

Impacto del retraso de crecimiento intrauterino en la vida postnatal y en el desarrollo puberal

Dra. [María Verónica Mericq](#)

Pediatra-Endocrinólogo Infantil Clínica Las Condes,

Profesor Asistente Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile

El desarrollo fetal se caracteriza por patrones de crecimiento secuencial en tejidos y órganos, diferenciación y maduración que son determinadas por el medio ambiente materno, función útero-placentaria y el potencial genético inherente del feto. Cuando las circunstancias son óptimas ninguno de estos factores es limitante en el crecimiento y desarrollo fetal. Sin embargo, cuando una o varias de estas circunstancias no son óptimas se produce un retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Este se refiere a la falla para alcanzar el potencial biológico de crecimiento de cada feto.

La persistencia del retraso de crecimiento intrauterino hasta el nacimiento conlleva al 3% de nacimientos de niños pequeños para su edad gestacional (PEG). El concepto de pequeño al nacimiento proviene de comparaciones de parámetros de tamaño (largo y peso) basadas en cálculos estadísticos, con un marco convencional de "normalidad" del promedio (dos desviaciones estándar (aproximadamente entre el percentil 3 y 97)). Como resultado de la distribución de valores normales para largo y peso para la edad gestacional, los límites de valores normales son muy similares alrededor del mundo.

Regulación del crecimiento prenatal y programación prenatal

Los factores que participan en la regulación del tamaño al nacer son: hormonales fetales, placentarios y maternos; estos dos últimos actúan como reguladores más que como inductores de crecimiento fetal.

Uno de los factores hormonales centrales en la regulación del crecimiento fetal es el nivel plasmático de insulina fetal. Esto ha sido avalado por el gran retraso en crecimiento fetal que muestran las enfermedades que afectan severamente la acción o secreción de la insulina. Entre estos desórdenes es importante señalar las mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen del receptor de la insulina causando el Síndrome de Leprechaunismo en el que existe gran retraso del crecimiento intrauterino(1). La mutación del gen IPF1 que produce agenesia pancreática produce una reducción del crecimiento tal, que un recién nacido de término tiene un tamaño equivalente al de un recién nacido de 30 semanas(2). Así también mutaciones heterocigotas en el gen de la glucokinasa reducen el tamaño al nacer(3).

El modelo opuesto ocurre en las madres con diabetes mal controlada y que cursan con hiperglicemia en el embarazo llevando a una hiposecreción de insulina en el feto, dando origen a recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG).

Consecuencias del retraso de crecimiento intrauterino

Los efectos acumulativos de las malas condiciones del medio ambiente y el crecimiento fetal inadecuado amenazan continuamente la supervivencia del feto. Así mismo, tanto el parto así como la adaptación fetal al medio extrauterino se vuelven más riesgosos. Es así, que la morbilidad neonatal inmediata de los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) está aumentada en 7 veces comparada con niños adecuados para la edad estacional (AEG).

Hasta hace pocos años se pensaba que el único riesgo permanente futuro del niño nacido PEG era la baja estatura. Sin embargo, recientemente el conocimiento sobre los riesgos de niños PEG en la vida postnatal se ha ampliado hacia el ámbito metabólico, que sin duda tiene más relevancia.

Se ha postulado que este mayor riesgo metabólico en la vida adulta sería el producto de la adaptación fetal a un ambiente intrauterino adverso que produce alteración de la "programación" fetal(4). Esto se refiere al proceso mediante el cual un estímulo o insulto que actúa en un período crítico del desarrollo en la vida temprana, produce efectos de importancia vital durante toda la vida. El efecto de la malnutrición intrauterina incluye una reducción del número celular, alteración de la estructura de los órganos y un "reset" de los ejes hormonales. Esta programación parece afectar especialmente las vías endocrinas, produciendo cambios metabólicos permanentes, siendo uno de los principales la disminución de la sensibilidad de la insulina. Por ejemplo uno de estos cambios ocurre en el hígado. En este órgano se altera en forma permanente el balance de dos enzimas hepáticas la fosfoenolpiruvato carboxikinasa y la glucokinasa, que sintetizan y desdoblan la glucosa respectivamente. Estos experimentos son muy interesantes, ya que demuestran que la desnutrición in útero es capaz de alterar en forma permanente la expresión de dos enzimas que no se transcriben hasta después de nacer, de tal forma que se produce un exceso relativo, pero permanente de estos genes(5) y altera así la tolerancia a la glucosa de por vida.

