Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie

Kateřina Kročilová

Intrauterinní růstová retardace (IUGR / SGA) – příčiny, klinický obraz, důsledky

Intrauterine growth retardation (IUGR / SGA) – causes, clinical view, consequences

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.

Praha, 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 9. 5. 2013

……

Kateřina Kročilová

Poděkování:

Především bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Petru Sedlakovi, Ph.D. za cenné rady, odborné konzultace a ochotu při zpracování mé bakalářské práce.

Abstrakt

Nedostatečný intrauterinní růst může ukázat na závažný zdravotní problém plodu. Je spojen s vyšší perinatální a neonatální mortalitou a morbiditou. Byly popsány i dlouhodobé zdravotní následky u IUGR / SGA dětí. Existuje mnoho faktorů vedoucích k intrauterinní růstové retardaci. Důležitá je včasná diagnóza a rozlišení dětí s prenatálním růstovým deficitem (IUGR) a dětí konstitučně malých vzhledem ke svému gestačnímu věku (SGA). Tato bakalářská práce shrnuje základní poznatky o tomto onemocnění a popisuje různé postupy při jeho léčbě růstovým hormonem.

Klíčová slova

IUGR, SGA, gestační věk, porodní hmotnost a délka, IGF-1, růstový hormon

Abstract

Deficient intrauterine growth may point to a serious health problem of fetus. It is associated with increased perinatal and neonatal mortality and morbidity. Long-term health consequences have been reported in IUGR / SGA children. There are many factors leading to intrauterine growth retardation. What is important is early diagnosis and distinction of children with prenatal growth deficiency (IUGR) and children constitutionally small for gestational age (SGA). This bachelor thesis summarizes basic knowledge of this disease and describes the various practices for the treatment of growth hormone.

Key words

IUGR, SGA gestational age, birth weight and length, IGF-1, growth hormone

Obsah

Seznam zkratek …… 6
1. Úvod …… 7
2. Definice IUGR / SGA …… 8
3. Klasifikace IUGR …… 9
4. Prevalence …… 10
5. Diagnostika …… 10
6. Příčiny …… 13
7. Klinický obraz …… 16
8. Puberta …… 18
    8.1. Puberta u SGA chlapců …… 18
    8.2. Puberta u SGA dívek …… 18
        8.2.1. SGA dívky s předčasnou pubarche …… 19
9. Léčba …… 20
10. Důsledky …… 23
11. Prevence …… 26
12. Závěr …… 27
13. Seznam použité literatury …… 28

Seznam zkratek

AC	obvod břicha
ADHD	hyperkinetická porucha
AHA	Americká kardiologická asociace
BL	porodní délka
BMI	index tělesné hmotnosti
BPD	biparietální průměr
BW	porodní hmotnost
CLR	temeno-kostrční délka
CNS	centrální nervová soustava
DHEAS	dehydroepiandrosteron sulfát
EFW	váhový odhad plodu
EMEA	Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FL	délka stehenní kosti
FOH	funkční ovariální hyperandrogenismus
FSH	folikuly-stimulující hormon
GH	růstový hormon
HC	obvod hlavy
HDL	vysokodenzitní lipoprotein
IDF	Mezinárodní diabetická federace
IGF-1	inzulínu podobný růstový faktor-1
IGF1R	receptor pro inzulínu podobný růstový faktor-1
IGFBP	inzulínu podobný růstový faktor vážící protein
IUGR	intrauterinní růstová retardace
LDL	nízkodenzitní lipoprotein
PIGF	placentární růstový faktor
rhGH	rekombinantní lidský růstový hormon
SD	směrodatná odchylka
SDS	skóre směrodatné odchylky
SGA	malý na svůj gestační věk
SHBG	globulin vážící sexuální hormon
WHO	Světová zdravotnická organizace

1. Úvod

Růst je velmi komplexní děj. Ovlivňuje ho řada faktorů, které mohou změnit jeho průběh. Fetální růst je závislý na genetických, placentárních a mateřských faktorech. Příčinou omezení růstového potenciálu mohou být vnitřní nebo zevní faktory (Peleg *et al.,* 1998). Odchylka v růstu během nitroděložního života může upozornit na závažný zdravotní problém plodu. Při podezření na růstovou retardaci plodu je nutné od sebe odlišit plody konstitučně malé (SGA) a plody s prenatálním růstovým deficitem (IUGR). To je nutné kvůli managementu těhotenství, kdy plod s IUGR potřebuje zvláštní péči lékaře. Z hlediska narozeného dítěte se dnes oba tyto pojmy používají v podobném smyslu, mluví se tedy o IUGR / SGA dětech. Cílem této práce je rozlišení diagnóz IUGR a SGA, které je v klinické praxi nutné. Definice se bohužel dodnes v některých pracích a v praxi od sebe nerozlišují. V České republice se rodí asi 5 % těchto dětí, proto by se této problematice měla věnovat patřičná pozornost (URL1).

Intrauterinní růstová retardace je spojena s vyšší perinatální a neonatální mortalitou a morbiditou (McIntire *et al.*, 1999). Rozpoznání IUGR / SGA již prenatálně snižuje zvýšené riziko mortality a morbidity i možné dlouhodobé zdravotní následky v postnatálním životě. Existuje celá řada příčin způsobující intrauterinní růstovou retardaci, ale kauzální léčba neexistuje. V rámci prevence je pouze možné eliminovat rizikové faktory vedoucí k růstové retardaci.

Děti svůj růstový deficit v 85-90 % případů normalizují do 2 let věku. Nastupuje u nich tzv. kompenzační catch-up růst. U zbylých 10-15 % se postnatální catch-up nedostaví a zůstávají menší než -2 SD pro daný věk (Karlberg, Albertsson-Wikland, 1995; Hokken-Koelega *et al.,* 1995). V případech postnatálního růstového selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci je nutné zahájit léčbu růstovým hormonem. Dříve byl růstového hormonu nedostatek, ale od roku 2003 se v České republice otevřela IUGR / SGA dětem bez postnatálního catch-up růstu možnost léčení rekombinantním růstovým hormonem (Zapletalová *et al.,* 2006). Tato léčba se tedy stala dostupnou pro všechny pacienty. Vede k významnému urychlení růstu a navýšení finální výšky v dospělosti. Také zvyšuje podíl svalové a kostní hmoty a pomáhá normalizovat řadu metabolických odchylek. Tím dokáže zlepšit kvalitu jejich života. Další náplní této práce je nastínění rozdílů v přístupech k léčbě. Největší rozdíly nacházíme mezi Evropskou unií a Spojenými státy americkými (Chernausek, 2005).

2. Definice IUGR / SGA

Růstový deficit plodu či novorozence popisuje termín IUGR – intrauterine growth retardation (intrauterinní růstová retardace), která předpokládá patofyziologický proces vývoje plodu dokumentovaný nejméně dvěma intrauterinními sonografickými měřeními. Nejrozšířenější definice IUGR je plod s prenatálním růstovým deficitem. Jeho váhový odhad (EFW – estimated fetal weight) se vyskytuje pod 10. percentilem pro daný gestační věk a obvod břicha (AC – abdominal circumference) je pod percentilem 2,5 (Peleg *et al.*, 1998). Někteří autoři definují IUGR jako váhový odhad pod 3., 5., či 15. percentilem pro daný gestační věk nebo pokud váhový odhad plodu leží -2 směrodatné odchylky (SD – standard deviation) pod průměrem pro daný gestační věk nebo obvod břicha plodu leží -2 SD pod průměrem pro daný gestační věk.

Zhruba 70 % plodů s porodní hmotností (BW – birth weight) pod 10. percentilem pro daný gestační věk lze označit jako konstitučně malé – SGA – small for gestational age (Ott, 1988). Termín SGA se používá pro novorozence s porodní hmotností (BW) a / nebo délkou (BL – birth length) nižší než -2 SD nebo nižší než 10., 5. či 3. percentil pro daný gestační věk. SGA jedinci jsou donošení novorozenci narozeni v termínu porodu. Jejich gestační stáří je větší než 37 týdnů, ale porodní hmotnost je nižší než 2 500 g (Peleg *et al.*, 1998).

Termín IUGR zůstává vyhrazen pro zbylých 30 % nedostatečně rostoucích plodů, které nedosahují svého růstového potenciálu. Termíny IUGR a SGA uvedli do klinické praxe Battaglia a Lubchenco (1967).

Rozlišujeme novorozence SGA_W (low birth weight), SGA_L (low birth length) a SGA_{WL} (low birth weight and length). SGA_{WL} se v diagnóze označuje jako symetrický typ, který se vyskytuje u 25 % SGA dětí. Druhý asymetrický typ se vyskytuje u 75 % SGA dětí. Jedná se o stav, kdy má jedinec nízkou porodní hmotnost, ale tělesná délka je téměř normální. V opačném případě může mít nízkou porodní délku a téměř normální porodní hmotnost (URL2).

Jako konstitučně malý je novorozenec označen až po vyloučení patologického procesu, což vyžaduje vyšetření novorozence. Proto identifikace SGA dítěte je obvykle stanovena retrospektivně až po jeho narození. SGA děti jsou proporcionální a vývojově normální. Naproti tomu IUGR děti jsou často podvyživené a dysmorfické (Peleg *et al.*, 1998).

Z toho vyplývá, že novorozenci zařazeni jako SGA nemuseli nutně trpět intrauterinní růstovou retardací, mohou být jen konstitučně menší. Naopak novorozenec narozen po krátké periodě IUGR nemusí být nutně menší k danému gestačnímu věku. Dokonce novorozenec

odpovídající danému gestačnímu věku délkou i trofikou může být ve skutečnosti růstově retardovaný se všemi zdravotními důsledky, protože z nejrůznějších příčin nedosáhl svého genetického růstového potenciálu.

3. Klasifikace IUGR

Podle antropometrických parametrů se obvykle rozlišují dva typy intrauterinní růstové retardace: symetrická (proporcionální) a asymetrická (disproporcionální). Tyto termíny jako první použili Campbell a Thoms (1977). Symetrická IUGR zahrnuje plody, jejichž celé tělo je malé, ale s normálními proporcemi. Tvoří asi 20-30 % IUGR plodů. Všechny ultrazvukové biometrické parametry, tedy biparietální průměr (BPD – biparietal diameter), obvod hlavy (HC – head circumference), obvod břicha (AC) a délka stehenní kosti (FL – femur length), jsou stejně opožděny oproti gestačnímu věku. Faktory poškozující růst působily již ve 2. trimestru a jsou globálního charakteru jako chromozomální aberace, fetální infekce nebo kongenitální malformace a syndromy (Dlouhá, Kučerová, 2009).

