

ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE ELTÉRÉSEK A GESZTÁCIÓS IDEJÜKHÖZ VISZONYÍTVA KIS SÚLLYAL SZÜLETETT GYERMEKEK KÖRÉBEN

Definíció és okok

A gesztációs koránál kisebb újszülött a small for gestational age (SGA) esetében a születési súly és/vagy a születési hossz az adott populáció átlagértékéhez viszonyítva legalább 2 SD-értékkel kisebb, vagy a gesztációs korra vonatkoztatott 3 percentilnél kisebb. Az intrauterin retardáció (IUGR) kifejezés pedig a magzat intrauterin növekedésének zavarát jelenti, amit legalább kettő vagy több intrauterin mérés dokumentál. Az SGA kialakulása számos okra vezethető vissza (1). Az anyai okok első csoportjába az anya betegségei tartoznak, amelyek közül a hipertónia, vesebetegségek, cukorbetegség, a hypoxaemiával járó állapotok és az anyai infekciók emelhetők ki. Az anya részéről ható környezeti tényezők közül pedig legfontosabbak a dohányzás, az alkohol- és a drogfogyasztás, valamint a gyógyszerszedés, továbbá az anya mennyiségi és/vagy minőségi szempontból nem kielégítő táplálkozása. A magzati tényezők között említendők a különböző kromoszóma eltérések, anyagcsere-betegségek, fejlődési rendellenességek és a magzati infekciók. A placentális rendellenességek külön csoportot képeznek. Demográfiai tényezők, mint az anya életkora, testsúlya, etnikai hovatartozása, a terhesség során bekövetkezett súlygyarapodás, korábban kis születési súlyú újszülött szülése, is befolyással vannak a születési súlyra és hossza.

AZ UTÓBBI IDŐSZAKBAN A GESZTÁCIÓS IDEJÜKHÖZ VISZONYÍTVA KIS SÚLLYAL SZÜLETETT GYERMEKEK (SMALL FOR GESTATIONAL AGE – SGA) ESETÉBEN ÉSZLELHETŐ ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE-ELTÉRÉSEK VIZSGÁLATA SZÉLESKÖRŰ KUTATÁSOK TÁRGYA. AZ ÉLÉNK ÉRDEKLŐDÉST EGYRÉSzt AZ MAGYARÁZZA, HOGY AZ SGA-GYERMEKEK ESETÉBEN A MEGSZÜLETÉST KÖVETŐEN ÉS A GYERMEKKORBAN SZÁMOS ENDOKRIN ELTÉRÉS MUTATHATÓ KI, MÁSRÉSzt PEDIG AZ, HOGY EZEN SZEMÉLYEK ESETÉBEN FELNŐTTKORBAN A METABOLIKUS SZINDRÓMA ÖSSZETEVŐINEK GYAKORI ELŐFORDULÁSÁVAL SZÁMOLHATUNK, VAGYIS AZ SGA A FELNŐTTKORI KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK RIZIKÓTÉNYEZŐJÉNEK TEKINTHETŐ. JELEN MUNKA CÉLJA AZ SGA-BAN ÉSZLELHETŐ ENDOKRIN ELTÉRÉSEK RÖVID ÁTTEKINTÉSE.

Etiológiai tényezők

Az SGA kialakulásának anyai, magzati, placentális és demográfiai okainak érvényre jutásában az utóbbi időszakban genetikus, epigenetikus és környezeti tényezőket különböztetnek meg. Ez a felfogás a genetikus és a környezeti tényezők együttes hatását emeli ki: a környezeti tényezők epigenetikus hatásként módosítják a genetikus tényezők szerepét, másrészt a környezeti tényezők hatásának érvényre jutása bizonyos genetikus háttér esetén kifejezettebbé válhat.

Ezek a tényezők végső eredményként a magzati fejlődés zavarát okozzák, aminek kialakulásában többféle mechanizmus is szerepet játszik (2). Mindenek előtt diszruptív és adaptív hatások különböztethetők meg. A diszruptív hatás a magzati fejlődés bizonyos folyamatainak közvetlen károsítását idézi elő, aminek a következményei a hatást követően azonnal jelentkeznek. Az adaptív zavar viszont azt jelenti, hogy a károsító hatásra megváltozó anyagcsere folyamatok a magzat számára bizonyos alkalmazkodást biztosítanak. A változás már rövid idő alatt bekövetkezhet, s mintegy átsegíti a magzatot a kriti-

ILYÉS ISTVÁN
DR.

