

SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン

日本小児内分泌学会¹⁾, 日本未熟児新生児学会²⁾

田中 敏章¹⁾ 横谷 進¹⁾ 西 美和¹⁾
長谷川行洋¹⁾ 依藤 亨¹⁾ 藤枝 憲二¹⁾
伊藤 進²⁾ 板橋家頭夫²⁾ 戸荊 創²⁾

はじめに

SGA (small-for-gestational age) で出生した小児が 2 歳までに catch-up しない場合には, 小児期を通じて低身長のまま経過することが知られており, これは SGA 性低身長症 (small-for-gestational age short stature) と呼ばれる. 本症は, 健常小児より平均的な時期かやや早く思春期にはいる傾向があり¹⁾, 多くは成人身長も低身長に終わり, 成人の低身長の約 20% を占めると報告されている^{2,3)}. SGA 性低身長症児に対し, 約 40 年前より成長ホルモン (GH) 治療が行われ, 多くの有効性・安全性のデータが蓄積された. これをもとに米国 Food and Drug Administration (FDA) は 2001 年に, ヨーロッパの European Medicines Evaluation Agency (EMA) は 2003 年に, SGA 性低身長症に対する GH 治療を認可した.

2006 年 2 月に Growth Hormone Research Society/ European Society of Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society 主催で Japanese Society for Pediatric Endocrinology/Australasian Paediatric Endocrine Group/Asia Pacific Paediatric Endocrine Society/Sociedade Latino-Americana de Endocrinologia Pediatrica の代表が加わった consensus meeting が開催され, consensus statement "The child born small for gestational age child (SGA): A consensus statement on management through to adult hood"⁴⁾ が採択された.

わが国でも, SGA 性低身長症にたいする GH 治療が行われており, 身長の改善を目指すとするれば GH 治療が有力な選択肢のひとつとなることから, 学会としてガイドラインの制定が望まれている. 以下のガイドラインはヨーロッパおよび米国の SGA 性低身長症における成長と GH 治療における有効性と安全性を検討し, 2006 年の consensus statement を参考にしつつ, 我が国の現状に合うように策定した.

1. SGA 性低身長症に対する GH 治療ガイドライン

a) SGA 性低身長症の定義

GH 治療の対象となる SGA 児の定義は, 出生時の体重および身長がともに在胎週数相当の 10 パーセント

イル未満で, かつ出生の体重または身長のどちらかが, 在胎週数相当の -2SD 未満であるものとする. さらに, このうち暦年齢 2 歳までに -2SD 以上に catch-up しなかった場合, SGA 性低身長症と呼ぶ.

なお, 重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので, 測定されていない場合は, 出生体重のみで判定して良い.

b) GH 治療の開始条件

SGA 性低身長症児のうちで, 年齢, 成長率 SD スコア (SDS), 身長 SDS がいずれも以下の条件を満たす場合に GH 治療を開始できる.

暦年齢が 3 歳以上, 成長率 SDS が 0SD 未満, 身長 SDS が -2.5SD 未満.

c) 治療終了基準

思春期に入り, 最大成長率を過ぎて年間成長率が 2 cm/年を下回る時は, GH 治療を終了することが望ましい.

d) 治療量

33 μ g/kg/日 (または, 0.23mg/kg/週) で開始し, 反応が悪ければ 67 μ g/kg/日 (または, 0.47mg/kg/週) まで増量してもよい.

e) 治療前および治療中 3~6 カ月毎の検査

血算, 検尿, 生化学 (AST, ALT, ALP, CK, 血糖, 総蛋白, BUN, クレアチニン, 総コレステロール, Na, K, Cl, Ca, P など), IGF-I (3~6 カ月毎)

HbA_{1c}, 空腹時または随時血糖, TSH, fT₄, 骨年齢 (半年~1 年毎)

2. ガイドラインの設定根拠

欧米での多くの論文における SGA の定義は, 出生体重および/または出生身長が在胎週数相当の -2SD 未満である. 本邦の日本小児科学会新生児委員会⁵⁾では出生身長および体重が在胎週数相当の 10 パーセントイル未満という ICD-10 の基準を用いているが, 本邦における SGA 性低身長症の GH 治療における SGA の定義が「出生身長および体重が在胎週数相当の 10 パーセントイル未満で, かつ出生体重または出生身長が, 在胎週数相当の -2SD 以下」であるため, 本定義を用いた. 実際には, 欧米の定義と大きな差はないと考えられる. また, 早産児を中心にして, 出生身長が

