

Завантажено з <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/92/3/804/2596891>

8 ЧЕРВНЯ 2018.
НАДРУКОВАНО В США
THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 92(3):804 – 810
PRINTED IN U.S.A.
COPYRIGHT © 2007 BY THE ENDOCRINE SOCIETY DOI: 10.1210/JC.2006-2017

**КОНСЕНСУСНИЙ ВИСНОВОК:
Лікування дітей, що народилися з низькою масою тіла, від
гестаційного до дорослого віку: консенсусний висновок
Міжнародного товариства дитячої ендокринології
та дослідницького товариства гормонів росту.**

Clayton P. E., Cianfarani S., Czernichow P., Johannsson G., Rapaport R., and Rogol A.

University of Manchester (P.E.C.), Manchester M13 9PL, United Kingdom; “Tor Vergata” University (S.C.), 00133 Rome, Italy; Robert Debre Hospital (P.C.), 75019 Paris, France; Sahlgrenska University Hospital (G.J.), SE-41345 Gothenburg, Sweden; Mount Sinai School of Medicine (R.R.), New York, New York 10029; and University of Virginia (A.R.), Charlottesville, Virginia 22911

Мета: Низька маса тіла залишається основною причиною захворюваності та смертності в ранньому віці та дитинстві. Це пов'язано з підвищеним ризиком виникнення проблем зі здоров'ям пізніше в житті, зокрема ішемічної хвороби серця та інсульту. Була скликана нарада з метою виявлення основних проблем охорони здоров'я, що стоять перед дитиною, народженою з малою відносно гестаційного віку (МГВ) - *small for gestational age (SGA)*, і як результат запропонувати стратегії ведення таких дітей.

Учасники: були обрані 42 учасники на основі їх попередніх досліджень та обстежень в акушерстві, перинатальній та неонатальній медицині, педіатрії, педіатричній та дорослій ендокринології, епідеміології та фармакології.

Докази: відбувся обмін письмовими матеріалами, вони були переглянуті, оцінені, а потім відкриті для всіх учасників. Це сформувало дискусійну базу засідання. Якщо опубліковані дані виявлялись недоступними або неадекватними, дискусія ґрунтувалася в такому разі на думках клінічних експертів.

Процес консенсусу: кожна група питань була розглянута усіма учасниками, а потім обговорена на пленарних засіданнях за допомогою консенсусу та визначення невирішених питань. Консенсусну заяву було підготовлено на пленарному засіданні сесії, з подальшим редагуванням групами фахівців, після чого вона стала доступною для ознайомлення всім учасникам засідання.

Висновки: Діагноз МГВ повинен ґрунтуватися на точній антропометрії при народженні, включаючи масу, довжину та об'єм голови. Ми рекомендуємо ранній нагляд у клініці росту для тих, хто не досягає необхідних параметрів. Оцінка раннього нейророзвитку та втручання у дітей ризикового віку. Ендокринні та метаболічні порушення у дитині МГВ визнаються, але рідко. Для 10%, хто не надолужує показників, лікування МГВ може збільшити лінійний ріст. Раннє втручання з GH для тих, хто має серйозну затримку в зростанні (висота за SD шкалою, <-2,5; віком 2-4 роки) слід розглядати в дозуванні 35-70 μ г / кг-д. Довготривале спостереження за пацієнтами, що лікуються, є критично необхідним. Встановлено, зв'язок на рівні популяції між низькою вагою народження, включаючи МГВ, і ішемічною хворобою серця та інсультом у більш пізньому віці, але наразі виявлено недостатню кількість доказів, щоб рекомендувати звичайний медичний нагляд за всіма дорослими, народженими з МГВ, за межами стандартної клінічної практики. (*J Clin Endocrinol Metab* 92: 804-810, 2007)

Низька вага при народженні залишається основною причиною захворюваності та смертності в ранньому та пізньому дитинстві у всьому світі (1). Крім того, при народженні з несачею ваги, є ризик пов'язаний з підвищенням смертності від широкого кола порушень, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту (2). Для дітей, народжених малими для гестаційного віку (МГВ), важливо інтегрувати ці дані в їх медичне обслуговування. Тому в лютому 2006 року в Манчестері, Велика Британія, було зібрано засідання з представництвами педіатричних ендокринологічних товариств та Товариства досліджень гормонів росту, щоб вивчити поточні дані, що стосуються раннього, середнього та довгострокового результатів дії, народжених з низькою масою тіла. Цей висновок являє собою підсумок ключових моментів засідання.

Перша публікація онлайн 2 січня 2007р.

Скорочення: ВГВ, відповідний для гестаційного віку; ІМТ, індекс маси тіла; АТ, артеріальний тиск; ІХС, ішемічна хвороба серця; ГН, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирник; ВУУР, внутрішньоутробне уповільнення росту; МГВ, малий для гестаційного віку.

ЖСЕМ публікується щомісяця в «Ендокринному суспільстві» (<http://www.Endo-society.org>), провідному професійному суспільстві, яке служить ендокоринній спільноті.