Asymetrická IUGR tvoří většinu (70-80 %) IUGR plodů. Plody s asymetrickou IUGR mají normální velikost hlavy, ale menší obvod břicha způsobený menší velikostí jater, sníženým abdominálním a podkožním tukem a redukcí skeletálního svalstva. Při biometrickém hodnocení roste poměr BPD / AC (Dlouhá, Kučerová, 2009). Dále mají hubené končetiny kvůli poklesu svalové hmoty a tenkou kůži jako následek úbytku tukové tkáně. Asymetrické tělesné proporce jsou následkem zhoršeného růstu v posledním trimestru. Asymetrická IUGR zahrnuje plody, které jsou podvyživené. Tento stav je považován za důsledek sníženého toku živin a kyslíku k plodu. To vede ke kompenzačním mechanismům, které zahrnují přerozdělení toku krve preferenčně k životně důležitým orgánům jako je mozek, srdce a nadledviny, a využití většiny své energie pro jejich vývoj na úkor růstu jater, svalů a tuku. Tento typ růstové retardace je obvykle následkem placentární insuficience (Peleg *et al.*, 1998). Když příčina asymetrické IUGR působí příliš dlouho nebo je natolik závažná, že plod může ztratit schopnost kompenzovat růstový deficit, stane se plod symetricky růstově retardovaným. Největší obavou pro vývojový potenciál plodu je zastavení růstu hlavy (Bernstein, Gabbe, 1996). To může vést např. k mortalitě plodu, mikrocefalii, nepříznivému vývoji nervové soustavy nebo mentální retardaci.

IUGR lze také dělit podle doby vzniku na časnou a pozdní (Vlk *et al.*, 2007). Za časnou formu (early onset) je považována růstová retardace objevující se před 32. až 34. gestačním týdnem. V tomto případě je potřeba postupovat individuálně a plánovat porod

s ohledem na gestační stáří plodu a vysoké riziko iatrogenní prematurity. Pozdní forma (late onset) růstové restrikce nastupuje po 34. gestačním týdnu.

4. Prevalence

Prevalence IUGR / SGA dětí závisí na vyšetřované populaci a použitých růstových křivkách. V rozvinutých zemích je incidence 4-7 % ze všech živě narozených dětí. V rozvojových zemích je poněkud vyšší, dosahuje 6-30 % ze všech živě narozených dětí (Bianchi *et al.*, 2000). V České republice se rodí asi 5 % SGA dětí, což je přibližně 5 000 dětí ročně (URL1). Pro porovnání, ve Spojených státech amerických se rodí 3 % SGA dětí. Podle studie Ventura *et al.* (2002) se v USA za rok narodilo 118 784 SGA dětí. Ve studii na švédské populaci mělo 2,4 % ze všech novorozenců porodní délku nižší než -2 SD, 1,6 % mělo nižší než -2 SD porodní hmotnost a 1,5 % porodní hmotnost i délku. Z dospělých, jejichž výška je nižší než -2 SDS, se 22 % narodilo jako SGA (Karlberg, Albertsson-Wikland, 1995).

5. Diagnostika

Pro diagnózu IUGR je nejdůležitější co nejpřesnější stanovení gestačního věku plodu již v časném těhotenství. Nejjednodušší metoda pro určení gestačního stáří je datování podle poslední menstruační periody (tj. od 1. dne poslední menstruace) u žen s pravidelnými cykly, tzv. menstruační stáří plodu. Výsledek ale nemusí být příliš přesný (Dlouhá, Kučerová, 2009; Peleg *et al.*, 1998).

Klíčovou roli při diagnostice IUGR a identifikaci ohrožených plodů hraje ultrazvukové vyšetření. Pomocí něj lze stanovit přesné gestační stáří a váhový odhad plodu (EFW). Časné ultrazvukové vyšetření, ideálně 8. až 13. týden těhotenství, je přesnější než v pozdějším těhotenství (Peleg *et al.*, 1998). V prvním trimestru těhotenství se měří temeno-kostrční délka (CRL – crown rump length) v milimetrech jako maximální rozměr embrya od hlavičky ke kožnímu krytu nad kostrčí. V druhém trimestru se provádí biometrické vyšetření, kde se stanoví biparietální průměr, obvod hlavy, obvod břicha a délka stehenní kosti (Dlouhá, Kučerová, 2009).

Podle Benton *et al.* (2012) by mohl placentární růstový faktor (PIGF – placental growth factor), přítomný v mateřském oběhu, pomoci prenatálně identifikovat placentární IUGR. Za pozitivní PIGF test je považována koncentrace menší než 5. percentil pro daný

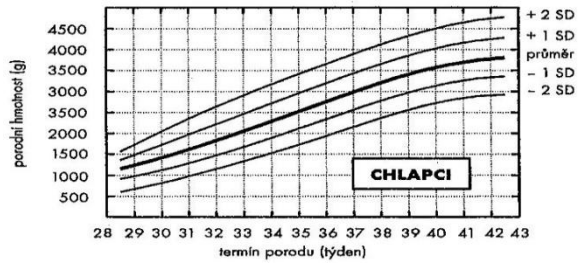
gestační věk. Při normálním těhotenství se hodnoty PIGF postupně zvyšují až do konce 2. trimestru. Pak se postupně snižují až do porodu. Nízké hodnoty PIGF v mateřském oběhu jsou charakteristické pro preeklampsii a další porodní komplikace spojené s placentární dysfunkcí. Naproti tomu ženy, kterým se narodí SGA dítě, mají hodnoty PIGF nad 5. percentilem. PIGF test tedy rozpozná placentární IUGR od SGA plodů s vysokou přesností.

Po narození dítěte je nutné jeho zvážení a změření. Porodní parametry novorozence je nutné vždy hodnotit k délce těhotenství (týdnu gestačního věku) – graf 1-4. IUGR / SGA představuje porodní hmotnost a / nebo délku pod 3. percentilem (tj. -2 SDS) příslušného gestačního věku novorozence. Limitní hodnoty porodních parametrů uvádí tabulka 1.

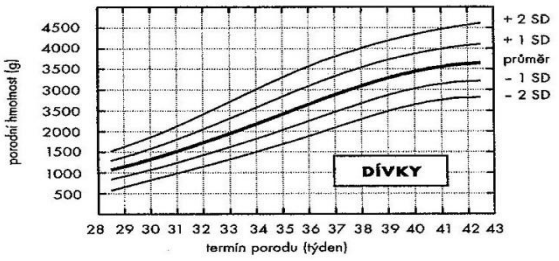
-2 SDS porodní hmotnosti a délky dle gestačního věku

Porodní váha	Porodní délka	Gestační věk (týdny)	Porodní váha	Porodní délka
<2 927 g	<48,9 cm	42,5	<2 820 g	<47,9 cm
<2 890 g	<48,3 cm	41,5	<2 799 g	<47,7 cm
<2 794 g	<47,8 cm	40,5	<2 712 g	<47,2 cm
<2 649 g	<47,1 cm	39,5	<2 573 g	<46,5 cm
<2 468 g	<46,4 cm	38,5	<2 396 g	<45,7 cm
<2 263 g	<45,6 cm	37,5	<2 197 g	<45,2 cm
<2 048 g	<45,0 cm	36,5	<1 988 g	<44,5 cm
<1 833 g	<44,1 cm	35,5	<1 784 g	<43,6 cm
<1 626 g	<43,2 cm	34,5	<1 591 g	<42,8 cm
<1 428 g	<42,2 cm	33,5	<1 407 g	<41,8 cm
<1 240 g	<41,2 cm	32,5	<1 232 g	<40,7 cm
<1 063 g	<40,1 cm	31,5	<1 063 g	<39,5 cm
< 897 g	<39,0 cm	30,5	<898 g	<38,2 cm
< 744 g	<37,8 cm	29,5	<736 g	<36,6 cm

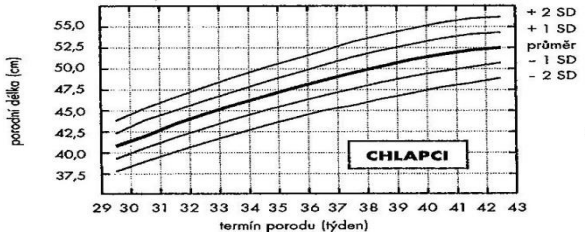
Tab. 1 Růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci; chlapci modře, dívky červeně (upraveno podle Lawrence *et al.*, 1989)



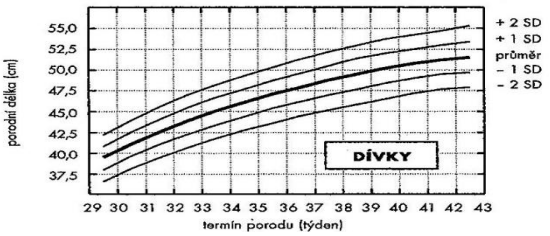
Graf 1 Porodní hmotnost chlapců ve vztahu ke gestačnímu věku (upraveno podle Lawrence *et al.*, 1989)



Graf 2 Porodní hmotnost dívek ve vztahu ke gestačnímu věku (upraveno podle Lawrence *et al.*, 1989)



Graf 3 Porodní délka chlapců ve vztahu ke gestačnímu věku (upraveno podle Lawrence *et al.*, 1989)



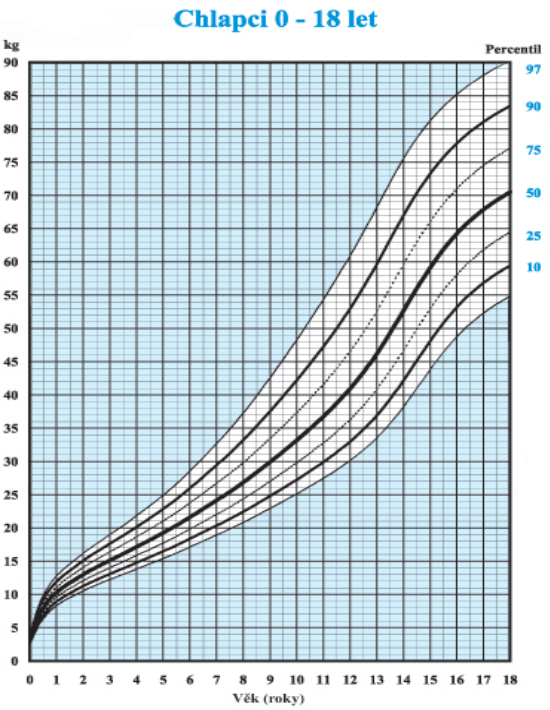
Graf 4 Porodní délka dívek ve vztahu ke gestačnímu věku (upraveno podle Lawrence *et al.*, 1989)

Od roku 1995 je Ministerstvem zdravotnictví ČR vydáván Zdravotní a očkovací průkaz dítěte a mladistvého obsahující Auxologický oddíl s percentilovými grafy základních tělesných parametrů (graf 5-8) (URL3). Tento průkaz umožňuje pediatrům i rodičům průběžně sledovat růstová data dítěte od narození až do jeho 18 let. Hodnotí se aktuální stav růstu dítěte a jeho postavení mezi vrstevníky. Zároveň lze posoudit, zda dítě roste v souladu se svou genetickou růstovou dispozicí. U IUGR / SGA dětí bez postnatálního kompenzačního catch-up růstu se růstová retardace dále prohlubuje. Limitní po 2. roce věku dítěte jsou pak hodnoty -2,5 SDS tělesné výšky pro daný věk (tab. 2).