DEBRECENI EGYETEM,
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTU-
DOMÁNYI CENTRUM,
CSALÁDORVOSI TANSZÉK,
DEBRECEN

kus időszakon. Lehetséges azonban, hogy a károsító hatás az anyagcsere folyamatok olyan változását idézi elő, ami a hatás megszűnését követően is fennmarad, és késői anyagcsere eltérések forrásává válik. Ez a felfogás a *Barker és munkatársai* nevéhez fűződő ún. fetal origin vagy programming hipotézist elfogadja, s azt hosszú távon ható adaptív zavarként írja le. A programming hipotézis lényege ugyanis éppen az, hogy az intrauterin élet szenzitív szakaszában ható stimulus vagy inzultus az anyagcserében és az életműködésekben adaptív változásokhoz vezet, amelyek hosszú távon is fennmaradnak (3, 4).

A növekedési hormon – inzulinszerű növekedési faktor-I tengely működésének eltérései

Az SGA-t kiváltó tényezők hatására létrejövő anyagcsere eltérések kialakulásának mechanizmusa ma még nem teljesen ismert. Mivel az SGA-esetek jelentős hányadában gyakran a postnatalis növekedés zavara is bekövetkezik, számosan vizsgálták a növekedési hormon – inzulinszerű növekedési faktor-I (GH-IGF-I) tengely funkcionális eltéréseinek szerepét. A magzati növekedés regulációjába az inzulin, a fő anabolikus hormon mellett az IGF-I, az IGF-II, továbbá az IGF kötőfehérjék (IGF-BPs) szerepe bizonyult döntőnek. SGA-újszülöttekben az inzulin, az IGF-I, az IGF-II, az IGFBP3 szérumkoncentrációját a normális testsúllyal születettekéhez viszonyítva kisebbnek, míg az IGFBP1 és a GH szintjét nagyobbak találták (5).

A GH-IGF-I-tengely működése eltéréseinek szerepét bizonyítja azoknak a géndefektusoknak a megismerése is, amelyek SGA kialakulásához vezetnek (6). Ezek között elsőként az IGF-I és IGF-II géndefektusok emelhetők ki, amelyek következtében e fehérjék képződése csökken. Kimutatták a kötőfehérjék genetikus eltéréseinek szerepét is: az IGFBP1 overexpressziója, illetve a kötőfehérjék lebomlásában szerepet játszó proteáz enzim géndefektusra vissza vezethető hiánya is SGA-t eredményez. A kötőfehérje eltérések ugyanis az IGF-I és az IGF-II bioaktivitását csök-

kentik. Hasonló következménnyel járnak az IGF-I és IGF-II specifikus receptorai működésének genetikus zavarai is. Újabban a GH-R polimorfizmusának szerepét is tanulmányozták (7). Az ún. d-3-GH-R variáns előfordulását SGA-val született serdülőkben 50% körüli gyakorisággal észlelték, s pozitív összefüggést mutattak ki a d-3-GD-R polimorfizmus és a catch-up growth előfordulása között.

A GH-IGF-I-tengely szerepe mellett szólnak SGA-ban a tengely funkcionális eltéréseit a gyermekkorban bizonyító adatok is (8). Az SGA-gyermekek egy hányadában a GH-elválasztás zavarát mutatták ki: a GH-elválasztás kapacitását vizsgáló provokációs tesztekben a GH-koncentráció emelkedése nem bizonyult kielégítőnek. A spontán GH-szekréció zavarát pedig SGA-ban az alacsony pulzus-amplitúdójú és gyors frekvenciájú elválasztási mintázat megfigyelése bizonyította. Az esetek további hányadában a GH-elválasztás megtartottnak bizonyult, s esetenként provokációt követően még fokozott válasz is mérhető volt. A jelenség hátterében a GH-érzékenység csökkenését feltételezték. Leírták emellett az IGF-I rezisztencia előfordulását is. Itt említhető meg, hogy felnőttekben végzett populációs vizsgálatokban az IGF-I koncentráció vagy az IGF-I hatás csökkenésének a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásával való összefüggését tudták kimutatni (9). Ez amellet szól, hogy a GH-IGF-I-tengely funkcionális eltéréseinek az SGA késői következményeinek kialakulásában is fontos szerepük lehet.

