
Implicancias de la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) sobre las enfermedades metabólicas

Dra Titania Pasqualini

Jefa de Sección Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo

Departamento de Pediatría.

Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen

Definición: El niño con restricción del crecimiento intrauterino / pequeño para edad gestacional (RCIU / PEG) se define como aquél que nace con un peso (PN) y/o longitud corporal (LC) igual o menor a 2 desvíos standard (DS) debajo de la media de acuerdo a la edad gestacional (≤ 2 DS). En algunas situaciones se define como aquellos que nacen con un peso menor de percentilo 10, corregido para edad gestacional. **Crecimiento postnatal:** Aunque el 87 % de los niños nacidos con RCIU / PEG recuperan su peso/estatura antes de los dos años de edad; el 13 % no desarrolla este crecimiento compensador. Algunos pueden recuperar estatura normal, pero a los 18 años alrededor del 7% queda definitivamente con una estatura por debajo de -2 DS. **Alteraciones metabólicas:** La reprogramación fetal propone que la desnutrición intrauterina materno-fetal programa la actividad metabólica y hormonal del recién nacido. Estudios epidemiológicos mostraron que el tamaño al nacer puede asociarse con rápida ganancia de peso, mayor masa grasa con distribución visceral y obesidad a largo plazo. La conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta podría ser una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina. Se ha detectado tempranamente una resistencia a la insulina, preferentemente en aquellos que recuperaron muy rápidamente el peso o lo excedieron. El RCIU se ha asociado a mayor riesgo de síndrome metabólico con mayor tendencia a diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cerebro vasculares. Existe también **reprogramación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y gonadal** con aparición de pubarca precoz, hiperandrogenismo ovárico (PCO). Se observa además de rápido progreso de la pubertad

y menarca temprana, hipersecreción de FSH y ovarios pequeños. En los varones existe mayor tendencia a hipospadias, criptorquidismo, hipersecreción de FSH en la prepubertad, testículos chicos y subfertilidad. Existe cierta evidencia para sugerir que algunas consecuencias metabólicas del RCIU pueden ser mitigadas asegurando un buen crecimiento compensador y evitando una excesiva ganancia de peso.

Abstract

Definition: The term small for gestational age (SGA) has been used to describe a neonate whose weight and / or crown-heel length at birth is 2 SD below the mean for the infant's gestational age. Some publications define SGA as a birth weight or length below the 10th percentile for gestational age. **Postnatal growth:** Although the vast majority of SGA children show catch-up growth by 2 years of age, 13% do not and most of these children continue to experience poor growth throughout childhood. **Metabolic alterations:** Fetal reprogramming proposes that maternal-fetal undernutrition programs metabolic and hormonal activity of the new born. It is a theory that highlights the role of the fetal environment in the etiology of disease in adult life. Epidemiologic studies showed that low birth weight is associated with rapid catch-up growth, more abdominal adiposity and obesity in adulthood. One of the potential mechanisms suggested stated that undernutrition during critical periods of fetal development could program permanent lower insulin sensitivity. Early insulin resistance has been described in SGA who achieved rapid catch-up growth. Being born SGA

carries an increased risk of type II diabetes, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease including coronary heart disease and stroke. In addition, **developmental sequelae affecting the GH-IGF axis and adrenal and gonadal function** are seen and so premature adrenarche, hyperandrogenism and polycystic ovarian syndrome are frequent, particularly in individuals with abnormal weight gain in infancy and childhood. The rise in FSH levels is greater during infancy in both boys and girls and when studied in young adulthood, females also had FSH hypersecretion and evidence of reduced growth of the uterus and ovaries as assessed by ultrasound examination with reduced ovulation rate. In boys reduced testicular volume, decreased serum inhibin B and testosterone concentrations and increased LH and FSH values were described. Low birth weight is a common risk factor for abnormal spermatogenesis, testicular cancer, hypospadias and cryptorchidism. There is evidence to suggest that some of the metabolic consequences of intrauterine growth retardation can be mitigated by ensuring early appropriate catch-up growth, while avoiding excessive weight gain.

Introducción

El crecimiento fetal está básicamente determinado por dos factores: la función placentaria y la duración del embarazo. Por otro lado, en analogía con la vida postnatal, el crecimiento intrauterino está determinado por la interacción de factores exógenos (nutricionales, tóxicos, infecciosos) y factores endógenos (genéticos).

La etiología más frecuente de la restricción de crecimiento intrauterino puede depender de:

- Nutrición materna
- Tamaño y función placentaria
- Edad materna y número de embarazos previos (edad materna <16 años y el primer hijo suelen tener peso de nacimiento menor)
- Tóxicos (tabaco), drogas, infecciones
- Anormalidades genéticas (el peso de nacimiento (PN) se asocia al PN materno, mutaciones en el gen de IGF-I ó en el gen del receptor de IGF-I, en el gen del receptor de insulina (19p13.2) que causa Leprechaunismo) o cromosómicas (síndrome de Down, síndrome de Turner)
- Idiopático

Definición

La Organización mundial de la salud ha definido bajo PN a aquel peso menor de 2500 gr¹. Pero esta es una clasificación para comparación internacional de salud neonatal y pública, que incluye infantes prematu-

ros, que siendo pequeños, tienen peso y longitud adecuados a edad gestacional. El niño con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se define como aquél que nace con un PN y/o longitud corporal (LC) igual o menor a 2 desvíos standard (DS) debajo de la media de acuerdo a la edad gestacional (≤ 2 DS). En algunas situaciones se define como aquellos que nacen con un peso menor de percentilo 10, corregido para edad gestacional²⁻⁵. Algunos autores diferencian RCIU del pequeño para edad gestacional. Debido a la dificultad para conocer el patrón de crecimiento prenatal la diferenciación no siempre es posible, y en esta revisión serán descriptos como RCIU.