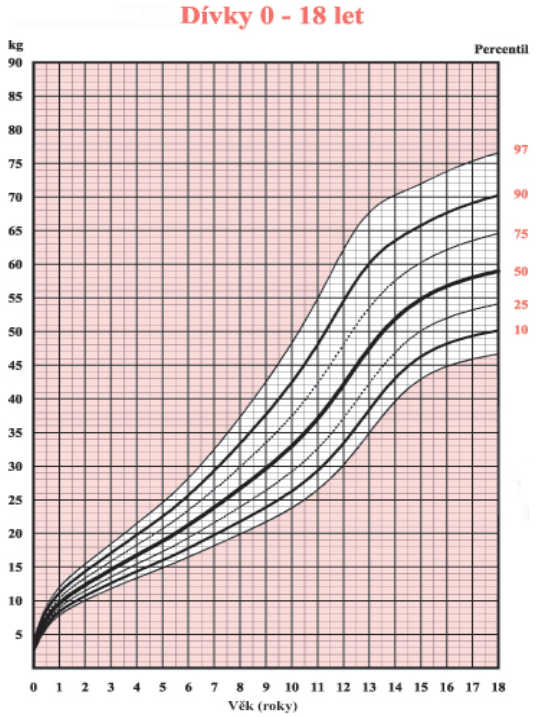
-2,5 SDS tělesné výšky v dětství

Tělesná výška	Věk (roky)	Tělesná výška
≤ 83,0 cm	2,5	≤ 82,3 cm
≤ 87,2 cm	3	≤ 86,3 cm
≤ 90,4 cm	3,5	≤ 89,4 cm
≤ 93,4 cm	4	≤ 92,5 cm
≤ 96,4 cm	4,5	≤ 95,6 cm
≤ 98,9 cm	5	≤ 98,2 cm
≤ 101,3 cm	5,5	≤ 100,9 cm
≤ 105,1 cm	6	≤ 104,4 cm
≤ 111,2 cm	7	≤ 110,4 cm
≤ 116,2 cm	8	≤ 115,3 cm
≤ 121,0 cm	9	≤ 120,0 cm
≤ 125,4 cm	10	≤ 124,6 cm
≤ 129,5 cm	11	≤ 129,4 cm
≤ 133,9 cm	12	≤ 135,6 cm

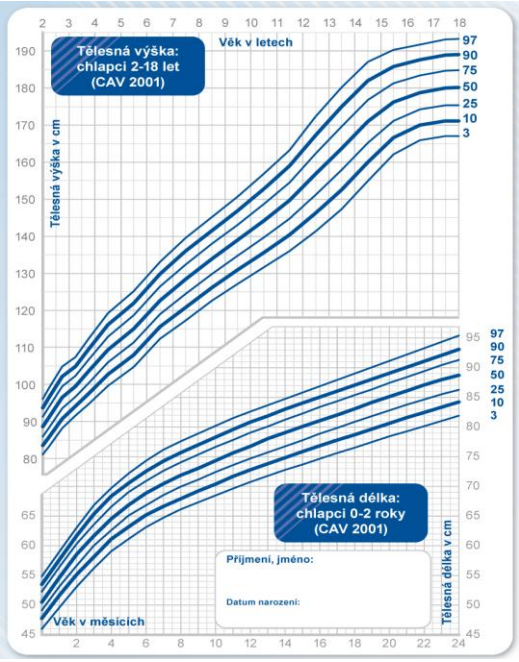
Tab. 2 Růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (upraveno podle Vignerová *et al.*, 2006)



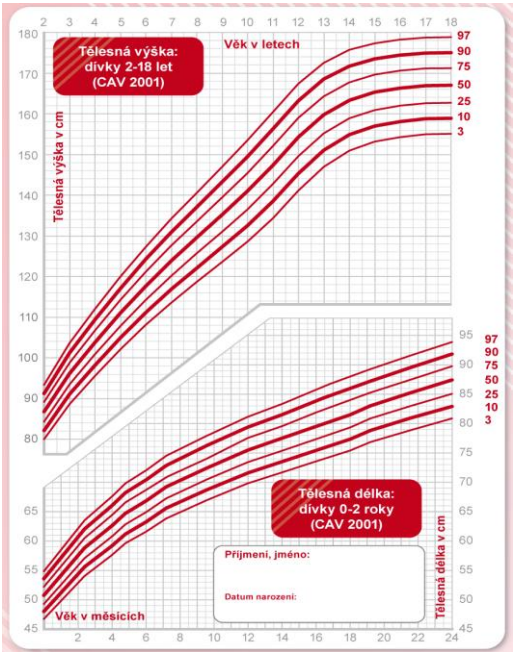
Graf 5 Percentilový hmotnostní graf pro chlapce 0-18 let (upraveno podle Vignerová *et al.*, 2006)



Graf 6 Percentilový hmotnostní graf pro dívky 0-18 let (upraveno podle Vignerová *et al.*, 2006)



Graf 7 Percentilový růstový graf pro chlapce (upraveno podle Vignerová *et al.*, 2006)



Graf 8 Percentilový růstový graf pro dívky (upraveno podle Vignerová *et al.*, 2006)

6. Příčiny

IUGR / SGA děti se rodí s nízkou porodní hmotností a / nebo délkou k danému gestačnímu věku. IUGR je projevem selhání prenatální fáze růstu. Nemá kritickou periodu, může být tedy vyvolána kdykoli během těhotenství (Peterka, 2010). Příčinu IUGR / SGA se nepodaří objasnit v 50-60 % případů. Příčin může být celá řada. U 30-40 % se jedná o nedostatečnou dodávku živin k plodu z různých důvodů, menší procento tvoří onemocnění plodu, zhruba 10 % IUGR je způsobeno genetickými vadami plodu a metabolickými poruchami (URL2). Faktory vedoucí k růstové retardaci plodu můžeme rozlišit na mateřské, placentární a fetální (Linn, Santolaya-Forgas, 1999).

Do mateřských rizikových faktorů se zahrnuje malá výška a nízká hmotnost, matka narozená SGA, nuliparita (McCowan, Horgan, 2009), vícečetná těhotenství, hmotnostní přírůstek během gravidity (URL2), věk matky pod 16 let a nad 35 let, častá těhotenství a interval mezi porody kratší než 6 měsíců (Kolouškova, Lebl, 2004). IUGR / SGA je častější u indiánské a asijské populace. Obecně se odhaduje, že na zvýšený výskyt IUGR / SGA u etnických minorit má vliv celý komplex odlišností např. ve výšce a hmotnosti matky, věku, paritě, výživě, prostředí, socioekonomické úrovni a kouření (McCowan, Horgan, 2009). Zásadní význam pro správný růst plodu má dostatečný transport živin a kyslíku od matky

k plodu. Transport mohou ovlivnit nutriční faktory a stavy spojené s hypoxií matky. Zvýšené riziko SGA dítěte je také prokazatelné pro matku, u níž se v lékařské anamnéze objevila hypertenze chronická nebo spojená s preeklampsií, těžká srdeční vada, těžké a nedostatečně léčené plicní nemoci, onemocnění ledvin, chronická anémie, chronická zánětlivá onemocnění, anti-fosfolipidový syndrom, systémová onemocnění nebo infekce matky: malárie, toxoplazmóza, rubeola, cytomegalovirus, herpes zoster, syfilis, HIV. Nepříznivě na mateřský organismus působí i vystavení toxickým látkám jako je kouření, alkohol, drogy (kokain, marihuana, opiáty) a některé léky (Kolouškova, Lebl, 2004; McCowan, Horgan, 2009). Zvýšené riziko růstové retardace plodu vzniká i při užívání kortikosteroidů během těhotenství (Alabdulrazzaq, Koren, 2012). Jejich užívání by se gravidní žena měla zcela vyhnout. V nezbytných případech by se měla doba užívání omezit na co nejkratší dobu. Vždy se musí zvážit, zda prospěch z léčby je vyšší než potenciální riziko pro plod.

Problémy spojené s funkcí placenty jsou abnormální trofoblastická invaze, placentární infarkty, placentární abrupce nebo placenta praevia. Rizikovým faktorem vyvolaným během těhotenství je těžké krvácení v časném těhotenství, preeklampsie a gestační hypertenze. Při předchozím porodu SGA plodu nebo porodu mrtvého plodu se riziko zvyšuje také (McCowan, Horgan, 2009).

