

Endokrinološke posljedice u djece rođene male za gestacijsku dob

Smoljo, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:879031>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Smoljo

**Endokrinološke posljedice u djece rođene male
za gestacijsku dob**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za dječju endokrinologiju i dijabetes Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Katje Dumić Kubat, dr.med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Kratice

AGA – prikladno velik za gestacijsku dob prema engl. *appropriate for gestational age*

DM – šećerna bolest prema lat. *diabetes mellitus*

ELBW – ekstremno niska porođajna masa prema engl. *extremely low birth weight*

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

GH – hormon rasta prema engl. *growth hormone*

GnRHa – agonist gonadotropin oslobađajućeg hormona

GWAS – cjelogenomsko asocijacijsko istraživanje prema engl. *genome-wide association study*

ICD – Međunarodna klasifikacija bolesti prema engl. *International classification of diseases*

IGF – inzulinu sličan čimbenik rasta prema engl. *insulin-like growth factor*

IGF-BP – protein koji veže IGF prema engl. *IGF binding protein*

IGF-R – receptor za IGF

IUGR – intrauterini zastoje u rastu prema engl. *intrauterine growth restriction*

LBW – niska porođajna masa prema engl. *low birthweight*

SD – standardna devijacija

SGA – mali za gestacijsku dob prema engl. *small for gestational age*

TNF- α – faktor nekroze tumora prema engl. *tumor necrosis factor*

TSH – tireoidni stimulirajući hormon prema engl. *thyroid stimulating hormone*

VLBW – vrlo niska porođajna masa prema engl. *very low birth weight*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija prema engl. *World Health Organization*

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Djeca mala za gestacijsku dob – definicija	2
3. Epidemiologija	3
4. Postavljanje dijagnoze	3
5. Intrauterini rast i razvoj	4
6. Uzroci SGA.....	7
7. Posljedice SGA.....	10
7.1. Metaboličke posljedice	10
7.2. Reproductivni sustav	12
7.3. Ostali organski sustavi.....	13
7.4. Neurorazvojne i psihosocijalne posljedice	14
8. Liječenje	14
9. Zaključak	19
10. Zahvale.....	20
11. Literatura	21
12. Životopis	27

Sažetak

Endokrinološke posljedice u djece rođene male za gestacijsku dob

Tomislav Smoljo

Pojam "mali za gestacijsku dob" (SGA, small for gestational age) odnosi se na djecu porođajne mase ispod -2 SD ili 10% za gestacijsku dob u referentnoj populaciji. Učestalost SGA prema različitim istraživanjima kreće se od 2 do 10%. Kod oko 90% njih dolazi do ubrzanja (zamaha) rasta u prve dvije godine života što onda uglavnom rezultira i dostizanjem očekivane konačne visine.

SGA može biti posljedica poremećaja od strane majke, placente ili fetusa. O simetričnom SGA govorimo kada je opseg glave djeteta u skladu s tijelom, a asimetričnom kada je opseg glave nesrazmjerno velik u odnosu na tijelo. U prvom slučaju poremećaj je nastao u prvom trimestru trudnoće, a u drugom slučaju kasnije.

SGA se očituje nizom komplikacija od kojih je dobar dio uzrokovan i/ili povezan s endokrinološko-metaboličkim poremećajima. Rane komplikacije koje se nađu u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi su hipoglikemija, kriporhizam, hipospadija, nizak rast, usporena brzina rasta i respiratorne poteškoće. Kasne komplikacije su metabolički sindrom, šećerna bolest, različiti poremećaji reproduktivnog sustava (preuranjeni pubertet, policistični jajnici i poremećaji ciklusa u djevojaka te poremećaji spermatogeneze i tumori testisa u dječaka), poremećaji kardiovaskularnog, renalnog i koštanog sustava, smetnje vida i sluha, neurološki i psihološki poremećaji.

U slučaju da ne dolazi do ubrzanja rasta u prve dvije godine života uvodi se terapija hormonom rasta. Ako se jave znaci preuranjenog puberteta mogu se davati i GnRH agonisti, kako bi se usporio pubertetski razvoj i spriječilo ubrzano koštano dozrijevanje koje dovodi do ranijeg prestanka rasta.

Za napomenut je kako još uvijek ne postoje jedinstvene smjernice o načinu provođenja terapije hormonom rasta u djece sa SGA, a preporučene dnevne doze se kreću između 35 µg/kg i 70 µg/kg.

Ključne riječi: mali za gestacijsku dob, porođajna masa, zamah rasta, hormon rasta, metabolizam

Summary

Endocrine sequelae in children born small for gestational age

Tomislav Smoljo

The term „small for gestational age“ (SGA) is used to describe birth weight below -2 SD or below 10th percentile for the same gestational age in the relevant population. According to epidemiological research, the incidence of SGA is between 2 and 10%. Approximately 90% show acceleration of growth, called catch-up growth, during the first 2 years of life, and achieve expected adult height.

Etiology includes disorders of maternal, placental, and fetal origin. Symmetrical SGA is characterized by head circumference appropriate to the size of the body, while asymmetrical consider disproportional large head for the body. In the first case disorder occurred during the first trimester of pregnancy and in the other case occurred later.

SGA is accompanied by a group of diseases, mainly caused and/or connected with endocrine and metabolic disorders. Early complications, during neonatal and infant age are hypoglycemia, cryptorchidism, hypospadias, short stature, growth retardation, and respiratory disorders. Sequelae of adulthood include metabolic syndrome, diabetes mellitus, various disorders of the reproductive system (premature puberty, polycystic ovaries, and menstrual disorders in girls and disorders of spermatogenesis and testicular tumors in boys), disorders of the cardiovascular, renal and skeletal systems, visual and hearing disorders, neurological and psychological disorders.

Children with SGA, but without catch-up growth during the first 2 years of life are treated with growth hormone. Precocious puberty should be treated by GnRH agonists to prevent premature ossification of the skeleton which leads to an earlier determination of growth.

Guidelines for growth hormone treatment of SGA children still differ. Recommended daily doses are 35-70 µg/kg.