Питання охорони здоров'я та запропоноване управління цими дітьми, включаючи теми, які потребують подальшого вивчення.

ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення МГВ не є прямо окресленим. Воно вимагає наступних факторів: 1) точні знання гестаційного віку (ідеально засновані на ультразвуковому дослідженні першого триместру); 2) точні вимірювання при народженні ваги, довжини та окружності голови; 3) відхід від еталонних даних з відповідної кількості населення. Цей відсік помітно мінявся на 10-й центилі, 3-й центилі, або менш ніж -2 стандартні відхилення sd від середнього (~ 2-й центиль) (3). Ми рекомендуємо визначити SGA як вагу та / або довжину менше -2 стандартні відхилення, оскільки це визначить більшість тих, хто потребує постійної оцінки зростання.

Діти можуть бути розділені на: МГВ за вагою, МГВ за довжиною або МГВ за вагою та довжиною (3). Крім того, слід визнати тих дітей з МГВ, які мають невелику окружність голови. Ця

підкласифікація може допомогти зрозуміти механізми та наслідки народження з МГВ.

Маючи дані про внутрішньоутробні показники росту, можна визначити внутрішньоутробне уповільнення росту (повільний розвиток плода на основі двох вимірювань ультразвукового дослідження), що може призвести до розвитку МГВ дитини. Немовлята з внутрішньоутробним уповільненням росту незалежно від розміру при народженні можуть вимагати постійного спостереження.

Визначення МГВ не враховує фактори, що змінюють зростання, такі як, вплив материнської спадковості, етнічність та паритет. Ці модифікуючі чинники можуть бути використані в статистичних обчисленнях, щоб генерувати кориговану вагу при народженні, що підвищує шанс правильно ідентифікувати дитину з ненормальним зростанням плода (4). Застосування цього методу для тих, хто має незначне обмеження росту (розмір при народженні між 3 та 10-м перцентилем), може дозволити ідентифікувати патологічний ріст у цій групі. Діти, ідентифіковані таким чином, мають підвищений ризик перинатальної захворюваності, ніж ті, що визначаються антропометричним визначенням. Поняття індивідуальної оцінки росту починається з перинатального періоду, але як і раніше має недостатню роль у виявленні тих, хто ризикує мати довгострокову захворюваність.

Ідентифікація дитини МГВ та / або ВУУР є важливим, оскільки ці діти мають підвищений ризик розвитку перинатальної захворюваності, пов'язаних проблем зі здоров'ям (таких, як нервові розлади), постійного відсталого розвитку та зміни метаболізму у подальшому житті.

Ранній ріст і розвиток

Ріст

Діти, що народилися з МГВ, нижчі в дитинстві, а також у дорослому віці, коли вже досягають їх дорослого віку, в середньому вони приблизно на 1 sd нижче, ніж середньостатистичний показник (5,6). Типове немовля, що народилося з МГВ, переживає період прискореного лінійного росту в перших 12-ти місяцях життя, що призводить до росту вище -2 sd у 90%. Більша частина приросту відбувається протягом першого року і майже завершується до 2-річного віку (5, 7). Ті, хто народився дуже передчасно та з більш серйозними ступенями затримки розвитку, особливо зі зменшенням довжини при народженні, менш імовірно, досягнуть зросту в межах норми, тоді як ті, у кого вищі батьки, швидше за все, досяг-

нуть норми дорослої людини(8). Зростання може бути неповним і проявлятися у визнаних синдромах, таких як Silver Russell або 3М-синдром. Незважаючи на те, що циркулюючі концентрації GH, IGF-I, IGF-зв'язуючого білка-3 та ponderal індексу (індекс Рорера) є прогнозом подальшого зростання, (9) зв'язок між етіологією затримки росту плода та постнатальним розвитком не є широко розмежованим.

Ми рекомендуємо, щоб дитина, яка народилася з МГВ, підлягала вимірюванню довжини, ваги та окружності голови кожні 3 місяці протягом першого року життя і кожні 6 місяців після цього. Ті особи, які не проявляють значного приросту в першому півріччі або ті, хто залишається в такому стані до 2-річного віку, можуть мати інші умови, що обмежують зростання. Вони повинні бути ідентифіковані та обов'язково керовані.

Передчасно народжене немовля є тут особливим випадком. Недоношена дитина МГВ може потребувати чотири або й більше років, щоб досягти нормального зросту (10). Недоношена дитина, яка народилася у відповідності до гестаційного віку (AGA), часто зростає повільно протягом перших тижнів, і ризик цього збільшується із збільшенням недоношеності.(11). Ці діти невеликі в прогнозовану дату народження.

Будова тіла

Особи, що народилися з МГВ, мають низьку щільну масу і можуть мати підвищену схильність до ожиріння. Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія - остаточне дослідження для оцінки складу тіла і використовується для дослідницьких цілей. Індекс маси тіла (ІМТ) використовується для клінічних цілей, але має обмежене значення у визначенні складу тіла у дітей МГВ через його слабе передбачення сухих тканин та жирових відкладень.

