

**Jueves 13 de octubre de 2005**  
**Mesa Redonda:**  
**“Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU): retos para el pediatra de Atención Primaria”**

**Moderador:**

Ramón Ugarte Libano  
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza,  
CS Aranbizkarra I, Vitoria-Gasteiz

■ **Indicación del tratamiento con hormona de crecimiento en el RCIU**

Jesús Argente

Profesor Titular de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Servicio de Pediatría y Director de la Unidad de Investigación. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

**Gabriel Ángel Martos Moreno**

Médico especialista en Pediatría. Investigador asociado. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

■ **Síndrome metabólico y RCIU**  
**Lourdes Ibáñez y Ángela Ferrer**

Sección de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona

■ **Seguimiento psicoevolutivo del niño con RCIU**

**María José Álvarez Gómez**

CS de Mendillorri, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

**¿Cómo citar este artículo?**

Argente J, Martos Moreno GA. Indicación del tratamiento con hormona de crecimiento en el RCIU. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2005. Madrid: Exlibris Ediciones; 2005. p. 11-17

# Indicación del tratamiento con hormona de crecimiento en el RCIU

Jesús Argente

Profesor Titular de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.  
Jefe de Servicio de Pediatría y Director de la Unidad de Investigación.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.  
[argentefen@terra.es](mailto:argentefen@terra.es)

**Gabriel Ángel Martos Moreno**

Médico especialista en Pediatría. Investigador asociado.  
Servicio de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

## RESUMEN

La existencia de una alteración del desarrollo somático durante el período fetal, en función de sus factores etiológicos, puede constituir una entidad fisiopatológica denominada RCIU. Los pacientes afectos de la misma precisan la atención médica, no ya durante el período neonatal o la infancia, sino a lo largo de toda su vida debido al riesgo incrementado respecto a la población general de padecer patologías de diversa índole que hoy se saben derivadas de su condición.

En la mayoría de estos pacientes se ha podido comprobar la existencia de un crecimiento recuperador espontáneo. En aquellos que no experimentan tal recuperación, el tratamiento con hormona de crecimiento biosintética se ha demostrado eficaz en el incremento de la talla final y beneficioso por sus efectos cardiovasculares, así como sobre el mecanismo hidrocarbonado y lipídico, entre otros.

Aun así no debe olvidarse que, en general, se trata de pacientes no deficitarios de su propia hormona de crecimiento, lo que exige un exquisito cuidado en su indicación, posología, así como en el control de sus efectos.

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento fetal representa el período más dinámico de la vida de los mamíferos y es controlado por una interacción compleja de factores genéticos y ambientales<sup>1</sup>, siendo de especial relevancia la intervención de factores endocrinos maternos, placentarios y fetales en el control de la proliferación y maduración celular<sup>2</sup>.

El RCIU no sólo merece la atención del pediatra durante la infancia, sino también del internista y endocrinólogo, al haberse demostrado en estudios epidemiológicos en adultos un aumento de riesgo de patología cardiovascular,<sup>3</sup> osteoporosis<sup>4</sup> e incluso esquizofrenia<sup>5</sup>. El mecanismo por el que se producen estos trastornos es desconocido, aunque estudios recientes sugieren una implicación del eje de GH-IGFs<sup>6</sup> y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)<sup>7</sup>.

Aunque el concepto es difícil de establecer y su incidencia confusa, puede admitirse que es el resultado común por el que distintas causas genéticas y ambientales dan lugar a un recién nacido pequeño para la edad gestacional (SGA—*small for gestational age*). En cualquier caso, nos referimos a recién nacidos con una longitud y/o peso inferior a lo esperado para su edad gestacional, existiendo diferentes definiciones en función de que la referencia se establezca en relación con percentiles o desviaciones estándar de la media<sup>8,9</sup>; es decir, un peso al nacimiento y/o longitud al menos 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad gestacional, según datos derivados de una población de referencia. En todos los casos de RCIU puede hablarse de SGA, pero no al revés. Si no existen evidencias de factores genéticos o ambientales responsables del RCIU, es preferible emplear el término de “pequeño para la edad gestacional”.