Las patologías asociadas con el bajo peso de nacimiento como producto de esta programación prenatal son una disminución de la sensibilidad a la insulina, diabetes no insulino dependiente, aumento de la presión arterial con disminución de la compliance arterial, aumento de las concentraciones de fibrinógeno y cortisol plasmático, hiperandrogenismo ovárico en niñas adolescentes, adrenergia exagerada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y finalmente disminución del contenido mineral óseo(6-12).

Las asociaciones iniciales fueron establecidas por estudios llevados a cabo en Hertfordshire, Inglaterra. En uno de ellos se estudiaron 5.654 hombres adultos en forma retrospectiva nacidos entre 1911 y 1948, cuyos pesos de nacimiento habían sido registrados y seguidos hasta la edad de 1 año. En esta población aquellos hombres con los menores pesos de nacimiento y al año de vida, tuvieron las mayores tasas de fallecimiento por enfermedad cardiovascular(6). La asociación de diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa con enfermedad isquémica e hipertensión arterial sumada al rápido crecimiento de las células beta durante la vida fetal les sugirió a los autores del estudio anterior que otra consecuencia del RCIU podría ser una disminución de la tolerancia a la glucosa. De la misma población de Hertfordshire, 468 hombres de 64 años acudieron para una toma de glucosa en ayunas y de éstos 370 aceptaron realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa. El resultado de este estudio demostró que un 40% de los hombres con pesos de nacimiento de 2,5 kg o menos tenían una glicemia entre las 2 y 4 horas de 140 mg/dl o más comparado con sólo 14% de los hombres cuyos pesos fueron mayores a 4,3 Kg(12). En forma subsecuente se realizaron estudios retrospectivos sobre riesgos de hipertensión síndrome X, e hipercolesterolemia. Estos estudios arrojaron resultados similares, asociando un mayor riesgo de estas patologías con un menor peso de nacimiento(13-15). Algunas de estas observaciones han sido replicadas en diferentes países incluyendo la India, EEUU y otras zonas de Inglaterra(15).

La insulino resistencia asintomática ha sido documentada en niños PEG que han sufrido o no el fenómeno de CUG, y es detectable tan precoz como antes del período puberal. En un estudio publicado recientemente se analizaron 250 niños de 7 años a los cuales se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Aquellos niños con un índice ponderal bajo el percentil 25 ($<23 \text{ Kg/m}^3$) tenían glicemias significativamente mayores comparados con aquellos sobre el percentil 75. Estas asociaciones fueron independientes de su clase social, duración que la gestación, género y peso actual del niño(16). De esta misma manera, en otro estudio que investigó la sensibilidad a la insulina en niños bajos prepúberes con RCIU comparados con un grupo igual sin RCIU, a través de test de tolerancia a la glucosa endovenosa que permite el cálculo de la respuesta de fase aguda de la insulina, el índice de sensibilidad a la glucosa y la efectividad de la glucosa. Se observó una diferencia marcada del índice de sensibilidad a la insulina siendo menos sensible el grupo con RCIU. De igual forma, la respuesta de fase aguda de insulina fue más pronunciada (445 vs 174 $\mu\text{U/ml}$) en aquellos con RCIU(17). Así mismo Ibáñez y cols, estudiaron un grupo de 185 niñas entre 5-18 años, con pubarquia precoz; en ellas midieron las concentraciones séricas promedio de insulina después de un test de tolerancia a la glucosa. Se observó que las concentraciones de insulina promedio se relacionaban en forma inversa con el peso de nacimiento(18).

De esta misma forma, en estos pacientes se ha reportado la existencia de un aumento de la relación LDL/HDL. Esto indicaría que estos niños desarrollan un perfil aterogénico en forma más precoz(19).