Вага народжуваності слабо пов'язана з пізнішим ІМТ (11), тоді як швидке збільшення ваги у дитинстві пов'язане із збільшенням частоти ожиріння у більш пізньому віці (13, 14). Два системних огляди показали, що годування груддю у дитинстві може захистити від тривалого ризику розвитку ожиріння (15, 16). Проте, жоден з них конкретно не торкнулися МГВ. Незважаючи на це, з огляду на ці дані, калорійне харчування для дітей з МГВ може бути недоцільним.

Неврологічні та інтелектуальні наслідки

У великих спостережних дослідженнях когнітивні розлади незалежно пов'язані з низь-

кою вагою при народженні, короткою довжиною при народженні та малим розміром голови для гестаційного віку. Ефект є поступовим, але значним. Найгірший результат (17, 18) - ті, хто не наздоганяє у висоті та / або окружності голови. Народження з МГВ пов'язане, зокрема, з низькими пізнавальними здібностями в математиці та осмисленні читання та більш емоційною поведінкою і розладами гіперактивності, дефіцитом уваги. З огляду на ці дані, у ранньому віці ризикована оцінка раннього розвитку та будь-яке втручання.

Довгострокове виключне грудне вигодовування (24 і більше тижнів) може запобігти деяким порушенням інтелекту (19). Лікування гормоном росту GH індукує ріст в окружності голови, особливо у тих, у кого невеликий об'єм голови при народженні. Існує декілька доказів того, що GH також покращує IQ у дітей з МГВ, але необхідні додаткові дані (20). Довгострокові дані про результат для дітей, народжених з МГВ, не відрізняються за частотою зайнятості, сімейним статусом або рівнем задоволення життям. Однак ці особи мають менше професійних або управлінських робочих місць і мають значно нижчі доходи, ніж особи, що мають нормальний розмір при народженні (21).

Ендокринні наслідки

Внутрішньоматкове ендокринне програмування

Найявні експериментальні докази на тваринних моделях для наявності внутрішньоутробного програмування росту, збільшення маси тіла, статевого дозрівання та метаболічної та ендокринної функції (22). Однак на людях докази для програмування обмежені (23).

Вісь GH-IGF

Вісь GH-IGF широко вивчається у дітей з МГВ. Класичний дефіцит GH рідко зустрічається в цій популяції. Проте зміни у добових коливаннях секреції GH були обґрунтованими, але мають обмежену діагностичну і прогностичну корисність (24, 25). Середні значення рівня IGF-I та IGF-зв'язуючого білка-3 знижуються у дітей з МГВ приблизно на 1 sd, але діапазон рівнів є великим, що вказує на можливу неоднорідність механізмів обмеження росту від недостатнього утворення IGF-I для нечутливості IGF-I (26-28). Стан осі GH-IGF при народженні або в ранньому постнатальному житті не передбачає подальшого росту, тому вимірювання гормонів у дитини МГВ не рекомендуються під час звичайного догляду (9).

Проте дитині МГВ може знадобитися оцінка осі GH-IGF-I, у випадку, якщо постійно знижується швидкість росту, а також наявні ознаки дефіциту GH або гіпопітуїтаризму. Генетичні аномалії та поліморфізми в осі GH-IGF були пов'язані з невеликими розмірами при народженні та зменшенням постнатального росту. До них відносяться делеції гена рецептора IGF-I та IGF-I, точкові мутації та поліморфізми (29-32). Проте сучасна діагностична корисність генетичного аналізу обмежена. Додаткові дослідження необхідні для ідентифікації інших генів кандидатів, таких як інсулін та IGF-II.

Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) вісь

У тваринних моделях пренатального стресу, нестачі материнського харчування та кортикостероїдної терапії у матері виявлялися переважно новонароджені діти з базальною і стимульованою гіперактивністю ГГН та тривалою артеріальною гіпертензією та непереносимістю глюкози (33, 34). Дослідження людей на сьогодні свідчать про відсутність довготривалого впливу пренатальних глюкокортикоїдів на функцію постнатальної ГГН осі. Тому проводити оцінку осі ГГН у дитині МГВ не рекомендується.

Пубертат та адренарії

Більшість дітей, народжених з МГВ, мають період пубертатного періоду в межах норми (35). Проте деякі дослідження у хлопчиків та дівчат, народжених МГВ, вказують на те, що пубертатне зростання помірно знижене, тоді як у дівчат менархе відбувається на 5-10 місяців раніше, ніж зазвичай. Ці аберації можуть призвести до зменшення дорослої статури (36, 37). У тих, хто має ранній період статевого дозрівання, зазвичай спостерігається швидке прогресування статевого дозрівання, що призводить до втрати дорослого зросту (38,39). Різниця в термінах і прогресії, що визначаються в період статевого дозрівання, у дитині МГВ, ймовірно, пов'язана з багатьма факторами, включаючи етнічну приналежність, фонові популяційні тенденції, харчування та інші невідомі впливи.