Keywords: small for gestational age, birth weight, catch-up growth, growth hormone, metabolism

1. Uvod

Niska porođajna masa (prema engl. *low birth weight* - LBW) jedan je od vodećih uzroka mortaliteta i morbiditeta u novorođenačkoj i dječjoj dobi, a definira se kao tjelesna masa po rođenju manja od 2500 grama.(1, 2) Prema dosadašnjim istraživanjima oko 8-26% novorođenčadi rađa se s niskom porođajnom masom.(1, 3)

Unutar skupine djece s LBW-om izdvajaju se djeca vrlo niske porođajne mase tj. mase manje od 1500 grama tzv. VLBW (prema engl. *very low birth weight*) te djeca izrazito niske porođajne mase, tj. mase manje od 1000 grama tzv. ELBW (prema engl. *extremely low birth weight*).(4, 5) Što je porođajna masa novorođenčeta manja, veća je stopa mortaliteta, morbiditeta i lošiji je dugoročni ishod.(6)

S obzirom na podatak da je 2015. rođeno 20.5 milijuna djece s LBW-om ne iznenađuje činjenica da je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, prema engl. World Health Organization) to prepoznala kao značajan problem i ulaže velike resurse u cilju smanjenja udjela novorođenčadi s LBW-om.(3)

Preko 90% LBW novorođenčadi rađa se u zemljama s niskim i srednjim prihodima, većinom s juga Azije i Subsaharske Afrike. U ovako velikim istraživanjima porođajna masa je jedini dostupan podatak, dok točna gestacijska dob, tjelesna dužina i opseg glave novorođenčeta često nisu poznati. Dodatan problem predstavlja i nerijetko slabija kvaliteta i dostupnost medicinskih podataka iz slabije razvijenih zemalja u kojima je najveća incidencija LBW.(3)

U državama s razvijenim zdravstvenim sustavima i dobrom novorođenačkom skrbi, raste preživljenje novorođenčadi s LBW-om i sve je više podataka o dugotrajnim ishodima takve djece.(3)

Pojam „mali za gestacijsku dob“ (SGA, prema engl. *small for gestational age*) odnosi se na djecu porođajne mase i/ili dužine manje od većine ostale djece jednake gestacijske dobi.

Za djecu prikladne veličine za gestacijsku dob koristi se pojam AGA (prema engl. *appropriate for gestational age*).⁽⁷⁾

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja incidencija djece koje su SGA relativno je visoka, odnosno iznosi čak do 10%. Također, poznato je da osim usporenog rasta takva djeca mogu imati različite druge komorbiditete koji se očituju ne samo u novorođenačkoj, dojenačkoj i dječjoj dobi, već i u adolescenciji i odrasloj dobi.⁽⁷⁾

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati endokrinološke i ostale komplikacije koje se javljaju u djece s SGA-om i mogućnosti njihovog liječenja.

2. Djeca mala za gestacijsku dob – definicija

Termin „djeca mala za gestacijsku dob“, odnosno SGA, po 11. izdanju Međunarodne klasifikacije bolesti (ICD-11, prema engl. *International classification of diseases 11*) Svjetske zdravstvene organizacije, označuje djecu koja su porođajnom masom ispod -2.0 standardne devijacije (SD) ili 10. centile za svoju gestacijsku dob po lokalnim podacima o intrauterinom rastu. ⁽⁸⁾ Drugi autori koji se bave ovim poremećajem kao granicu koriste porođajnu masu <3. centile za gestacijsku dob i spol. Dio stručnjaka, u djece između 3. i 10. centile, odnosno s blažim zastojem u rastu, preporučuje računanje korigirane očekivane porođajne mase pomoću čimbenika koji na nju utječu, i to visine i mase majke, etničke skupine roditelja i rednog broja trudnoće. Važno je naglasiti kako se SGA razlikuje od intrauterinog zastoja u rastu (IUGR, prema engl. *intrauterine growth restriction*) koji se odnosi na smanjenu brzinu rasta prije poroda i za čije postavljanje dijagnoze su potrebna barem dva ultrazvučna mjerenja tijekom trudnoće.^(1, 9) Stoga, djeca koja su imala IUGR ne moraju po rođenju nužno biti SGA, već mogu biti i odgovarajuće veličine za gestacijsku dob – AGA.⁽¹⁰⁾ Uz porođajnu masu može se za definiciju SGA koristiti i porođajna dužina manja od za dob zadanih centila, s tim da su rezultati mjerenja dužine nerijetko nepouzdana.⁽¹¹⁾

3. Epidemiologija

Kao što je navedeno, većina djece s niskom porođajnom masom i dužinom se rađa u siromašnijim dijelovima svijeta gdje često nije poznata točna gestacijska dob pri rođenju pa je teško odrediti točnu incidenciju SGA. Epidemiološka istraživanja pokazuju da je učestalost SGA 2.3 - 10% (7,12) Istraživanja provedena u zemljama s niskim i srednjim prihodima uz korištenje 10% kao granice, udio SGA procjenjuju na čak 27% svih živorođenih, odnosno 32.4 milijuna novorođenčadi rođenih 2010. godine.(13)

Većina novorođenčadi sa SGA je rođeno terminski (59%), a manji dio su nedonoščad, odnosno rođeni prije 37. gestacijskog tjedna (41%).(13) Iako samo oko 10% od sve djece rođene sa SGA ne ostvari ubrzanje rasta i očekivanu konačnu visinu, to je i dalje jedan od češćih razloga niskog rasta s obzirom na nisku učestalost ostalih uzroka.(9, 11) Švedsko istraživanje na 3650 terminski rođene djece pronašlo je 3.1% djece s masom ispod – 2 SD, 3.5% s dužinom ispod – 2 SD, a 1.5% djece je bilo i masom i dužinom ispod navedenih granica. Zamah rasta je ostvarilo 87% djece sa SGA i njihova konačna visina je bila -0.7 SD, dok je konačna visina onih bez zamaha rasta bila -1.7 SD.(14)

4. Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza SGA se postavlja mjerenjem djeteta i usporedbom s referentnim antropološkim podacima. Za postavljanje točne dijagnoze SGA potrebno je znati: gestacijsku dob (po mogućnosti određenu ultrazvučnim pregledom u 1. trimestru trudnoće), masu, dužinu i opseg glave nakon porođaja, te podatke o graničnoj vrijednosti iz relevantne populacije.(1)

Traženje uzroka SGA počinje anamnezom, s tim da se posebna pažnja obrati na trudnoću. Kliničkim pregledom liječnik može uočiti prirodene anomalije koje se javljaju u sklopu sindroma povezanih sa SGA, te iste potvrditi kariotipizacijom (npr. Turnerov sindrom) ili molekularnom analizom (npr. Bloomov i Fanconijev sindrom).(9) Standardna obrada u naizgled zdravog novorođenčeta sa SGA uključuje: kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju, koncentraciju elektrolita, kreatinin, IGF-1 (prema engl. insuline-like growth factor) i IGF-1BP (prema engl. IGF binding protein), tiroksin i TSH (tireoidni stimulirajući hormon) te po potrebi rtg skeleta.(9, 11) Većina od oko 90 % djece u kojih je etiologija SGA nepoznata u prve dvije godine života ostvari zamah rasta i dostigne očekivanu visinu i masu za dob (engl. *catch up growth*).(7) Zbog toga stručnjaci savjetuju da se djeci sa SGA mjere masa, dužina i opseg glave svako 3 mjeseca u prvoj godini života, a potom svako 6 mjeseci. Ako ne ostvare zamah rasta tijekom prvih 6 mjeseci ili ne dosegnu dužinu veću od – 2 SD do druge godine života, treba napraviti opsežniju dijagnostiku i po potrebi započeti liječenje.(1)