Mezi fetální faktory patří infekce plodu, např. cytomegalovirus, rubeola, herpes simplex, varicella zoster, syfilis, listerióza, toxoplazmóza. Prodělání infekčního onemocnění během prvních týdnů gravidity vede v mnoha případech k potratu. V pozdějším období gravidity mohou být infekce plodu příčinou poruchy růstu. K IUGR / SGA vedou i poruchy metabolismu nebo genetické vady plodu jako achondroplazie, Turnerův syndrom, trisomie autosomů (21, 18, 13) nebo chromozomální delece (Kolouškova, Lebl, 2004). Přehledné rozdělení a shrnutí příčin je uvedeno v tabulce 3.

mateřské	těhotenství	parita (nuliparita, vysoká multiparita), věk (< 6 let, > 35 let), IUGR v předchozí graviditě, vícečetné těhotenství, nízká hmotnost před těhotenstvím, nízké hmotnostní přírůstky v těhotenství, krátký interval mezi graviditami (< 6 měsíců), neplánovaná gravidita
	zdravotní stav	malnutrice, malabsorpce, hypoxemie (chronické plicní onemocnění, anémie, cyanotická srdeční vada, vysokohorské prostředí), hypertenze (chronická, preeklampsie), chronické ledvinové onemocnění, kolagenní vaskulární choroby, diabetes, infekce (zejména TORCH, HIV)
	drogová závislost a léky	kouření, alkohol, opiáty, antimetabolity, antineoplastické léky, antikoagulancia, antikonvulziva
fetální	chromozomální abnormity	autoszomální trisomie (21, 18, 13), monosomie X (Turnerův sy), delece (4p-, 5p-, 13q-, 21q-)
	genetické defekty	achondroplazie, vrozené metabolické vady
	kongenitální anomálie	mikrocefalie, anencefalie, kardiovaskulární vady, defekty přední stěny, genitoureterální defekty
	infekce	TORCH, listerióza, syfilis, malárie
placentární	insuficience	
	infarkty	
	abrupce	
	placenta praevia	
	strukturální abnormity	1 umbilikální arterie, velamentózní inzerce pupečníku, bilobární placenta, placentální hemangiomy

Tab. 3 Faktory spojené s IUGR (upraveno podle Frühauf *et al.*, 2004)

V prenatálním růstu se primárně uplatňuje osa glukóza – inzulín – IGF-1 (insuline-like growth factor-1). Fetální IGF-1 je regulován prostřednictví transportu glukózy placentou, který řídí také uvolňování fetálního inzulínu. Postnatální růst je regulován osou růstový hormon – IGF-1 (Kolouškova, Lebl, 2004).

Vliv na longitudinální růst mají i mutace IGFR1 (insulin-like growth factor type 1 receptor). Jejich přesná frekvence u SGA dětí není známa (Leal *et al.*, 2012). Pacienti narozeni SGA a bez růstového urychlení v následujících letech vykazují IGF-1 rezistenci navzdory vyšší normální nebo dokonce zvýšené koncentraci IGF-1 v séru. Koncentrace růstového hormonu (GH – growth hormone) je v podstatě normální. Variabilita klinických projevů jako je zastavení růstu ukazuje na pleiotropní účinek systému IGF - IGFR1 (Klammt *et al.*, 2011). Lidský gen pro IGFR1 se nachází na chromosomu 15q26.3 a zahrnuje přibližně 315 kbp. Jeho exprese závisí na stádiu vývoje, nutričním stavu a hladině extracelulárních hormonů a intracelulárních faktorů. V lidských embryích je exprese IGF1R detekovatelná od osmibuněčného stádia, trvá po celý embryonální, fetální a postnatální vývoj v dětském a pubertálním růstovém období a postupně klesá do dospělosti (Werner *et al.*, 1995). IGF1R hraje hlavní roli v regulaci buněčné proliferace, diferenciace, přežití a apoptózy. Řídí tak longitudinální a orgánový růst (Klammt *et al.*, 2008). Nositelé IGF1R mutace mají porodní hmotnost nižší než -2 SD pro daný gestační věk a ve většině případů je jejich výška po jednom roce života a později nižší než -2,5 SD bez růstového urychlení. Růstová retardace je proporcionální a kostní věk je opožděn (Klammt *et al.*, 2011). Podezření na IGF1R mutaci by mělo být u dětí narozených SGA bez pozdějšího růstového urychlení, zejména v případech spojených s mikrocefalií, mírným opožděním psychomotorického vývoje, zvýšenou hladinou IGF-1 v séru (spontánně nebo během léčby rhGH – rekombinantním lidským růstovým hormonem) a / nebo s podobnou rodinnou anamnézou, což naznačuje autosomálně dominantní dědičnost (Leal *et al.*, 2012).

7. Klinický obraz

Po narození zdravé děti pokračují v intenzivním růstu, protože přetrvává prenatální hormonální schéma regulace. Dokonce 85-90 % SGA dětí roste rychleji než ostatní zdravé děti. Objevuje se u nich růstové urychlení, tzv. kompenzační catch-up růst, kterým se snaží vyrovnat růstový handicap z prenatálního období. Opoždění růstu doženou většinou již v prvních osmi měsících života a zaujmout tak v průběhu 2. roku místo v percentilové síti v souladu s genetickým růstovým potenciálem. Většina dětí tedy dožene růstovou retardaci do 2 let věku. Později se urychlení růstu objevuje už jen výjimečně. Pokud však SGA děti rostou stejnou průměrnou rychlostí jako zdraví jedinci, růstový deficit nedoženou a často zůstávají malí až do dospělosti. Asi u 10-15 % SGA dětí se postnatální catch-up růst nedostaví a jejich výška zůstane nižší než -2 SD pro daný věk (Karlberg, Albertsson-Wikland, 1995; Hokken-Koelega *et al.*, 1995). Asi polovina těchto jedinců zůstane malá i v dospělosti. U dětí narozených s nízkou porodní hmotností je relativní riziko malé postavy zvýšeno 5,2krát a u dětí s nízkou porodní délkou 7,1krát (Kolouškova, Lebl, 2004). Obecně u nich nastupuje puberta dříve než u zdravých dětí. To ukazuje na vliv nejen prepubertálního, ale i pubertálního růstu na výškový přírůstek (Albertsson-Wikland *et al.*, 1998).

Důležitou roli při růstu hraje výživa dítěte během fetálního období a během prvních měsíců jeho života. Nedostatečná výživa plodu v těhotenství může vést k porodu SGA dítěte s nízkou porodní hmotností. Některé studie uvádí, že prenatální období je kritickou periodou pro vývoj adipozity (Biosca *et al.*, 2011). Není však úplně jasné, jak velký vliv porodní hmotnosti na pozdější tělesné složení je genetického původu a jak je ovlivněno intrauterinně. Jiní autoři uvádí, že vliv prenatálního růstu na budoucí utváření složení těla není tak velký jako vliv postnatálního růstu v raném dětství, které má být kritickou periodou pro vývoj adipozity (Eriksson *et al.*, 2008). Rizikem pro rozvoj obezity v dospělosti je rychlý přírůstek na váze již během prvního roku života. Podle studie Biosca *et al.* (2011) děti narozené jako SGA vykazují odlišné tělesné složení v prepubertálním období v porovnání se zdravými vrstevníky. Bylo u nich naměřeno vyšší procento tukové tkáně a naopak nižší obsah tkáně svalové. Jejich kosti byly méně mineralizovány. Odhaduje se, že malá velikost při narození může být jedním z predispozičních faktorů pro zvýšené ukládání tuku v abdominální oblasti. Právě abdominální kumulace tuku je hlavním rizikovým faktorem pro pozdější kardiovaskulární onemocnění a metabolický syndrom.

Ibáñez *et al.* (2011) provedli longitudinální studii ve věku 2-8 let u SGA dívek se spontánním catch-up růstem v porovnání s jejich zdravými vrstevnicemi. Ve věku 2 let byly

obě skupiny dívek srovnatelné ve všech sledovaných znacích. Mezi 2. až 8. rokem měly obě skupiny dívek podobný přírůstek výšky, svalové hmoty i kostní denzity. Ve věku 8 let měly SGA dívky výrazně vyšší hladiny cirkulujícího inzulínu, IGF-1, DHEAS (dehydroepiandrosteron sulfát), LDL (low density lipoprotein), cholesterolu a leptinu. Naproti tomu měly výrazně sníženou hladinu adiponektinu a SHBG (sex hormone-binding globulin). K tomu měly vyšší objem celkového a viscerálního tuku a akcelerované kostní zrání. Po dokončení postnatálního catch-up růstu do 2. roku věku a před nástupem puberty vykazovaly SGA dívky kromě centrální adipozity také hyperinsulinémii, hypoadiponektinémii, hyperleptinémii, dyslipidémii, nižší hladiny SHBG, vyšší hladiny DHEAS a urychlené kostní zrání (Ibáñez *et al.*, 2011). Intrauterinní růstová retardace je při narození následována sníženým počtem subkutánních adipocytů (Ginsberg-Fellner, 1981), proto se u SGA dívek mohou objevit výše zmíněné znaky, i když nejsou obézní. SGA dívky mají méně tukové tkáně nejen před narozením, ale také během postnatální fáze catch-up růstu, kdy je prioritní růst ostatní tkáně než tukové (Ibáñez *et al.*, 2008). Ačkoli tyto dívky vykazují hypoadipozitu, SGA děti mají zvýšenou hladinu leptinu (Ibáñez *et al.*, 2010a). Tím se může vytvořit leptinová rezistence s následnou poruchou centra sytosti v hypotalamu a brzy se tak může vyvolat tendence k nadměrnému ukládání tuku (Muhlhausler, Smith, 2009). Ibáñez *et al.* (2011), vyslovili hypotézu, že kombinace sníženého počtu adipocytů a zvýšeného ukládání tuku vede ke zvětšení adipocytů a ke komplikacím s hyperexpanzí tukové tkáně (Virtue, Vidal-Puig, 2008). SGA dívky mají tedy tendenci následovat tuto pozměněnou vývojou linii, která může vést k abnormálnímu ukládání tuku v pubertě a dospělosti (Ibáñez *et al.*, 2011). Rozpoznáním této tendence a včasným zahájením léčby např. metforminem se může oddálit nástup menarche (Ibáñez *et al.*, 2006a) a redukovat pubertální a postmenarcheální celkový, viscerální a hepatický přírůstek tuku (Ibáñez *et al.*, 2010b).

8. Puberta

Stále přibývá důkazů, že intrauterinní růstová retardace může ovlivnit pozdější pubertální vývoj jedince (Ibáñez, de Zegher, 2006).

8.1. Puberta u SGA chlapců

U chlapců narozených SGA bez postnatálního catch-up růstu nastupuje puberta v normálním období okolo 12. roku věku. Jejich finální výška je i přesto snížená jako důsledek sníženého prepubertálního růstu a nedostatečného pubertálního růstovému spurtu (Bhargava *et al.*, 1995). Při nízké porodní hmotnosti spojené s vysokou hladinou FSH (folikuly stimulujícího hormonu) a nízkými hodnotami inhibinu B se zvyšuje riziko, že budou mít v dospívání malý testikulární objem a v rané dospělosti sníženou plodnost (Francois *et al.*, 1997; Ibáñez, de Zegher, 2006).