МГВ-дівчатка, які демонструють швидке збільшення ваги в ранньому дитинстві, частіше мають передчасне адренархе (40-43). Пубертат і менархе у дівчат з передчасним адренархе можуть бути раніше, ніж у дівчаток з НГВ і передчасним адренархе (44). Початок адренархе не відрізняється від загальної популяції у МГВ дітей, які не досягають у зрості і вазі.

Кістковий вік є поганим показником часу

пубертатного періоду та дорослого зросту у дітей МГВ (45). Його оцінка не рекомендується під час планового спостереження.

У хлопчиків, народжених з МГВ, частіше зустрічаються гіпоспадії та крипторхізм (46).

Функція яєчників

Не існує суттєвих даних для підтвердження дисфункції яєчників, зниження репродукції або ранньої менопаузи у дітей, народжених з МГВ (47, 48). Тим не менш, у деяких підлітків, які народились з МГВ, можуть знижуватися рівні овуляції, підвищена секреція андрогенів надниркових залоз та яєчників, надлишок черевного жиру (навіть за відсутності ожиріння) та гіперінсулінемія (47, 49). У цих молодих жінок з доведеною клінічно гіперандрогенією рекомендується проводити дослідження стандартним способом. Різниця в частоті синдрому полікістозних яєчників у жінок, що народилися в МГВ, може бути пов'язана з етнічним та географічним тлом та варіаціями визначення синдрому.

Тиреоїдний і кістковий метаболізм

В даний час немає жодних доказів значної зміни осі щитовидної залози (27). Що стосується здоров'я кісток, то при народженні МГВ асоціюється з зменшенням мінерального вмісту кісткової маси та мінеральної щільності кісток, але зв'язок значно знижується, коли вона узгоджується зі зростом дорослих (50). Низька маса при народженні не є значним показником переломів у дорослих (51).

Метаболічні наслідки

Визначення та оцінка

Метаболічний синдром або синдром інсулінорезистентності - це кластер метаболічних аномалій, що характеризується резистентністю до інсуліну / гіперінсулінемією, порушенням метаболізму глюкози, дисліпідемією, гіпертонією та ожирінням (52). Як і у дорослому віці, немає єдиної думки щодо визначення метаболічного синдрому в дитинстві.

Незважаючи на те, що ідеальним способом оцінки резистентності до інсуліну є гіперінсулінемічний-еуглікемічний затискач, практичні засоби моніторингу факторів ризику метаболізму включають вимірювання артеріального тиску (АТ), ІМТ, глюкози натщесерце та ліпідів. Вимірювання інсуліну натще не рекомендується для клінічного догляду через відсутність прийнятих критеріїв для диференціювання нормалізації від аномалії. У дитинстві відсутні детермінанти для нормального складу тіла, але ІМТ - найкращий клінічний показник. Довідкові дані доступні від

Міжнародної цільової групи з проблем ожиріння, Центру контролю захворювань та інших регіональних даних.

Метаболічний статус у дитинстві, підлітковому віці та молодому віці у дорослих народжених з МГВ

У дітей, народжених з МГВ, резистентність до інсуліну може існувати ще 1 рік (53), а у дітей з допубертатом, це більш очевидно у тих, хто має швидкий набір ваги та ІМТ не менше 17 кг/м² (54, 55). Обмежені дослідження у підлітків МГВ та молодих дорослих показали, що інсулін-опосередкований рівень глюкози нижчий, ніж у людей з нормальною вагою (6, 56), у той час як у дітей, народжених з МГВ, які розвивають високий ІМТ у дитинстві, підвищений ризик розвитку ненормального метаболізму глюкози у дорослому віці (57). Молоді дорослі, що народилися у МГВ, мають більш високий рівень частоти метаболічних факторів ризику (2,3%), ніж ті, хто народився НГВ (0,4%) (58). Тим не менше, загальна перевага факторів ризику дуже низька.

Однак, немає жодних доказів того, що цукровий діабет 2 типу, порушена толерантність до глюкози або дисліпідемія частіше зустрічається у дітей, народжених з МГВ, ніж у популяції дітей (59). Існує невеликий ефект МГВ на АТ, переважно систолічний, але не підвищений ризик дитячої або підліткової гіпертензії (59, 60).

Хоча в усталених когортах (61-63) є відстеження факторів ризику метаболізму від дитинства до дорослого віку, такі дані відсутні спеціально для дітей МГВ. Як і в загальній популяції дітей, ожиріння та прискорене збільшення ваги, ймовірно, є основними факторами ризику.

Поширеність МГВ в дитячому ожирінні, а також поширеність ожиріння у МГВ не відомі.

Визнано, що будь-який ризик розладів метаболізму, пов'язаний із МГВ, може бути посилений наявністю інших чинників ризику, таких як збільшення ваги, етнічність та сімейний стан. Незважаючи на це, рутинна оцінка метаболічних параметрів не виправдана у всіх дітей, народжених з МГВ. Управління дітьми з ожирінням повинно відбуватися відповідно до загальної педіатричної практики, включаючи втручання в стиль життя.