Crecimiento postnatal en niños con retraso de crecimiento intrauterino

Aproximadamente un 10% de los niños PEG no aceleran su velocidad de crecimiento postnatal de tal manera que no sufren el fenómeno de crecimiento compensatorio o CUG(20). Aquellos niños que no hacen CUG tienden a crecer paralelos pero bajo los percentiles normales. Sin embargo, existe escasa información sobre su crecimiento tardío y patrón de desarrollo y crecimiento puberal.

Un estudio realizado en Francia describió 13 niños PEG sin CUG. Su velocidad de crecimiento anual estaba levemente bajo el promedio excepto en los años que precedían al inicio del desarrollo puberal. La edad ósea estaba levemente retrasada inicialmente en estos niños hasta aproximadamente los 8 años y posteriormente se aceleraba más que su edad estatural, por lo que su estatura final adulta era menor que aquella predicha a los 8 años. El factor más determinante en esta pérdida estatural era el hecho que la pubertad no estaba retrasada. Así a pesar de que su edad ósea era retrasada en el período de la niñez y su estatura promedio era de $-3,16 \text{ SDS}$ su estatura final era de $-3,43 \text{ SDS}$ (21).

Un segundo estudio también francés analizó en forma retrospectiva 47 niños (23 niños y 24 niñas) antes de la pubertad con talla baja, consecuencia de retraso de crecimiento intrauterino. Los 23 niños alcanzaron una estatura promedio final de $161,9 \pm 8 \text{ cm}$ y las 24 niñas de $147,6 \pm 7,2 \text{ cm}$, valores significativamente más bajos que las estaturas target calculadas por su carga genética parental y en promedio $-2,3 \text{ SD}$ que el promedio de la población francesa. En este trabajo no se entregan datos respecto al patrón de crecimiento puberal(22).

Finalmente en un estudio sueco en que estudian 3.650 individuos suecos sanos nacidos a término, 3%, 111 de los individuos, fueron clasificados como bajo peso de nacimiento (-2 SDS), mientras que 3,9%, 141, fueron clasificados como baja talla de nacimiento (-2 SDS) y 1,5%, 54 individuos, eran de bajo peso y talla al nacer. De aquellos niños nacidos de baja

talla al nacer, 87% presentó CUG en los primeros 2 años de nacimiento. Estos niños alcanzaron su desarrollo puberal a una edad normal o temprana y llegaron a una estatura adulta promedio de -0,7 SDS. La estatura del subgrupo de niños con RCIU que no presentó CUG permaneció baja durante la infancia y adolescencia. Este subgrupo presentó su desarrollo puberal más temprano y su estatura adulta promedio fue de -1,7 SDS(23).

Estos estudios tienen similitudes y discrepancias. La diferencia más notable es que los niños suecos con RCIU alcanzan una estatura levemente mayor que los niños franceses. Esta discrepancia podría deberse al hecho que los niños suecos fueron identificados a través de una base de datos de todos los niños nacidos en un determinado período mientras que los estudios franceses eran niños de un policlínico de endocrinología que consultaron por baja estatura. Aunque ninguno de los estudios reporta el patrón puberal en estos niños, parecen estar de acuerdo en que la pubertad ocurre a una edad normal pero en la parte más temprana del rango normal, lo que difiere de los niños con baja talla idiopática que tienden a tener pubertad más tardía.

Observaciones personales del autor y de otros autores que trabajan en el tema (L Ibáñez) apuntan a que el estirón puberal de estos niños es más pequeño y que la duración de período de desarrollo puberal es más corto. La suma de estos factores nos llevaría a una baja estatura adulta.

