol		Ženski pol	
n	P 50	n	P50	n	P 50	n	P50
6	34.98	3	34.18	20	33.95	20	33.85
10	36.60	10	35.94	20	36.20	20	35.35
9	38.21	16	37.67	37	36.34	40	36.20
7	39.80	15	39.35	50	38.08	50	38.08
18	41.36	25	40.95	50	39.92	60	39.85
16	42.87	18	42.44	60	40.53	75	40.88
23	44.30	36	43.83	72	42.25	90	41.95
25	45.65	45	45.14	84	43.09	60	43.48
51	46.94	63	46.40	60	44.71	84	43.78
94	48.22	113	47.68	80	45.67	60	44.45
234	49.49	257	48.99	92	46.66	98	46.18
531	50.76	591	50.22	190	47.80	180	47.48
1409	51.89	1625	51.26	159	50.53	140	49.57
2960	52.75	3021	52.05	180	51.53	160	50.27
5909	53.37	5781	52.61	140	51.53	140	50.68
1561	53.98	1451	53.11	40	51.67	40	50.60
225	54.54	243	53.53	40	53.27	40	52.27

U Tabeli 52 su uporedno prikazane srednje telesne dužine (P50) dva istraživanja,

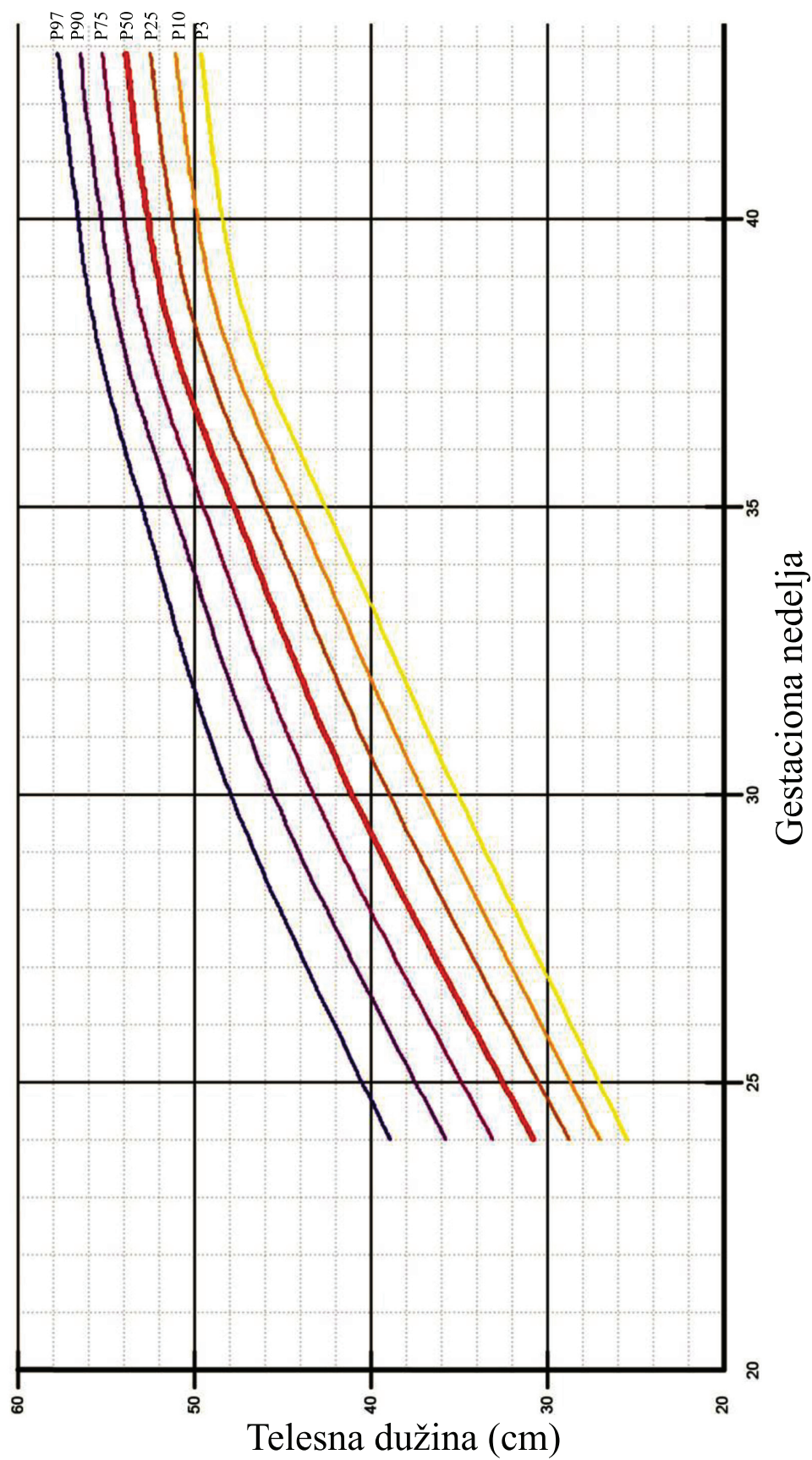
Tabela 52. Uporedni prikaz malih telesnih dužina (P3 tj.P5) dva istraživanja

Telesne mase ispod 3. odnosno 5. percentila								
	Stanković, 2014				Durutović-Gligorović, 1996			
	Muški pol		Ženski pol		Muški pol		Ženski pol	
	n	P 3	n	P3	n	P 5	n	P5
26	4	26.79	7	28.50	20	30.0	20	29.0
27	11	28.54	14	30.11	20	30.0	20	31.0
28	25	30.39	14	31.73	37	31.6	40	32.0
29	23	32.35	8	33.35	50	35.0	50	34.0
30	32	34.36	24	34.94	50	36.0	60	36.0
31	24	36.35	22	36.47	60	36.0	75	36.8
32	49	38.21	37	37.97	72	38.8	90	38.0
33	55	39.92	33	39.43	84	38.2	60	40.0
34	85	41.51	70	40.90	60	40.0	84	39.5
35	150	43.03	116	42.42	80	42.0	60	41.0
36	323	44.53	301	43.98	92	43.0	98	43.9
37	679	46.01	642	45.47	190	45.0	180	45.0
38	1835	47.30	1615	46.72	159	47.0	140	47.0
39	3262	48.26	2960	47.68	180	48.0	160	48.0
40	6254	48.88	5909	48.33	140	49.0	140	48.0
41	1510	49.44	1561	48.84	40	48.0	40	47.1
42	253	49.96	225	49.24	40	50.1	40	49.0

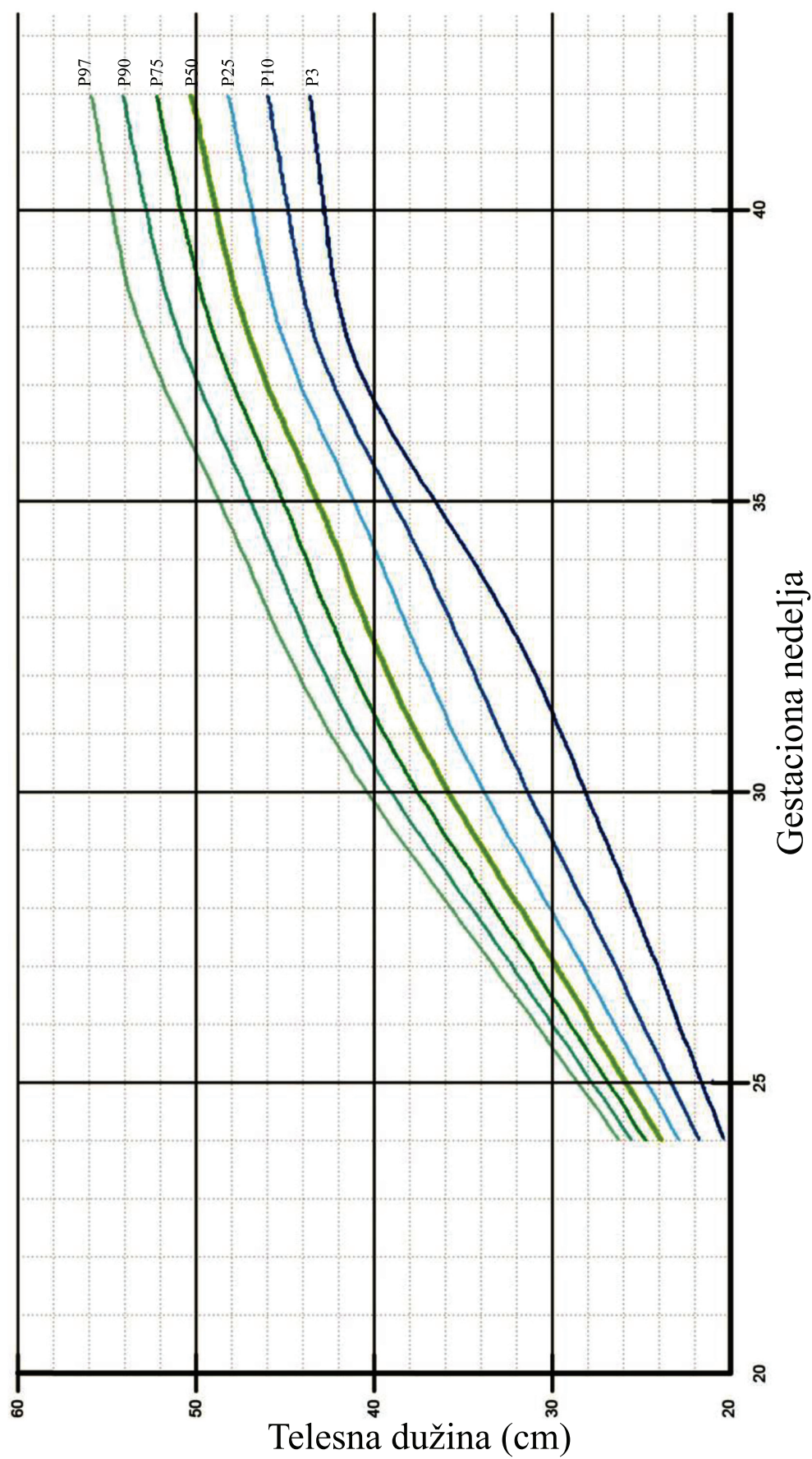
Na Grafikonima 5, 6, 7 i 8 su prikazane percentilne krive telesne dužine u odnosu na gestacionu starost kod muške i ženske novorođenčadi u opštoj i u romskoj populaciji.