測定されない場合も少なくないことから、測定への信頼がより高い出生体重のみにも判断できる道を残すことが適切と判断される。

GH 開始年齢は、FDA では暦年齢 2 歳以上、EMEA では暦年齢 4 歳以上になっているが、早産の有無にかかわらず SGA 児の身長 catch-up 率が暦年齢 3 歳以後増加することはないという本邦における SFD 成長発達研究会のデータをもとに、3 歳以上とした⁸⁾。また、まだ自然に catch-up している例を除くため、治療開始 1 年前の成長率 SDS を 0SD 未満とした。

SGA 性低身長症の成人身長データはまだわが国にはないが、欧米のデータによると思春期に身長 SDS が改善して、正常範囲の成人身長になる例もあると報告されている。しかし、その改善度は身長 SDS で平均 0.5SD である。そこで、治療開始身長 SDS は、改善したとしても正常範囲の成人身長に達しないレベルということで、 $-2.5SD$ とした。これは、EMEA における開始基準と同じである。

治療終了基準は、思春期の最大成長率をすぎて年間成長率が $2\text{cm}/\text{年}$ になった頃とした。これ以降は、治療を継続してもわずかしか成長の上乗せ効果が望めないと考えられるためである。

治療量は、多くの論文で高用量の方が、初期の catch-up が有意に高いと報告されている。しかし、長期的には有意差がないという論文も見られる。GH 治療も、個々の患者で反応性が異なり、治療量が 1 つだけでは良好な治療成績が得られない。わが国の治験で用いた $33\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ でも平均では有意な成長率改善が認められるため初期治療量を $33\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ とし、しかしその量では反応が悪い患者もいるため、患者の反応性によって $67\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの増量できる治療の幅を持たせた。これは、consensus statement⁴⁾ とほぼ同じ内容である。

SGA 性低身長症における GH 治療により、新たに安全性が問題になった有害事象はないので、今までの GH 治療と同じモニタリングでよいが、SGA で出生した小児では将来のメタボリック・シンドロームとの関連が指摘されているので、耐糖能、脂質代謝などは、特に注意して検査し経過を観察する。

3. 考 案

a) SGA および SGA 性低身長症の定義

多くの論文における SGA の定義は、出生体重および/または出生身長が在胎週数相当の $-2SD$ 未満であるという定義を用いているので、以下の章ではこの定義を用いる。

ほとんど (約 90%) の SGA 児は、生後 catch-up を示し、2 年以内に正常範囲の身長になる²⁾³⁾。SGA

児のうちで、2 歳までに身長 SDS が $-2SD$ を超えて catch-up しない児を SGA 性低身長症児と定義する。

子宮内発育遅延 intrauterine growth retardation (IUGR) は、胎内での 2 回の超音波検査で成長遅滞が確認された状態をいい、出生時の状態を言っているわけではないので、結果的に SGA になるかもしれないが、SGA と同意語ではない。IUGR 児は、出生身長・体重によらず、経過観察が必要である。

SGA 性低身長症は、種々の原因による雑多な集団である。暦年齢 2 歳過ぎて著しい低身長、例えば身長 SDS が $-3SD$ 未満の SGA 児は、精査すべきである。十分精査して、できるだけ特異的診断にいたるよう努力する。

b) 成長・発達

SGA 児全体では小児期には身長が低く、平均成人身長は約 $-1SD$ である²⁾⁶⁾。典型的な SGA 児は、最初の 1 年のうちに catch-up 現象がおこり、最終的に 90% が $-2SD$ 以上に catch-up する。多くは 2 歳以内に catch-up は終了するが、超早産児は 4 歳ぐらゐまで catch-up 現象が続くこともある²⁾³⁾⁷⁾。しかし超早産児で発育障害の程度が著しい例、特に出生身長が低い例は、正常身長に到達しにくい。

わが国の SGA 児 449 例の縦断的成長記録を解析した SFD 成長発達研究会の調査結果 (この調査では、出生体重あるいは出生身長が在胎期間に比較して 10 パーセント未満の児としている) によれば、在胎 32 週以上、あるいは出生体重が $1,000\text{g}$ 以上の児は 3 歳までに約 90% が、在胎 32 週未満あるいは出生体重が $1,000\text{g}$ 未満の児では 3 歳までに約 70% が、 $-2SD$ を超えるが、前者では catch-up しなかった約 10%、後者では約 30% はその後も 5 歳までは $-2SD$ 以下であったと報告されている⁸⁾。