La mayoría de los niños SGA muestran un crecimiento recuperador (*catch-up*) antes de los dos años de edad cronológica, independientemente de si han nacido prematuros o a término<sup>10</sup>, si bien en algunos casos los prematuros pueden necesitar algo más de tiempo que los nacidos a término; sin embargo, se estima que un 10-15% de los casos aproximadamente dicho crecimiento recuperador no acontece. Sin ningún tratamiento, estos niños permanecen anormalmente bajos, constituyendo alrededor del 20-25% de los adultos con talla inferior a -2 DE<sup>11</sup>.

Se estima que el 3% de los niños han nacido pequeños para la edad gestacional (por debajo de -2 DE para el peso y/o longitud, ya sean pretérmino o término).

Si bien se admite que estos niños no presentan un cuadro clínico de deficiencia en hormona de crecimiento (GH)<sup>12</sup>, la existencia de deficiencia en alguno de los niños SGA no puede excluirse. Estudios recientes efectuados a largo plazo han demostrado la eficacia del tratamiento con GH biosintética en el crecimiento recuperador; la normalización de la talla durante la infancia y la adolescencia y la adquisición de una estatura adulta próxima a la normalidad<sup>13</sup>.

## TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

### I. Promoción del crecimiento

Los objetivos se fundamentan en recuperar el crecimiento perdido, normalizar la talla durante la infancia y la adolescencia y adquirir una estatura adulta dentro de la normalidad, reduciendo el riesgo de que la talla baja pueda generar alteraciones psicológicas y de conducta.

La experiencia existente en el tratamiento con GH recombinante en pacientes sin deficiencia en GH es cada vez más amplia (Síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, Síndrome de Prader-Willi). Es llamativo el hecho de que conociendo la existencia de la talla baja en niños con RCIU desde hace muchos años, y habiéndose efectuado múltiples ensayos clínicos internacionales multicéntricos que demuestran la eficacia y seguridad del tratamiento con GH en estos pacientes, en general no deficientes en GH, aún no se disponga en la mayoría de los países del registro de esta indicación terapéutica.

Los estudios iniciales de Job et al<sup>14</sup> en 78 niños prepuberales sin deficiencia en GH con RCIU tratados durante 3 años con GH biosintética, siguiendo a 66 de ellos durante un cuarto año sin tratamiento con GH, demostraron un efecto dosis-dependiente de GH sobre la aceleración del crecimiento en pacientes con retraso del crecimiento postnatal severo de origen intrauterino. Dicho efecto se sostuvo durante 3 años a la dosis de 1,2 UI/Kg/semana (0,4 mg/Kg/semana), seguido de una desaceleración peculiar del crecimiento tras la detención del tratamiento.

De Zegher et al<sup>15</sup>, en un estudio abierto, controlado y multicéntrico, demostraron la eficacia del tratamiento con GH durante dos años en 50 niños con RCIU, analizando dos regímenes diferentes (0,2 ó 0,3 UI/Kg/día -0,48 ó 0,72 mg/Kg/semana de GH).

Butenandt et al<sup>16</sup> trataron a 69 niños pequeños para la edad gestacional (0,1-0,2 UI/Kg/día de GH) (0,24-0,48 mg/Kg/semana) durante 24 meses, demostrando su efectividad en la recuperación del crecimiento. Estos autores incluyeron un grupo control de 20 niños que no recibió tratamiento.

Boguszewski et al<sup>17</sup> demostraron la eficacia y seguridad de dos dosis de GH (0,1 y 0,2 UI/Kg/día) en un ensayo multicéntrico de niños nacidos pequeños para su edad gestacional.

Sas et al<sup>18</sup> efectuaron en Holanda un excelente estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, a doble ciego, en el que se investigó la respuesta al tratamiento continuado con GH en 79 pacientes pequeños para su edad gestacional durante cinco años. Estos autores concluyen afirmando que el tratamiento con GH a largo plazo a la dosis de 3 ó 6 UI/m<sup>2</sup>/día en estos niños da lugar a una normalización de su talla durante la infancia, indicando posteriormente en el mismo estudio a seis años<sup>19</sup> que este tratamiento no influye negativamente las proporciones corporales de los pacientes, ni la presión arterial ni el metabolismo lipídico<sup>20</sup>.