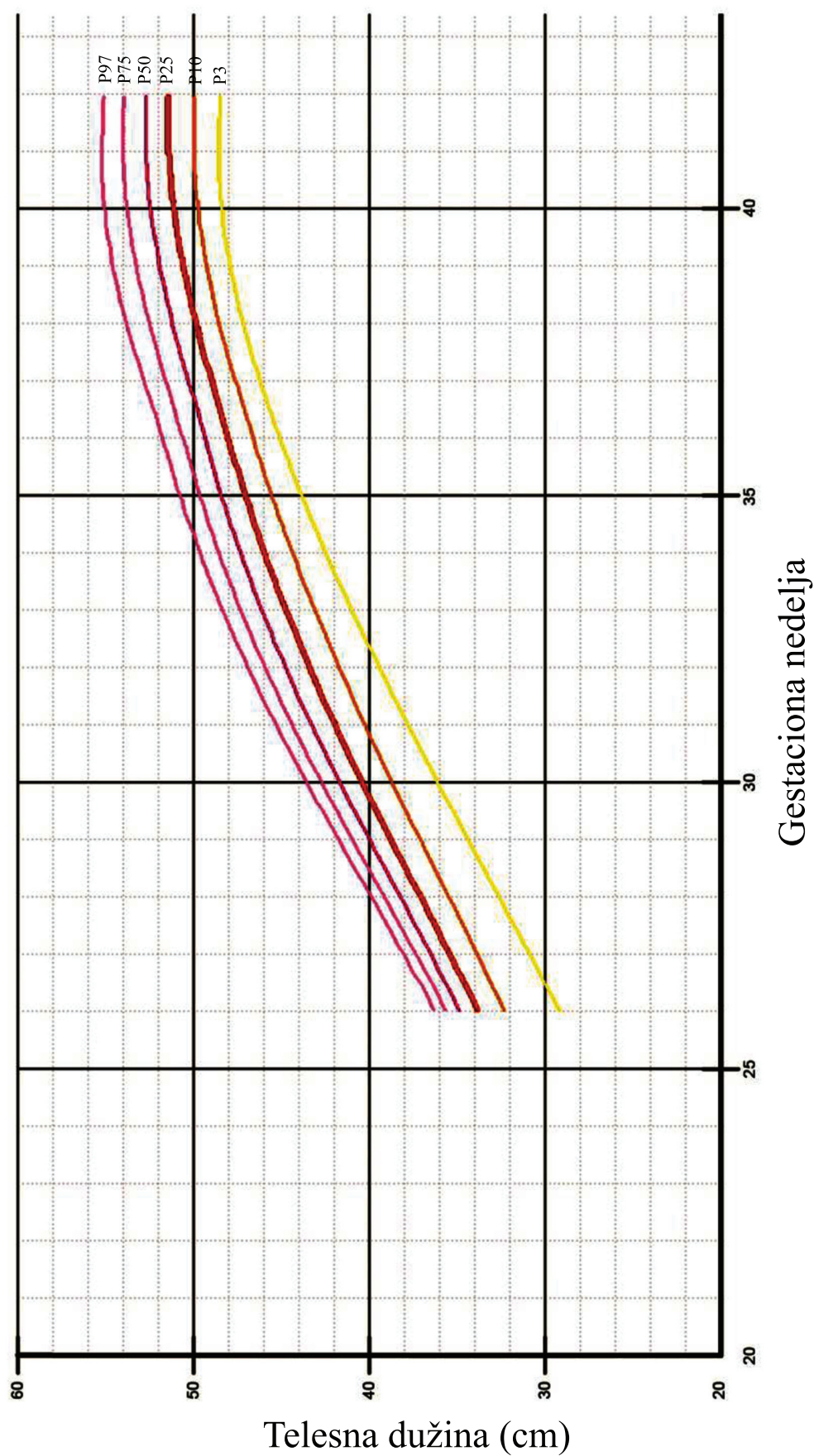
Grafikon 5. Percentilne krive za dužinu u odnosu na gestacionu starost kod novorođenčadi muškog pola



Grafikon 6. Percentilne krive za dužinu u odnosu na gestacionu starost kod novorođenčadi ženskog pola



Grafikon 7. Percentilne krive dužine u odnosu na gestacionu starost romske populacije – novorođenčadi



Grafikon 8. Percentilne krive dužine u odnosu na gestacionu starost romske populacije – ženska novorođenčad

5. DISKUSIJA

Deca koja su rođena mala za gestaciono doba (MGD) predstavljaju ciljnu grupu za sistematično praćenje kasnije u životu najmanje iz dva razloga. Pre svega, ova deca imaju 5-7 puta veći rizik da ne porastu dovoljno i ostanu niska u odrasloj dobi (Leger J et al, 1997; Paz I et al, 1993). Drugo, ona su sklonija razvoju centralne gojaznosti, insulinske rezistencije, hipertenzije i dijabetesu tipa 2, odnosno različitih komponenti metaboličkog sindroma, a samim tim su pod većim rizikom da razviju kardiovaskularne bolesti (Barker DJP et al, 1993; Frankel S et al, 1996). Ne sporeći značaj faktora okoline u nastanku bolesti, ovaj entitet je dokaz kako su brojni poremećaji koje imamo kasnije u životu posledica specifičnog obrasca fetalnog i ranog neonatalnog odrastanja, odnosno ranog "programiranja". Značaj entiteta MGD je i u činjenici da se ne radi o zanemarljivom broju dece. Incidencija rađanja dece kao MGD je visoka i kreće se u rasponu od 2,3 do 10% živorođenih novorođenčadi, najmanje svako četrdeseto dete je rođeno MGD. Ako se godišnje u Srbiji u proseku rodi 75000 dece, znači da su njih tri do četiri hiljade MGD - za deceniju jedan mali grad u Srbiji. Sva su ova deca izvanredna ciljna grupa za razradu preventivnog zdravstvenog modela koji će prepoznavati i brinuti o onima koji će imati visoki rizik za kompleksni rani morbiditet, pa čak i mortalitet.

5.1. Dijagnoza deteta rođenog malog za gestaciono doba

Za postavljanje korektne dijagnoze deteta rođenog kao MGD neophodno je znati tačne vrednosti mase i dužine na rođenju, tačnu gestacionu starost te imati referentne vrednosti masa i dužina na rođenju za pol i gestaciono doba, koji su specifični za odgovarajuću etničku pripadnost i geografsku lokaciju populacije. Referentne populacione tablice postoje uglavnom u razvijenim zemljama, ali u mnogim zemljama sveta ne, što stvara veliki problem u postavljanju tačne dijagnoze deteta rođenog kao MGD. U našoj zemlji grupa autora je 2000.godine objavila referentne vrednosti za ovdašnju populaciju (Durutović-Gligorović S i saradnici, 2000). U našem istraživanju dobili smo vrednosti antropometrijskih parametara koji se razlikuju u odnosu na postojeće. Moguće opravdanje leži u metodološkoj razlici, jer uzorak u našem istraživanju je bio višestruko veći i odnosio se na svu živorođenu decu rođenu iz jednodoplodnih trudnoća, dok je uzorak autora bio manji, ali i kontrolisan. Naime, u istraživanje su uključivane samo zdrave trudnice starosti od 20-35 godina sa nekomplikovanim tokom trudnoće.

Sve češće se naglašava da bi standardi rasta trebalo da u obzir uzmu i fiziološke faktore koji utiču na masu na rođenju i postnatalni rast, kao što su etnička pripadnost, paritet, masa

majke tokom rane trudnoće ili pol deteta (Gardosi J et al, 1995). Uzimajući u obzir ove varijable krive rasta mogu biti napravljene individualno, kako za prenatalni tako i za postnatalni rast. Ovakve individualizovane krive rasta omogućavale bi lakše razlikovanje patološkog od fiziološkog niskog rasta (Gardosi J et al, 2004). U našem istraživanju posebno je obrađena grupa novorođenčadi romske nacionalnosti, kako bi se procenio uticaj etničke pripadnosti na masu i dužinu na rođenju. Pokazano je da su ova deca lakša i kraća u odnosu na opštu populaciju.

Važan problem predstavlja i mogućnost preciznog određivanja gestacione zrelosti -najprihvatljiviji načini su ultrazvučni pregled tokom trudnoće i izračunavanje gestacione zrelosti na osnovu datuma poslednje menstruacije. Nešto veću prednost ima određivanje gestacione starosti ultrazvučnim merenjima intrauterinog rasta, naročito tokom prvog trimestra trudnoće (Morin I et al, 2005). U našim uslovima problem predstavlja i loše vođenje medicinske dokumentacije, zbog čega u kartonima novorođenog deteta najčešće nedostaje podatak o procenjenoj gestacionoj zrelosti. Ovo u značajnoj meri limitira mogućnost precizne i sveobuhvatne dijagnostike dece koja su rođena kao MGD.

Deca rođena kao MGD mogu biti rođena sa malom masom i normalnom dužinom na rođenju, sa normalnom masom i malom dužinom ili sa malom i dužinom i masom. U praksi je važno znati kojoj grupi pripada dete, jer to u velikoj meri određuje prognozu i odgovor na terapiju humanim hormonom rasta - u principu, na terapiju će bolje odgovoriti deca sa manjom masom na rođenju. U velikom broju ustanova se uglavnom beleži masa na rođenju, dok se dužina na rođenju još uvek ili ne meri redovno i/ili se ne meri dovoljno precizno.

5.2. Nizak rast

Nizak rast je jedan od najčešćih i najznačajnijih medicinskih problema tokom detinjstva a definiše se kao telesna visina 2SD ispod proseka za uzrast i pol. Oko 90% dece rođene kao MGD u prve dve godine života prolazi kroz fazu ubrzanog nadoknađujućeg rasta ("catch-up growth"). Preostalih 10% dece rođene kao MGD ne uspevaju da nadoknade inicijalni visinski deficit (ne iskazuju fenomen "catch-up growth"), te tako postaju niski odrasli - čak 20% niskih odraslih ljudi ustvari su rođeni kao MGD. Osnovni uzrok perzistentnog niskog rasta kod ove dece još uvek nije dovoljno poznat, možda pre svega zbog toga što su deca rođena kao MGD ustvari veoma heterogena grupa, sa širokim spektrom etiopatogenetskih i kliničkih karakteristika. Ona deca koja su rođena pre vremena sa teškim zaostatkom u rastu, naročito u dužinu imaju veći rizik da ostanu niska. Prosečni nivoi IGF-I i IGFBP-3 su kod dece koja su rođena kao MGD u proseku manji za 1SD u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim, nivoi cirkulišućih HR, IGF-I i IGFBP nemaju prognostički značaj u proceni rasta, pa se zato njihovo rutinsko određivanje kod niske dece koja su rođena kao MGD ne preporučuje.

Genetski potencijal rasta je važna determinanta finalne visine dece koja su rođena kao MGD (Odberg MD et al, 2010). I u našem istraživanju, u univarijantnom logističkom modelu

analize kao nezavisni faktor rizika niskog finalnog rasta kod dece koja su rođena kao MGD upravo se pokazao mali genetski potencijal rasta ($OR=0,985$; $p=0,043$), dok se u multivarijantnom modelu kao statistički značajni faktori rizika pored malog genetskog potencijala rasta ($OR=0,984$; $p=0,031$) izdvaja i ženski pol ($OR=2,591$; $p=0,013$).

Međutim, uprkos dobro poznatoj činjenici da je visina jedna od osobina na koju nasleđe izuzetno utiče, o genetskoj osnovi niskog rasta kod dece koja su rođena kao MGD se još uvek malo zna. Studije ljudskog genoma su identifikovale veliki broj gena koji utiču na varijaciju visine po poligenomskom modelu (Lango Allen H et al, 2010; Weedon MN et al, 2008), ali ova istraživanja imaju veoma mali populacioni značaj. Mali broj genskih mutacija ($<1\%$) je nađen kod niske dece koja su rođena kao MGD i to uglavnom gena koji kodiraju HR/IGF osovinu. Dalja istraživanja u cilju otkrivanja genetske osnove niskog rasta u ovoj populaciji je od velikog značaja kako za postavljanje tačne dijagnoze tako i za prognozu, genetsko savetovanje i lečenje niske dece koja su rođena kao MGD.