Ендокринне лікування: ріст і пубертат

Рекомендована рання оцінка невисоких дітей, що народилися з МГВ, а також у віці до 2 років із поточним зростом нижче $-2,5$ sd для оцінки. Невисокі діти, народжені з МГВ, утворюють гетерогенну групу з різними етіологіями, і до лікування потрібно прикласти зусилля, щоб встановити діагноз.

Використання ГН у невисоких дітей, народжених з МГВ, вивчалось майже 40 років (64-66). Це призвело до офіційних повідомлень Управління у справах харчових та лікарських засобів у 2001 році та Європейського агентства з оцінки лікарських засобів у 2003 році (табл. 1).

Фактори, пов'язані з відповіддю на ГН протягом перших 2-3 років, включають оцінку sd шкали (SDS) у віці та зрості на початку лікування, середнього віку та дози. Середні значення приросту після 3-х років лікування ГН від 1,2 до 2,0 сантиметрів при дозах 35-70 г / кг-д. Після початкового розгону більшість цього збільшення приросту підтримується до висоти звичайного дорослого. Основна фаза лікування ГН, практично, менша за дозою (66). Діти з визнаним синдромом менш ефективно реагують на ГН, ніж з несиндромним МГВ (66).

Таблиця 1.

Використання ГН у дітей з МГВ

	Індикація затверджена FDA (2001)	Індикація затверджена EMEA (2003)
Вік на початку (років)	2	4
Висота SDS на початку	Не вказано	-2.5 sd
Швидкість росту перед лікуванням	Не виміряно	<0 SD з віком
Довідка про середньостатистичний зріст	Не вказано	Зріст SDS > 1 sd нижче середнього зросту SDS
Доза (г / кг-д)	70	35

ЕМЕА, Європейське агентство з оцінки лікарських засобів; FDA, Food and Drug Administration

Вирізняються розбіжності між двома затвердженими показниками. (67). Пропонується, щоб діти МГВ у віці від 2 до 4 років, які не мали жодних ознак досягнення зросту нижче ніж $-2,5$ sd, повинні мати право на лікування ГН. Крім того, для тих дітей МГВ, що старші 4-х років, які не мають жодних доказів наздоганяння зросту, обговорювалися питання про те, чи відмова для лікування ГН повинно бути на висоті SDS менше, ніж -2 або менше $-2,5$. Не було досягнуто консенсусу в цьому питанні, хоча більшість висловилися за припущення щодо початку терапії на висоті SDS менше, ніж -2 . Що стосується дози ГН, то пропонується, що початкова доза повинна охоплювати діапазон $35-70$ г / кг - доба, з більш високими дозами, що застосовуються у осіб з найбільш помітною затримкою розвитку.

У більшості низьких дітей, які отримували ГН у дитинстві, розвиток пубертатного періоду починається вчасно і прогресує нормально (68). В даний час немає переконливих доказів того, що додавання терапії аналогами GnRH для інгібування пубертатного прогресування пов'язане з додатковим збільшенням росту.

Потрібно мати позитивну відповідь на лікування ГН (швидкість висоти SDS більше, ніж $+0,5$ на першому році лікування). Якщо є неадекватна відповідь, вказується переоцінка, включаючи розгляд відповідності, дози ГН, діагнозу та рішення про припинення лікування. У тих, хто має позитивну реакцію на ГН, відміна терапії ГН через 2-3 роки призводить до зниження зростання і не рекомендується (66). Припинення лікування ГН у підлітковому віці рекомендується, коли темп росту падає менш ніж на 2 см / рік.

Попереднє лікування рівнів IGF-I може відігравати роль у прогнозуванні чутливості до ГН (69), тоді як у тих дітей, які отримують ГН, моніторинг IGF-I як інструмент для оптимізації дози може бути корисним. У всіх інших аспектах слід застосовувати стандартний контроль терапії ГН (70). Деякі синдроми (наприклад, Блум та Фанконі) можуть нести специфічний ризик, який може суперечити показанням до лікування ГН.

Поширені побічні ефекти, що виникають при лікуванні, не є більш поширені в цій популяції, ніж у інших випадках, які отримують ГН, а також не виникають додаткові загрози безпеці (71). В даний час невідомо, чи терапія ГН для суб'єкта МГВ у дитинстві та підлітковому віці пов'язана з перевагами або посиленням ризиків (таких як метаболічні наслідки) у дорослому віці.

Наслідки у дорослому віці

Існує велика кількість доказів того, що мала вага при народженні пов'язана з широким діапазоном метаболічних та фізіологічних розладів у подальшому житті (2). Однак систематичні огляди показали, що асоціації незначні та що можливий вплив на стан здоров'я людей є недостатньо визначеним (15,72). Наступна дискусія стосується ризиків у цілих популяціях, а не окремих випадків ризиків. Більшість даних виводяться з когорт, що не є спеціально обмеженими особами МГВ.