8.2. Puberta u SGA dívek

U dívek narozených SGA bez postnatálního catch-up růstu nastupuje puberta a později i menarche o 5-10 měsíců dříve. Pořadí a tempo pubertálního vývoje je srovnatelné se zdravými dívkami. Finální výška je sice průměrná, ale nedosáhne genetické růstové dispozice. Je to důsledkem redukovaného růstu spíše v prepubertě než v pubertě (Bhargava *et al.*, 1995).

V případě dívek SGA s předčasnou pubertou nebo pubertou se začátkem na dolní věkové hranici normy dochází k překotnému pubertálnímu vývoji a tím k dřívějšímu ukončení růstu. Tyto dívky prodělaly rychlý catch-up růst v dětství, ale v pubertě kompenzační mechanismus růstu selhal. Dřívějším ukončením růstu se snižuje i finální výška. Menarche u nich nastupuje v průměru o 1,6 roku dříve (Ibáñez *et al.*, 2000a).

Dále se u SGA dívek může objevit i vyšší hladina FSH a menší velikost vnitřních genitálií (uteru a ovarií) v dospělosti (Ibáñez *et al.*, 2000b). Byla u nich pozorována omezená četnost ovulací (Ibáñez *et al.*, 2002a), kterou je možno navýšit inzulin-senzitizující terapií např. ve formě metforminu. Léčba metforminem trvající 36 měsíců byla hodnocena jako úspěšná při normalizaci nástupu menarche, prodloužení a posílení pubertálního růstu, a tím i zvýšení finální výšky (Ibáñez *et al.*, 2006a). Zároveň se tak daří redukovat přebytek

abdominálního tuku, podpořit nárůst svalové hmoty, snížit hladinu inzulínu, snížit koncentrace androgenů v séru a aterogenního lipidového profilu (Ibáñez *et al.*, 2002b).

8.2.1. SGA dívky s předčasnou pubarche

Dívky s nízkou porodní hmotností, které vykazují rychlý nárůst tělesné hmotnosti během dětství, mají tendenci být hyperinsulinemické a objevuje se u nich funkční ovariální hyperandrogenismus (FOH). Hyperinsulinémie je odrazem např. nízkých hladin SHBG a přebytku centrálního tuku. Pubarche u těchto dívek nastupuje předčasně, pubické ochlupení se objevuje už před 8. rokem. To je důsledkem výrazné adrenarche, která souvisí s vysokou hladinou DHEAS (Ibáñez *et al.*, 1998). U těchto dívek nastupuje dříve i menarche. Je dokázáno, že u dívek s předčasnou pubarche a porodní hmotností nižší než -2 SDS je nástup menarche uspíšen o 8-10 měsíců v porovnání s dívkami s předčasnou pubarche a porodní hmotností vyšší než průměrná ve vztahu k věku. Mezi skupinami dívek s nižší a vyšší porodní hmotností byl i rozdíl v jejich finální výšce v průměru přibližně 1 SD hodnocen jako signifikantní. (Ibáñez *et al.*, 2006b).

9. Léčba

IUGR / SGA děti se v České republice léčí rekombinantním růstovým hormonem od roku 2003 (Zapletalová *et al.*, 2006). Už na začátku 20. století se lékaři pokoušeli léčit poruchy růstu růstovým hormonem zvířecího původu. Tyto pokusy však nebyly úspěšné kvůli rozdílné struktuře zvířecího a lidského GH. Zlom nastal v 50. letech 20. století, kdy se k léčbě začal používat extrakční GH získaný z hypofýz zemřelých lidí. Byl používán až do poloviny 80. let 20. století. Tato terapie měla ale své nevýhody. Vyrobené množství GH bylo velmi malé, takže mohly být léčeny jen děti s nejtěžšími poruchami růstu a často jen malými dávkami. Navíc zde bylo riziko přenosu některých chorob. Skutečným milníkem byl rok 1985, kdy po intenzivním výzkumu byla zahájena léčba rekombinantním lidským růstovým hormonem. Synteticky připravený GH je identický s molekulou GH, který je tvořen v lidském těle. Při jeho výrobě se používá metoda rekombinantní DNA. Gen pro lidský GH se vloží nejčastěji do bakterie *Escherichia coli*, jejíž životní cyklus trvá asi 30 minut. Takto je možné připravit dostatečné množství rhGH pro léčbu všech pacientů a nehrozí zde přenos virových infekcí (URL4). Cílem léčby je urychlení tělesného růstu a tím dosažení finální výšky dané genetickým růstovým potenciálem.

Léčba pomocí GH je v současné době v Evropské unii schválena Evropskou agenturou pro hodnocení léčivých přípravků (EMEA – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) od roku 2003, ve Spojených státech léčbu schválil Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA - Food and Drug Administration) v roce 2001 (Clayton *et al.*, 2007). Rozdílná kritéria pro indikaci zahájení léčby jsou znázorněna v tabulce 4.

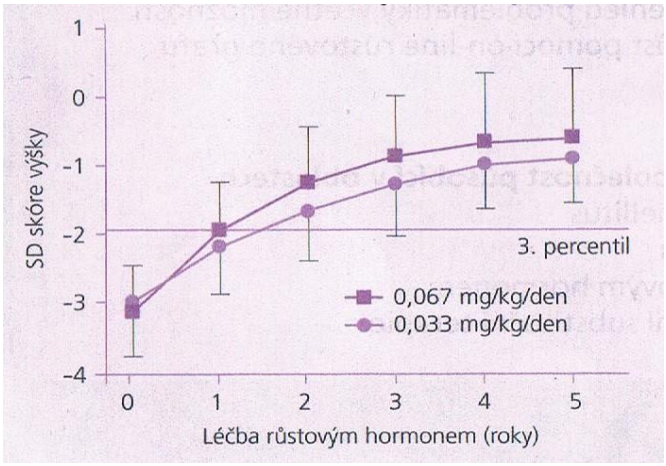
Parametr	**US**	**EU**
Definice SGA	BW < -2 SD	BW nebo BL < -2 SD
Nejnižší věk	2 roky	4 roky
Výška	< 2 SDS	< -2,5 SDS a < -1 SD výška rodičů
Růstová rychlost	bez catch-up	< 0 SDS
Dávka	70 μg/kg za den	35 μg/kg za den (1 mg/m² za den)

Tab. 4 Srovnání indikací pro léčbu GH u SGA dětí v US a EU (upraveno podle příbalové informace somatotropinu pro US a z EMEA reportu 3478/03 pro EU)

Dětští endokrinologové obecně používají GH terapii u dětí signifikantně malých (tj. < -2 SDS a ležící růstově pod genetickým růstovým pásmem) a bez kompenzačního catch-up růstu. Zahájení léčby předchází důkladné sledování růstu. Pozorují, zda se u dětí

nedostaví kompenzační catch-up růst v 1. - 2. roku po narození. Podle Chernausek (2005) čekání do 4 let věku se zahájením léčby je zbytečné. Vychází ze studie Fitzhardinge, Steven (1972), která ukazuje, že catch-up růst začíná bezprostředně po narození a je pozorovatelný v průběhu prvního roku života. Proto 2 roky věku postačují k posouzení budoucího postnatálního růstu a určení pravděpodobnosti catch-up růstu. Jenže ve většině provedených studií vykazovaly vyšší výškové přírůstky až děti starší než 4 roky. Proto je rozdíl indikací pro léčbu GH pro Spojené státy a Evropskou unii poněkud diskutabilní.

Další rozdíl spočívá v dávce GH, přičemž ve Spojených státech je doporučená dávka dvakrát vyšší než v EU. Studie ukazují jasnou odpověď v krátkodobém růstu na dávky v rozmezí 33-100 μg/kg za den (de Zegher *et al.*, 2000). Proto rychlejšího návratu výšky do normálního percentilového rozmezí bude dosaženo pomocí vyšších dávek, jak je schváleno ve Spojených státech. Avšak další studie dokládá, že i menší dávky schválené v EU mohou být účinné pro dosažení dostatečného růstového efektu. Děti léčené nižší dávkou 33 μg/kg za den vykazovaly stejné výsledky při normalizaci finální výšky jako děti léčené vyšší dávkou 67 μg/kg za den (Pareren *et al.*, 2003). Alternativním východiskem by mohlo být nasazení nižší dávky (35-50 μg/kg za den) v méně závažných případech a vyšší dávky použít pouze u těžkých případů, kdy by s nízkou dávkou nebylo možné dosáhnout léčebných cílů (Chernausek, 2005). Normalizaci tělesného růstu pomocí GH zobrazuje graf 9.



Graf 9 Léčba růstovým hormonem normalizuje tělesný růst (upraveno podle Sas *et al.*, 1999)

Stále více populární metodou se stává určení dávky GH podle hladiny IGF-1, jejímž zastáncem je Growth Hormone Research Society (2000). Měření hladin IGF-1 by mělo pomoci stanovit dávku GH individuálně v závislosti na senzitivitě k růstovému hormonu. Sníží se tím riziko toxicity a vyhne se předávkování. Problém je ale v nedostatku dat, které by

potvrzovaly lepší výsledky léčby se stanovením dávky GH na základě hladiny IGF-1 než na základě pozorování odpovědi růstu. Selhání růstových mechanismů u SGA dětí může zahrnovat sníženou sekreci GH (Boguszewski *et al.*, 1995), sníženou biologickou účinnost GH (Pagani *et al.,* 2011), částečnou rezistenci proti GH nebo sníženou senzitivitu na IGF-1 (Châtelain *et al.,* 1998). Není tedy překvapující, že některé děti dosáhnou dostatečného růstového efektu s nižšími dávkami a jiné potřebují dávky vyšší. Proto je tato flexibilita v dávkování v praxi užitečná.

IGFs a jejich IGFBPs jsou důležitými regulátory růstu a metabolismu a zároveň klíčovými prostředníky v působení GH na organismus. Zvířecí modely s nedostatkem IGFs mají fenotyp připomínající SGA. Zahrnuje pomalý růst, inzulínovou rezistenci a mentální dysfunkci. U SGA dětí se mutace v genu pro IGF-1 projevují velmi malým růstem, metabolickým syndromem a mentální retardací. Obvykle mají hladinu GH v normálních mezích, ale vykazují nízké hladiny IGFBP-3 ve spojitosti s nízkou hladinou IGF-1. V tomto případě může léčba pomocí GH zlepšit růst, ale pro dosažení optimálního výsledku jsou zapotřebí vysoké dávky GH. To ukazuje na GH insenzitivitu u SGA dětí. Léčba GH vede ke zvýšení hladin IGF-1 a IGFBP-3 (Boguszewski *et al.*, 1996). Proto by se mělo pozorovat, zda jsou jejich hladiny zachovány v normálním rozmezí (Ali, Cohen, 2003).