U našem istraživanju grupa ispitanika rođenih kao MGD je imala aktuelnu visinu za više od 1 SD manju u odnosu na kontrolnu grupu, što odgovara rezultatima drugih istraživača (Karlberg J et al, 1995; Leger J et al, 1997). Ova razlika postoji čak i u grupi dece koja su rođena kao MGD koja ima nadoknađujući rast što nije u skladu sa podacima nekih autora (Ranke MB et al, 1996).

Naše ispitivanje nije pokazalo povezanost socio-ekonomskog statusa i rasta što se poklapa sa rezultatima drugih autora (Hack M et al, 2003).

Takođe, nije utvrđena razlika u telesnoj masi između ispitivane i kontrolne grupe, što korelira sa rezultatima drugih istraživača (Chaudhari S et al, 2012), mada postoje i oni koji su došli do zaključka da su deca koja su rođena kao MGD češće nedovoljnog apetita i pothranjena (Das UG et al, 2004).

Brzi nadoknađujući rast u ranom detinjstvu povećava rizik za razvoj gojaznosti. U našem istraživanju grupa dece koja su rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom je imala najveći indeks telesne mase u odnosu na ostele ispitivane grupe, ali to nije bilo statistički značajno ($p<0,056$). Isto je pokazano i u Haguenau studiji, gde je vrednost indeksa telesne mase mladih rođenih kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolne grupe bila uporediva (Jaquet D et al, 2005).

Nismo pronašli korelaciju mase na rođenju i aktuelnog indeksa telesne mase, za razliku od autora koji su pokazali da masa na rođenju slabo pozitivno koreliše sa kasnijim indeksom telesne mase (Rogers I et al, 2003).

Iako se određivanje indeksa telesne mase (ITM) rutinski koristi u praksi kao pokazatelj stanja uhranjenosti, ono ima svoje jasne limite i ograničenu objektivnost. ITM računa ukupnu masu tela na površinu, ne vodeći računa o telesnoj kompoziciji. U suštini predstavlja zbir mase mršavih ("lean body mass") i masnih ("fat body mass") tkiva, pri čemu odnos ova dva kompartimenta ostaje nepoznat. Obim struka je najjednostavniji i odličan marker veličine intraabdominalnih masnih depoa, što je značajno s obzirom da ja abdominalna gojaznost ustanovljena kao osnovni postulat u IDF-ovoj (eng. *International Diabetes Federation*) definiciji metaboličkog

sindroma kod odraslih i dece (Alberti KG et al, 2006). Lako se procenjuje jednostavnim merenjem, a jače koreliše sa visceralnim masnim tkivom od indeksa telesne mase (Pouliot MC et al, 1994).

Brojne studije su pokazala da i zdrave osobe rođene kao MGD imaju značajno veću abdominalnu gojaznost u odnosu na kontrolnu grupu (Jaquet D et al, 2005; Rasmussen EL et al, 2005; Ibanez L et al, 2006). I u našem istraživanju grupa rođenih kao MGD sa nadoknađujućim rastom imala je statistički značajno veći obim struka u odnosu na ostale grupe, nakon korekcije za pol i uzrast ($p=0,035$).

5.3. Terapija hormonom rasta

Osim uticaja na linearni rast koji je najuočljiviji, terapija hormonom rasta (HR) ima brojne druge korisne efekte: metaboličke, kardiovaskularne, psihosocijalne. U toku terapije normalizuje se i sistolni i dijastolni krvni pritisak koji su kod dece koja su rođena kao MGD često umereno povišeni. Takođe, dolazi do snižavanja ukupnog i LDL holesterola kao i poboljšanja aterogenog indeksa bez promene nivoa HDL holesterola. Terapija HR povoljno deluje i na indeks telesne mase, gustinu kostiju i psihosocijalni status, a ne pokazuje neželjena delovanja na skeletno sazrevanje, početak puberteta i telesne proporcije (Bannink E et al, 2010).

Uspešnost terapije HR u niske dece rođene MGD je nesumnjiva: čak 98% ovako lečene dece dostiže svoj genetski potencijal, a finalnu visinu unutar granice normale čak 85% ovakve dece (Phillip M et al, 2009).

U okviru našeg istraživanja prospektivno je praćena grupa od 35 pacijenata rođenih kao MGD u periodu od dve godine nakon početka terapije hormona rasta. Tokom dvogodišnjeg korišćenja hormona rasta pacijenti su imali signifikantno ubrzanje rasta: standardna devijacija telesne visine se povećala u proseku za 1,3SD, što je imalo statističku značajnost od $p<0,001$. Takođe, došlo je do povećanja indeksa telesne mase, ali nakon korekcije za uzrast i pol ovo povećanje nije bilo statistički značajno. Tokom ovog perioda došlo je do smanjenja obima struka za dva percentila, ali ni ova promena nije bila statistički značajna. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora, koji su pokazali povoljan efekat hHR na linearni rast, anabolički efekat na mišićnu masu i lipolitički efekat na masno tkivo (Mukherjee A et al, 2004; Cutfield WS et al, 2003; Sas T et al, 2000; Bannink E et al, 2010).

Za vreme dvogodišnjeg perioda terapije humanim hormona rasta došlo je do statistički značajnog povećanja GHbA1c ($p=0,006$), povećanja HOMA indeksa - koji meri stepen insulinske rezistencije ($p=0,024$) i sniženja QUICKI indeksa, koji meri insulinsku senzitivnost ($p=0,034$). Ovaj rezultat je u saglasnosti sa rezultatima drugih autora. Istraživanja koja su upoređivala niske ispitanike rođene kao MGD koji su bili na terapiji hHR i one koji nisu su pokazala da je nivo glikemije našte bio povišen tokom terapije hHR, ali se u potpunosti vratio u normalu nakon prekida terapije, sugerišući da dugotrajna terapija hHR ne povećava rizik za

razvoj dijabetesa tip 2 kod osoba rođenih kao MGD (van Dijk M et al, 2007; Hokken-Koelega AC et al, 2003).

Sniženje ukupnog holesterola i povećanje HDL holesterola, koje nije bilo statistički značajno je zapaženo tokom dve godine terapije humanim HR. Sas i van Dijk sa saradnicima su pokazali da tokom terapije humanim hormonom rasta dolazi do statistički značajnog snižavanja ukupnog holesterola, ali bez promene nivoa HDL holesterola (Sas T et al, 2000; van Dijk M et al, 2007).

Dve godine terapije HR dovelo je do statistički značajnog povećanja debljine intime-medije u zadnjem zidu arterije karotis komunis - cIMT ($p=0,017$). Ovo se može objasniti normalnim rastom cIMT za period od dve godine, a ne napredovanjem procesa ateroskleroze. Nije pokazan efekat terapije hHR na sistolni i dijastolni krvni pritisak za razliku od drugih istraživanja (Sas T et al, 2000; van Dijk et al, 2007).

U toku ove dve terapijske godine opisana je češća pojava hipotiroidizma, koji je posledica hormonom rasta ubrzane dejodinacije i periferne konverzije T4 u T3 (Portes ES et al, 2010). Zbog toga je važno tokom terapije hHR redovno pratiti nivoe slobodnog tiroksina (fT4) i TSH u serumu. U našem uzorku, kod četiri pacijenta (11,4%) je uključena supstitucija levotiroksinom, što je procenat koji se poklapa sa rezultatima drugih autora (Smyczynska J et al, 2010). Kod preostalih ispitanika nije bilo značajne razlike u nivou TSH i fT4 pre i nakon dve godine terapije hHR.

IGF-I je glavni regulator longitudinalnog rasta tokom detinjstva. U relevantnim ispitivanjima prosečni nivoi IGF-I su kod dece rođene MGD manji za 1SD u odnosu na kontrolnu grupu (Johnston LB et al, 2004). Međutim, tokom terapije humanim hormonom rasta moguć je neželjeni suprafiziološki porast IGF-I u serumu iznad 2 SD, kada se zbog potencijalnog rizika od malignih bolesti u kasnijem uzrastu preporučuje smanjivanje doze hHR (Cutfield WS et al, 2003). U našoj seriji ispitanika tokom terapije hHR došlo je do statistički značajnog povećanja IGF-I kod dece rođene MGD ($445,03 \pm 288,30$ vs $214,08 \pm 152,59$, $p=0,01$), međutim niti kod jednog i njegova vrednost nije prelazila 2SD za uzrast i pol.

5.4. Metabolički poremećaji

Mnogi patofiziološki mehanizmi koji će u odraslom dobu ozbiljno narušiti homeostazu organizma u suštini mogu nastati veoma rano u životu - još u intrauterinom, neonatalnom i odojačkom periodu. Drugim rečima, mnoge kasnije bolesti mogu biti "programirane" već u najranijoj ontogenezi. Pojam "programiranja" podrazumeva stimulus ili insult koji deluje u kritičnom periodu razvoja a ima dugotrajne posledice na organizam (Lukas A, 2000).

I metabolički sindrom te kompleksni poremećaji koji iz njega proističu mogu biti "programirani" u dece rođene MGD veoma rano, posredovanjem različitih i kompleksnih mehanizama. S obzirom na fetalno preusmerenje ključnih nutrijenata mozgu u cilju preživljavanja, evidentna je

kasnija patnja svih tkiva koja su uključena u metabolizam ugljenih hidrata, a pre svega endokrinog pankreasa, skeletne muskulature i jetre. Tako se sva ova deca, bez obzira na različite razloge fetalne malnutricije, rađaju sa deficitom u broju beta ćelija, koji nikada kasnije u životu u potpunosti ne mogu korigovati. Takođe, i sva druga insulin senzitivna tkiva su kod ove dece definitivno izmenjena. Kada u uslovima dugog restriktivnog funkcionisanja insulin senzitivnih tkiva po rođenju dođe do naglog i ekscesivnog dotura nutrijenata, odnosno do prehranjivanja, stiču se svi preduslovi za razvoj insulinske rezistencije, metaboličkog sindroma, dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (Remacle C et al, 2007). Ovo je posebno značajno s obzirom da postoji dokazana povezanost između rađanja sa malom masom na rođenju i kasnije gojaznosti (Labayen I et al, 2011; Harding JE, 2001). Tkivna insulinska rezistencija, centralna u metaboličkom sindromu i dijabetesu tipa 2 tako se razvija kao posledica fatalnog sleda fetalne pothranjenosti i postnatalne prehranjenosti dece koja su rođena MGD (McMillen et al, 2005). Ona sa najmanjom masom na rođenju imaju deset puta veću verovatnoću da kasnije razviju metabolički sindrom od one koja su bila teža na rođenju (Valsamakis G et al, 2006). Molekularni mehanizmi koji povezuju suboptimalnu fetalnu nutriciju sa kasnijim poremećajima insulinske sekrecije i akcije podrazumevaju epigenetske modifikacije fetalnog genoma, oksidativni stres i mitohondrijalnu disfunkciju (Martin-Gronet MS et al, 2013).

5.5. Insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija podrazumeva smanjenu sposobnost insulina da u uobičajenim koncentracijama omogući periferno iskorištavanje glukoze što rezultuje hiperinsulinemijom našte kako bi se održala euglikemija (Maffeis C et al, 2008). Predstavlja važan faktor rizika za razvoj dijabetesa tip 2, hipertenzije, dislipidemije, ateroskleroze i koronarne bolesti srca. Insulinsku rezistenciju je veoma važno prepoznati što ranije, pre njenog kliničkog ispoljavanja s obzirom da će terapija u tom periodu biti mnogo uspešnija.