5. Intrauterini rast i razvoj

Rast i razvoj fetusa *in utero* rezultat je sudjelovanja njegovog genetičkog potencijala, faktora okoline, izlučivanja hormona i opskrbe hranjivim tvarima koje preko placente dobiva od majke. Procesi koji u tome sudjeluju su kompleksni, događaju se na različitim mjestima i mijenjaju se tijekom trudnoće.(15)

Što se tiče hormonskih i metaboličkih promjena u trudnoći one uključuju povećano izlučivanje inzulina i smanjeno lučenje hormona rasta (GH - prema engl. *growth hormone*) tijekom prvog i drugog trimestra, što ima za posljedicu povećano nakupljanje masnog tkiva kao energetske rezerve. U trećem trimestru pojačano izlučivanje placentalnog GH-a, progesterona i kortizola uzrokuje inzulinsku rezistenciju, prestanak pohranjivanja i korištenje energetskih zaliha za rast ploda.(15)

Intrauterino važnu ulogu u regulaciji rasta imaju inzulinu slični čimbenici rasta IGF-1 i IGF-2, a uz njih je važan i inzulin. Nakon rođenja se gubi utjecaj IGF-2 i regulacija rasta pomoću GH, koji stimulira lučenje IGF-1, postaje dominantan mehanizam.

Koncentracija IGF-1 je jako važna i intrauterino te je dokazana pozitivna korelacija koncentracije IGF-1 u fetalnoj krvi iz pupčane vrpce i prenatalnog rasta.(9, 15)

Na mišjim modelima je nađeno da je gen za IGF-2, koji potiče rast, eksprimiran od oca, a gen za IGF-2R, koji suprimira rast, eksprimiran od majke.(7, 15) Smatra se da je IGF-2 posebno važan i za razvoj posteljice, odnosno njenog funkcionalnog kapaciteta za prijenos nutrijenata.(15)

Iako je već dugo vremena bilo poznato da su za razvoj ploda potrebni i očevi i majčini geni tek su napretkom genetike pronađeni spomenuti geni koji sudjeluju u tim procesima.(16) Rast i razvoj ploda ovisi o tome jesu li aktivni geni na majčinom ili očevom alelu. Dva muška ili dva ženska pronukleusa ne mogu dovesti do razvoja ploda što je dokazano pokusima na mišjim embrijima.(17)

Poznato je da majčini geni IGF-2R i H19 suprimiraju rast, a očevi geni IGF2, PEG1, PEG2 i gen za inzulin stimuliraju rast. Uslijed poremećaja u imprintingu (biljegovanju) ili kod uniparentnih disomija dolazi do greške u ekspresiji ovih gena i nastaju sindromi obilježeni zastojećem i rastu ili pak ubrzanom rastom, udruženi s različitim kongenitalnim anomalijama i određenim stupnjem kognitivnog zaostajanja. Primjeri za to su Beckwith-Wiedemannov i Angelmanov sindrom (ubrzan rast) te Silver-Russellov, Prader Willijev sindrom i pseudohipoparatiroidizam (usporen rast). (15, 16)

Usprkos činjenici da je svega oko 0.5% genoma podložno imprintingu, danas se zna da upravo promjene na razini epigenoma imaju velik utjecaj na rani fetoplacentalni razvoj, morfologiju krvnih žila i transport hranjivih tvari kroz placentu. (7, 15, 18)

Ekspresija gena je pod utjecajem okoliša preko epigenetskih mehanizama od kojih je najvažnija metilacija koja poništava negativni naboj DNA i utječe na vezanje i aktivnost transkripcijskih faktora. Tako je primjerice ekspresija IGF1 i IGF2 proteina pod utjecajem dostupnosti hranjivih tvari i glukokortikoida. Epigenetsko utišavanje gena IGF2 uzrok je Silver-Rusellovog sindroma, karakteriziranog niskom porođajnom masom i sporim rastom, karakterističnim licem i asimetrijom tijela.(18)

Genska heterogenost uzrokuje i kliničku heterogenost, što nam posredno pomaže pri otkrivanju novih, do sad neopisanih gena važnih za rast, jer je nerijetko njihova funkcija vezana i uz druga fenotipska obilježja ili pak pojavu prirođenih anomalija.(16)

Iako se mehanizmi regulacije rasta proučavaju uglavnom na životinjskim modelima, njihovo djelovanje u ljudi je otkriveno istraživanjima na bolesnicima u kojih je dokazan manjak određenog hormona ili mutacija gena odgovornih za sintezu hormona ili hormonskih receptora.(9) GH-IGF os je glavna za regulaciju rasta, a ujedno je i najviše istraživana u poremećajima rasta pa tako i u djece sa SGA. Klasični manjak hormona rasta je rijetko uzrok SGA.(1) Naprotiv, u mnogim istraživanjima je u djece sa SGA dokazana visoka koncentracija GH i niska koncentracija IGF-1 što se objašnjava rezistencijom na GH, s tim da u vrijeme zamaha rasta dolazi do normalizacije GH-IGF osi. U tijeku kroničnih bolesti frekvencija izlučivanja GH je povećana, bazalne koncentracije su više, ali su amplitude niže. Upravo takav obrazac nalazimo i kod SGA, što objašnjava povezanost nekih kroničnih bolesti sa SGA.(7) Važnu ulogu u istraživanju funkcije GH/IGF sustava imala su istraživanja niskog rasta koje je provodio Z. Laron u djece rođene iz konsangvinih židovskih obitelji.(19) U te djece je uz nizak rast pronađena visoka koncentracija GH i niska koncentracija IGF-1, te potom dokazana mutacija za GH-receptor.(20)

Neke druge bolesti koje se očituju smanjenim rastom poput ahondroplazije, u kojih je mutiran gen *FGFR-3*, daju informacije o drugim proteinima i njihovim genima koji su odgovorni za normalan rast. U novije vrijeme se provode GWAS (prema engl. *genome-wide association study*) istraživanja kojima kod poligenских nasljednih svojstava, poput visine, pokušavamo pronaći gene koji određuju svojstvo koje nas zanima. Smatra se da će se na taj način otkriti i niz novih gena odgovornih za neka od poznatih nasljednih svojstava(21).

Rast ploda tijekom prenatalnog razdoblja kao i rast nakon rođenja, osim o genima i hormonima, a ovisi i o okolišu, koji već intrauterino utječe na plod preko majke. Važan utjecaj na porođajnu masu imaju trajanje gestacije i funkcioniranje posteljice. Dokazano je da je veličina posteljice proporcionalno povezana s veličinom novorođenčeta, iako je posteljica organ s velikom funkcionalnom rezervom i oštećenje do 40% resica nema znatne posljedice za fetus.(7) Osim prijenosa hranjivih tvari, posteljica ima važnu endokrinološku ulogu, te se smatra endokrinim organom odvojenim i od majke i od fetusa.