Los resultados de un amplio estudio multicéntrico randomizado efectuado en Bélgica, Francia, Alemania, Suecia y Estados Unidos<sup>21</sup> son, asimismo, altamente esperanzadores al haberse efectuado en un grupo amplio de pacientes, iniciarlo a edades tempranas, incluir grupo control (n = 49) e incluir a pacientes tratados de forma continuada con dos dosis diferentes de GH [33 µg/Kg/día (n = 35) y 67 µg/Kg/día (n = 27)] y pacientes tratados de forma discontinua con diferentes dosis iniciales de esta hormona [(33-100 µg/Kg/día) (n = 77)], seguido por detención del tratamiento durante 1-2 años con ulterior administración o no de GH a la dosis de 33 ó 67 µg/Kg/día (la mayoría (n = 47) experimen-

taron una única fase de tratamiento y 26 tuvieron dos). Del total de 188 niños, la edad media al comienzo del estudio fue de 5,2 años (rango: 2-8 años) y la estatura de -3,4 DE. El comienzo de la pubertad se efectuó, en la población tratada, a una media de 10,7 años en las niñas y de 11,7 años en los niños.

Los autores demuestran que los pacientes no tratados que presentan talla muy baja después de dos años de edad no efectúan un crecimiento recuperador durante la infancia. Como consecuencia de las excelentes respuestas en el crecimiento en los pacientes tratados, el grupo control se abandonó después de dos años. El incremento de talla en los pacientes tratados de forma continuada y durante seis años fue de 2,0±0,2 DE (33 µg/Kg/día) y de 2,7±0,2 DE (67 µg/Kg/día). Ello implica que la dosis baja resulta relativamente más eficaz que la dosis alta, al analizarlo en términos de ganancia de talla por cantidad de GH exógena administrada; sin embargo, quizá la dosis alta pueda ser más eficaz cuando se requiera un crecimiento recuperador rápido. Además, existen evidencias que sugieren que la dosis de GH tiene más impacto a corto que a largo plazo en niños nacidos pequeños para su edad gestacional<sup>18</sup>. En los pacientes tratados de forma discontinua se consideró la rapidez de la respuesta de GH como un elemento para discontinuar dicho tratamiento y verse seguido de una fase de recuperación con crecimiento decelerado hasta un nivel predeterminado de talla baja alcanzado nuevamente; en este momento, se administraba una nueva fase de tratamiento con GH, de forma intermitente y a dosis altas. Esta pauta terapéutica condujo a normalizar la talla de los pacientes durante la infancia empleando menos inyecciones y de forma individualizada, mostrándose eficaz en la mayoría de los niños durante la infancia y la fase inicial de la pubertad.

En conclusión, este epianálisis demostró que el tratamiento con GH en un período de seis años de forma continua o discontinua normaliza la talla de los niños bajos nacidos pequeños para la edad gestacional y que no son deficientes en GH.

Recientemente, Carel et al<sup>22</sup> publican el primer ensayo controlado en el que demuestran que la administra-

ción de GH a adolescentes bajos nacidos pequeños para la edad gestacional incrementa la talla adulta en torno a 0,6 DE, consiguiendo que en la mitad de ellos la talla adulta se sitúe dentro del rango de talla adulta normal. Los autores emplearon dosis altas de GH (0,067 mg/Kg/día, que equivale a 1,4 UI/Kg/semana) y la duración del tratamiento fue inferior a la de los estudios previos, aunque los resultados generales fueron similares. Este estudio introduce el concepto de tratamiento con GH de corta duración, que podría evitar en el futuro el tratamiento de inyecciones diarias durante varios años, y que el tratamiento con GH iniciado en el momento de la pubertad pudiera ser beneficioso, incrementando el debate a este respecto<sup>23</sup>.

Junto a ello, el reciente estudio de Van Pareren et al<sup>24</sup> demuestra que el tratamiento con GH en estos niños, incluso con dosis de 0,033 mg/Kg/día, normaliza la talla adulta en tratamientos a largo plazo.

En un intento de ordenar los conocimientos adquiridos con los diferentes estudios publicados, un grupo de 13 pediatras endocrinólogos independientes ha alcanzado un consenso<sup>25</sup> sobre el tratamiento con GH en niños bajos nacidos pequeños para la edad gestacional. Los autores afirman que este tratamiento es seguro y eficaz, y debe ser considerado en aquellos mayores de 2 ó 3 años de edad que no hayan efectuado su crecimiento recuperador. Aunque existe experiencia adecuada con tratamientos que oscilan entre 0,24 mg/Kg/semana (0,7 UI/Kg/semana) y 0,48 mg/Kg/semana (1,44 UI/Kg/semana), esta última dosis se perfila, para estos autores, más eficaz en tratamientos de corta duración; sin embargo, concluyen que aún se ignora si la dosis baja o la alta es más eficaz en la adquisición de la talla adulta.