Veliki broj studija je pokazao postojanje insulinske rezistencije kod dece i odraslih rođenih MGD (Facchini FS et al, 2001; Jaquet D et al, 2003; Veening MA et al 2003).

Tokom prve 2 godine života, a naročito tokom prvih 12 meseci većina MGD dece doživi nadoknađujući rast tako što poveća brzinu rasta iznad 50-og percentila. Na ovaj način dostižu decu koja su rođena sa normalnom masom i dužinom na rođenju (Boersma B, 1997). Ovaj događaj poboljšava finalnu visinu, ali smanjuje insulinsku senzitivnost (Veening MA et al, 2001). Pokazano je da poremećena insulinska senzitivnost, odnosno insulinska rezistencija kod dece rodene kao MGD može biti prisutna već u prvoj godini života (Soto N et al, 2003).

Za određivanje insulinske senzitivnosti i rezistencije u našem istraživanju smo koristili određivanje bazalne insulinemije i izračunavali indekse HOMA i QUICKI.

Kvantitativni indeks provere insulinske senzitivnosti (eng. *Quantitative Insulin Sensitivity Check index* QUICKI) je pouzdan metod koji se široko koristi u praksi. Prednost mu je što se izračunava iz uzorka krvi našte određivanjem glikemije i insulinemije, a potpuno koreliše sa

rezultatima dobijenim superiornom eksperimentalnom "klampnom" tehnikom ($r=0,78$) (Katz A et al, 2000). Zbog toga je i korišćen kao metod određivanja insulinske senzitivnosti u velikom broju studija. Izračunava se po formuli $1/(\log(\text{insulin na gladno u } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{glikemija na gladno u mg/dL}))$, a može se lako odrediti i preko dostupnih internet aplikacija (<https://sas1.unibas.ch/11calculators-QUICKI.php>). Referentne vrednosti nalaze se u opsegu 0,30 do 0,403 (Barja S et al, 2011; d'Annunzio G et al, 2009).

HOMA (*Homeostasis Model Assessment Index*) je jednostavan metod za procenu funkcije beta-ćelija pankreasa i stepena insulinske rezistencije iz bazalnih (dakle našte) vrednosti glukoze i koncentracije insulina, odnosno C-peptida. HOMA indeks prvi put je opisan 1985. godine (Mathews DR et al, 1985). Iako se euglikemijski i hiperglikemijski klamp smatraju „zlatnim standardom“ za određivanje stepena insulinske rezistencije, studije su pokazale odličnu korelaciju između HOMA indeksa i euglikemijskog klampa. S obzirom da su klamp metode veoma zahtevne i tehnički teško izvodljive u praksi, HOMA indeks se široko upotrebljava u intervencijskim i opservacionim studijama kao model za procenu funkcije beta-ćelija pankreasa i stepena insulinske rezistencije. Izračunava se kao količnik proizvoda glikemije (u mmol/l) i insulinemije (u mU/l) i broja 22,5, a može se lako odrediti i preko dostupnih internet aplikacija (homa.calculator@dtu.ox.ac.uk). S obzirom na povećanu insulinsku rezistenciju tokom pubertetskog razvoja, referentna vrednost za adolescente je veća i nalazi se ispod 5,39 (Barja S et al, 2011; d'Annunzio G et al, 2009).

Jedna od najvećih prospektivnih kontrolisanih studija o povezanosti mase na rođenju i insulinske rezistencije urađena je u oblasti Haguenau u Francuskoj. Ispitivana je grupa od 1500 mladih osoba rođenih kao MGD iz jednoplodnih trudnoća između 32. i 42. nedelje gestacije i upoređivana sa odgovarajućom kontrolnom grupom (Leger J et al 1997; Jaquet D et al, 2000; Jaquet D et al, 2005). U ovom istraživanju bazalna insulinemija je bila značajno veća kod osoba koje su rođene kao MGD. U našem istraživanju nivo bazalne insulinemije dece rođene kao MGD je bio veći nego kod dece iz kontrolne grupe, ali bez statističke značajnosti. Takođe, grupa dece koja je imala nadoknađujući rast nije imala statistički značajno veću bazalnu insulinemiju u odnosu na nisku decu rođenu kao MGD i kontrolnu grupu. Iako nismo našli statistički značajnu povezanost nadoknađujućeg rasta i bazalne insulinemije, u višestrukoj regresionoj analizi, pri testiranju faktora rizika za hiperinsulinemiju kao statistički značajni su se izdvojili indeks telesne mase ($p=0,026$) i obim struka ($p=0,003$).

Takođe, u višestrukoj regresionoj analizi, pri testiranju faktora rizika za insulinsku rezistenciju (povišene vrednosti HOMA indeksa) i sniženu insulinsku senzitivnost (snižene vrednosti QUICKI) kao statistički značajni faktori su se izdvojili indeks telesne mase ($p=0,021$) i obim struka ($p=0,001$). Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživača. U studiji koja je obuhvatila 477 osmogodišnje dece rođene kao MGD, abdominalna gojaznost je bila povezana sa povećanim nivoom bazalne insulinemije (Bavdekar A et al, 1999). U Haguenau studiji indeks telesne mase je značajno bio povezan sa povišenom insulinemijom našte, iako ispitanici nisu bili gojazni (Jaquet D et al, 2005). Ibanez sa saradnicima u svojoj studiji

pokazuju da su deca rođena MGD sa nadoknađujućim rastom imali veću centralnu gojaznost i insulinsku rezistenciju u odnosu na kontrolnu grupu (Ibanez L et al, 2006). Velika ALSPAC studija je dokazala da su manja masa na rođenju i veća stopa nadoknađujućeg rasta povezane sa većim indeksom telesne mase, većim obimom struka i većom insulinskom rezistencijom u uzrastu od 8 godina (Ong KK et al, 2004). Dobro dokumentovana studija u Holandiji koja je uključivala i ispitanike rođene kao MGD, je dokazala da je rano dobijanje u telesnoj masi naročito u prva tri meseca života, povezano sa većim procentom masnog tkiva u telesnom sastavu, većom centralnom gojaznošću i smanjenom insulinskom senzitivnošću u ranom odrasлом dobu (Leunissen RW et al, 2009). Grupa danskih autora je utvrdila da gojaznost u prvoj godini života predisponira veći HOMA indeks i bazalnu insulinemiju u osamnaestoj godini. Takođe, pokazano je da kod adolescenata koji su rođeni sa normalnom telesnom masom ubrzano dobijanje u telesnoj masi nije imalo ovako štetan efekat (Fabricius-Bjerre S et al, 2011).

U našem istraživanju nismo pronašli statistički značajnu povezanost mase i/ili dužine na rođenju sa parametrima insulinske rezistencije. Ovi rezultati su u saglasnosti sa istraživanjem Jaquet i saradnika (Jaquet D et al, 2005), dok su u suprotnosti sa rezultatima istraživanja Sotoa i Veeninga (Soto N et al, 2003; Veening MA et al, 2002), koji su pokazali da je insulinska rezistencija inverzno povezana sa masom na rođenju.

Nismo pokazali ni povezanost ponderalnog indeksa na rođenju sa parametrima insulinske rezistencije, za razliku od autora Haguenau studije (Jaquet D et al, 2005).

5.6. Poremećena regulacija glukoze

Povećana hepatična produkcija glukoze, zajedno sa β -ćelijskom disfunkcijom i insulinskom rezistencijom dovodi do poremećaja tolerancije ugljenih hidrata i razvoja dijabetesa tip 2 kod osoba koje su rođene MGD (Reusens B et al, 2007; Simmons RA et al, 2007). Pored toga, kod osoba rođenih MGD endokrine β ćelije su strukturalno i funkcionalno izmenjene, naročito kod osoba muškog pola (Gatford KL et al, 2008). Hales i saradnici su u svom istraživanju pokazali da osobe rođene sa telesnom masom ispod 2,5 kg imaju 6 puta veći rizik da razviju dijabetes u odnosu na opštu populaciju (Hales CN et al, 1991).

U našem istraživanju ispitanici rođeni kao MGD su imali normalnu, ali statistički značajno veću koncentraciju glukoze u krvi na gladno u odnosu na kontrolnu grupu, dok nije bilo razlike u nivou GhbA1c. Ovakvi naši rezultati su delimično u saglasju sa onim Veeninga i saradnika, koji nisu pronašli razliku u toleranciji ugljenih hidrata između ove dve grupe. Ovi autori su ipak zaključili da rođenje MGD može povećati rizik razvoja insulin nezavisnog dijabetesa kroz povećanu insulinsku rezistenciju, naročito kod dece koja su imala nadoknađujući rast i visok indeks telesne mase (Veening MA et al, 2003).

Posebnu grupu u našem ispitivanju činila je grupa od 31 pacijenta rođenih MGD koja ima dijabetes melitus tip 1. Pacijenti sa ovim tipom dijabetesa imali su statistički značajno

veću visinu ($p < 0,001$) i percentil telesne visine ($p < 0,001$) u odnosu na ostale ispitanike rođene MGD. I telesna masa je bila statistički značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na ostale na ostale ispitanike rođene MGD ($p = 0,03$). Sve je veći broj istraživanja koja ukazuju da ubrzanje rasta dece i posledično veća telesna visina i indeks telesne mase može doprineti povećanju incidencije dijabetesa tipa 1. Ova se pojava objašnjava hipermetabolizmom beta ćelija pankreasa uslovljenim insulinskom rezistencijom, koja je posledica viška telesne mase i nedovoljne fizičke aktivnosti. Ovako metabolički aktivne beta ćelije su mnogo osetljivije na oštećenje od strane proinflamatornih citokina nego one koje su manje aktivne (Libman IM et al, 2003). Imajući u vidu i istraživanja koja ukazuju da manjak proteina tokom intrauterinog razvoja beta ćelija čini da su one sklonije citokinskom oštećenju, može se zaključiti da su deca rođena kao MGD, naročito ona koja pokazuju izražen nadoknađujući rast, u većem riziku za razvoj dijabetesa tipa 1.

Pacijenti rođeni MGD koji imaju dijabetes imaju očekivano i statistički značajno veće vrednosti glikemije ($p < 0,001$) i GHbA1c ($p < 0,001$) u odnosu na ostale ispitanike rođene kao MGD. Nije pronađena statistički značajna razlika u lipidnom profilu, nivou dijasolnog i sistolnog krvnog pritiska na ostale ispitanike rođene MGD. Pokazano je da pacijenti sa dijabetesom tip 1 rođeni kao MGD imaju statistički značajno ubranu aterosklerozu, odnosno značajno veće vrednosti cIMT u odnosu na ostalu decu rođenu MGD ($p = 0,003$). Ovi rezultati su saglasni sa rezultatima drugih autora (Dalla Pozza R et al, 2010).

5.7. Dislipidemija

Serumski nivoi lipida kod dece i odraslih značajno korelišu sa stepenom ateroskleroznih promena, a razvoj ateroskleroze počinje još tokom detinjstva (Berenson GS et al, 1998). Razvoj ateroskleroze je u direktnoj vezi sa nivoom holesterola i LDL holesterola u plazmi. Nasuprot, visoke koncentracije HDL smanjuju rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja, pa se ova frakcija lipoproteina smatra zaštitnom.