Danas se zna kako hormonsko programiranje, koje se objašnjava epigenetskim promjenama, tijekom fetalnog i perinatalnog razdoblja određuje funkcionalne karakteristike endokrinološkog sustava u odrasloj dobi, a neke se čak prenose na potomstvo. Navedeno je istraženo u pokusima davanja hormona životinjama u prenatalnom i neonatalnom periodu, ali je poznato i u ljudi.(15) Vežano za etiologiju SGA pokazalo se kako su od velike važnosti pothranjenost trudnica i izloženost glukokortikoidima koji uzrokuju IUGR, ali i rezultiraju kasnim posljedicama koje se očituju u odrasloj životnoj dobi. Zanimljivi su i eksperimenti reprogramiranja i prevencije metaboličkih posljedica primjenom leptina u neonatalnoj dobi.(15)

6. Uzroci SGA

Poznavanje uzroka SGA može pomoći u razjašnjavanju povezanosti IUGR-a i postporođajnog usporenog rasta te odabiru najučinkovitijeg liječenja, međutim etiologija SGA ostaje još uvijek nepoznata u oko 40% slučajeva.(22) ICD-11 navodi i dva podtipa SGA, simetrični i asimetrični. Kod simetričnog je poremećaj rasta započeo u ranoj trudnoći i opseg glave je u skladu veličinom tijela, a kod asimetričnog je poremećaj nastao kasnije, te je opseg glave neproporcionalno velik u odnosu na ostatak tijela.(23)

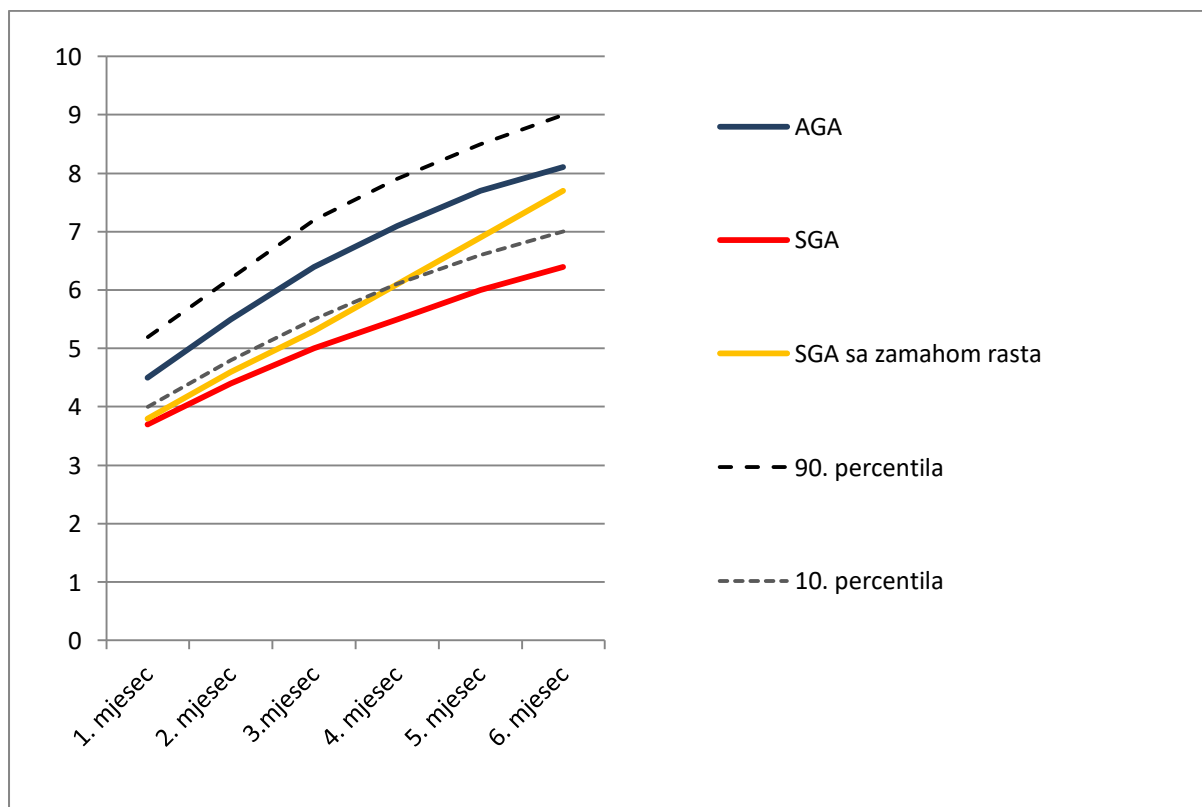
Uzroke SGA, koji nije posljedica fiziološke varijacije nego zastoja u rastu, možemo podijeliti na maternalne, placentalne i fetalne čiji su primjeri navedeni u tablici 1.(24)

Tablica 1. Uzroci intrauterinog zastoja u rastu

Prema: Chernausek SD. i sur., 2018.(9) i Kesavan K. i sur., 2019.(10)

Maternalni čimbenici	Placentalni čimbenici	Fetalni čimbenici
Manjak kisika (pušenje, nadmorska visina, anemija, plućne bolesti) ili nutrijenata (malnutricija) Infekcije (genitourinarne, tuberkuloza, malarija, HIV) Toksini (alkohol, pušenje, droge, lijekovi) Anomalije maternice Kronične bolesti (hipertenzija, dijabetes, autoimune, srčane, bubrežne, gastrointestinalne) Preeklampsija Dob (<16 ili >40 godina) Mali razmak od prethodne trudnoće	Suboptimalno mjesto implantacije Vaskularne anomalije (hemangiom, velamentozna insercija pupkovine, smanjen broj i površina viloznih nastavaka) Infarkcije posteljice Čvorovi pupčane vrpce Abrupcija posteljice Mala posteljica Infekcije posteljice Mozaicizam posteljice Pojačana ekspresija endoglin gena	Genetske bolesti (skeletalne displazije, Cornelia de Lange sindrom, Fanconijeva anemija) Kromosomske anomalije (trisomija 13, 18 ili 21, delecija u kromosomu X, 4, 5, 13 ili 18, prstenasti kromosom) Višeploidna trudnoća Malformacije (srčane, hernije, traheo- ezofagealna fistula, anorektalne, neuralne cijevi) Infekcije (CMV, toksoplazma, rubeola, sifilis, HIV, malarija) Metaboličke bolesti

Zamah rasta se definira kao brzina rasta veća od medijana za određenu dob i spol (7). Većina, odnosno 80-90% djece rođene male za gestacijsku dob dosegnu normalnu visinu i masu (iznad -2 SD po centilnim krivuljama za dob i spol) do kraja prve godine uz zamah rasta tijekom prvih 6 mjeseci.(9, 11) Krivulje s primjerima porasta mase tijekom prvih 6 mjeseci života u djece s AGA, SGA i SGA sa zamahom rasta prikazane su na slici 1.