La información adquirida en el tratamiento de estos niños con GH condujo, en julio del año 2001 a la *Food and Drug Administration* (FDA) a la aprobación de la indicación del tratamiento con GH en el retraso de crecimiento intrauterino. Más recientemente, el 26 de junio de 2003, *The European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA) aprobaba asimismo dicha indicación terapéutica.

La dosis de GH aprobada por la FDA para el tratamiento a largo plazo de la alteración del crecimiento en niños nacidos SGA y que no experimentan su crecimiento recuperador a la edad cronológica de dos años es de hasta 0,48 mg/Kg/semana (1,44 UI/Kg/semana). La EMA contempla el inicio del tratamiento a partir de los 4 años de edad cronológica a una dosis individualizada que requiere optimización en función de la respuesta, iniciándose a 0,035 mg/Kg/día (equivalente a 0,7 UI/Kg/semana).

Aunque la EMA señala que la experiencia en el tratamiento de niños con Síndrome de Silver-Russell es limitada, existen datos que animan a ser optimistas en el tratamiento con GH de estos pacientes y algunos estudios los incluyen<sup>25</sup>. Asimismo, la EMA recomienda no iniciar el tratamiento con GH en los pacientes próximos a la pubertad, si bien los recientes estudios de Carel et al<sup>22</sup> demuestran que la GH a dosis altas y en períodos cortos, incluso tras haberse iniciado la pubertad, puede ser eficaz para mejorar la talla adulta.

## II. Efectos sobre el metabolismo lipídico y glucídico, el sistema cardiovascular, la hipertensión y la obesidad

Hoy sabemos que los niños SGA son algo más que un asunto de estatura. En efecto, el retraso de crecimiento intrauterino se ha asociado al padecimiento de hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y obesidad en el adulto<sup>26</sup>. A partir de los 7 años de edad, los niños SGA, con relación a los niños nacidos con un peso y una longitud adecuados para la edad gestacional, son más bajos y más delgados<sup>27</sup>, presentando unas concentraciones séricas de leptina significativamente disminuidas<sup>28</sup>.

Además, los niños nacidos SGA presentan un mayor riesgo de padecer alteraciones en el desarrollo neurológico<sup>29</sup> y el rendimiento escolar<sup>30</sup>.

No obstante, aún en el momento actual permanece sin aclarar si el tratamiento con GH en niños con talla baja nacidos SGA presenta algún efecto beneficioso

en el desarrollo del síndrome metabólico en la edad adulta.

Datos recientes de Van Pareren et al<sup>31</sup> indican que la resistencia a la insulina producida por el tratamiento con GH desaparece incluso tras el tratamiento con GH a largo plazo, una vez que se anula dicha terapia.