血中 GH、IGF-I、IGFBP-3 や ponderal index は、catch-up するかどうかの予測には役立たない⁹⁾。

出生体重は将来の BMI とほとんど関連性がないが¹⁰⁾、幼児期に急激な体重増加が見られると将来肥満になるリスクが高くなる¹¹⁾¹²⁾。2 件のシステマティック・レビューには、乳児期の母乳が長期的な肥満リスクを予防する可能性が示されている¹³⁾¹⁴⁾。ただし、どちらも特に SGA 児を対象としていないが、これらのデータから勘案すると、可能な限り乳児期の栄養は母乳栄養を中心にすすめるべきであろう。

これまでの研究で、発達障害の発症には、在胎週数相当の低出生体重、低出生身長、小頭囲がそれぞれ独立して、有意な関連性を示している。SGA の程度の重さと障害の重さは相関する。身長および/または頭囲の catch-up がみられない児に、障害がより発症しやすいと報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

一般に低身長児は思春期が遅れるため、後から身長が追いつく傾向があるので、このことは成人身長に対してプラスの要因である。しかし、SGA性低身長児の思春期の開始時期は、正常かやや早いと報告されている。実際AGAの低身長児よりも思春期が早く、思春期の伸びが少ないことが報告されており¹⁷⁾、成人身長が低く終わる大きな要素となっている。Lazarら¹⁸⁾は、SGAの低身長児（男子31例、女子45例）とAGAの低身長児（男子22例、女子30例）の思春期の成長を比較し、SGA児の方が有意に早く思春期に入るが（男子：12.0±0.9歳、女子：10.4±1.5歳）年齢的には正常範囲で、思春期の伸びは有意差がなく、成人身長は男女とも両群に有意差はなかったと報告している。また、Lienhardtら¹⁹⁾は、出生身長が在胎週数の-2SD未満で定義されたSGA性低身長児（男子13例、女子15例）の思春期の開始年齢は正常対照（男子49例、女子49例）より有意に遅く（男子：14.0±0.8歳 vs 12.0±0.8歳、女子：11.9±0.8歳 vs 11.2±0.8歳）、男子は思春期の伸びが正常対照より有意に少なかったが（23.9±6.1cm vs 26.9±3.9cm）、女子は有意差がなかった（19.8±4.9cm vs 20.2±3.9cm）と報告している。

平均的には思春期を含む期間に身長SDSに若干の改善が認められている。フランスのデータでは、出生身長が在胎週数相当の-2SD未満と定義された40例のSGA性低身長児は、4歳時の平均身長SDSが-2.6SDで、平均成人身長SDSが-2.2SDと改善している²⁰⁾。スウェーデンの報告では、出生身長が在胎週数相当の-2SD以下で定義されたSGA性低身長児（15例）の8歳時の平均身長SDSは-2.2SDで、平均成人身長SDSは-1.8SDであり、また、出生体重が在胎週数の-2SD以下で定義されたSGA性低身長児（9例）の8歳時の平均身長SDS-2.3SDが、平均成人身長SDS-1.7SDと改善されている¹⁾。しかし他のスウェーデンの報告では、SGA性低身長児の思春期における身長SDSの改善は、男子（26例）+0.15SD、女子（36例）+0.19SDで、AGAの低身長児のそれぞれ男子48例の+0.65SD、女子36例の+0.56SDと比較して有意に少ないという報告もある²¹⁾。

これらの結果の差は、SGA性低身長児の多数例の縦断的な思春期の記録を集めるのが困難なため、検討例数が少ないという点に原因があるように思える。わが国では、成人身長まで経過観察した多数例の報告はないが、少なくとも病院で経過観察しているSGA性低身長児は、低身長の程度が重症な児が集まっている、catch-upしてしまう児は経過観察から漏れるなどのバイアスがかかった集団ではあるが、低身長のまま正常かやや早期に思春期にはいり、成人身長も低身長のままに終わる例が多い²²⁾。

c) SGA児の内分泌学的・代謝学的検討

SGA性低身長児において典型的なGHDは非常に少ないが、IGF-IやIGFBP-3値は、平均で約-1SDである。しかし、その値には広い幅があり、発育不全の機序にはIGF-Iの産生不足からIGF-I不応症などを含めて様々な要因が関与していると考えられる²¹⁾²³⁾²⁴⁾。