Slika 1. Krivulje porasta tjelesne mase u kilogramima tijekom prvih 6 mjeseci života, 10. i 90. centila prema: Chernaustek SD i sur., 2018. (7)

7. Posljedice SGA

Iako neki autori navode kako nije potrebno pratiti djecu koja ostvare zamah rasta i čije visina i masa dosegnu normalne vrijednosti prema centilnim krivuljama za dob i spol, pokazalo se kako je SGA povezan s nekim promjenama koje se očituju kasnije.(9) Što se tiče ranih posljedice u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi one uključuju povećan morbiditet zbog hipoglikemije, respiratornih komplikacija, nekrotizirajućeg enterokolitisa i perzistentne fetalne cirkulacije koji uz ostale bolesti povećavaju mortalitet u toj životnoj dobi. U odrasloj dobi se u osoba rođenih kao SGA češće razvijaju određene bolesti kao što su metabolički sindrom, dijabetes melitus tip 2 (DM tip 2), poremećaji reprodukcije uključujući preuranjeni pubertet, opstruktivna plućna bolest, renalna insuficijencija, poremećaji vida i sluha, ciroza jetre i poremećaji kostiju.(7, 25)

7.1. Metaboličke posljedice

Pokazalo se kako se poremećaji metabolizma vezani uz inzulinsku rezistenciju, kao što je metabolički sindrom, javljaju mnogo češće u djece rođene kao SGA. Studija o povezanosti SGA i metaboličkog sindroma navodi pojavu metaboličkog sindroma već s 22 godine u 2.3% odraslih koji su imali SGA, dok je u toj dobi u osoba rođenih kao AGA učestalost metaboličkog sindroma 0.4%.(26)

U literaturi su poznate dvije teorije koje objašnjavaju povezanost IUGR i SGA s kasnim posljedicama poput DM2 i hipertenzije. Starija teorija je Barkerova po kojoj nedostatak nutrijenata adaptacijski uzrokuje rezistenciju na inzulin i GH. Takva adaptacija i razvoj inzulinske rezistencije bi intrauterino smanjio potrošnju glukoze u mišićima i masnom tkivu i osigurao dovoljnu količinu glukoze za vitalno važne organe.(25) Druga teorija koju su predložili Neel, Hattersley i Tooke pretpostavlja da rezistencija na inzulin i GH naslijeđena genetski uzrokuje i smanjen rast i DM tip 2 u odrasloj životnoj dobi.(27)

Isključivo genetsku podlogu je pobilo istraživanje na 14 parova monozigotnih blizanaca u dobi 63-69 godina gdje je u svakom paru samo jedan bliznac imao DM tip 2. Blizanci s dijabetesom su imali značajno manju porođajnu masu od drugog genetski identičnog blizanca u kojeg se nije razvio dijabetes.(28)

Zamijećene su uz SGA vezane promjene masnog tkiva koje nije samo energetska skladište nego i endokrinološki aktivno tkivo. Osobe rođene kao SGA, u usporedbi s rođenima kao AGA, uz sličan BMI imaju veći udio masnog tkiva koje je rezistentnije na inzulin i osjetljivije na kateholamine. Također imaju nižu koncentraciju hormona koje izlučuje masno tkivo, leptina i adiponektina. Sličan sastav tjelesne mase s velikim udjelom masnog tkiva imaju odrasle osobe koje su naglo povećale tjelesnu masu nakon gladovanja, maligne ili infektivne bolesti. U odraslih se taj porast mase odvija u korist masnog tkiva čak i uz uravnoteženu prehranu, dok je u djece koja su na prsima sporiji porast mase što utječe na sastav tijela. Visokoenergetska dojenačka prehrana je povezana s bržim porastom mase tijela i inzulinskom rezistencijom u odrasloj dobi.(7) Iako zamah rasta smatramo poželjnim, prema nekim istraživanjima inzulinska rezistencija se razvija samo u djece sa SGA koja su imala zamah rasta, za razliku od onih sa SGA bez zamaha rasta kao i AGA djece. Zanimljivo je kako je u nekim istraživanjima pronađena povezanost inzulinske rezistencije s brzim porastom tjelesne mase tijekom prva dva tjedna života, što se događa u djece hranjene visokoenergetskom prehranom od najranije životne dobi neovisno o gestacijskoj dobi i porođajnoj masi. Navedeno ukazuje kako i uz normalan intrauterini razvoj zbijanja u ranom postnatalnom razdoblju mogu ostavljati trajne posljedice. Teorija koja objašnjava povezanost zamaha rasta i inzulinske rezistencije pretpostavlja da „programiranje“ IGF-1 na visoke koncentracije uzrokuje inzulinsku rezistenciju.(7)

Zanimljiva su istraživanja na modelu intrauterine pothranjenosti u štakora u kojih je terapija leptinom usporila zamah rasta i poništila njegove kasne negativne posljedice. Leptin se otpušta iz stanica masnog tkiva kad se napune zalihama energije, dakle za vrijeme sitosti. Pretpostavlja se da je pothranjenost štakorica uzrok hipoleptinemije koja ima utjecaj na njihov plod intrauterino.(29)

Manjak leptina uzrokuje reduciran razvoj neuralnih projekcija iz arkuatne jezgre u područja hipotalamusa koja reguliraju energetske homeostazu. Primjena egzogenog leptina pojačava opisane neuralne projekcije, ali samo ako se primjeni u ranoj dobi.(29)

7.2. Reproductivni sustav

SGA po nekim radovima ima utjecaj i na spolni razvoj uzrokujući preuranjen pubertet u djevojčica. Taj učinak je objašnjen povećanim udjelom masnog tkiva vezanim uz SGA i zamah rasta, što i inače može uzrokovati raniji početak puberteta.(1) Istraživanja se ne slažu oko koncentracije dehidroepiandrosterona jer dio autora navodi povišenu koncentraciju vezanu uz SGA, dok drugi autori ne nalaze razliku između SGA i AGA.(7) Uz navedene promjene opisana je i smanjena fertilitet vezana uz SGA koja se u žena objašnjava postojanjem policističnih jajnika, a u muškaraca smanjenim testisima i nižom koncentracijom testosterona.(1)

Pozitivan učinak, odnosno pravilniju učestalost ovulacija u žena rođenih kao SGA koje nemaju DM tip 2 potakao je metformin. Ovaj rezultat i nije iznenađujuć s obzirom na povezanost policističnih jajnika i inzulinske rezistencije koju metformin smanjuje. Osim toga metformin je u toj skupini žena smanjio učestalost preuranjenog puberteta i produžio trajanje pubertetskog rasta.(7)