Debido a lo limitado de los datos en la literatura sobre patrón de crecimiento y desarrollo puberal en niños PEG me permito incluir los datos del Síndrome de Silver Russel como un modelo de RCIU. Estos niños tienen un crecimiento similar a los niños PEG que no presentan CUG con una tendencia a comenzar la pubertad relativamente temprano, un estirón puberal pequeño y un patrón de maduración ósea lento en la infancia que se acelera en período peripuberal. Existe un factor adicional relevante que sugiere que algunos casos de Silver Russel podrían compartir el trasfondo genético que otros niños con RCIU. El Síndrome de Silver Russel es causado por disomía uniparental materna del cromosoma 7 en aproximadamente 10% de los pacientes. De los casos reportados con este defecto un 10% no poseen el fenotipo característico de Sd de Silver Russel sino sólo RCIU: La base de datos más grande de niños con Sd de Silver Russel analiza 386 niños principalmente el análisis es transversal. No existen allí datos relativos a la pubertad aparte de un pobre estirón puberal. El patrón de crecimiento y desarrollo de 18 niños con Sd de Silver Russel (9 niños y 9 niñas) seguidos longitudinalmente hasta completar su desarrollo fue reportado en 1988. La estatura promedio adulta fue de -3,6 SDS en ambos sexos, que era menor que la estatura predicha a los 10 años (-3,1 para los niños y -2,8 para las niñas). El inicio del desarrollo puberal en estos niños ocurrió a un promedio de $12,5 \pm 1,2$ años en los niños y $11,6 \pm 1,5$ años en las niñas. La duración promedio del desarrollo puberal desde el inicio a su finalización fue de 2 años(24).

Actualmente no se cuenta con elementos auxológicos ni bioquímicos que permitan al clínico identificar cuál será el grupo de riesgo de baja estatura en la adultez. Se han realizado diversos intentos de terapias que promueven el crecimiento con hormona de crecimiento con el objeto de normalizar su estatura final. Por el momento la mejora en la estatura final es cuestionable dado los avances de edad ósea con los que estas terapias están asociadas(25-27). Existen evidencias experimentales en modelos animales con administración de IGF-I, durante la vida postnatal, como forma de tratamiento de RCIU, que muestran efectos muy positivos(28).

Impacto del retraso de crecimiento intrauterino en el desarrollo puberal

Como previamente se mencionó, entre los riesgos futuros del niño con antecedentes de ser pequeño para la edad gestacional está la disminución de la sensibilidad a la insulina. Existe

una evidencia creciente que sugiere que existe una amplia variación en el espectro de patologías metabólicas y endocrinas que se presentan en la vida adulta y que están relacionadas al crecimiento fetal.

Desde hace ya un tiempo que se conoce la asociación de retraso de crecimiento intrauterino, hipoplasia de la suprarrenal fetal y bajas concentraciones de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) in útero(29). En forma subsecuente se reportó que los niños PEG presentaban adrenaquia exagerada. Esto se refiere a la aparición de olor axilar, vello axilar y/o pubiano antes de los 8 años en las niñas. La adrenaquia ocurre solamente en primates y se correlaciona histológicamente por la aparición de la zona reticularis dentro de la corteza suprarrenal. La regulación de este evento aún es desconocido aunque aparentemente el CRF (corticotropin releasing factor) hipotalámico o local estaría involucrado(30). Tratando de unir estas dos observaciones el grupo de De Zegher en Bélgica postuló que el crecimiento prenatal podría ser un modulador de la adrenaquia como parte de la programación prenatal alterada que la restricción de crecimiento fetal induce. Inicialmente se estudiaron en 13 pares de niños a una edad promedio de 8,2 años producto de embarazos múltiples: gemelos, triples o cuádruples. Al nacer uno al menos fue PEG y otro AEG. Sorpresivamente en todos los pares de niños examinados el promedio de Dehidroepiandrosterona sulfato en el minuto del examen fue mayor en aquel que había nacido PEG (promedio de 2 veces el incremento)(31). Estas observaciones fueron también validadas por estudios realizados en niños nacidos PEG que no presentaron crecimiento compensatorio(32). Posteriormente también lo demostró el grupo de Ibáñez y cols en niñas que presentaban pubarquia precoz. En este reporte se estudiaron 185 niñas de las cuales 83 no tenían historia de pubarquia prematura con una edad promedio de 12,1 años (rango 6-17 años) y 102 de ellas con historia de pubarquia prematura (PP) con una edad promedio y rango comparable al anterior. A todas se les excluyó la hiperplasia suprarrenal de inicio tardío y otras patologías como Cushing, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, etc. y tenían una tolerancia oral a la glucosa normal. En este estudio se muestra que las niñas controles tienen pesos de nacimiento significativamente más altos que aquellas con pubarquia prematura (PP) con edades gestacionales similares. Además si comparáramos entre aquellas con PP postmenárgicas las con hiperandrogenismo ovárico eran aquellas con pesos de nacimiento significativamente menores que las sin hiperandrogenismo ovárico. Concluyendo que tanto la pubarquia prematura como desarrollo posterior de hiperandrogenismo ovárico eran más frecuentes en el grupo de niñas con bajo peso de nacimiento. En este mismo grupo de niñas se estudiaron los niveles de insulinemia a través de una prueba oral a la glucosa. Los niveles promedio de insulina también fueron más altos en las con PP que en las controles en todos los estadios puberales. Adicionalmente se estudiaron los niveles de insulinemia independientes de la presencia PP en el subgrupo de niñas puberales (n 145). Se encontró que los niveles de insulinemias se correlacionaron negativamente con el peso de nacimiento ($r = -0,48$ $p < 0,05$). Si luego se analizaban los resultados de las con hiperandrogenismo ovárico y PP integrados con el promedio de insulinemias en las pruebas de tolerancia oral a la glucosa, se hacía aparente que existía una secuencia entre el crecimiento prenatal reducido y los componentes del sistema endocrino estudiados: adrenaquia exagerada, seguida de pubarquia prematura, luego hiperandrogenismo ovárico y aumento de la respuesta insulínica sugerentes de disminución de la sensibilidad a la insulina(33).