Brojni radovi su ukazali da intrauterini zastoje u rastu dovodi do pogrešnog »programiranja« lipidnog metabolizma, posledične dislipidemije i ubrzanja aterogeneze tokom života (Barker DJ et al, 2006; Martyn CN, 1998). U našem istraživanju deca rođena kao MGD su imala viši nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida, a snižen nivo HDL holesterola, dakle, nepovoljniji lipidni profil u odnosu na kontrolnu grupu, ali bez statističke značajnosti. Grupa dece rođene kao MGD bez nadoknađujućeg rasta je imala lošiji lipidni profil u odnosu na grupu dece rođene kao MGD sa nadoknađujućim rastom i kontrolnu grupu, takođe, bez statističke značajnosti. Salonen i saradnici su pokazali da mlade osobe rođene MGD imaju viši nivo LDL, a niži nivo HDL holesterola nego kontrolna grupa (Salonen M et al, 2010). Brojne studije dokumentuju da izostanak nadoknađujućeg rasta kako u visinu (Cianfarani S et al, 2002; Leunissen RW et al, 2008) tako i u masu (Leunissen RW et al, 2008; Ekelund U et

al, 2007) povećava rizik za dislipidemiju u smislu povišenog ukupnog i LDL holesterola kod osoba rođenih MGD. Nasuprot tome, nije pronađena povezanost brzog nadoknađujućeg rasta i dislipidemije (Salonen M et al, 2010).

U multivarijantnoj regresionoj analizi, kao nezavisni prediktori za nastanak hiperholesterolemije su se izdvojili mala masa na rođenju i povećanje dijastolnog krvnog pritiska. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora. Jaquet i Ogden su, takođe, pokazali poveznost između male mase na rođenju i serumskih lipida (Jaquet D et al, 2003, Ogden CL et al, 2008). Dve meta-analize (Owen CG et al, 2003; Lawlor DA et al, 2006) i jedna velika britanska studija (Davies AA et al, 2006) su pokazale slabu inverznu povezanost mase na rođenju i ukupnog holesterola. Sa druge strane Huxley i saradnici su u svom sistematičnom pregledu pokazali da poremećaj fetalnog rasta nema toliko snažan efekat na nivo holesterola da bi mogao ubrzati proces ateroskleroze (Huxley R et al, 2004). Oren i saradnici u svojoj studiji pokazuju da masa na rođenju kod mladih osoba rođenih kao MGD je povezana sa dislipidemijom samo u slučaju teškog intrauterinog zastoja u rastu ili izraženo ubrzanog postnatalnog rasta (Oren A et al, 2004). Mc Gill i saradnici su u svom radu zaključili da osobe rođene kao MGD imaju nepovoljniji lipidni profil u odnosu na kontrolnu grupu, nezavisno od drugih faktora rizika kao što su pušenje, obim struka ili fizička aktivnost te da su osobe sa najmanjom dužinom na rođenju imale najviši nivo LDL holesterola (Mc Gill HC Jr et al, 2008). Longitudinalne studije su pokazale da nivoi ukupnog i LDL holesterola u detinjstvu reflektuju njihove nivoe u odraslom dobu (Porkka KV et al, 1994).

S obzirom na dobijene rezultate, može se zaključiti da je populacija osoba rođenih MGD posebna ciljna grupa za sprovođenje preventivnih mera protiv kardiovaskularnih bolesti. Ekspertska grupa za decu i adolescente Nacionalnog edukativnog programa za holesterol (Lepšanović L, 2001) predlaže različite algoritme za evaluaciju i praćenje dislipidemija u dečijem uzrastu. Ukoliko je nivo ukupnog serumskog holesterola ispod 4,40 mmol/l roditeljima i deci se daju opšti saveti o faktorima rizika i zdravoj ishrani, a ponovni pregled se vrši nakon 5 godina. U slučaju graničnih vrednosti, između 4,50-5,20 mmol/l, pregled se ponavlja i uzima srednja vrednost: ako je ona ispod 4,40 mmol/l daju se isti saveti kao i u prethodnom slučaju, a kada je iznad 4,40 mmol/l neophodni su dodatni pregledi drugih lipidnih i lipoproteinskih parametara. Na isti način se postupa i kada je nivo ukupnog holesterola pri prvom merenju iznad 5,20 mmol/l. Algoritamski se razvrstavaju ispitanici i po nivou LDL-holesterola (po pravilu vrše se dva određivanja u razmaku od dve nedelje). Ako je srednja vrednost LDL-holesterola ispod 2,80 mmol/l daju se samo saveti o faktorima rizika i zdravoj ishrani, a ponovni pregled čini posle 5 godina. Kada su u pitanju granične vrednosti između 2,8 i 3,40 mmol/l predlažu se posebne dijetne intervencije u ishrani, otklanjanje svih drugih faktora rizika i kontrolni pregled za godinu dana. Deca sa prosečnim vrednostima LDL-holesterola iznad 3,4 mmol/l zahtevaju dodatna i detaljna klinička, laboratorijska i genetska ispitivanja radi tačnije identifikacije prirode poremećaja metabolizma lipoproteina. To svakako podrazumeva da se ovakvom pregledu podvrgnu i roditelji, braća i sestre, kao i drugi bliski srodnici.

5.8. Kardiovaskularni poremećaji

Glavni javno zdravstveni problem u 21.veku ostaje nesumnjivo nalaženje efikasnog modela borbe protiv rastuće gojaznosti i metaboličkih konsekvenci koje ova epidemija nosi u svim uzrasnim grupama. Prevencija dečije i adolescentne gojaznosti ostaje principalni cilj čime bi se značajno redukovale komplikacije na kardiovaskularnom sistemu kasnije u životu. Nema više nikakve sumnje da su deca rođena kao MGD u velikom riziku da postanu gojazna i da kroz život razviju čitav niz medicinski i sa socijalnog aspekta važnih kardiovaskularnih poremećaja. Stoga je imperativno razraditi model ranog praćenja i prepoznavanja incipijentnih metaboličkih i aterosklerotičnih promena (Desai M i sar, 2013). Iako se komplikacije ateroskleroze, kao što su koronarna bolest, moždani udar i periferna vaskularna bolest obično javljaju u srednjem ili starijem životnom dobu, obdukcione studije pokazuju da proces ateroskleroze u vaskularnom zidu počinje još u detinjstvu i da biva ubrzan ukoliko postoje određeni faktori rizika (Malcom GT et al, 1997). Nekoliko autora je pokazalo povezanost male mase na rođenju i povećanog rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti (Barker DJ et al, 2005; Barker DJ et al, 2007 godine). Takođe, postnatalni nadoknađujući rast se smatra nezavisnim faktorom rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti. S obzirom da 90% dece rođene MGD ima nadoknađujući rast, ona se pre svih svrstavaju u grupu rizične populacije za oboljevanje od rečenih bolesti (Leunissen RW et al, 2009). Debljina intime-medije u zadnjem zidu arterije karotis komunis (cIMT) je odličan marker generalizovane ateroskleroze (Bots ML et al, 1996), dok su visina krvnog pritiska i debljina cIMT precizni prediktori kardiovaskularnih poremećaja kasnije u životu (de Groot E et al, 2004; Glynn RJ et al, 2002).

5.8.1. Krvni pritisak

Mogući mehanizmi koji dovode do pojave povišenog krvnog pritiska kod osoba rođenih MGD uključuju redukovan broj nefrona, promene u renin-angiotenzin-aldosteron sistemu, endotelnu disfunkciju, povećanu mineralokortikoidnu aktivnost zbog promena u aktivnosti tipa 2 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze (Dötsch J, 2009).

Povezanost između mase na rođenju i krvnog pritiska kasnije tokom života još uvek nije u potpunosti razjašnjena, iako je ovo jedna od najistraživanijih tema u pedijatrijskoj medicini. Do sada objavljivane studije dale su kontradiktorne rezultate (Eriksson J et al, 2001; Law CM et al, 2002; Menezes AM et al, 2007; Huxley RR et al, 2000). Sistematičnim pregledom literature koja se bavila ispitivanjem krvnog pritiska kod 66000 osoba uzrasta od 0 do 71 godine, pronađene su 34 studije koje su opisale inverznu povezanost između krvnog pritiska i mase na rođenju kod dece i adolescenata (Lewington S et al, 2002).

U našem uzorku utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednostima dijastolnog krvnog pritiska (DKP) između dece rođene MGD i kontrolne grupe ($p=0,001$). Ispitanici rođeni MGD imaju statistički značajno veće vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u odnosu

na kontrolnu grupu. Ovo govori u prilog činjenici da je mala telesna masa povezana sa višim krvnim pritiskom. Ovaj rezultat je u saglasnosti sa istraživanjima nekoliko drugih autora (Barker DJ et al, 2007; Barker DJ et al, 2005; Ben-Shlomo Y et al, 2008). Međutim, niti Bilge niti Leunissen nisu pokazali ovu povezanost (Bilge I et al, 2011, Leunissen RWJ et al, 2012).

Nadalje, među našim ispitanicima najveće vrednosti dijastolnog krvnog pritiska su imala deca rođena kao MGD sa nadoknađujućim rastom, a najmanje vrednosti ovog parametra kontrolna grupa, što ukazuje da pored male mase na rođenju nadoknađujući rast može imati značajan efekat na krvni pritisak. Uporedive rezultate dobili su Leunissen i saradnici (Leunissen RWJ et al, 2012). Iako su dobijene vrednosti krvnog pritiska kod ispitanika rođenih MGD bile veće u odnosu na kontrolnu grupu, one su još uvek bile u referentnim granicama za uzrast. Na prvi pogled to može izgledati prihvatljivo, ali naizgled minorne varijacije u vrednostima krvnog pritiska mogu značajno promeniti rizik za kasnije oboljevanje od bolesti srca i krvnih sudova. Lewington sa saradnicima u meta-analizi 61-e studije na više od milion odraslih ispitanika dokazuje da sniženje sistolnog pritiska za samo 2mmHg dovodi do redukcije rizika mortaliteta za 7% od ishemijske bolesti srca i čak 10% od cerebrovaskularnog insulta (Lewington S et al, 2002). U našem ispitivanju nismo pronašli povezanost pozitivne porodične anamneze za hipertenziju i nivoa sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, za razliku od studije Peter-a i saradnika (Peter C et al, 2010).

U multivarijantnim regresionim analizama za povišene vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kao faktor rizika se izdvojio obim struka, pokazujući da centralna akumulacija masnog tkiva tokom detinjstva može biti ključni faktor koji predisponira povećanje krvnog pritiska. Ovakvi naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima studija drugih autora (Adair LS et al, 2003; Nishina M et al, 2003), ali i sa studijom koja je uz pomoć magnetne resonance pokazala pozitivnu povezanost centralne akumulacije masti i krvnog pritiska (Leunissen RWJ et al, 2012).

5.8.2. Debljina intime-medije u zadnjem zidu arterije karotis komunis

Neinvazivno ultrazvučno merenje debljine intime-medije u zadnjem zidu arterije karotis komunis (cIMT) se koristi za ispitivanje supkliničke ateroskleroze *in vivo*. cIMT kod odraslih koreliše sa stepenom koronarne bolesti i prediktor je budućih kardiovaskularnih poremećaja (Hodis HN et al, 1998). Korišćen je kao metod u brojnim opservacionim i intervencionim studijama. Postoje brojni radovi koji pokazuju da gojazna deca, deca sa familijarnom hiperholesterolemijom i ona sa dijabetesom melitusom tip 1 imaju povećan cIMT (Järvisalo MJ et al, 2000; Raitakari OT, 2003; Yavuz T et al, 2002). U toku 2005.godine urađeno je istraživanje na osnovu kojih su predložene referentne vrednosti intime medije karotidne arterije kod zdrave dece (Jourdan C et al, 2005).