Studie Breukhoven *et al.* (2011) ukazuje, že dlouhodobá léčba GH během dětství nemá nepříznivý vliv na kompozici těla. Složení těla a distribuce tuku zůstává stejná jako u neléčených dětí. Na druhou stranu potvrzuje, že jedinci narozeni SGA mají obecně odlišnou kompozici těla od zdravých jedinců (viz výše). Avšak v souladu s lipolytickými a anabolickými vlastnostmi GH by léčba měla vést k poklesu tukové tkáně a zvýšení obsahu svalové hmoty (Arends, 2003). Důvodem, proč se tato tendence léčby GH ve studii Breukhoven *et al.* (2011) neprojevila, by mohl být fakt, že léčba nezačala v prvních letech života, ale až okolo 8 let věku.

Lepších výsledků se dosahuje včasným zahájením léčby. Nejdůležitější je rozpoznání selhání spontánního catch-up růstu. Jak už bylo zmíněno výše, přibližně u 10 % SGA dětí se catch-up růst nedostaví a mohou tak zůstat malé až do dospělosti. U SGA dětí se proto v prvním roce života měří jejich délka, hmotnost a obvod hlavy každé 3 měsíce a později každých 6 měsíců (Clayton *et al.,* 2007). S léčbou se doporučuje začít mezi 2-4 roky věku, ale v průměru se s ní začíná až mezi 7-9 lety věku. Opožděné zahájení léčby je problematické. Studie ukazují, že zahájení léčby v mladším věku je nezávislý prediktor pro optimalizaci růstové akcelerace, normalizaci prepubertální výšky a hlavně finální výšky v dospělosti (Houk, Lee, 2012). Horší výsledky přinesla léčba v pozdějším věku, kdy SGA pacientům bylo

při zahájení léčby 9-10 let. Měli nižší rychlost růstu a dosáhli v dospělosti nižší výšky v porovnání s pacienty léčenými od mladšího věku (Lee *et al.*, 2003).

10. Důsledky

Diagnóza IUGR / SGA dítěte s sebou nese celou řadu rizik pro další vývoj, ve kterém se mohou objevit různé zdravotní komplikace. Je dokázáno, že plody s IUGR vykazují zvýšenou perinatální i neonatální mortalitu a morbiditu (McIntire *et al.*, 1999). Může to být následkem selhání adaptačních mechanismů v důsledku snížené buněčné imunity, která se objevuje signifikantně častěji a v závažnější formě u IUGR dětí v porovnání se zdravými jedinci (Neumann *et al.*, 1998). Mají nižší celkový počet lymfocytů, procento T buněk a kožní hypersenzitivitu. Co se týká humorální imunity, je počet B buněk porovnatelný se zdravými jedinci.

IUGR má také negativní dopad na prenatální vývoj nervové soustavy. Studie von Beckerath *et al.* (2012) uvádí, že děti s IUGR na podkladě placentární insuficience jsou více ohroženy perinatálními komplikacemi i v dalším vývoji CNS (centrální nervové soustavy) v postnatálním období v porovnání s SGA dětmi bez placentární insuficience. U plodů s IUGR byla doložena signifikantně vyšší mortalita, ve většině případů se jednalo o prenatální úmrtí (von Beckerath *et al.*, 2012). Mezi neonatální komplikace, které se častěji vyskytují u IUGR dětí, patří obstrukce střeva mekoniem, křeče a periventrikulární leukomalacie, s níž souvisí i zvýšený výskyt dětské mozkové obrny. Naproti tomu výskyt intraventrikulární hemoragie, asfyxie a postnatální mortality byl porovnatelný u obou skupin dětí. Ve 2 letech věku bylo zaznamenáno neurologické postižení častěji u IUGR dětí než u SGA jedinců (von Beckerath *et al.*, 2012).

Další studie se zaměřila na kardiovaskulární následky IUGR / SGA dětí (Crispi *et al.*, 2012). Objevují se u nich morfologické anomálie srdce a cév, např. globulární srdce. U SGA dětí a časné IUGR je pozorován snížený tepový objem, který se kompenzuje zvýšenou srdeční frekvencí pro dosažení normálního srdečního výdeje. Naopak u pozdní IUGR je srdeční tepový objem vyšší, ale srdeční frekvence je srovnatelná s případy časné IUGR. To vede ke zvýšenému srdečnímu výdeji v porovnání se zdravými jedinci. V dětství mají také signifikantně vyšší krevní tlak oproti zdravým dětem. Při porovnání obou skupin SGA a IUGR dětí ve zkoumaném souboru vykazovaly případy SGA nižší porodní hmotnost.

U případů IUGR byly naměřeny abnormální výsledky funkčnosti fetoplacentární jednotky pomocí Dopplerovské velocimetrie, dále měly nižší Apgar skóre a umbilikální pH a vyšší prevalenci císařského řezu. U obou skupin IUGR / SGA dětí se častěji vyskytují komplikace v těhotenství v porovnání se zdravou populací. Tyto děti také tráví více dní na jednotce intenzivní péče v neonatálním období (Crispi *et al.*, 2012).

Je doloženo, že u IUGR / SGA dětí je často vyvinuta inzulínová rezistence jako zvýšené riziko rozvoje diabetu mellitu 2. typu již v prepubertálním období. To přispívá k pozdějšímu rozvoji metabolického syndromu. Dále je také doloženo vyšší riziko hypertenze, infarktu, hypercholesterolémie a obezity v dospělém věku. Děti s postnatálním catch-up růstem do 2. roku věku mají větší riziko těchto následků (Lisá, 2007; Barker *et al.*, 2002). Vykazují totiž vyšší bazální a stimulovanou hladinu inzulínu, která naznačuje patofyziologický mechanismus spojený s prenatálním růstem a postnatálním poklesem inzulínové senzitivity vedoucím k inzulínové rezistenci (Soto *et al.*, 2003). Barkerova hypotéza udává, že toto riziko je důsledkem adaptační reakce na nepříznivé nitroděložní prostředí (Barker *et al.*, 2002). Tyto adaptační mechanismy, které dovolují plodu přežít, vedou k rozvoji tzv. „thrifty fenotypu“. Charakterizuje se zvýšeným příjmem potravy, depozicí tuku a sníženým výdejem energie (Hales, Barker, 1992). Kritický pro rozvoj metabolických komplikací je rychlý přírůstek na váze a dynamické změny v tělesné adipozitě, které byly popsány výše. Metabolický syndrom, původně nazývaný jako Reavenův syndrom X, však nemá všeobecně přijímanou definici. V roce 1999 Světová zdravotnická organizace (WHO – World Health Organization) stanovila pro metabolický syndrom tato kritéria: vyšší glykémie nalačno nebo hyperinzulinémie, abdominální obezita, vyšší BMI (body mass index), vyšší triacylglyceroly, nižší HDL a vyšší krevní tlak. Mezinárodní diabetická federace (IDF – International Diabetes Federation) a Americká kardiologická asociace (AHA – American Heart Association) v roce 2005 navrhly definici metabolického syndromu u dětí a dospívajících zahrnující obvod pasu >= 90. percentil pro daný věk, pohlaví a populaci, vyšší hodnoty krevního tlaku, triglyceridů a glukózy v krvi a nižší hladinu HDL cholesterolu (Zimmet *et al.*, 2007). Kritéria pro stanovení diagnózy metabolického syndromu jsou znázorněny v tabulce 5. Podle kritérií IDF musí být splněno 3 nebo více kritérií, podle AHA musí být přítomna centrální adipozita a 2 nebo více kritérií.

Věk (roky)	IDF kritéria		AHA kritéria
	6 až 9	10 až 15	12 až 19
Obvod pasu	>= 90. percentil pro daný věk	>= 90. percentil pro daný věk	>= 90. percentil pro daný věk, pohlaví a populaci
Krevní tlak		Systolický > 130 nebo diastolický > 85 mmHg	>= 90. percentil pro daný věk, pohlaví a hmotnost
Triglyceridy		>= 150 mg/dl	>= 110 mg/dl
HDL-C		< 40 mg/dl	<= 10. percentil pro danou populaci a pohlaví
Glukóza na lačno		>= 100 mg/dl	>= 100 mg/dl

Tab. 5 Kritéria pro diagnózu metabolického syndromu; IDF: Mezinárodní diabetická federace, AHA: Americká kardiologická asociace, HDL-C: vysokodenzitní lipoprotein cholesterol (upraveno podle Zimmet *et al.*, 2007)

Dalším problémem neléčeného stavu IUGR / SGA dětí je zvýšené riziko snížení kostní denzity a s tím spojený výskyt osteoporózy v dospělosti (Gale *et al.*, 2001). Ukazuje se, že růstový profil během dětství je prediktorem pro množství kostní hmoty (Cooper *et al.*, 1997). Studie Cooper *et al.* (2001) poskytuje přímý důkaz, že nízká rychlost růstu (malý přírůstek výšky a hmotnosti) během dětství je rizikovým faktorem pro frakturu krčku v dospělosti.

U IUGR / SGA dětí se také objevují problémy v chování v předškolním věku (Boutwell *et al.*, 2011). Naopak studie Cornforth *et al.* (2012) zvýšené riziko problémového chování popírá a uvádí, že je srovnatelné se zdravou dětskou populací. Domnívají se, že děti jsou více ovlivněny socioekonomickým statusem a životním stylem rodiny a již méně charakteristikami týkajícími se přímo dítěte jako je porodní hmotnost nebo délka.

IUGR / SGA děti bez postnatálního catch-up mívají také opožděný psychomotorický vývoj, který je podmíněn růstovou retardací. Není odrazem sníženého intelektu, ten bývá normální, srovnatelný s vrstevníky. S nízkou tělesnou hmotností a délkou / výškou souvisí i redukce svalové hmoty. To je důvodem, proč u těchto dětí zaostává pohybová koordinace. Psychomotorické projevy sice odpovídají somatickému vývoji, ale vzhledem ke kalendářnímu věku je patrná vývojová retardace. U těchto dětí se také mohou objevit problémy ve škole. U některých je odhalen i ADHD - Attention Deficit Hyperactivity Disorder (Kolouškova, Lebl, 2004).