Серцево-судинні та метаболічні наслідки

Більшість доказів асоціацій між вагою народження і наступними результатами впливає з спостережних досліджень, тому існує потенціал для розвитку. Наприклад, слабке соціально-економічне становище пов'язане як з низькою вагою народження, так і з підвищеним рівнем серцево-судинних факторів ризику в подальшому житті (наприклад, ожиріння, АТ та куріння) (73, 74).

Повідомлялося про невеликий позитивний зв'язок між вагою народження та наступним ІМТ (13). Типовий розмір ефекту коливається від $0,6-0,7$ кг / м² для кожного збільшення маси тіла на 1 кг (75). Згідно з систематичним оглядом, ризик ожиріння пов'язаний із швидким збільшенням ваги у дитинстві (12).

Під час багатьох досліджень також було встановлено, що є інверсна асоціація між масою тіла при народженні з АТ та гіпертонією, але загальний ефект був $0,5$ мм рт. ст. нижчої систолічної АТ на 1 кг більшої ваги при народженні (72). Існує мало доказів того, що варіація харчування при вагітності пов'язана з підвищеним АТ в подальшому житті (76).

Для ІХС зростання ваги при народженні на 1 кг пов'язано з $10-20\%$ меншою частотою ІХС (Хаксли, Р.). Проте потенційно можуть впливати куріння матері та батьківська гіпертензія. Нещодавній систематичний огляд серцево-судинних захворювань показав, що вага при народженні на 1 кг більше пов'язана із зниженням ризику ІХС та інсульту на 20% (77).

Як невеликі, так і великі розміри при народженні, як повідомляється, пов'язані з підвищеним ризиком діабету 2 типу та непереносимості глюкози (78).

Рак

Мала вага при народженні не була пов'язана з підвищеним ризиком виникнення раку в цілому з можливими винятками тестикулярного

та меншою мірою раку нирок (79, 80). На відміну від цього, є достовірне свідчення того, що висока вага при народженні пов'язана з підвищеним ризиком виникнення раку, що найкраще задокументовано для раку молочної залози (81, 82).

Інтеграційні ефекти

Як повідомляється, жінки (і, можливо, чоловіки), які самі були МГВ, перебувають у підвищеному ризику зачаття дитини з МГВ (83). Жінки, що народилися з цією проблемою, також мають підвищений ризик прееклампсії та гестаційного діабету (83).

Резюме

На підставі цих популяційних даних існує недостатня кількість обґрунтованих спеціальних спостережень за дорослими народженими МГВ. Процедури відбору для серцево-судинних факторів ризику, раку та остеопорозу повинні відповідати поточній клінічній практиці. Втручання в стиль життя є однаково потрібними для цієї групи, як і для населення в цілому.

Немає даних про тривалі спостереження за дорослими, які отримували ГН через МГВ та невисокий зріст. Тому доцільно систематично стежити за цією групою.

ВИСНОВКИ

Діагноз МГВ повинен ґрунтуватися на точній антропометрії при народженні, включаючи вагу, довжину та об'єм голови. Ми рекомендуємо ранній нагляд у клініці росту для тих, хто має відставання параметрів. Рання інтервенція з ГН для тих, хто має серйозну затримку зростання, має бути розглянута. Довгостроковий нагляд за всіма пацієнтами, хто отримує ГН, має важливе значення. З огляду на когнітивні порушення, про які повідомляють у деяких дітей, народжених з МГВ, рання неврологічна оцінка і втручання обґрунтована для дітей з ризиком.

Ендокринні та метаболічні розлади у дитині МГВ визнаються дослідженнями, але наразі немає жодних доказів, які б рекомендували планове обстеження всіх дітей з МГВ. Ми визнаємо значні прогалини у знаннях щодо генезису метаболічного профілю та результатів у дітей з МГВ. Дослідження з використанням геномних, протеолітичних та / або метаболічних підходів, ймовірно, визначать фактори ризику, пов'язані з плодом і постнатальним ростом, які створюють резистентність до інсуліну та пов'язані з цим ускладнення.

Встановлено, що асоціації на популяційному рівні між низькою масою тіла та серцево-судинними захворюваннями та інсультом у більш пізньому житті підтверджені, однак існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати регулярний медичний нагляд за всіма дорослими, народженими МГВ за межами звичайної клінічної практики.

ACKNOWLEDGMENTS

Participants included the following: K. Albertsson-Wikland, Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden; S. Arslanian, Children's Hospital, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; S. Blethen, Tercica, Brisbane, California; W. Blum, Eli Lilly & Co., Bad Homburg, Germany; J.-C. Carel, Faculte Cochin-Universite Paris V, Paris, France; P. Chatelain, Hopital Debrousse, Lyon, France; S. Chernaik, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; F. Chiarelli, University of Chieti, Chieti, Italy; J. Christiansen, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; P. Cohen, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California; C. Cowell, Children's Hospital Westmead, Sydney, Australia; R. Crabbe, Serono, Geneva, Switzerland; K. Cruickshank, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; W. Cutfield, University of Auckland, Auckland, New Zealand; J. Dahlgren, Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden; F. de Zegher, University of Leuven, Leuven, Belgium; D. Dunger, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; J. Gardosi, West Midlands Perinatal Institute, Birmingham, United Kingdom; A. T. Gibson, Sheffield Teaching Hospitals NHS Trust, Sheffield, United Kingdom; P. Ghirri, Universita degli Studi, Ospedale S. Chiara, Pisa, Italy; B. Gronning, Ferring, Copenhagen, Denmark; A. Hokken-Koelega, Sophia Children's Hospital/Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands;