Ispitivanja debljine intime-medije kod dece i adolescenata rođenih MGD su dala kontradiktorne rezultate.

U našem istraživanju vrednosti cIMT se nisu razlikovale između grupe dece rođene kao MGD i kontrolne grupe. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima autora koji su pokazali da masa i dužina na rođenju nemaju značajan uticaj na cIMT kod mladih rođenih MGD (Leunissen RWJ et al, 2012; Salonen M et al, 2010; van Dijk M et al, 2007). Statistički značajno najveće vrednosti cIMT su zabeležene u grupi dece rođene kao MGD sa nadoknađujućim rastom u odnosu na ostale grupe. U multifaktorijalnoj regresionoj analizi statistički značajni faktori rizika za povišene vrednosti cIMT bili su indeks telesne mase i obim struka. Ovi naši rezultati su uporedivi sa nalazima autora koji su ukazali da je porast indeksa telesne mase i centralne gojaznosti tokom detinjstva povezan sa većom cIMT (Oren A et al, 2003). Nismo uspeli da pokažemo uticaj pola na cIMT, za razliku od autora koji su pokazali da muški pol ima veću cIMT (Leunissen RWJ et al, 2012). Takođe, nismo pronašli povezanost cIMT sa ostalim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti kao što su dislipidemija ili povišene vrednosti krvnog pritiska, za razliku od Mattsson-a i saradnika (Mattsson N et al, 2008).

5.9. Tiroidna funkcija

Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u nivou tireotropina i slobodnog tiroksina među ispitivanim grupama. Iako je broj studija koje su se bavile ispitivanjem nivoa hormona štitne žlezde kod dece veoma ograničen, ovakvi naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora (Cianfarani S et al, 2006).

6. ZAKLJUČAK

1. Masa i dužina na rođenju predstavljaju važan pokazatelj zdravstvenog stanja novorođenog deteta. U našem ispitivanju deca rođena MGD su niža u odnosu na kontrolnu grupu za više od 1SD, čak i u grupi one MGD dece koja pokazu nadoknađujući rast. Ovo je važan biološki pokazatelj težine patofizioloških promena u sve dece koja su rođena kao MGD i upozorenje za ozbiljniji i sistematičniji program praćenja ove dece
2. Deca ženskog pola i ona sa manjim genetskim potencijalom su u većem riziku da ostanu niska. Ova grupa zaslužuje posebnu pažnju i češće kontrole pedijatrijskih endokrinologa.
3. Nije dokazana povezanost socio-ekonomskog statusa i nadoknađujućeg rasta što je ohrabrujući podatak za sve sa manjim ekonomskim potencijalom i slabijim sistemom zdravstvene zaštite.
4. Nije utvrđena razlika u indeksu telesne mase između dece rođene kao MGD i kontrole, što je i očekivano, s obzirom da indeks računa ukupnu masu na površinu, a deca rođena kao MGD sklonija su razvoju centralne gojaznosti.
5. Kako su deca rođena kao MGD sklonija centralnoj gojaznosti merenje obima struka kod njih predstavlja važan deo kliničkog pregleda. Nadoknađujući rast u ranom detinjstvu kod dece rođene kao MGD je povezan sa statistički značajno većim obimom struka, dok njegov uticaj na indeks telesne mase nije dokazan.
6. Uspešnost terapije hHR u niske dece rođene MGD je nesumnjiva. Tokom dvogodišnjeg korišćenja hormona rasta pacijenti su imali signifikantno ubrzanje rasta uz povećanje indeksa telesne mase i smanjenja obima struka koje nije bilo značajno.
7. Terapija humanim hormonom rasta bila je ne samo efikasna, nego i bezbedna: IGF-I kao glavni regulator longitudinalnog rasta se tokom dve godine terapije značajno povećao, ali u opsegu referentnih vrednosti za uzrast.
8. U našem istraživanju nivo bazalne insulinemije dece rođene kao MGD bio je veći nego kod dece iz kontrolne grupe, ali bez statističke značajnosti. Masa i dužina, kao i ponderalni indeks na rođenju nisu povezani sa stepenom insulinske rezistencije.
9. Faktori rizika za nastanak insulinske rezistencije sa statističkom signifikantnošću su veći obim struka i veći indeks telesne mase.

10. Nezavisni prediktor za pojavu povišenog ukupnog holesterola i LDL holesterola je manja masa na rođenju.
11. Terapija hHR tokom dve godine nije poremetila kvalitet glikoregulacije: mada se GHbA1c statistički značajno povećao ostao je u opsegu referentnih vrednosti.
12. Dvogodišnja terapija hHR nije značajnije popravila lipidni profil: sniženje ukupnog holesterola i povećanje HDL holesterola nije bilo statistički značajno.
13. Nije pokazan značajan efekat terapije hHR na sistolni i dijastolni krvni pritisak kao ni na napredovanje procesa ateroskleroze– postoje nesignifikantne promene u debljini intime medije u zadnjem zidu arterije karotis komunis.
14. Pojava hipotiroidizma kao neželjenog efekta terapije hHR otkrivena je kod 11,4% pacijenta, što se poklapa sa rezultatima u literaturi.
15. Koristeći antropometrijske pokazatelje u funkciji trajanja trudnoće, pola i etničke pripadnosti napravljeni su antropometrijski normativi za novorođenu decu u Jugoistočnoj Srbiji. Prvi put posle dugog niza godina u Srbiji načinjene su referentne populacione karte rasta na relevantnom broju ispitanika.
16. Upoređivanjem rezultata sa rezultatima autora od pre skoro 20 godina uočene su razlike: Deca se danas u proseku (P50) teža od one pre dve decenije, ali su donje granice normale (P3) niže nego u ranijem istraživanju. Ovo je posledica činjenice da naše istraživanje nije imalo selekcionisani uzorak, nego je randomizacija bila statistički relevantna.
17. U našem istraživanju posebno je obrađena grupa novorođenčadi romske nacionalnosti i pokazano je da su ova deca lakša i kraća u odnosu na opštu populaciju, što predstavlja dalji doprinos proučavanju populacionih i demografskih problema u Republici Srbiji.

7. LITERATURA

- Ackland FM, Stanhope R, Eyre C, Hamill G, Jones J, Preece MA. Physiological growth hormone secretion in children with short stature and intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1988;30, 241-245.
- Adair LS, Cole TJ: Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension* 2003; 41: 451–456.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23: 469-80.
- 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, 71.
- Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* 2003;41(3):457-62.
- Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, Evain-Brion D. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140: 121-7.
- Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1247–1256.
- Audi L, Wollmann H, Fryklund L, Parodi L. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91, 3281-3286.
- Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75, 73-82.
- Bakketeig LS. Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 (1): 1-434.
- Bannink E, Djurhuus CB, Christensen T, Jøns K, Hokken-Koelega A. Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. *J Med Econ* 2010;13(2):221-7.
- Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, Salomó G, Farías M, Goycoolea M, Quiroga T, Mardones F. Normal plasma insulin and HOMA values among Chilean children and adolescents. *Revista medica de Chile* 2011; 139(11):1435-43.

- Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Bmj* 1990; 301, 259-262.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341:938–941.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36, 62-67.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMC. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced foetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
- Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353, 1802-1809.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2(8663):577-80.
- Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 270–283.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;95(2):115-28.
- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23, 588S-595S.
- Barker DJ: The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412–417.
- 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.
- Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999;48:2422-9.
- Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD: Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension* 2008; 52:638–644.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650 – 1656.
- Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* 2001;142(7):2841-53.

- Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev* 1997;18:646-61.
- Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGFbinding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81, 3902-3908.
- Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-ho urnal growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80, 2599-2606.
- Boonstra VH, Mulder PG, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:712–717.
- Bots ML, Hofman A, De Jong PT, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 147–153.
- Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Am J Phys Anthropol* 2002; 35:159-84.
- Cance-Rouzaud A, Laborie S, Bieth E, Tricoire J, Rolland M, Grandjean H, Rochiccioli P, Tauber M. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 are regulated differently in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age neonates. *Biol Neonate* 1998;73, 347-355.
- Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernandez-Cancio, M, Andaluz P, Clemente M, 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.
- Chamberlain G, Phillip E, Howlett BC, Masters K. London: William Heinemann Medical Obstetric British births 1970; 2.
- 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;34:33-6.
- Chaudhari S, Otiv M, Khairnar B, Pandit A, Hoge M, Sayyad M. Pune Low Birth Weight Study – Growth from Birth to Adulthood. *Indian Pediatrics* 2012; 2: 727-732.
- Chaussain J L, Colle M, Ducret J P. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399,72-73.
- Cianfarani S, Geremia C, Scott CD, Germani D. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: Is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamicpituitary-adrenal axis? *Pediatr Res* 2002; 51: 94 – 99.

- Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the “catch-up growth” hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F71—F73
- Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65 (3), 70-74.
- Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scire G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88, 2699-2705.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92, 804-810.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10.
- Cole TJ. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Stat Soc.* 1988;151:385-418.
- 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.
- Cottrell EC, Ozanne SE. Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiol Behav* 2008;94:17–28
- Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, Breier B, Blum WF, Robinson EM. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87, 235-239.
- Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C, Robinson EM, Breier BH, Richards GE, et al. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *J Pediatr* 2003; 142:113-6.
- Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res* 2006;65, 153-159.
- d’Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Iafusco D, Lorini R, Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009; 80: 21-28.

- Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005; 57, 216-222.
- Dalla Pozza R, Netz H, Schwarz HP et al. Subclinical atherosclerosis in diabetic children: results of a longitudinal study. *Pediatr Diabetes* 2010, 11: 129–133.
- Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:639-54.
- Davies AA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: Findings from an occupational cohort of 25843 employees. *Circulation* 2004; 110: 1258 – 1262.
- de Blasio MJ, Gatford KL, Robinson JS, Owens JA. Placental restriction of fetal growth reduces size birth and alters postnatal growth, feeding activity, and adiposity in the young lamb. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R875–R886.
- de Kor SW, Willemsen RH, van der Kaay DC, van Dijk M, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid function in short children born small for gestation age before GH treatment. *Clin Endocrinol (oxf)* 2008;69:318-322.
- de Graaff LC, Meyer S, Els C, Hokken-Koelega AC. GH receptor d3 polymorphism in Dutch patients with MPHD and IGHD born small or appropriate for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68, 930-934.
- de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez, P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ: Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:III33–III38.
- de Lacerda L, Carvalho JA, Stannard B, Werner H, Boguszewski MC, Sandrini R, Malozowski SN, Leroith D, Underwood LE. In vitro and in vivo responses to short-term recombinant human insulin-like growth factor-1 (IGF-I) in a severely growth-retarded girl with ring chromosome 15 and deletion of a single allele for the type 1 IGF receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51, 541-550.
- de Zegher F, Hokken-Koelega A. 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, e458-e462.
- de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87, 148-151.
- de Zegher F, Ong KK, Ibanez L, Dunger DB. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2006, 65, 145-152.