IGF-IやIGF-I受容体遺伝子変異や遺伝子多型が関与している症例も報告されているが、まだ限られた例だけである^{25)~28)}。

低出生体重は、将来的な動脈硬化を原因とする死亡率の上昇や、メタボリック・シンドロームの発症と関連していると報告されている^{29)~31)}。SGA児に特徴的とされているのはインスリン抵抗性で、早ければ1歳でインスリン抵抗性が認められる³²⁾。思春期前のSGA児の場合、急激な体重増加を伴うBMIが17kg/m²以上の小児で発症しやすい³³⁾³⁴⁾。ただし、2型糖尿病、耐糖能障害(IGT)または高脂血症が通常の小児よりSGA児に多く発症することを示すエビデンスは不十分である³⁵⁾。SGAは血圧（主として最高血圧）に対し若干の影響を及ぼすが、むしろ出生後の急速な成長の要因のほうが小児期または青年期の高血圧のリスクとして重要である³⁵⁾³⁶⁾。

小児期から成人期にかけて代謝系危険因子を追跡したエビデンスは存在するが、SGA児だけを対象としたデータはない。一般の小児と同様に、肥満と急激な体重増加は主要な危険因子となる可能性が高い。SGAにおける小児肥満有病率、SGAにおける肥満有病率はいずれも不明である。まして、SGA性低身長症の多数例におけるこれらのデータは、報告されていない。

d) GH治療

SGA性低身長症に対するGH治療は、すでに40年にわたって研究されている。そして2001年にFDAによって、2003年にEMEAによって正式にGH治療の適応と認可された（表1）。また2006年2月のconsensus meetingでは、表1のコンセンサスに至っている¹⁾。本ガイドラインにおける基準も合わせて示した。

GH治療により、わが国の治験成績でも1年間の観察期間で0.6~0.9SDの身長SDSの改善が認められており、1年目の成長率SDSは、欧米のそれと差がない。欧米の報告における中期的効果は、35~70μg/kg/日の治療量において、3年間の身長SDSの改善は1.2~2.0SDである。ほとんどの場合初期のcatch-upの後、成人身長までその身長SDSが持続した。初期のcatch-up以降の成長は、用量依存性が認められなかった³⁷⁾。また既知の症候群を有するSGA性低身長児は、症候群でないSGA性低身長児よりも、GHへの反応が不良だった³⁵⁾。

GH治療を2~3年行って中止すると、成長のcatch-

表1 GH use in short SGA children

	FDA-approved indication (2001)	EMA-approved indication (2003)	SGA consensus 2006		Present guideline
Age at start	≥ 2 yr	≥ 4 yr	2 to 3.9 yr	≥ 4 yr	≥ 3 yr
Height SDS at start	Not stated	< -2.5 SD	< -2.5 SD	< -2 SD	< -2.5 SD
Growth velocity before tx	No catch-up	<0 SD for age	No catch-up		<0 SD for age
Reference to mid-parental height	—	Height SDS < Midparental height -1 SD	—	—	—
Dose (μg/kg/d)	70	35	35 to 70 Adapt the dose to efficacy and safety parameters.		33 to 67 Adapt the dose to efficacy and safety parameters.

down が起こるので、短期間の治療はあまり勧められない³⁷⁾。GH 治療中に成長率が2cm/年以下になる場合は、治療の再検討（コンプライアンス、診断、治療量、治療中止など）を必要とする。最大成長率の時期を過ぎて成長率が2cm/年以下になる場合は、治療を中止することが望ましい。

SGA 性低身長症にたいする GH 治療は、身長 SDS を改善するだけでなく、頭囲の SDS も改善する³⁸⁾。1 mg/m²/日での治療では、治療開始時の頭囲の平均が-0.9SD であったのが、2 年後には-0.5SD まで改善しており、2mg/m²/日では-0.8SD から-0.2SD まで改善していた。更に IQ の改善も認められ、その改善は身長 SDS の改善とは相関が無く、頭囲 SDS の改善と有意な相関が認められた³⁷⁾。また GH 治療により、体組成の改善、血圧の低下、脂質代謝の改善も認められている³⁹⁾。

治療中のモニターは、通常の GHD と同じでよい⁴⁰⁾。治療前の IGF-I 値は GH 治療に対する反応を予測するのに有用であり⁴¹⁾、GH 治療を受けている児においては GH を最適な投与量に調節するための IGF-I モニタリングが有用であるとされている⁴²⁾⁴³⁾。

SGA 性低身長症の GH 治療における有害事象は一般的な GH 治療と同じで、新たに安全性に問題が起きてきたということはない。Sas ら⁴⁴⁾は、GH 治療中基礎血糖値はやや上昇し、基礎インスリン分泌および OGTT によるインスリン分泌は増えており、インスリン抵抗性が増しているが耐糖能には変化がなく、HbA_{1c} は常に基準範囲内であったと報告している。GH 治療前 8% いた耐糖能異常者も糖尿病は発症せず、GH 治療 6 年では耐糖能異常者は 4% であった。また GH 終了後 6 カ月でインスリン分泌は治療前の値に戻ったと報告されている⁴⁵⁾。しかし、潜在的な危険性を考慮すれば GH 治療中は、耐糖能に注意する必要がある。