U muškaraca koji su bili SGA nađena je povećana učestalost morfoloških i funkcionalnih intrauterino nastalih poremećaja koji se odražavaju na rast fetusa i razvoj genitourinarnog sustava kao što su kriptorhizam, hipospadija, rak testisa i poremećaji spermatogeneze.(7)

7.3. Ostali organski sustavi

Vezano uz hormonske promjene, ali i neovisno od njih SGA ostavlja posljedice i na druge organske sustave. Niska koncentracija IGF-1 je povezana s većom incidencijom ishemijske bolesti srca, a izmjerena je i kod odraslih koji su rođeni kao SGA bez obzira jesu li dosegli primjerenu visinu ili ne. U djece sa SGA češće se nađu smanjena gustoća kosti i različite promjene u razvoju koštanog sustava, koje otežavaju pouzdanu procjenu koštane dobi, što je važno za primjenu terapije hormonom rasta i prognozu rasta.(7)

Tablica 2. Posljedice koje uzrokuje SGA, osim endokrinog, reproduktivnog i središnjeg živčanog sustava

Prema: Saenger P. i sur., 2007.(7)

Zahvaćeni sustav/organ	Poremećaj	Mehanizam nastanka
Kardiovaskularni sustav	Ishemijska bolest srca	Niska koncentracija IGF-1
Dišni sustav	Opstruktivna plućna bolest Astma	Poremećaj razvoja dišnih organa, kemoreceptora i moždanog debla
Bubrezi	Mikroalbuminurija i progresija renalne bolesti	Manji broj neurona
Jetra	Ciroza	Poremećaj metabolizma
Vid	Poremećaj retine	Poremećaj razvoja, hipoglikemija i hipoksija
Sluh	Oštećenje pužnice i slušnog živca	Poremećaj razvoja, hipoglikemija i hipoksija
Kosti	Osteoporoza i displazija	Pothranjenost

7.4. Neurorazvojne i psihosocijalne posljedice

Smanjena opskrba fetusa kisikom i glukozom, što je jedan od uzorka IUGR kako je prikazano u tablici 1, ostavlja trajne posljedice na razvoj mozga. Pokazalo se kako djeca rođena kao SGA imaju lošije kognitivne rezultate od djece rođene kao AGA, dok su rezultati motoričkih testiranja bili podjednaki. Slični kognitivni rezultati su dobiveni i kad su uspoređena prematurno rođena djeca iz SGA i AGA skupine. Djeca rođena kao SGA imaju više poteškoća tijekom obrazovanja i slabija su im profesionalna postignuća, ali nemaju značajnijih emocionalnih i socijalnih poteškoća. Najviše psihosocijalnih poteškoća je pronađeno u onih koji nisu imali zamah rasta, što se objašnjava utjecajem niskog rasta na psihološko stanje osobe.(7)

8. Liječenje

Djeca sa SGA u kojih ne dolazi do zamaha rasta mogu se liječiti hormonom rasta koji je odobren za SGA kao indikaciju 2001. godine od američke FDA (Food and Drug Administration) i 2003. godine od EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, od 2004. EMA – European Medicines Agency). Navedene organizacije imaju različite preporuke za terapiju koje su prikazane u Tablici 3. Zbog navedenih razlika su 2007. godine objavljene međunarodne smjernice (International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society) koje su također prikazane u tablici 3.(9)

Indikacije za terapiju hormonom rasta uključuju djecu koja do dobi od 2.-4. godine nemaju zamah rasta te su visinom, odnosno brzinom rasta ispod vrijednosti navedenih u tablici. Terapija hormonom rasta ne uvodi se ako istovremeno postoji bolest koja ograničava rast i koju je moguće liječiti.(7)

Tablica 3. Liječenje SGA hormonom rasta prema FDA, EMA i smjernicama International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society iz 2007. godine

Prema: Chernausek SD. i sur., 2018.(9)

Parametar	FDA	EMA	Smjernice iz 2007.
Definicija SGA	Nije definirano	Masa/dužina <-2 SD	Masa/dužina <-2 SD
Najranija dob za uvođenje terapije	2 godine	4 godine	2-4 godine
Visina za uvođenje terapije	Nije definirana	<-2.5 SD i <-1 SD od roditelja	<-2 do <-2.5 SD
Brzina rasta pri uvođenju terapije	Bez zamaha rasta	< 0 SD	Bez zamaha rasta
Doza	70 µg/kg dnevno	35 µg/kg dnevno	35-70 µg/kg dnevno

Korist od mjerenja koncentracije GH u djece sa SGA je upitna, te se preporučuje samo ako se na osnovi kliničkih ili biokemijskih nalaza sumnja na manjak GH. Mjerenje koncentracije IGF-1 i IGFBP-3 je korisno kao probir za procjenu manjka GH-a, ali i za praćenje odgovora na terapiju, jer će dobar odgovor na terapiju dovesti do porasta koncentracije IGF-1, IGFBP-3 i povećati omjer IGF-1/IGFBP-3.(7) Pretpostavlja se kako je niža koncentracija IGFBP-3 kod poremećaja rasta, koja je posljedica proteolize, rezultat kompenzatornog mehanizma za manjak IGF-1 jer kompleks koji tvore ostatci proteolize ima manji afinitet za IGF-1.(30)

Iako istraživanja pokazuju kratkoročnu linearnu povezanost rasta i doze GH, dugoročno GH može ubrzati okoštavanje zona rasta, te je učinak veće doze na konačnu visinu upitan.(31) Postoji sumnja kako se u djece sa SGA ubrzano okoštavanje ne događa zbog terapije hormonom rasta nego zbog mutacije koja je uzrokovala poteškoće rasta zbog preranog okoštavanja zona rasta.

Pretpostavlja se kako mutacija gena *ACAN* uzrokuje nizak rast, ubrzano okoštavanje zona rasta, probleme sa zglobovima, hipoplaziju sredine lica i širok nožni palac, pa bi u djece sa SGA kojima se kliničkim pregledom prepoznaju navedene karakteristike trebalo napraviti analizu mutacija gena *ACAN*. U slučaju pozitivnog rezultata testa za mutaciju preporučuje se provesti liječenje s GH i analogima gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRHa), kako bi se spriječio preuranjeni spolni razvoj i ubrzano zatvaranje epifiznih pukotina.(32)

S obzirom na to da, kako je ranije navedeno, GH tek nakon rođenja postaje glavni regulator rasta za pretpostaviti je kako njegov manjak tijekom intrauterinog života ne bi trebao biti od ključne važnosti u nastanku SGA.(9) Ipak većina istraživanja pokazuju pozitivan učinak GH terapije na rast u djece sa SGA. Najmanja doza koja je pokazala značajniji učinak je 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dnevno, a za postizanje zadovoljavajuće visine potrebno je 5 ili više godina. Meta-analiza ovisnosti odgovora na terapiju o dozi pokazuje da je tijekom 2 godine liječenja doza od 67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dnevno imala za 0.48 SDS veći učinak na rast od 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dnevno.(33) U tablici 4 je prikazan učinak GH na rast iz nekoliko istraživanja.