- Deorari AK, Agarwal R, Paul VK. Management of infants with intra-uterine growth restriction, *Indian Journal of Pediatrics* 2008, 75, 2, 171–174.
- Desai M, Beall M, Ross MG. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Curr Diab Rep* 2013;13(1):27-33.
- Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. The timing of nutrient restriction during rat pregnancy/lactation alters metabolic syndrome phenotype. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:555 e1–555 e7.
- Dötsch J. Renal and extrarenal mechanisms of perinatal programming after intrauterine growth restriction. *Hypertens Res* 2009;32:238-41.
- Dulloo AG. 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(3):90–97
- Dunger DB, Ong KK, Huxtable SJ, Sherriff A, Woods KA, Ahmed ML, Golding J, Pembrey ME, Ring S, Bennett ST, Todd JA. Association of the INS VNTR with size at birth. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Nat Genet* 1998;19:98–100
- Durutović-Gligorović S. Antropometrijski normativi novorođenčadi, 2. izdanje. Beograd: Medicinski fakultet; 2000.
- Ekelund U, Ong KK, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, 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.
- Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res* 2000; 48:803–807
- Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D: Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000; 36: 790–794. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 783–789.
- Esteban C, Audi L, Carrascosa A, Fernandez-Cancio M, Perez-Arroyo A, Ulled A, Andaluz P, Arjona R, Albisu M, Clemente M, Gussinye M, Yeste D. Human growth hormone (GH1) gene polymorphism map in a normal-statured adult population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66, 258-268.
- Ester WA, van Duyvenvoorde HA, de Wit CC, Broekman AJ, Ruivenkamp CA, Govaerts LC, Wit JM, Hokken-Koelega AC, Losekoot, M. Two short children born small for gestational age with insulin-like growth factor 1 receptor haploinsufficiency illustrate the heterogeneity of its phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009a;94, 4717-4727.

- Ester WA, van Meurs JB, Arends NJ, Uitterlinden AG, de Ridder MA, Hokken-Koelega AC. Birth size, postnatal growth and growth during growth hormone treatment in small-for-gestational-age children: associations with IGF1 gene polymorphisms and haplotypes? *Horm Res* 2009b;72, 15-24.
- Evain-Brion D. Growth factors and trophoblast differentiation. In: Cedard L, Miller R, Firth A (eds): *Trophoblast research*. New York, Plenum Medical Books, 1992;6:1-18.
- Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Færch K, Larsen T, Molgaard C, Fleischer K, et al. Impact of birthweight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS One* 2011;6:20595.
- Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86, 3574-3578.
- Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, et al. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E700–E706.
- Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995;7(3):351-63.
- Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol* 1989 Oct;12(4):173-82.
- Francois I, de Zegher F. Adrenarche and fetal growth. *Pediatr Res* 1997; 41:440–442.
- Frankel S, Elwood P, Swertham P, Yarnell J, Davey Smith E. Birthweight, body mass index and incident coronary heart disease. *Lancet*. 1996;348:1478-80.
- Frankenne F, Scippo ML, Van Beeumen J et al. Identification of placental human hormone as the GH-V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:15-18.
- Frayling TM, Hattersley AT, McCarthy A, Holly J, Mitchell SM, Gloyn AL, Owen K, Davies D, Smith GD, Ben-Shlomo Y. A putative functional polymorphism in the IGF-I gene: association studies with type 2 diabetes, adult height, glucose tolerance, and fetal growth in U.K. populations. *Diabetes* 2002;51, 2313-2316.
- Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:168–174
- Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res* 2006;65(3):15–18
- Gatford KL, Mohammad SN, Harland ML, et al. Impaired beta-cell function and inadequate compensatory increases in beta-cell mass after intrauterine growth restriction in sheep. *Endocrinology* 2008;149:5118–5127.
- Gazzaniga CA. Prevention of intrauterine growth retardation. *J Okla State Med Assoc* 2002; 95(6): 381-3.

- Ghizzoni L, Mastorakos G, Vottero A. Adrenal hyperandrogenism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4431–4435
- Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, 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: 1548-1555.
- Gluckman PD, Butler JH, Comline R, Fowden A. The effects of pancreatectomy on the plasma concentrations of insulin-like growth factors 1 and 2 in the sheep fetus. *J Dev Physiol* 1987; 9, 79-88.
- Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 2002; 39: 105–110.
- Goosse KJR, Balteau M, Reusens B, Remacle C. Search for molecules involved in the increased vulnerability of adult beta cell after a maternal low protein diet. Prevention by taurine. *Diabetologia* 2006; 49:266–267.
- Groh-Wargo S, Jacobs J, Auestad N, O'Connor DL, Moore JJ, Lerner E. Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Res* 2005;57:712–718.
- Guan H, Arany E, van Beek JP et al. Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E663–E673.
- Hack M, Schluchter M, CartarL, Mabhoob R, Cutter L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 year. *Pediatrics* 2003;112:e30-38.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
- Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5-20.
- 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.
- Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3):539-47.
- Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol* 2001;30:15–23.
- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353, 1789-1792.

- Hill DJ, Milner RDG. Mechanism of fetal growth. In: Brook CDG (ed), *Clinical Paediatric Endocrinology*. Oxford Blackwell Scientific Publications 1989;3-31.
- Hindmarsh PC, Bryan S, Geary MP, Cole TJ. Effects of current size, postnatal growth, and birth size on blood pressure in early childhood. *Pediatrics* 2010;126:e1507.
- Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Cole TJ Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth. *Pediatr Res* 2002;52:263–268.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-9.
- Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;82:402-6.
- Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res* 2003;60Suppl 3:113-4.
- Holt R I. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13, 392-397.
- Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: Exploration of the “fetal origins” hypothesis. *JAMA* 2004; 292: 2755 – 2764.
- Huxley RR, Shiell AW, Law CM: The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815–831.
- Hyoty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1353–1361.
- 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:E72
- Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117:117–121
- Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2153-8.
- Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4739-41.

- Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005; 48:849–855.
- Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1401–1406
- Jaquet D, Léger J, Lévy-Marchal C, Czernichow P. Low birth weight: Effect on insulin sensitivity and lipid metabolism. *Horm Res* 2003; 59: 1 – 6.
- Järvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, Irjala K, Rönnekaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943 – 2947.
- Jensen CB, Storgaard H, Madsbad S, Richter EA, Vaag AA. Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1530–1534.
- Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16, 3-34.
- Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk JP, Grenda R, Mehls O, Tröger J, Schaefer F. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707-15.
- Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*, 2003; 13, 113-170.
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733–739
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38, 733-739.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-10.
- Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital Malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82(1): 83-90.
- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693–705.
- Labayen I, Ortega FB, Ruiz JR and Sjostrom M. Birth Weight and Subsequent Adiposity Gain in Swedish Children and Adolescents: A 6-Year Follow-Up Study. *Obesity* 2011;20:376–81.

- Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, Berndt SI, Weedon MN, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature* 2010;467:832-838.
- Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, de Swiet M: Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105: 1088–1092.
- Lawlor DA, Owen CG, Davies AA, Whincup PH, Ebrahim S, Cook DG, et al. Sex differences in the association between birth weight and total cholesterol: A meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 19 – 25.
- Le Roith, D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab*, 2001;12, 48-52.
- Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. 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. 2003; *Pediatrics* 111, 1253-1261.
- Leger J, Marchal CL, Bloch J, Pinet A, Porquet D, Czernichow P. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 years olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997;315:341-7.
- Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009; 301, 2234-2242.
- Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009;301:2234-42.
- Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Fat mass and apolipoprotein E genotype influence serum lipoprotein levels in early adulthood, whereas birth size does not. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4307 – 4314.
- Leunissen RW, Oosterbeek P, Hol LK, Hellingman AA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93, 445-451.
- Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Effect of Birth Size and Catch-Up Growth on Adult Blood Pressure and Carotid Intima-Media Thickness. *Horm Res Paediatr* 2012;77:394–401
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.

- Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2871–2875.
- 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.
- Lucas A. Programming not metabolic imprinting. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 602.
- Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr* 2008; 152: 207-13.
- Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY Study: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 817:179-88.
- Martinez-Aguayo A, Capurro T, Pena V, Iniguez G, Hernandez MI, et al. Comparison of leptin levels, body composition and insulin sensitivity and secretion by OGTT in healthy, early pubertal girls born at either appropriate- or small-for-gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:526-32.
- Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Experimental IUGR and later diabetes. *J Intern Med* 2007; 261: 437–452.
- Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Metabolic programming of insulin action and secretion. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012, 14 (3): 29–39.
- Martin-Gronert NS and Ozanne SE. Metabolic programming of insulin action and secretion. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(3):29-39.
- Martyn CN, Gale CR, Jespersen S, Sheriff SB. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet* 1998; 352: 173 – 178.
- Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 2003; 40(10):773-80.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28 (7): 412–9.
- Mattsson N, Ronnemaa T, Juonala M, Viikari JS, Jokinen E, Hutri-Kähönen N, et al. Arterial structure and function in young adults with the metabolic syndrome: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Eur Heart J* 2008; 29: 784 – 791.
- Mc Gill HC Jr, McMahan A, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117: 1216–1227.

- McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, Leung KC, Ho KK, Bougoussa M, Hennen G, Igout A, Chan FY, Cowley D, Cotterill A, Barnard R. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1143–1150.
- McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005;85: 571–633.
- Menezes AM, Hallal PC, Horta BL, Araujo CL, Vieira Mde F, Neutzling M, Barros FC, Victora CG: Size at birth and blood pressure in early adolescence: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 611– 616.
- Milner RDG. Prenatal Growth Control. In: Gluckman PD, Heymann MA eds. *Perinatal and Pediatric Pathophysiology a Clinical Perspective*. London: Hodder and Stoughton, 1993: 162-9.
- Morin I, Morin L, Zhang X, Platt RW, Blondel B, Breart G, Usher R, Kramer MS. Determinants and consequences of discrepancies in menstrual and ultrasonographic gestational age estimates. *BJOG* 2005; 112:145–152.
- Muhlhausler BS, Ritorto V, Schultz C, et al. Birth weight and gender determine expression of adipogenic, lipogenic and adipokine genes in perirenal adipose tissue in the young adult sheep. *Domest Anim Endocrinol* 2008;35:46–57.
- Mukherjee A, Murray RD, Shalet SM. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. *Horm Res* 2004;62, 35-41.
- Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965–1997. *Pediatr Res* 2001; 50:479–486
- Musha Y, Itoh S, Hanson MA, Kinoshita K. Does estrogen affect the development of abnormal vascular function in offspring of rats fed a low-protein diet in pregnancy? *Pediatr Res* 2006;59:784–789.
- Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bargesjo P. Smoking, hemoglobin levels, and birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 15;148(6):752-8
- Nishina M, Kikuchi T, Yamazaki H, Kameda K, Hiura M, Uchiyama M: Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res* 2003; 26:281–288.
- Odberg MD, Sommerfelt K, Markestad T, Elgen IB. Growth and somatic health until adulthood of low birthweight children. *Arch Dis Child Foetal Neonatal Ed* 2010;95:F201-5.
- Ogden CL, Schoendorf KC, Kiely JL, Gillman MW. Fetal growth and childhood cholesterol levels in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 5 – 11.

- Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:101–106.
- Ojeda NB, Grigore D, Yanes LL, et al. Testosterone contributes to marked elevations in mean arterial pressure in adult male intrauterine growth restricted offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R758–R763
- Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, et al.; ALSPAC study team. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004;47:1064-70.
- Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: New perspectives from the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 8 – 16.
- Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1383–1390.
- Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, Weinberg A, Baum M. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension* 2003;41(2):328-34.
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005;115:1367–1377.
- Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: A study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 2003; 111: 1081 – 1089.
- Owens JA, Owens PC, Robinson JS. Experimental fetal growth retardation: Metabolic and endocrine aspect. In: Gluckam PD, Johnston B, Nathanielsz PW (eds): *Advances in fetal physiology*. Ithaca: Perinatology Press, 1989:257-80.
- Ozanne SE, Olsen GS, Hansen LL et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle. *J Endocrinol* 2003; 177: 235–241.
- Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008;118:2316.
- Parker L, Lamont DW, Unwin N, et al. A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) age 49–51 years. *Diabet Med* 2003;20:406–415.
- Parkes MJ, Bassett JM. Antagonism by growth hormone of insulin action in fetal sheep. *J Endocrinol* 1985; 105(3): 379-82.

- Patterson RM, Pouliot MR. Neonatal morphometrics and perinatal outcome: who is growth retarded? *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157:691–693.
- Paz I, Seidman DS, Danon YL, Laor A, Stevenson DK, Gale R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child Pediatr Res* 1993; 147:337-9.
- Phillip M, Lebenthal Y, Zuckerman-Levin N, Korpai-Szczyrska M, Sales Marques J, Steensberg A, et al. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009; 71:52–9.
- Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*, 1994; 37, 150-154.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus media thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.
- Porkka KV, Viikari JS, Taimela S, Dahl M, Akerblom HK. Tracking and predictiveness of serum lipid and lipoprotein measurements in childhood: A 12-year follow-up: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1096 – 1110.
- Portes ES, Oliveira JH, MacCagnan P, Abucham J: Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 53:183-189.
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
- Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997; 40:439–446.
- Prada JA, Tsang RC. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 21-7.
- Qiu Q, Basak A, Mbikay M, Tsang BK, Gruslin A. Role of pro-IGF-II processing by pro-protein convertase 4 in human placental development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:11047–11052.
- Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L, Gottardi, E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92, 155-159.
- Raitakari OT, Rönnemaa T, Huupponen R, Viikari L, Fan M, Marniemi J, Hutri-Kähönen N, Viikari JS, Lehtimäki T. Variation of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predicts impaired fasting glucose in healthy young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetes Care* 2007; 30:2999-3001.

- Raitakari OT. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277–83.
- Ranke MB, Vollmer B, Traunecker R, Wollman HA, Goelz RR, Seibolweiger K. Growth and development are similar in VLBW children born appropriate and small for gestational age: an interim report of 97 preschool children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;20:1017-26.
- Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB, Jensen JE, Storgaard H, Poulsen P, Pilgaard K, Schou JH, Madsbad S, Astrup A, Vaag A. Altered fat tissue distribution in young adult men who had low birth weight. *Diabetes Care* 2005; 28:151–153.
- Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Eng J Med*. 1976; 295:349–353.
- Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamotharan M, Devaskar SU. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *J Biol Chem* 2008;283:13611–13626.
- Remacle C, Dumortier O, Bol V, Goosse K, Romanus P, Theys N, Bouckennooghe T and Reusens B. Intrauterine programming of the endocrine pancreas. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 9(2);2007:196–209.
- Reusens B, Ozanne SE, Remacle C. Fetal determinants of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* 2007;8:935–941.
- Rochiccioli P, Tauber M, Moisan V, Pienkowski C. Investigation of growth hormone secretion in patients with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Scand* 1989; 349, 42-46.
- Rogers I, EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:755–777.
- Rooney K, Ozanne SE. Maternal over-nutrition and offspring obesity predisposition: targets for preventative interventions. *Int J Obes* 2011; 35: 883–890.
- Rozance PJ, Limesand SW, Barry JS, et al. Chronic late-gestation hypoglycemia upregulates hepatic PEPCK associated with increased PGC1alpha mRNA and phosphorylated CREB in fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294:E365–E370.
- Rubin DH, Krasilnikoff PA, Leventhal JM, Weile B, Berget A. Effect of passive smoking on birth-weight. *Lancet* 1986; 2: 415-7.
- Rudolph AM. The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol*. 1984 Feb;6(1):11-9.
- Ryan EA, Enns L 1988 Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:341–347

- Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Tracking Serum Lipid Levels and the Association of Cholesterol Concentrations, Blood Pressure and Cigarette Smoking With Carotid Artery Intima – Media Thickness in Young Adults Born Small for Gestational Age *Circ J* 2010; 74: 2419 – 2425.
- Saranac Lj, Bjelaković B, Stamenković H, Kamenov B. Orexitropic signaling proteins in obese children. *The Scientific World Journal* 2007;7:1263-1271.
- Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3064-70.
- Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci* 2004 Dec;1032:63-84.
- Simmons RA. Role of metabolic programming in the pathogenesis of beta-cell failure in postnatal life. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:95–104.
- Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, Lucas A: Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation* 2007; 115: 213–220.
- Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363, 1642-1645.
- Smyczynska J, Hilczer M, Stawerska R, Lewinski A. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy - clinical implications. *Thyroid Research* 2010, 3:2.
- Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, 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;88:3645-50.
- Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. 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.
- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 1983; 7(1): 31-42.
- Steele-Perkins G, Turner J, Edman JC, Hari J, Pierce SB, Stover C, Rutter WJ, Roth RA. Expression and characterization of a functional human insulin-like growth factor I receptor. *J Biol Chem* 1988;63, 1486-1492.
- Stein ZA, Susser MW, Saenger G, Marolla F. *Famine and human development: Dutch Hunger Winter of 1944–45.* New York: Oxford University Press, 1975.

- Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989; 35:88–92
- Sugden MC, Holness MJ. Gender-specific programming of insulin secretion and action. *J Endocrinol* 2002;175:757–767.
- Tahirović H. Postnatalni rast djece intrauterino zaostala rasta i male porođajne težine i/ili dužine u odnosu na gestacionu dob. *Paediatr Croat* 2003; 47 (1): 121-130.
- Tarry-Adkins JL, Chen JH, Jones RH, Smith NH, Ozanne SE. Poor maternal nutrition leads to alterations in oxidative stress, antioxidant defence capacity, and markers of fibrosis in rat islets: potential underlying mechanisms for development of the diabetic phenotype in later life. *FASEB J* 2010; 24: 2762–2771.
- Tauber M, Ester W, Auriol F, Molinas C, Fauvel J, Caliebe J, Nugent T, Fryklund L, Ranke MB, Savage MO, Clark AJ, Johnston LB, Hokken-Koelega. ACGH responsiveness in a large multinational cohort of SGA children with short stature (NESTEGG) is related to the exon 3 GHR polymorphism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67,457-461.
- Ueki I, Ooi GT, Tremblay ML, Hurst KR, Bach LA, Boisclair YR.. Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97, 6868-6873.
- Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;74:901–910
- Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witteman JC, Testers L, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM. A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction, *Diabetes* 2001;50, 637-642.
- Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:138–147.
- van der Kaay D, Bakker B, van der Hulst F, Mul D, Mulder J, Schroor E, van Elswijk D, Rowaan I, Willeboer M, de Ridder M, Hokken-Koelega A. Randomized GH trial with two different dosages in combination with a GnRH analogue in short small for gestational age children: effects on metabolic profile and serum GH, IGF1, and IGFBP3 levels. *Eur J Endocrinol* 2010;162, 887-895.
- van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92, 160-165.

- van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:160-5.
- van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:160-5.
- van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 5295-5302.
- Varga I, Neščakova E, Bauer F, Pospíšilova V, Toth F, Drobna H, Mičieta V: Morphology in full-term physiological neonates of Romanies from western Slovakia. *Acta Med Martin* 2005;5: 10-15.
- Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-61.
- Veenma D C, Eussen HJ, Govaerts LC, de Kort SW, Odink RJ, Wouters CH, Hokken-Koelega AC, de Klein A. Phenotype-genotype correlation in a familial IGF1R microdeletion case. *J Med Genet* 2010;47, 492-498.
- Vu-Hong TA, Durand E, Deghmoun S, Boutin P, Meyre D, Chevenne D, Czernichow P, Froguel P, Levy-Marchal C . The INS VNTR locus does not associate with smallness for gestational age (SGA) but interacts with SGA to increase insulin resistance in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2437–2440.
- Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90, 2855-2564.
- Weedon MN, Lango H, Lindgren CM, Wallace C, Evans DM, et al. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nat Genet* 2008;40:575-583.
- World Health Organization. Growth Standards 2006, Geneva, World Health Organization
- World Health Organization. World Health Statistics 2005, Geneva, World Health Organization
- Xiao X, Zhang ZX, Li WH, Feng K, Sun Q, Cohen HJ, et al. Low birth weight is associated with components of the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2010;59:1282-6.

- Yakar S, Kim H, Zhao H, Toyoshima Y, Pennisi P, Gavrilova O, Leroith D. The growth hormone-insulin like growth factor axis revisited: lessons from IGF-I and IGF-I receptor gene targeting. *Pediatr Nephrol* 2005;20, 251-254.
- 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.
- Yavuz T, Akcay A, Omeroglu RE, Bundak R, Sukur M, Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1131-6.
- 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.
- Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006;47(3):502-8.
- Zdravković D, Vlaški J, Sajić S, Živić S, Katanić D, Šaranac Lj, Milenković T, Jelenković B, Samardžić M. Nizak rast u detinjstvu i adolescenciji. Vodič za otkrivanje, dijagnostiku i lečenje dece i adolescenata niskog rasta. Drugo dopunjeno izdanje 2011;28-29.
- Živić S, Ćirić V, Stanković S. Epidemiološke karakteristike i etiopatogeneza gojaznosti dece i adolescenata. *Medicinski glasnik* 2011;39:40-50.
- Živić S, Stanković S, Vučić J. Da li se tip 1 dijabetesa može prevenirati? <http://www.pedijatri.org.rs/pedijatrijskidani/radovi/pdd2014.pd>.

BIOGRAFIJA

Sandra Stanković rođena 12.04.1974. god. u Podgorici. Osnovnu školu i Gimnaziju završila je u Podgorici, sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet upisala školske 1992/93. godine i na istom diplomirala 1999. godine sa prosečnom ocenom 9.00. Diplomski rad “Blizanačke trudnoće” je odbranila na predmetu Ginekologija i akušerstvo, sa ocenom 10.

Od januara 2002. godine radi u Kliničkom centru Niš, najpre na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, a potom od januara 2009. godine na Klinici za dečije interne bolesti.

Specijalistički ispit iz pedijatrije položila sa odličnim uspehom februara 2006. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Magistarsku tezu pod nazivom “Rani markeri ateroskleroze kod dece i adolescenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1” odbranila jula 2008. godine.

Završila bazičnu školu ehokardiografije (YUECHO) i školu ultrazvuka u pedijatrijskoj radiologiji.

U toku i nakon završenih studija aktivno učestvuje u naučno-istraživačkom radu. Autor je i koautor više naučnih radova koji su u celini štampani u časopisima od međunarodnog i domaćeg značaja. Učesnik većeg broja kontinuiranih edukacija, seminara i kongresa iz oblasti pedijatrijske endokrinologije u zemlji i inostranstvu.

Tečno govori i piše engleski jezik.

Udata, ima dvoje dece.