現在のところ、この長期に及ぶ GH 治療が、成人や老人になってからの健康上の益、不利益にどう結びつくのか、特に代謝疾患の危険性が高まるかどうかは、不明である。

文 献

- 1) Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Scand* 1994 ; 399 (suppl) : 64—70.
- 2) Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants from birth to final height. *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 733—739.
- 3) Hokken-Koelega AC, de Ridder MA, Lemmen RJ, et al. Children born small for gestational age : do they catch up? *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 267—271.
- 4) Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age child (SGA) through to adulthood : A Consensus statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; Jan 2 ; [Epub].
- 5) 日本小児科学会新生児委員会. 新生児に関する用語についての勧告. *日児誌* 1994 ; 98 : 1946—1950.
- 6) Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. 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* 1997 ; 315 : 341—347.
- 7) Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, et al. Neonatal and postnatal growth. *Horm Res* 2000 ; 53 suppl 1 : 42—49.
- 8) Itabashi K, Mishina J, Tada H, et al. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age ; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev* 2006 ; Aug 21 ; [Epub].
- 9) Léger J, Noel M, Limal JM, et al. Growth factors

- and intrauterine 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* 1996 ; 40 : 101—107.
- 10) Rogers I ; EURO-BLCS study group. The influence of birth weight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 ; 27 : 755—777.
 - 11) Baird J, Fisher D, Lucas P, et al. Being big or growing fast : systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005 ; 331 : 929.
 - 12) Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life — a systematic review. *Obes Rev* 2005 ; 6 : 143—154.
 - 13) Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, et al. Breast-feeding and childhood obesity. *Int J Obes* 2004 ; 28 : 1247—1256.
 - 14) Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 1367—1377.
 - 15) Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers : a population-based, controlled study. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 53—58.
 - 16) Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, et al. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001 ; 50 : 91—96.
 - 17) Preece MA. Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997 ; 48 (suppl 1) : 30—32.
 - 18) Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, et al. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol* 2003 ; 149 : 425—432.
 - 19) Lienhardt A, Carel J-C, Preux P-M, et al. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002 ; 57 (suppl 2) : 88—94.
 - 20) Coutaint R, Carel J-C, Letrait M, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation : final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 1070—1074.
 - 21) Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small for gestational age : postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998 ; 49 Suppl 2 : 7—13.
 - 22) 田中敏章, 佐藤真理, 石川美香, 他. 思春期低身長児または最終身長低身長者の縦断的解析 第2編 病院における経過観察の検討. *日児誌* 1997 ; 101 : 617—623.
 - 23) Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, et al. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2699—2705.
 - 24) Tenhola S, Halonen P, Jaaskelainen J, et al. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 152 : 335—340.
 - 25) Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1363—1367.
 - 26) Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, et al. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2211—2222.
 - 27) Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, et al. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet* 2002 ; 359 : 1036—1037.
 - 28) Arens N, Johnston L, Hokken-Kolega A. Polymorphism in the IGF-I gene : clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2720.
 - 29) Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989 ; 298 : 564—567.
 - 30) Murtaugh MA, Jacobs DR JR, Moran A, et al. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 187—192.
 - 31) Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, et al. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 849—855.
 - 32) Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year : results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3645—3650.
 - 33) Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4657—4661.
 - 34) Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, et al. Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year old children. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 1163—1167.
 - 35) Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal H A. Sequelae of Syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res* 2004 ; 61 : 103—107.
 - 36) Primatesta P, Falaschetti E, Poulter NR. Birth weight and blood pressure in childhood : results from the Health Survey for England. *Hypertension* 2005 ; 45 : 75—79.

- 37) de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age : height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005 ; 115 : e458—462.
 - 38) Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N. Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age. *Horm Res* 2005 ; 64 (suppl 3) : 95—99.
 - 39) Sas T, Mudler P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3786—3792.
 - 40) Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children : the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 415—421.
 - 41) de Zegher F, du Caju MV, Heinrichs C, et al. 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* 1999 ; 84 : 1558—1561.
 - 42) Cohen P, Bright GM, Rogol AD, et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children : Implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 90—98.
 - 43) Lee KW, Cohen P. Individualized growth hormone therapy in children : advances beyond weight-based dosing. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 ; 16 (suppl 3) : 625—630.
 - 44) Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001 ; 54 : 243—251.
 - 45) van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 347—353.
-