Az ún. behozó növekedés (catch up growth) kérdése

Az SGA-val született gyermekek túlnyomó többségében az első életévek folyamán ún. behozó növekedés, catch-up growth következik be. Az életkor előrehaladásával a catch-up growth elmaradásának gyakorisága fokozatosan csökken, az esetek mintegy 10%-ában azonban az SGA-gyermekek nem képesek a növekedési elmaradásuk behozására (10). Ezekben az esetekben a bioszintetikus GH-kezeléssel a növekedési ütem fokozása és ezáltal a normális felnőttkori végmagasság eléré-

se biztosítható. Az SGA-gyermekek GH-kezelése a kedvező tapasztalatok alapján ma már elfogadott eljárásnak tekinthető. Ugyanakkor ismertté vált az is, hogy a korai és gyorsan bekövetkező catch-up growth előnytelenül befolyásolja az SGA késői következményeinek kialakulását. A korai és gyors behozó növekedés eseteiben ugyanis a centrális típusú elhízás fokozatos kialakulása következik be, amivel inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia jár együtt (11). Mindezek miatt az SGA és az ezt követő gyors és kifejezett catch-up growth a későbbi centrális elhízás és metabolikus szindróma rizikótényezőjének tekinthető. A centrális elhízás kialakulásával párhuzamosan fellépő inzulinrezisztencia hátterében a máj és főként az izomszövet inzulinérzékenységének csökkenését emelik ki, amit széleskörűen vizsgálunk. Legutóbb a jelenség hátterében a hőtermelés csökkenésének oki szerepét is felvetették (12). Azokban az SGA-gyermekekben, akik gyors behozó növekedést produkáltak, a reaktív hőtermelés csökkenését, a centrális elhízás kialakulását, az inzulinrezisztencia fennállását és a zsírszövet felszaporodását mutatták ki.

A változások dinamikáját vizsgálva egy tanulmányban a gesztációs korukhoz viszonyítva normális súllyal született (AGA) gyermekek és olyan SGA-gyermekek eredményeit hasonlították össze, akik már kétéves korukra behozták a növekedési elmaradásukat. A következő két évben az SGA-gyermekek abdominalis elhízásának mértéke és inzulinrezisztenciája az AGA-gyermekek adataihoz viszonyítva tovább növekedett. Az SGA-gyermekek IGF-I szintje kisebb volt minden időpontban, mint az AGA-gyermekeké, bár az IGF-I-szint a vizsgálat ideje alatt mindkét csoportban nőtt (13). Egy másik tanulmányban az SGA-gyermekek IGF-I szintje születéskor alacsonyabb, 3 éves korban viszont már magasabb volt, mint az AGA-gyermekeké. Amíg azonban az IGF-I szint születéskor a béta-sejtek funkcióját jelző inzulinszinttel, 3 éves korban a BMI-vel és az inzulinrezisztenciát jelző homeostasis model assessment (HOMA) indexszel korrelált, ami arra utal, hogy az SGA gyermekek ekkori magas IGF-I szintje IGF-I rezisztenciát jelez (14).

A hyperinsulinaemia/inzulinrezisztencia szerepe

Baker és mtsai epidemiológiai vizsgálatai (15, 16, 17, 18) tárták fel, hogy a kis születési súllyal születettek körében felnőttkorban gyakran mutatható ki emelkedett vérnyomás, a szénhidrátanyagcsere-zavar, dyslipidaemia és obesitas. Az első közlemények után számos munkacsoport bizonyította a kis születési súly, az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabétesz összefüggését. A későbbiekben SGA esetén felnőttkorban, gyermekkorban és serdülőkorban is bizonyították az inzulinrezisztencia fennállását és a metabolikus szindróma kialakulását.