IUGR / SGA vzniklá následkem nikotinismu matky v období gravidity je spojena i se sníženým intelektem dítěte, což se zejména projeví po zahájení školní docházky učebními neúspěchy. Burstyn *et al.* (2012) ve své studii zjišťovali studijní nadání dětí na základní škole pomocí několika písemných testů. Rodičům byly zadány dotazníky pro získání potřebných

informací o matce a perinatálních informací o dítěti. Po analýze dotazníků a výsledků testů stanovili poměr šancí špatného výsledku testu u SGA dětí matek kuřaček na 29,4 %, to je téměř dvakrát vyšší hodnota než u zdravých jedinců matek nekuřaček. Výsledky se dají vysvětlit tím, že kouření matky během těhotenství způsobuje hypoxii a malnutrici plodu (Cnattingius, 2004), což se pak může projevit poruchami vývoje nervové soustavy.

S intrauterinní růstovou retardací ohrožující vývoj nervové soustavy souvisí i zvýšené riziko pro rozvoj autismu u SGA dětí s nízkou porodní hmotností (Gardener *et al.,* 2011). Lampi *et al.* (2012) ve své studii uvádějí, že pravděpodobnost rozvoje autismu u SGA dětí je až o 70 % vyšší než u zdravých dětí. V další studii (Moore *et al.,* 2012) měly signifikantně vyšší riziko autismu jen SGA děti narozené předčasně (< 34 týdnů).

11. Prevence

V některých případech se narození IUGR / SGA dítěte dá předejít prevencí. Nejdůležitější je snaha o vyloučení známých faktorů vyvolávajících růstovou retardaci. Díky pravidelným kontrolám u lékaře, který sleduje správný průběh vývoje plodu, je možné včas zachytit růstovou poruchu. Dále je nutná osvěta budoucích matek ohledně působení škodlivých látek a nedostatečné výživy během gravidity i v době před otěhotněním. Při velmi těžké a rychle postupující růstové retardaci vzniklé především nedostatečnou saturací plodu kyslíkem a živinami, je možné přejít ke krajnímu řešení a vyvolat předčasný porod, tedy před 37. týdnem těhotenství. To lze pouze u plodů dostatečně zralých a schopných adaptace na prostředí mimo dělohu matky, což bývá od gestačního stáří 24. týdnů (URL2). Nemalou váhu má i podpora kojení a předcházení rychlému přibývání na váze během dětství. Zapomínat by se nemělo ani na zdravý životní styl ve formě pravidelné vyvážené stravy a dostatku pohybu (Hernández, Mericq, 2011). Samozřejmá je i pravidelná kontrola dětského růstu v rámci preventivních prohlídek u pediatra. Jedině tak se dá včas stanovit diagnóza selhání růstu bez postnatálního kompenzačního urychlení. Díky tomu se s léčbou GH může začít co nejdříve a předejít tím rizikům spojených s neléčeným stavem, které mohou přetrvávat až do dospělosti.

12. Závěr

Hlavním záměrem práce bylo definovat termíny IUGR a SGA a shrnout základní poznatky o tomto onemocnění. Intrauterinní růstová retardace vzniká na podkladě mnoha různých faktorů. Jejich znalost je důležitá v rámci preventivních opatření. Skupina pacientů je z hlediska etiologie onemocnění velmi heterogenní, proto je nutné k nim přistupovat individuálně. Postnatálně již často nelze příčinu intrauterinní růstové retardace odhalit. Hlavní roli při stanovení diagnózy hraje ultrazvukové vyšetření a přesná datace stáří plodu. Objevuje se i nová metoda pro rozpoznání placentární IUGR od SGA plodů pomocí hladin PIGF v mateřském oběhu.

U 10-15 % IUGR / SGA dětí nedochází po narození ke kompenzačnímu catch-up růstu. Tyto děti jsou ohroženy celoživotním handicapem spojeným s celou řadou dalších zdravotních problémů v neléčeném stavu. Od roku 2003 se v České republice tyto děti léčí rekombinantním růstovým hormonem. V práci jsem se také zaměřila na rozdílné postupy při léčbě v Evropské unii a ve Spojených státech. Na základě publikovaných literárních údajů nelze v současné době jednoznačně určit, který z přístupů je efektivnější.

Vliv léčby růstovým hormonem na metabolismus se jeví jako bezpečný a zároveň i některé metabolické parametry zlepšuje, např. zlepšuje lipidový profil, snižuje aterogenní index, upravuje krevní tlak a zároveň nezhoršuje glukózovou toleranci.

Obecně však platí, že je nutné s léčbou začít co nejdříve, aby bylo dosaženo optimálních výsledků. Proto je důležité včasné rozpoznání růstového selhání pediatrem v rámci pravidelných preventivních prohlídek. Spolehlivou metodou je porovnání naměřených údajů (hmotnosti a výšky) s vrstevníky pomocí percentilových grafů, které jsou od roku 1995 součástí Zdravotnického průkazu dítěte a mladistvého.

13. Seznam použité literatury

ALABDULRAZZAQ F., KOREN G. (2012) Topical corticosteroid use during pregnancy. *Can Fam Physician*; 58 (6): 643-644.

ALBERTSSON-WIKLAND K., BOGUSZEWSKI M., KARLBERG J. (1998) Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*; 49 (2): 7-13.

ALI O., COHEN P. (2003) Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins in Children Small for Gestational Age: Implication for Growth Hormone Therapy. *Horm Res*; 60 (3): 115-123.

ARENDS N. J. (2003) Short SGA children; etiological aspects, metabolic consequences and effects of GH treatment. Erasmus University: Rotterdam, 90-110.

BARKER D. J., ERIKSSON J. G., FORSÉN T., OSMOND C. (2002) Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*; 31: 1235-1239.

BATTAGLIA F. C., LUBCHENCO L. O. (1967) A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*; 71: 159.

BENTON S. J., HU Y., XIE F., KUPFER K., LEE S. - W., MAGEE L. A., VON DADELSZEN P. (2012) Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol*; 206: 163.e1-163.e7.

BERNSTEIN I., GABBE S. G. (1996) Obstetrics: normal and problem pregnancies. 3. vyd., Churchill Livingstone: New York, 863-886.

BHARGAVA S. K., RAMJI S., SRIVASTAVA U., SACHDEV H. P., KAPANI V., DATTA V., SATYANARAYANA L. (1995) Growth and sexual maturation of low birth weight children: a 14 year follow up. *Indian Pediatr*; 32: 963-970.

BIANCHI D. W., CROMBLEHOMLME T. M., D'ALTON M. E. (2000) Fetology. Diagnosis and Management of the Fetal Patient. The McGraw-Hill Companies: New York, 929-936.

BIOSCA M., RODRÍGUEZ G., VENTURA P., SAMPER M. P., LABAYEN I., COLLADO M. P., VALLE S., BUENO O., SANTABÁRBARA J., MORENO L. A. (2011) Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutr Hosp*; 26 (5): 971-976.

BOGUSZEWSKI M., JANSSON C., ROSBERG S., ALBERTSSON-WIKLAND K. (1996) Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 3902-3908.

BOGUSZEWSKI M., ROSBERG S., ALBERTSSON-WIKLAND K. (1995) Spontaneous 24 hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab*; 80: 2599-2606.

BOUTWELL B. B., BEAVER K. M., GIBSON C. L., WARD J. T. (2011) Prenatal exposure to cigarette smoke and childhood externalizing behavioral problems: A propensity score matching approach. *Int J Environ Health Res*; 21: 248-259.

BREUKHOVEN P. E., KERKHOF G. F., VAN DIJK M., HOKKEN-KOELEGA A. C. S. (2011) Long-Term Impact of GH Treatment during Childhood on Body Composition and Fat Distribution in Young Adults Born SGA. *J Clin Endocrinol Metab*; 96: 3710-3716.

BURSTYN I., KUHLE S., ALLEN A. C., VEUGELERS P. (2012) The Role of Maternal Smoking in Effect of Fetal Growth Restriction on Poor Scholastic Achievement in Elementary School. *Int J Environ Res Public Health*; 9: 408-420.

CAMPBELL S., THOMS A. (1977) Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*; 84 (3): 165-174.

CHÂTELAIN P. G., NICOLINO M., CLARIS O., SALLE B., CHAUSSAIN J. (1998) Multiple hormone resistance in short children born with intrauterine growth retardation? *Horm Res*; 49: 20-22.

CHERNAUSEK S. D. (2005) Treatment of Short Children Born Small for Gestational Age: US Perspective, 2005. *Horm Res*; 64 (2): 63-66.

CLAYTON P. E., CIANFARANI S., CZERNICHOW P., JOHANNSSON G., RAPAPORT R., ROGOL A. (2007) Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*; 92 (3): 804-810.

CNATTINGIUS S. (2004) The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*; 6: S125-S140.

COOPER C., ERIKSSON J. G., FORSÉN T., OSMOND C., TUOMILEHTO J., BARKER D. J. P. (2001) Maternal Height, Childhood Growth and Risk of Hip Fracture in Later Life: A Longitudial Study. *Osteoporos Int*; 12: 623-629.

COOPER C., FALL C., EGGER P., HOBBS R., EASTELL R., BARKER D. (1997) Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis*; 56: 17-21.

CORNFORTH C. M., THOMPSON J. M. D., ROBINSON E., WALDIE K. E., PRYOR J. E., CLARK P., BECROFT D. M. O., SONUGA-BARKE E. J. S., MITCHELL E. A. (2012) Children born small for gestational age are not at special risk for preschool emotion and behaviour problems. *Early Human Development*; 88: 479-485.

CRISPI F., FIGUERAS F., CRUZ-LEMINI M., BARTRONS J., BIJNENS B., GRATACOS E. (2012) Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol*; 207: 121.e1-121.e9.

DE ZEGHER F., ALBERTSSON-WIKLAND K., WOLLMANN H. A., CHÂTELAIN P., CHAUSSAIN J. L., LOFSTROM A., JONSSON B., ROSENFELD R. G. (2000) 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*; 85: 2816-2821.

DLOUHÁ K., KUČEROVÁ I. (2009) Intrauterinní růstová retardace v klinické praxi. *Postgraduální medicína*; 11 (5): 531-538.

ERIKSSON M., TYNELIUS P., RASMUSSEN F. (2008) Association of birth-weight and infant growth with body composition at age 15 – the COMPASS study. *Paediatr Perinat Epidemiol*; 22: 379-388.

FITZHARDINGE P. M., STEVEN E. M. (1972) The small-for-date infant. I. Later growth patterns. *Pediatrics*; 49: 671-681.