I. R. Holzman, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York; R. Huxley, The George Institute, University of Sydney, Sydney, Australia.; L. Ibanez, University of Barcelona, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain; P. Lee, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey, Pennsylvania; C. Levy-Marchal, Robert Debre Hospital, Paris, France; B. Lippe, Genentech Inc., San Francisco, California; R. Malina, Tarleton State University, Stephenville, Texas; V. Mericq, University of Chile, Santiago, Chile; V. Rakov, NovoNordisk, Copenhagen,

Denmark; P. Saenger, The University Hospital for the Albert Einstein College of Medicine, New York, New York; G. Saggese, University of Pisa, Pisa, Italy; R. A. Simmons, University of Pennsylvania and Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; A. Singhal, Institute of Child Health, London, United Kingdom; T. Tanaka, National Centre for Child Health & Development, Tokyo, Japan; T. Tuvemo, Uppsala University, Uppsala, Sweden; J. M. Wit, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; and H. Wollmann, Pfizer GmbH, Tuebingen, Germany.

Received September 13, 2006. Accepted December 26, 2006. Address all correspondence and requests for reprints to: Alan D.

Rogol, ODR Consulting and University of Virginia, 685 Explorers Road, Charlottesville, Virginia 22911-8441. E-mail: arogol@cstone.net.

This work was written on behalf of The European Society of Paediatric Endocrinology, The Growth Hormone Research Society, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Sociedad Latino-Americana de Endocrinologia Pediatrica, The Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, The Australasian Paediatric Endocrine Group, and The Japanese Society for Pediatric Endocrinology.

Disclosure Statement: P.E.C. has consulting arrangements with Tercica and receives lecture fees from Pfizer, Serono, and Novo Nordisk; has nothing to declare; P.C. has consulting arrangements with Pfizer, Novo Nordisk, and Ipsen and receives lecture fees from Pfizer, Novo Nordisk, Ipsen, and Ferring; G.J. has consulting arrangements with Pfizer and Novo Nordisk and receives lecture fees from Pfizer, Lilly, and Novo Nordisk; R.R. has consulting arrangements with Serono, Pfizer, and Lilly and receives lecture fees from Lilly and Pfizer; A.R. has consulting arrangements with Genentech, Pfizer, Novo Nordisk, Inmed, and Tercica and receives lecture fees from Novo Nordisk, Genentech, and Pfizer; A.R. also has equity ownership in Inmed, Inc.

REFERENCES

1. World Health Organization 2002 WHO report: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization
2. Barker DJ 1998 Mothers, babies, and disease in later life. London: British Medical Journal Publishing Group
3. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P 2001 International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of the short child born small for gestational age. *Pediatrics* 111:1253–1261
4. Gardosi J 2005 Fetal growth: towards an international standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26:112–114
5. Karlberg J, Albertsson-Wikland K 1995 Growth in full term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 38:733–739
6. Lerger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Czernichow P 1997 Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 315:341–347
7. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL 1995 Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 38:267–271
8. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J 1998 Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 102:E72
9. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P 1996 Growth factors and intra-uterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res* 40:101–107
10. Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, Wales JK 2000 Neonatal and postnatal growth. *Horm Res* 53(Suppl 1):42–49
11. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F 2006 Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 117:e793–e795
12. Rogers I, EURO-BLCS Study Group 2003 The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:755–777
13. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C 2005 Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 331:929
14. Monteiro PO, Victora CG 2005 Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. *Obes Rev* 6:143–154
15. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, Von Kries R 2004 Breast-feeding and childhood obesity. *Int J Obes*