## CONSIDERACIONES FINALES

- Existen múltiples evidencias basadas en ensayos clínicos internacionales multicéntricos que indican que el niño con retraso de crecimiento intrauterino de causa no identificable que permanece por debajo de -2 DE de talla a la edad cronológica de dos años (para algunos hasta tres o cuatro años), y que no ha experimentado hasta entonces crecimiento recuperador, debe ser tratado con hormona de crecimiento biosintética al objeto de recuperar el crecimiento perdido, normalizar la talla durante la infancia y la adolescencia y, en última instancia, adquirir una talla adulta dentro de la normalidad.
- En términos conceptuales, es imperativo emplear gráficas de crecimiento rigurosas y consensuadas para cada población. De otro modo, se corre el grave riesgo de excluir o incluir a pacientes en una terapia compleja y costosa.
- El Síndrome de Silver-Russell no debería excluirse de tratamiento con GH.
- La dosis inicial de GH en el tratamiento a largo plazo de la talla baja en niños nacidos pequeños para la edad gestacional oscila entre 0,24 mg/Kg/semana (0,7 UI/Kg/semana) y 0,48 mg/Kg/semana (1,44 UI/Kg/semana). Si bien es probable que la dosis de 0,24 mg/Kg/semana resulte relativamente más eficaz que el doble de la misma en tratamientos continuados a largo plazo, en términos de cantidad de hormona empleada y resultados obtenidos, no es menos cierto que la dosis de 0,48 mg/Kg/semana puede resultar más adecuada cuando se precise un crecimiento recuperador rápido.
- Los datos conocidos en el momento actual indican que el tratamiento con GH en estos niños es seguro y eficaz con diferentes regímenes terapéuticos, ya continuos, ya discontinuos, por lo que será imprescindible incrementar nuestros conocimientos para poder optimizar de forma individualizada la dosis y pauta de tratamiento en estos pacientes.
- Aunque se discute si estos pacientes debieran o no ser tratados cuando se encuentran próximos al inicio de la pubertad, o cuando ya la han iniciado, datos recientes demuestran que esta situación no debe ser un criterio de exclusión de tratamiento, pues hasta la mitad de estos niños podrían eventualmente alcanzar una talla adulta dentro del rango de la normalidad si fueran tratados con GH, empleando una dosis alta (0,48 mg/Kg/semana; equivalente a 1,44 UI/Kg/semana) durante un período de tiempo más corto (2-3 años).
- Antes de que el tratamiento con GH se inicie, se deberán determinar los niveles de glucosa e insulina en ayunas, lípidos, IGF-I, IGFBP-3, así como determinar la tensión arterial.
- El incremento en nuestros conocimientos nos indica que los pacientes afectados de retraso de crecimiento intrauterino requieren una mayor atención médica por parte del neonatólogo, pediatra general, pediatra endocrinólogo, internista y endocrinólogo, al objeto de efectuar un correcto diagnóstico y seguimiento hasta la edad adulta. En la infancia, la talla, el peso, el desarrollo neurológico y el rendimiento escolar deben controlarse estrechamente. En la época adulta, el síndrome metabólico (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad e hiperlipidemia), la patología cardiovascular y la esquizofrenia son más frecuentes en estos sujetos que en los nacidos con un peso y longitud adecuadas para la edad gestacional.

## Bibliografía

1. Fant M, Weisoly D. Insulin and insulin-like growth factors in human development: Implications for the perinatal period. *Semin Perinatol.* 2001;6:426-435.
2. LeRoith DL. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med.* 1997; 336:633-640.
3. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995; 311:171-174.
4. Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJP. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2001; 12:623-629.
5. Wahlbeck K, Forsén T, Osmond C, Barker DJP, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiat.* 2001;58:48-52.
6. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341:938-941.
7. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: A link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:757-760.
8. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1966; 37:403-408.
9. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at gestational ages from 24 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
10. Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Children born small for gestational age: do they catch-up? *Pediatr Res.* 1995;38:267-271.
11. 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.
12. Soriano-Guillén L, Pozo J, Argente J. Regulación hormonal del retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatr.* 2003;58 (Supl 4):S455-459.
13. Pombo M, Castro-Feijóo L. Estado actual del empleo de hormona de crecimiento en el RCIU. *An Pediatr.* 2003;58 (Supl 4):S461-464.
14. Job JC, Chaussain JL, Ducret JP, et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res.* 1996;39:354-359.
15. De Zegher F, Maes M, Gargosky SE, et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1887-1892.
16. Butenandt O, Lang G. Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10:275-282.
17. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.* 1998;87:257-263.
18. Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3064-3070.
19. Sas TC, Gerver WJ, De Bruin R, et al. Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol.* 2000;53:675-681.
20. Sas T, Mulder 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.
21. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, et al. 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;85:2816-2821.
22. 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;88:1587-1593.
23. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4307-4316.
24. Van Pareden 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; 88:3584-3590.
25. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111:1253-1261.
26. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36:62-67.
27. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczumski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small or large for gestational age. *Pediatrics.* 1999; 104 (3): e33.
28. Boguszewski MC, de Zegher F, Albertsson-Wikland K. Nordic Study Group for Growth Hormone Treatment in SGA Children and the Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology.

- logy. Serum leptin in short children born small for gestational age: dose-dependent effect of growth hormone treatment. *Horm Res.* 2000;54(3):120-125.
29. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG Jr. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics.* 1996;98(6 Pt 1):1167-1178.
  30. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Leger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics.* 2001;108:1111-1115.
  31. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:347-353.