FRANCOIS I., DE ZEGHER F., SPIESSENS C., D' HOOGHE T., VANDERSCHUEREN D. (1997) Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatr Res*; 42: 899-901.

FRÜHAUF P., KOTALOVÁ R., KYTNAROVÁ J., SCHNEIBERG F., ZLATOHLÁVKOVÁ B. (2004) Neprospívání kojenců a batolat. 1. vyd., 39-43.

GALE C. R., MARTYN C. N., KELLINGRAY S., EASTELL R., COOPER C. (2001) Intrauterine Programming of Adult Body Composition. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 267-272.

GARDENER H., SPIEGELMAN D., BUKA S. L. (2011) Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*; 128: 344-355.

GINSBERG-FELLNER F. (1981) Growth of adipose tissue in infants, children and adolescents: variations in growth disorders. *Int J Obes*; 5: 605-611.

GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY (2000) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 3990-3993.

HALES C. N., BARKER D. J. (1992) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*; 35: 595-601.

HERNÁNDEZ M. I., MERICQ V. (2011) Metabolic syndrome in children born small-for-gestational-age. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 55 (8): 583-589.

HOKKEN-KOEGELA A. C., DE RIDDER M. A., LEMMEN R. J., DEN HARTOG H., DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA S. M., DROP S. L. (1995) Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res*; 38: 267-271.

HOUK C. P., LEE P. A. (2012) Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *International Journal of Pediatric Endocrinology*; 2012: 11.

IBÁÑEZ L., DE ZEGHER F. (2006) Puberty after Prenatal Growth Restraint. *Horm Res*; 65 (3): 112-115.

IBÁÑEZ L., FERRER A., MARCOS M. V., HIERRO F. R., DE ZEGHER F. (2000a) Early puberty: rapid progression and reduced final height in girl with low birth weight. *Pediatrics*; 106 (5): e72.

IBÁÑEZ L., JIMÉNEZ R., DE ZEGHER F. (2006b) Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*; 117: 117-121.

IBÁÑEZ L., LOPEZ-BERMEJO A., DIAZ M., DE ZEGHER F. (2011) Catch-up growth in girl born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertil Steril*; 96: 220-223.

IBÁÑEZ L., LOPEZ-BERMEJO A., DIAZ M., MARCOS M. V., DE ZEGHER F. (2010b) Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral and hepatic adiposity. *J Pediatr*; 156: 98-102.

IBÁÑEZ L., POTAU N., ENRIQUEZ G., DE ZEGHER F. (2000b) Reduced uterine and ovarian size in adolescent girl born small for gestational age. *Pediatr Res*; 47: 575-577.

IBÁÑEZ L., POTAU N., FERRER A., RODRIQUEZ-HIERRO F., MARCOS M. V., DE ZEGHER F. (2002a) Reduced ovulation rate in adolescent girl born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 3391-3393.

IBÁÑEZ L., POTAU N., FERRER A., RODRIQUEZ-HIERRO F., MARCOS M. V., DE ZEGHER F. (2002b) Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girl born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 5702-5705.

IBÁÑEZ L., POTAU N., FRANCOIS I., DE ZEGHER F. (1998) Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 3558-3562.

IBÁÑEZ L., SEBASTIANI G., DIAZ M., GÓMEZ-ROIG M. D., LÓPEZ-BERMEJO A., DE ZEGHER F. (2010a) Low body adiposity and high leptinemia in breast-fed infants born small-for-gestational-age. *J Pediatr*; 156: 145-147.

IBÁÑEZ L., SEBASTIANI G., DIAZ M., LÓPEZ-BERMEJO A., GÓMEZ-ROIG M. D., DE ZEGHER F. (2008) Gender specifity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin and IGF-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 2774-2778.

IBÁÑEZ L., VALLS C., ONG K., DUNGER D., DE ZEGHER F. (2006a) Metformin Therapy during Puberty Delays Menarche, Prolongs Pubertal Growth, and Augments Adult Height: A Randomized Study in Low-Birth-Weight Girls with Early-Normal Onset of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 2068-2073.

KARLBERG J., ALBERTSSON-WIKLAND K. (1995) Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*; 38 (5): 733-739.

KLAMMT J., KIESS W., PFÄFFLE R. (2011) IGFR1 mutations as cause of SGA. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*; 25: 191-206.

KLAMMT J., PFÄFFLE R., WERNER H. *et al.* (2008) IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. *Trends in Endoclinology and Metabolism*; 19: 197-205.

KOLOUŠKOVÁ S., LEBL J. (2004) Dětská endokrinologie. 1. vyd., Galén: Praha, 43-57.

LAMPI K. M., LEHTONEN L., TRAN P. L., SUOMINEN A., LEHTI V., BANERJEE P. N., GISSLER M., BROWN A. S., SOURANDER A. (2012) Risk of Autism Spectrum in Low Birth Weight and Small for Gestational Age Infants. *J Pediatr*; 161: 830-836.

LAWRENCE C. *et al.* (1989). *Acta Pediatr Scand*; 350: 55-69.

LEAL A. C., MONTENEGRO L. R., SAITO R. F., RIBEIRO T. C., COUTINHO D. C., MENDONCA B. B., ARNHOLD I. J. P., JORGE A. A. L. (2012) Analysis of the insulin-like growth factor 1 receptor gene (IGF1R) in children born small for gestational age: *in vitro* characterization of novel mutation (p.Arg511Trp). *Clin Endocrinol (Oxf)*.

LEE P. A., CHERNAUSEK S. D., HOKKEN-KOELEGA A. C., CZERNICHOW P. (2003) 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*; 111 (6 Pt 1): 1253-1261.

LINN C. C., SANTOLAYA-FORGAS J. (1999) Current concepts of fetal growth restriction. Part I. Causes, classification and pathophysiology. *Obstet Gynecol*; 93: 140-146.

LISÁ L. (2007) Obezita v dětství a dospívání. 1. vyd., Galén, Karolinum: Praha, 119-122.

MCCOWAN L., HORGAN R. P. (2009) Risk factors for small for gestational age infants. *Best Practice & Research Clin Obstet and Gynaecol*; 23: 779-793.

MCINTIRE D. D., BLOOM S. L., CASEY B. M., LEVENO K. J. (1999) Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*; 340: 1234-1238.

MOORE G. S., KNEITEL A. W., WALKER C. K., GILBERT W. M., XING G. (2012) Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*; 206: 314.e1-314.e9.

MUHLHAUSLER B., SMITH S. R. (2009) Early-life origins of metabolic dysfunction: role of the adipocyte. *Am J Clin Nutr*; 87: 1587-1589.

NEUMANN C. G., STIEHM E. R., ZAHRADNICK J., NEWTON C., WEBER H., SWENDSEID M. E., CHERRY J. D., CARNEY J. M. (1998) Immune function in intrauterine growth retardation. *Nutrition Research*; 18 (2): 201-224.

OTT W. J. (1988) The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 15: 237-263.

PAGANI S., MEAZZA C., LAAREJ K., CANTONI F., BOZZOLA M. (2011) Efficacy of long-term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *J Endocrinol Invest*; 34 (5): 366-369.

PARENREN Y., MULDER P., HOUDIJK M., JANSEN M., REESER M., HOKKEN-KOELEGA A. (2003) 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*; 88: 3584-3590.

PELEG D., KENNEDY C. M., HUNTER S. K. (1998) Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management. *Am Fam Physician*; 58: 453-460.

PETERKA M. (2010) Úvod do teratologie: příčiny a mechanizmy vzniku vrozených vad. 1. vyd., Karolinum: Praha, s. 26.

SAS T., DE WAAL W., MULDER P., HOUDIJK M., JANSEN M., REESER M.. HOKKEN-KOELEGA A. C. S. (1999) 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*; 84: 3064-3070.

SOTO N., BAZAES R. A., PEÑA V., SALAZAR T., ÁVILA A., IÑIGUEZ G., ONG K. K., DUNGER D. B., MERICQ M. V. (2003) Insulin Sensitivity and Secretion Are Related to Catch-Up Growth in Small-for-Gestational-Age Infants at Age 1 Year: Results from a Prospective Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 3645-3650.

VENTURA S. J., MARTIN J. A., CURTIN S. C. *et al.* (2002) Births: Final data for 1999. *Natl Vital Stat Rep*; 49: 1-22.

VIGNEROVÁ J., BLÁHA P., RIEDLOVÁ J., KOBZOVÁ J., KREJČOVSKÝ L., BRABEC M., HRUŠKOVÁ M. (2006) 6. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001 – Česká republika. Souhrnné výsledky. PřF UK a SZÚ: Praha, 237 s.

VIRTUE S., VIDAL-PUIG A. (2008) It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*; 23 (6): e237.

VLK R., HODÍK K., CALDA P. (2007) Ultrazvuková diagnostika v těhotenství. Aprofema: Praha, 231-241.

VON BECKERATH A. - K., KOLLMANN M., ROTKY-FAST C. KARPF E., LANG U., KLARITSCH P. (2012) Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*; 208.

WERNER H., HERNANDEZ-SANCHEZ C., KARNIELI E. *et al.* (1995) The regulation of IGF-I receptor gene expression. *The International journal of Biochemistry & Cell Biology*; 172: 221-236.

ZAPLETALOVÁ J., LEBL J., ČERNÁ J., DVOŘÁKOVÁ M., JANŠTOVÁ V., KALVACHOVÁ B., KLABOCHOVÁ J., KOLOUŠKOVÁ S., LISÁ L., MAGNOROVÁ O., NEUMANN D., NOVÁKOVÁ E., NOVOTNÁ D., POMAHAČOVÁ R., PRŮHOVÁ Š., ŠKVOR J., ŠNAJDEROVÁ M., ŠUMNÍK Z. (2006) Nové indikace k léčbě růstovým hormonem u dětí v České republice. *Pediatr. prax*; 1: 38-41.

ZIMMET P., ALBERTI K. G. M. M., KAUFMAN F., TAJIMA N., SILINK M., ARSLANIAN S., WONG G., BENNETT P., SHAW J., CAPRIO S.; IDF Consensus Group (2007) The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*; 8: 299-306.

Internetové zdroje:

URL1 www.detskyrust.cz/detskyrust/content/nejcastejsi_priciny/retardace.php

URL2 www.rustovyhormon.cz/narozeni-mali-sga

URL3 www.porucharustu.cz/hodnoceni-stavu-skeletalniho-linearniho-rustu.html

URL4 www.poruchy-rustu.cz/co-je-rustovy-hormon/historie-a-soucasnost-lecby-rustovym-hormonem