- 28:1247–1256
16. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey Smith G, Cook DG 2005 Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course. *Pediatrics* 115: 1367–1377
 17. Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B 1998 Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. *Eur J Pediatr* 157:53–58
 18. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T 2001 Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 50:91–96
 19. Rao M, Hediger ML, Levine RJ, Naficy AB, Vik T 2002 Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr* 91:267–274
 20. van Parenden YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC 2004 Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5295–5302
 21. Strauss RS 2000 Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA* 283: 625– 632
 22. Fowden AL, Forhead AJ 2004 Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 127:515–526
 23. Geremia C, Cianfarani S 2006 Laboratory test and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clin Chim Acta* 364:113–123
 24. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL 1994 Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:621– 630
 25. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K 1995 Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2599 –2606
 26. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J 1998 Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 49(Suppl 2):7–13
 27. Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scire G, Spadoni GL, Germani D 2003 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* 88:2699 –2705
 28. Tenhola S, Halonen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R 2005 Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 152:335–340
 29. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ 1996 Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 335:1363–1367
 30. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD 2003 Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group: IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 349:2211–2222
 31. Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM 2002 Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet* 359:1036 –1037
 32. Arens N, Johnston L, Hokken-Koelega A 2002 Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 87:2720
 33. Langley-Evans SC, Gardner DS, Jackson AA 1996 Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Nutr* 126:1578 –1585
 34. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR 1998 Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 101:2174 –2181
 35. Preece MA 1994 Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 48(Suppl 1):30 –32
 36. Bhargava SK, Ramji S, Srivastava U, Sachdev HP, Kapani V, Datta V, Satyanarayana L 1995 Growth and sexual maturation of low birthweight children: a 14 year follow-up. *Indian Pediatr* 32:963–970
 37. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, Proos L 1999 Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol* 150:747–755
 38. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J 1998 Children born small-for-gestational-age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 49(Suppl 2):10 –13
 39. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A; Spanish SGA Collaborative Group, Small for Gestational Age 2002 Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:381–388

40. Ibarñ ez L, Potau N, Francois I, de Zegher F 1998 Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3558–3662
41. Ibarñ ez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F 1999 Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4739–4741
42. Ong K, Potau N, Petry CJ, Ness AR, Jones R, the ALSPAC Study Team, Honour JW, de Zegher F, Ibarñ ez L, Dunger DB 2004 Adrenarche is paradoxically modulated by prenatal and postnatal weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2647–2651
43. Neville KA, Walker JL 2005 Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain and obesity. *Arch Dis Child* 90:258–261
44. Ibarñ ez L, Jimenez R, de Zegher F 2006 Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 117:117–121
45. Job JC, Rolland A 1986 Histoire naturelle des retards de croissance à debut intra-utérin. Croissance pubertaire et taille adulte. *Arch Fr Pediatr* 43:301–306
46. Hughes IA, Northstone K, Golding J, and the ALSPAC Study Team 2002 Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction? *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 87:F150–F151
47. Ibarñ ez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F 2002 Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3391–3393
48. Ibarñ ez L, Potau N, Enríquez G, Marcos MV, de Zegher F 2003 Hypergonadotropinemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod* 18:1565–1569
49. Ibarñ ez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F 2002 Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5702–5705
50. Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD 2003 Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology* 42:791–796
51. Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ 2001 Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 12:623–629
52. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F 2005 Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 112:2735–2752
53. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV 2003 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* 88:3645–3650
54. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA 2002 Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4657–4661
55. Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Gray IP 1998 Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year old children. *Diabetologia* 41:1163–1167
56. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C 2000 Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1401–1406
57. Murtaugh MA, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR 2003 Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 26:187–192
58. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C 2005 Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 48:849–855
59. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA 2004 Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res* 61:103–107
60. Primates P, Falaschetti E, Poulter NR 2005 Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. *Hypertension* 45: 75–79
61. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD 1991 Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303: 1019–1022
62. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Osmond C 1994 Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 37:150–154
63. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA 1996 Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years. *BMJ* 312:406–410

64. Tanner JM, Ham TJ 1969 Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone. *Arch Dis Child* 44:231–243
65. Lee PA, Blizzard RM, Cheek DB, Holt AB 1974 Growth and body composition in intrauterine growth retardation (IUGR) before and during human growth hormone administration. *Metabolism* 23:913–919
66. de Zegher F, Hokken-Koelega A 2005 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* 115:e458 – e462
67. Chernausek SD 2005 Treatment of short children born small for gestational age: US perspective 2005. *Horm Res* 64(Suppl 2):63–66
68. Boonstra V, van Pareden Y, Mulder P, Hokken-Koelega A 2003 Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 88:5753–5758
69. de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld RG 1999 Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1558 –1561
70. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P 2003 Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 143:415–421
71. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P 2006 Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res* 65(Suppl 3):153–159
72. Huxley R, Neil A, Collins R 2002 Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 360:659 – 665
73. Elford J, Whincup P, Shaper AG 1991 Early life experience and adult cardiovascular disease: longitudinal and case-control studies. *Int J Epidemiol* 20:833–844
74. Ben-Shlomo Y, Davey-Smith G 1991 Deprivation in infancy or in adult life: which is more important for mortality risk? *Lancet* 337:530 –534
75. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman MW, Fischer P, Sorensen TIA 1997 Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ* 315:1137
76. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ 1999 Fetal origins of adult disease: the hypothesis revisited. *BMJ* 319:245–249
77. Rich-Edwards J 2004 Epidemiology of the fetal origins of an adult disease: cohort studies of birth weight and cardiovascular disease. In: Langley-Evans SC, ed. *Frontiers in nutritional sciences: fetal nutrition and adult disease*. Cambridge, MA: CAB International Press; 87–104
78. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM 2003 Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med* 20:339 –348
79. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN 1986 Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 46:4812–4816
80. English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D 2003 Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control* 14:815–825
81. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM 2001 Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 23: 313–342
82. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI 2004 Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 351:1619 –1626
83. Drake AJ, Walker BR 2004 The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 180:1–16