Zbog velike varijabilnosti u odgovoru na terapiju izrađeni su modeli za procjenu rasta kod djece sa SGA. Ranke i sur. su izradili model koji predviđa 52% varijabilnosti u odgovoru na terapiju GH-om. Tijekom prve godine primjene terapije najznačajniji pozitivni prediktivni čimbenici su doza GH i početak liječenja u ranoj životnoj dobi, a za drugu godinu je najvažnije ubrzanje rasta postignuto tijekom prve godine liječenja.(34, 35) Za nedonoščad sa SGA veća dužina je bolji prediktivni čimbenik od mase za postizanje zamaha rasta.(36) Uz GH u liječenju SGA može se primijeniti i GnRHa (agonist gonadotropin oslobađajućeg hormona) koji odgađa ulazak u pubertet.(1, 7) U usporedbi liječenih s GH i kombinacijom GH s GnRH agonistom tijekom dvije godine, pokazuje da GnRHa nema negativnih posljedica na stanje metabolizma i mineralnu gustoću kostiju tijekom 5 godina od prestanka liječenja, ali dolazi do većeg porasta količine masnog tkiva.(37) Iako se pretpostavljalo kako bi GnRHa mogao imati negativan učinak na kognitivne sposobnosti, psihosocijalno funkcioniranje i kvalitetu života, istraživanje pokazuje da nema razlika u navedenim parametrima u ispitanika liječenih samo GH-om u usporedbi onih koji su liječeni kombinacijom GH i GnRHa.(38)

Tablica 4. Učinak liječenja hormonom rasta na visinu u odrasloj dobi prikazan kao razlika standardnih devijacija na početku i na kraju liječenja

Prema: Maiorana A. i sur.,2009.(39), van der Steen i sur. 2003.(40), Van Pareren i sur., 2003.(41), Lem AJ i sur., 2012.(42), Renes JS i sur., 2015.(43) i Carel JC i sur., 2003.(44)

Istraživanje	Doza u $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{dan}$	Trajanje u godinama	Dob na početku u godinama	Broj liječenih	SDS razlika početka i finalne visine	Razlika prema kontrolnim skupinama
van Pareren	33	7-8	8	28	1.8	1.2
	67			26	2.1	1.4
Carel	67	2.7	12.7	102	1.1	0.6
Dahigren	33	8.5	8.9	36	1.9	0.8
		5.5	12.3	41	0.9	0.4
van Dijk	33-67	7.3	8.5	37	1.5	1.2
Ranke	33	4.3	12.7	16	1.0	bez kontrolne
Coutant	19.8	4.6	10.3	70	0.9	0.2
Zucchini	33	3-7	10.9	29	0.5	0.1
Bannink	33	8.5	7.5	26	1.6	bez kontrolne
	67	7.9	7.9	20		
Lem*	33	5-6	12.4	19	0.9	bez kontrolne
	67		12.2	21	1.5	
Renes	33	9.3	7	170	1.1	bez kontrolne

*Uz dodatak terapije GnRHa tijekom 2 godine

Zanimljivi su i rezultati istraživanja u kojem su djeca na terapiji hormonom rasta, osim ubrzanja rasta i dosezanja veće visine, imali i bolje rezultate u testovima inteligencije, ponašanja i samodoživljavanja.(45)

Poznat je učinak GH u smislu porasta udjela mišićne mase u ukupnoj tjelesnoj masi, ali istovremeno se pojačava i inzulinska rezistencija koja je inače povezana sa SGA, odnosno zamahom rasta. Zbog prolazne inzulinske rezistencije i povišene koncentracije glukoze u krvi tijekom liječenja hormonom rasta preporučuje se dijabetološka obrada u djece koja imaju povećan rizik za DM tip 2. Dosadašnjim istraživanjima nije primijećen trajni utjecaj GH terapije na povećanje učestalosti inzulinske rezistencije u odrasloj dobi nakon prestanka primjene terapije u odnosu na djecu rođenu kao SGA koji nisu primali GH terapiju.(7) Dokazan je i pozitivan utjecaj terapije s GH na smanjenje krvnog tlaka i kolesterola. Učinci na sastav tjelesne mase, krvni tlak i lipidogram gube se nakon prekida liječenja hormonom rasta, a nakon 6.5 godina od prestanka liječenja usporedbom s neliječenim ispitanicima sa SGA pokazuju podjednake rezultate.(32, 46)

9. Zaključak

Djeca sa SGA porođajnom su masom ispod -2.0 SD ili 10% za gestacijsku dob, a učestalost ovog stanja je 2-10%. Oko 10% djece rođene kao SGA ne ostvari uobičajeno ubrzanje, odnosno zamah rasta u prve dvije godini života i ne dosegne očekivanu konačnu visinu.(7, 9)

Uzroci SGA mogu biti od strane majke, placente ili fetalni. Ako se radi o simetričnom SGA poremećaj se javio već u ranoj trudnoći i opseg glave je u skladu s veličinom tijela, a kada je asimetričan poremećaj je nastao kasnije i opseg glave je neproporcionalno velik u odnosu na tijelo.(10, 23)

Rane posljedice SGA koje uzrokuju povećan morbiditet u najmlađoj životnoj dobi su: hipoglikemije, kriptorhizam, hipospadija, zaostatak u rastu, respiratorne komplikacije i nekrotizirajući enterokolitis. Kasne komplikacije koje se očituju u odrasloj dobi su: metabolički sindrom, DM2, poremećaji reproduktivnog sustava (preuranjeni pubertet i policistični jajnici u djevojčica, azoospermija i rak testisa u muškaraca), kardiovaskularne komplikacije, opstruktivna plućna bolest, renalna insuficijencija, poremećaji koštanog sustava, vida i sluha, neurološki i psihološki poremećaji.(1, 7, 9)

Liječenje hormonom rasta provodi se u djece u koje ne dolazi do ubrzanja rasta u prve dvije godine života. Uz hormon rasta u liječenju SGA mogu se primijeniti i GnRH agonisti, kako bi se zaustavio preuranjeni pubertet (posebno u djevojčica u kojih je češći) i spriječilo prerano zatvaranje epifiznih pukotina. Pored dobrog učinka na rast, terapija hormonom rasta ima pozitivan učinak i na metabolizam i psihičko stanje.(9, 39, 45)

Danas postoje prediktivni modeli za mogući učinak terapije hormonom rasta u djece sa SGA, s tim da FDA i EMA imaju različite smjernice za terapiju uključujući i doze koje bi trebalo primjenjivati, a kreću se od 35 ug/kg/dan do 70 ug/kg/dan.(34)

10. Zahvale

Hvala mentorici dr. sc. Katji Dumić Kubat na pomoći u izradi ovog rada i što pruža odličan primjer kako raditi s malim pacijentima.