A legutóbbi időszakban az inzulinrezisztencia különböző módszerekkel történt vizsgálatáról jelentek meg közlemények. A gyakori mintavétellel végzett iv. glükóztolerancia-tesztet, a HOMA-index kiszámítását, az inzulinogén index kalkulálását egyaránt alkalmazzák, de a hyperinsulinaemiás euglykaemiás clamp technikát tartják a legmegbízhatóbbnak (19). Az inzulinrezisztencia szerepét ma már általánosan elfogadják az SGA késői anyagcsere következményeinek kialakulásában, s a magzati életben egyaránt programozódik a vázizomzat, a májszövet és a zsírszövet inzulinrezisztenciája is (20). Itt kell még megemlíteni, hogy az inzulinrezisztencia és az IGF-I-szint összefüggését populációs vizsgálatokban bizonyították: a normális inzulinérzékenységhez normális IGF-I-szint szükséges (21).

Az inzulinrezisztencia szerepének elfogadása azt a további kérdést veti fel, hogy miben áll kialakulásának mechanizmusa. Az utóbbi időszakban a centrális elhízás szerepe került előtérbe.

A zsírszövet, a centrális elhízás szerepe

A zsírszövet nem csupán a zsír raktározására szolgál, hanem adipocitokineket termel (22). A leptin polipeptid hormon, ami a hatását a leptin-receptorokon fejti ki. Fő élettani hatása a táplálékfelvétel csökkentése, de az energiafelhasználást is fokoz-

za. Az adiponectin is a zsírszövetben termelődő polipeptid hormon, ami viszont fokozza az inzulinérzékenységet. Kis szérumszintje a metabolikus szindróma vagy a diabétesz fennállását valószínűsíti. A resistin is főleg a zsírszövetben termelődik. Hatására az inzulinérzékenység és a glükóztolerancia csökken. Elhízásban emelkedett resistin koncentráció mutatható ki. A zsírszövetben citokinek is termelődnek: a TNF α az interleukin-6 és -8 emelhető ki. Az adipocitokinek változásai szerepet játszanak az inzulinrezisztencia kialakulásában. A centrális elhízásban az adiponectinszint csökken, a resistinszint emelkedik. Az alacsony testmagasságú SGA-gyermekben is az adiponectin koncentráció csökkenését és a resistinszint emelkedését mutatták ki. Az is kiderült, hogy az adipokinek ezen jellemző változása az inzulinrezisztenciával összefügg. Mindez azt jelenti, hogy az SGH késői anyagcsere eltérések kialakulásában a centrális elhízásnak és az adipokinek termelődésének fontos szerepe van (23, 24).

A hipofízis–mellékvese-kéreg-tengely szerepe

A programming hipotézis megalkotását követő állatkísérletes tanulmányok bizonyították, hogy a nem kielégítő magzati tápanyag ellátottság a magzat neuroendokrin fejlődésének olyan átállítódását eredményezi, mely elsősorban az adrenocorticalis aktivitás fokozódásában nyilvánul meg (25). Különböző stresszhatásoknak (alacsony fehérjetartalmú diéta alkalmazása, alkohol adása, infekció kiváltása) kitett terhes patkányok utódainak endokrin funkcióit vizsgálva a hypothalamus–hipofízis–mellékvesekéreg-tengely működésének fokozódását észlelték, s még a későbbi életkorban is emelkedett glükokortikoid koncentrációt mutattak ki, és az állatok glükóztoleranciájának csökkenését és hipertenzió fennállását észlelték. Az SGH-ban az újszülöttek szérumszintjét és az első trimeszter során észlelt növekedését fordítottan arányosnak találták. Minél magasabb volt a szérumszintje, annál kisebb volt

a növekedés üteme. A kortizol szerepe mellett szól, hogy a kortizol csökkenti az IGFBP-3 proteolízisét, ezáltal az IGF-I bioaktivitását (26).