En otro estudio del mismo grupo, Ibáñez y cols comparó un grupo de 98 niñas con pubarquia prematura en diferentes estadios puberales con 87 controles con índices de masa corporal similares. En el grupo de niñas con PP se demostró un aumento de la respuesta precoz de insulina a la glucosa, aumento del índice de andrógenos libres, disminución de la SHBG e IGFBP1. Lo que condujo a la conclusión que la PP no era una condición benigna y recomendaban su seguimiento futuro(34). En la misma población previamente reportada por este grupo se estudiaron los lípidos y lipoproteínas séricas en ayuno. Entre las niñas con PP, aquellas con dislipidemia e IGFBP1 más baja, tenían un

peso de nacimiento promedio significativamente más bajo (promedio de $-2,02 \pm 0,23$ SDS) que aquellas con lípidos, lipoproteínas e IGFBP1 normal (promedio $0,37 \pm 0,15$ SDS)(19).

Estas asociaciones entre bajo peso de nacimiento, disminución a la sensibilidad a la insulina, hiperandrogenismo suprarrenal y luego ovárico y dislipidemia tal vez conducirían en la vida adulta a la presencia de un síndrome X. Este síndrome se caracteriza por la presencia de hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, aumento de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos, disminución de la lipoproteína de muy alta densidad (HDL) e hipertensión en individuos no obesos. Este síndrome se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular, y aparentemente el hecho primario es la insulino-resistencia. Si bien la presencia del Síndrome X no está aún documentada en la niñez(35), no se ha buscado dirigidamente en población de bajo peso de nacimiento en esa etapa de la vida. Por otra parte, como fue también descrito al inicio de esta revisión ya se ha descrito la asociación de bajo peso y aumento de la mortalidad cardiovascular. Es así, que el conocimiento actual nos hace reflexionar sobre la necesidad de establecer estrategias futuras de seguimiento y prevención para el niño que nace de bajo peso de nacimiento.

En el Instituto de Investigaciones Materno Infantil estamos actualmente desarrollando un proyecto con el objeto de determinar si la disminución de la sensibilidad a la insulina está presente durante los tres primeros años de vida. De demostrarse esta alteración en forma tan precoz podríamos desarrollar estrategias nutricionales y de actividad física de tal forma de evaluar si ésta es modificable y con ello disminuir el riesgo de la vida adulta de la población nacida PEG.