Hvala mojoj obitelji koja je uvijek uz mene. Zahvalan sam što sam dio nečeg ovako lijepog, Hvala Ti. Prijateljima hvala na nezaboravnim trenucima tijekom studiranja. Hvala svima koji su mi prenosili znanje i pomogli u mom obrazovanju.

11. Literatura

1. 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(3):804-10. doi:10.1210/jc.2006-2017
2. WHO International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11) [pristupljeno 15.6.2020.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/2041060050>
3. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA i sur. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Jul;7(7):e849-60. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30565-5.
4. WHO International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11) [pristupljeno 15.6.2020.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1996824802>
5. WHO International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11) [pristupljeno 15.6.2020.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f307162488>
6. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond).* 2009;23(1):25-30. doi:10.1038/sj.eye.6702924
7. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007;28(2):219-51. doi:10.1210/er.2006-0039
8. WHO International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11) [pristupljeno 15.6.2020.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1786398813>

9. Chernausek SD. Treatment of the Short Child Born Small for Gestational Age. U: Radovick S, Misra M. Pediatric Endocrinology, A Practical Clinical Guide, Third Edition. © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018. str. 81-99.
10. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):403-23. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.009
11. Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):15-27. doi:10.1159/000502739
12. Chen Y, Wu L, Zou L, Li G, Zhang W. Update on the birth weight standard and its diagnostic value in small for gestational age (SGA) infants in China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(7):801-7. doi:10.1080/14767058.2016.1186636
13. Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP i sur. CHERG SGA-Preterm Birth Working Group. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e26-36. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70006-8.
14. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;399:64-71. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb13292.x
15. Katugampola H, Gevers EF, Dattani MT. Fetal Endocrinology. U: Dattani MT, Brook CGD. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, Seventh Edition. © 2020 John Wiley & Sons Ltd. Published 2020 by John Wiley & Sons Ltd. str. 47-104.
16. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet.* 2001;2(1):21-32. doi:10.1038/35047554
17. McGrath J, Solter D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell.* 1984;37(1):179-83. doi:10.1016/0092-8674(84)90313-1

18. Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stanier P, Moore GE. The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2008;45(4):193-9. doi:10.1136/jmg.2007.053017
19. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1031-44. doi:10.1210/jc.2003-031033
20. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(20):8083-7. doi:10.1073/pnas.86.20.8083
21. Wood AR, Esko T, Yang J, Vedantam S, Pers TH, Gustafsson S i sur. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet.* 2014;46(11):1173-86. doi:10.1038/ng.3097.
22. Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res.* 2018;38:8-13. doi:10.1016/j.ghir.2017.12.013
23. WHO International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11) [pristupljeno 15.6.2020.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficsd%2fentity%2f748432301>
24. Richmond EJ, Rogol AD. Causes of short stature. UpToDate [pristupljeno 16.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature>
25. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;303(6809):1019-22. doi:10.1136/bmj.303.6809.1019
26. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-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(5):849-55. doi:10.1007/s00125-005-1724-4

27. 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(9166):1789-92. doi:10.1016/S0140-6736(98)07546-1
28. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Møller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia*. 1997;40(4):439-46. doi:10.1007/s001250050698
29. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A i sur. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology*. 2005 Oct;146(10):4211-6. doi: 10.1210/en.2005-0581.
30. Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):15-27. doi:10.1159/000502739
31. 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(4):e458-62. doi:10.1542/peds.2004-1934
32. van der Steen M, Pfundt R, Maas SJWH, Bakker-van Waarde WM, Odink RJ, Hokken-Koelega ACS. ACAN Gene Mutations in Short Children Born SGA and Response to Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1458-67. doi:10.1210/jc.2016-2941
33. Crabbé R, von Holtey M, Engrand P, Chatelain P. Recombinant human growth hormone for children born small for gestational age: meta-analysis confirms the consistent dose-effect relationship on catch-up growth. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(4):346-51. doi:10.1007/BF03346369
34. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011;11:38. Published 2011 Jun 1. doi:10.1186/1472-6947-11-38
35. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Carrascosa A, Rosenfeld RG, Van Buuren S i sur. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical

- use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(5):257-70. doi: 10.1159/000351025.
36. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up?. *Pediatr Res*. 1995;38(2):267-71. doi:10.1203/00006450-199508000-00022
 37. Goedegebuure WJ, van der Steen M, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Longitudinal Study on Metabolic Health in Adults SGA During 5 Years After GH With or Without 2 Years of GnRHa Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):dgaa287. doi:10.1210/clinem/dgaa287 [Epub ahead of print]
 38. Goedegebuure WJ, van der Steen M, de With JL, Hokken-Koelega A. Cognition, Health-Related Quality of Life, and Psychosocial Functioning After GH/GnRHa Treatment in Young Adults Born SGA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3931-8. doi:10.1210/jc.2018-01463
 39. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(3):e519-31. doi:10.1542/peds.2009-0293
 40. van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):283-94. doi:10.1016/j.ecl.2016.01.008
 41. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3584-90. doi:10.1210/jc.2002-021172
 42. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4096-105. doi:10.1210/jc.2012-1987
 43. Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre

growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(6):854-61.
doi:10.1111/cen.12677

44. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1587-93. doi:10.1210/jc.2002-021123
45. 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(11):5295-302. doi:10.1210/jc.2003-031187
46. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Löfström A i sur. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2816-21. doi:10.1210/jcem.85.8.6719.

12. Životopis

Rođen sam 1.10.1995. godine u Sinju. Osnovnu školu Ivana Lovrića sam završio u rodnom gradu, a srednjoškolsko obrazovanje za fizioterapeutskog tehničara u Zdravstvenoj školi Split. Tijekom srednje škole sam sudjelovao na državnom natjecanju iz kineziologije i kineziterapije gdje sam se zainteresirao za lokomotorni sustav i naučio osnove rada s pacijentima. Zatim sam 2014. godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja sam bio demonstrator na anatomiji, temeljima neuroznanosti, patofiziologiji i pedijatriji. Zavolio sam znanost i sudjelovao u bazičnim istraživanjima na farmakologiji i kliničkim na neurologiji, te rezultate predstavio posterima u Hrvatskoj i inozemstvu i kao koautor objavljenih radova. Na studentskim razmjenama sam radio u laboratorijima u Španjolskoj i Češkoj. Sudjelovao sam u organizaciji studentskog kongresa CROSS tijekom više godina za što sam nagrađen rektorovom i dekanovom nagradom. Bio sam član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta i organizator različitih događanja, član Fakultetskog vijeća i predstavnik generacije tijekom 4 godine studija. Volontiram u Studentskoj liniji za rijetke bolesti. Bavim se sportom i bio sam član više sportskih sekcija fakulteta.