Érdekes vizsgálati eredményként értékelhető, hogy a glükokortikoid bioaktivitása SGA-ban magasabb, mint AGA fennállásakor. Az emelkedett glükokortikoid bioaktivitás emelkedett HOMA-index értékekkel járt együtt, ugyanakkor az adiponectinszint csökkent szintje is kimutatható (27). Az összefüggéseket úgy értékelték, hogy SGA-ban az inzulinrezisztencia kialakulásában a glükokortikoid bioaktivitás növekedése és az adiponectinszint csökkenése játszik szerepet. Itt említendő, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11-B-HSD) enzimrendszer szerepét is fontosnak ítélik az SGH késői anyagcsere-eltéréseinek kialakulásában. A 11-BHSD-2 enzim hatására az aktív kortizol inaktív kortizonná alakul, míg a 11-BHSD-1 a kortizon kortizollá alakítását végzi. Állatkísérletes eredmények alapján már korábban felmerült a 11-BHSD-2 szerepe a programming folyamatában. Terhes patkányok kortizol kezelése változást okoz az utódok szénhidrát-anyagcseréjében. Kortizol hatására a 11-BHSD-2 enzimrendszer aktivitásának változása következik be, aminek a következménye hipertónia, inzulinrezisztencia és a glükoreguláció zavara lesz (28). Humán vizsgálatban azt elemezték, hogy a fenyegető koraszülés esetén a tüdőérés fokozására alkalmazott antenatalis szteroid kezelés befolyásolja-e a 11-BHSD-enzimrendszer működését és észlelhető-e inzulinrezisztencia és hipertenzió a koraszülöttekben. A vizsgálat eredménye az volt, hogy az antenatalis szteroid adása programming hatásként a volt koraszülöttekben hyperinsulinaemiát és hipertenziót okozhat (29). Egy másik vizsgálatban azt elemezték, hogy a főként a visceralis zsírszövetben aktív 11-BHSD-1 szerepet játszik-e a programmingban, s van-e szerepe a behozó növekedésben és a metabolikus változásokban. Az SGA emelkedett 11-BHSD-1 aktivitással jár, ami hypercortisolaemiát vált ki, s ennek szerepe lehet a késői anyagcsere-eltérések kialakulásában, és növekedési retardációval járhat együtt (30).

A gonadműködés és a pubertás változásai

Szólni kell még az SGA összefüggéséről a gonadműködés és a pubertás változásaival. SGA fennállásakor a lányok és a fiúk esetében egyaránt a pubertás és a gonadműködés számos zavarát észlelték. Az SGA-lányok esetében gyakori a korai adrenarche, a pubertás korán jelentkezik, a lefolyása gyors.

Az ováriumok folliculusainak száma kicsi, gyakoriak az ovuláció zavarai. A policisztás ovárium-szindróma is gyakrabban fordul elő. A végső testmagasság a korábban jelentkező és gyorsan zajló pubertás miatt kisebb.

Az eltérések kialakulásában az inzulinrezisztencia szerepét tartják meghatározónak. Ennek a jelentősége abban áll, hogy az inzulinrezisztenciát csökkentő kezeléssel a pubertás ezen zavarai kedvezően befolyásolhatók (31). Az SGA esetén a fiúkban/férfiakban észlelhető eltéréseket kevésbé tanulmányozták. Az ismert, hogy a hypospadiasis és a criptorchismus gyako-

ribb, a DHEAS-koncentráció nagyobb, a spermatogenezis csökkent, a testisrák gyakoribb (32).

Következtetés

A fentiek egyértelműen bizonyítják, hogy SGA-ban számos endokrin eltérés mutatható ki, amelyek szerepet játszanak a késői következmények kialakulásában. Mindez a prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet. A primer prevenció az SGA okainak megszüntetésére irányul, s ebben a terhesgondozás körültekintő végzésének van meghatározó szerepe. A szekunder prevenció az SGA következményeinek korai felismerését és ezek időben történő kezelésének megszervezését jelenti. A tercier prevención pedig az SGA késői következményeinek célirányos kezelését és gondozását értjük. Amíg a primer prevenció a terhesgondozásban résztvevő védőnő, háziorvos és nőgyógyász szakorvos összehangolt együttműködését igényli, a szekunder és tercier prevencióban a gyermekorvosok szerepe a meghatározó.