Bibliografía

1. Elsas LJ, Endo F, Strumlauf E, Elders J, Priest JH. *Lepreuchanism: an inherited defect in a high affinity insulin receptor. Am J Hum Genet 1985; 37: 73-88.*
2. Stoffer DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarcke WL, Habener JF. *Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF 1 gene coding sequence. Nature Genet 1997; 15: 106-10.*
3. Hattersley AT, Beards F, Ballantylle E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. *Mutation in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. Nature genetics 1998; 19: 268-70.*
4. Owens J, Owens PC, Robinson J. *Experimental fetal growth retardation: metabolic and endocrine aspects. In advances in fetal physiology. Reviews in honour of GC Liggins 1989, (Eds PD Gluckman, BM Johnson, PW Nathanielsz) Perinatology Press Ithaca, pp 263-86.*
5. Desai M, Crowther NJ, Ozanne SE, Lucas A, Hales CN. *Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. Biochem Soc Trans 1995; 23: 331-5.*
6. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. *Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ 1989; 298: 564-7.*
7. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989; 2: 577-80.*
8. Barker DJP. *Fetal origins of coronary heart disease. BMJ 1995; 311: 171-4.*
9. Barker DJP, Meade TW, Fall CHD. *Relation of fetal and infant growth to plasma*

fibrinogen and factor VII concentration in adult life. BMJ 1992; 304: 148-52.

10. Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Clark PMS, Hales CN. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ 1992; 304: 801-5.*

11. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, Barker D. Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. *J Bone Min Res 1995; 10: 940-7.*

12. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ 1991; 303: 1019-22.*

13. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMT 1990; 301: 259-62.*

14. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentration in adult life. *BMJ 1993; 307: 1524-7.*

15. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet 1996; 348: 1269-73.*

16. Law CM, Gordon GS, Shiell AW, Barker Dj, Hales CN. Thinnes at birth and glucose tolerance in seven years old children. *Diabet Med 1995; 12: 24-9.*

17. Hofman P, Cutfield W, Robins E, Bergman R, Menon R, Sperling M, Gluckman P. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 402-6.*

18. 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: 62-7.*

19. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Hypertriglyceridemia, elevated LDL/HDL ratio and low IGFBP-1 in girls: relation to reduced fetal growth. *Pediatr Res 1999; 46: 320-2.*

20. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM et al. Born small for gestational age: consequences for growth. *Acta Paediatr 1996; 417: 8-13.*

21. Job JC, Rolland A. Histoire naturelle des retards de croissance a debut intra-uterin. Croissance pubertaire et taille adulte. *Arch Fr Pediatr 1986; 43: 301-6.*

22. Chaussain JL, Colle M, Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr 1994; 399: 72-3.*

23. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch up growth. *Acta Paediatr 1994; 399: 64-70.*

24. Davies PSW, Valley R, Preece MA. Adolescent growth and pubertal progression in the Silver Russel Syndrome. *Arch Dis Child 1988; 63: 130-5.*

25. De Zegher F, Francois I, Van Helvoirt M, Van den Berghe G. Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab 1997; 82; 7: 2021-6.*

26. De Zegher F, Francois I, Van Helvoirt M, Beckers D, Ibáñez L, Chatelain P. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *TEM 1998; 9: 6: 233-7.*

27. De Zegher F, Albertsson Wikland K, Wilton P, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: a metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr* 1996; 417: 27-31.
28. Schoknecht PA, Ebner S, Skottner K, et al. Exogenous Insulin like growth factor-I increases weight gain in intrauterine growth retarded neonatal pigs. *Pediatr Res* 1997; 42: 201-7.
29. Turnispeed MR, Bentley K, Reynolds JW. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in premature infants and infants with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1219-25.
30. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Corticotropin -releasing hormone: a potent androgen secretagogue in girls with hyperandrogenism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4602-6.
31. Francois I, De Zegher F. Adrenarche and fetal growth. *Pediatr Res* 1997; 41: 440-2.
32. Dahlgren S, Borguszewsky M, Rosberg S, Albertsson Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol metab* 1998; 49: 353-61.
33. Ibáñez L, Potau N, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-62.
34. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. Hiperinsulinemia and decreased insulin like growth factor binding protein 1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2283-8.
35. Arslanian S, Suprasongsin Ch. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in Childhood: Is Syndrome X present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1058-62.