References

1. Wolman HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 2): 1-6.
2. Gluckman PD. The Consequences of Being Born Small - An Adaptive Perspective. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 5-14.
3. Barker DJP. Outcome of low birth weight. *Horm Res* 1994; 42: 223-230.
4. Reynolds RM, Philips DI. Long term consequence of intrauterine retardation. *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 2): 28-31.
5. Boguszewski M, Bjarnason R, Jansson C, et al. Hormonal status of short children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1997; (Suppl 423): 189-192.
6. Dunger DB, et al. Genetic Variation and Normal Fetal Growth. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 34-40.
7. Jensen RB, et al. High prevalence of d3-growth hormone gene polymorphism in adolescents born SGA/IUR. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 4): 13.
8. Chatelain PG, Nicolino M, Claris O, et al. Multiple hormone resistance of children born with intrauterine growth retardation? *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 2): 20-22.
9. Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population based case-control study. *Circulation* 2002; 106: 939-944.
10. Hokken-Koelega AC, de Ridder MA, van Lemmen RJ. Children born for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38: 267-271.
11. Ong KK. Size at Birth, Postnatal Growth and Risk of Obesity. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 34-40.
12. Dulloo AG. Regulation of Fat Storage via Suppressed Thermogenesis: A Thrifty Phenotype Individuals with Catch-Up Growth to Insulin resistance and Obesity. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 90-97.
13. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, et al. Early development of adiposity and insulin resistance after catch up weight gain in small for gestational age children. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91: 2153-2158.
14. Iniguez G, Ong K, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in IGF-I, insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small for gestational age children. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91.
15. Barker DJ, Winter PD, Osmon C, et al. Weight infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580.
16. Law CM, Sheill AV. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hyper-*

- tens 1996; 14: 935-940.
17. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. *Br Med J* 1991; 303: 1019-1022.
 18. Barker DJP, Martin CN, Omond C, et al. Growth in utero and serum cholesterol concentration in adult life. *Br Med J* 1993; 307: 1524-1527.
 19. Veening MA, Van Weissenbrouch MM, Delemarre-Van De Waal HA. glucose tolerance, insulin secretion, and insulin secretion in children born small gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 7: 4657-4661.
 20. Vaag A, Bjorn-Jensen C, Poulsen P, et al. Metabolic aspects of Insulin resistance in individuals Born Small for Gestational Age. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 137-143.
 21. Clemons DR. Role of insulin-like growth factor I in maintaining normal glucose homeostasis. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl 1): 77-82.
 22. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 329-339.
 23. Iotova V, Toshkina B, Yotova Y, et al. Adiponectin is reduced in 10-year-old children born small for gestational age (SGA). *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 4): 173.
 24. Van Dijk M, Willemsen R, Van Toorenbergen A, et al. Insulin sensitivity, adiponectin and resistin levels and fat distribution before and during GH therapy (GHRx) in short SGA children. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 4): 162.
 25. Phillips DI, Barker DJP, Fall CHD. Elevated plasma cortisol concentration: A link between low birth weight and insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 757-760.
 26. Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal Regulation of Postnatal Growth in Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 70-74.
 27. Tenhola S, Raivio T, Jaaskelainen J, et al. Serum glucocorticoid bioactivity and adiponectin concentration are related to insulin resistance index in children born small for gestational age (SGA). *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 4): 13.
 28. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ. Glucocorticoid exposure inflates gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 1998; 101: 2174-2181.
 29. Wright N, Rogers A, Page K, et al. Antenatal steroid appear to exert an adverse programming effect in children born prematurely, and altered 11-beta HSD-2 activity seems to be the mechanism by which programming occurs. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 4): 14.
 30. Zuckerman Levin N, Ziblin L, Hochberg Z. 11-Beta-HSA-1 activity in the programming of growth retardation and metabolic morbidity in SGA. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 4): 14.
 31. Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 112-115.
 32. Hughes PL. SGA – pediatric issues beyond short stature. New insights into small for gestational age. *Pfizer Endocrine Care, ESPE Satellite Symposium*, 2006.