El RCIU puede tener consecuencias inmediatas en el periodo perinatal (hipoxia, hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia). Puede asociarse a malformaciones congénitas. Por otro lado puede tener consecuencias tardías. Puede ser simétrico, donde la afectación ocurre en el primer trimestre, o asimétrico, es decir, que la circunferencia cefálica y LC no se afectan y donde, en general, el daño es en el último trimestre.

Existe falta de datos en la incidencia de RCIU en muchos países porque la LC y la edad gestacional no están asentadas en los registros nacionales, pero se estima que 2.3-10% de todos los niños nacen RCIU, aunque esta cifra puede subestimar la realidad⁶. En contraste, la incidencia de déficit de hormona de crecimiento (HC) es 1/3500⁷, de acondroplasia, la más frecuente displasia ósea, 1/10000-1/25000⁸. Por lo tanto, la incidencia de niños con RCIU, 10-15% de los cuales no hacen el crecimiento compensador, es muy elevada.

En la tabla 1 se observa la prevalencia de bajo PN definido como No de nacidos vivos con PN < 2500 gr. en algunos países.

Tabla 1. Prevalencia de bajo peso al nacer definido como No de nacidos vivos con PN < 2500 gr. en algunos países. (Datos obtenidos de la Organización Panamericana de la Salud, Unidad de Análisis de Salud y Estadísticas. Iniciativa Regional de Datos Básicos en Salud; Sistema de Información Técnica en Salud. Washington DC, 2007).

Argentina 2005	7.3 %
Brasil 2004	8.2%
Uruguay 2006	8.6%
Chile 2005	5.5%
Canadá 2004	5.9 %
Estados Unidos 2004	8.1% (5-6% caucásicos; 10-12.5% afro americanos)

HORMONAS DE CRECIMIENTO (HC) Y ETAPA

INTRAUTERINA

HC e IGF-I en la madre:

- ◆ Durante el embarazo la HC placentaria progresivamente reemplaza a la HC de origen hipofisario. La HC placentaria:
 - Difiere en 13 de los 191 aminoácidos
 - Es segregada en forma continua con una vida media de 15min
 - Se relaciona con los niveles de IGF-I materna
 - Se relaciona con la insulinoresistencia del final del embarazo
 - No es detectable en el compartimiento fetal
 - Se relaciona con el desarrollo placentario, actuando en forma auto y parácrina
 - No se relaciona con HC fetal sino con el aporte de sustrato al feto
 - Aumenta desde la semana 5 a 37 (22 ng/ml)
 - Se relaciona con el PN entre la semana 24.5-37.5⁹.
- ◆ IGF-I materna:
 - Aumenta hasta la semana 37
 - Se relaciona con el transporte de sustrato al feto, en especial aminoácidos
 - Se relaciona con el peso placentario⁹.

Crecimiento fetal: HC, IGF-I, IGF-II, IGFBPs

El crecimiento fetal esta regulado por¹⁰:

- ◆ IGF-I e IGF-II que tienen actividad mitogénica, induciendo crecimiento y proliferación celular y, además, regulan transporte placentario de glucosa y aminoácidos. IGF-II madura resulta del procesamiento postranslacional del péptido biológicamente inactivo pro-IGF-II por la pro proteína convertasa 4 presente en la placenta. La actividad de esta enzima se halla disminuida en niños nacidos con RCIU. La expresión de IGF-I e IGF-II está presente en todos los tejidos fetales desde la preimplantación hasta los estadios finales de maduración antes del nacimiento. IGF-II es el factor de crecimiento principal durante el crecimiento embrionario, mientras que IGF-I lo es en la etapa final de la gestación. IGF-I esta disminuida in útero y al nacer en el RCIU. La restricción de nutrientes disminuye los niveles séricos de IGF-I e IGF-II. IGF-I esta regulado positivamente por la insulina. Estudios en ratones transgénicos y en el ser humano han permitido conocer el rol de IGFs en el crecimiento fetal. En la Tabla 2 se observa el efecto sobre el PN en distintas mutaciones en el ratón y en el ser humano. Las mutaciones en IGF-I o en su receptor no afectan el peso placentario, mientras que las mutaciones en IGF-II llevan a restricción placentaria con disminución del aporte de nutrientes de la madre al feto.
- ◆ La disrupción del gen del receptor de IGF-II, causa sobre expresión de IGF-II y macrosomía fetal.
- ◆ Imprinting. Es una modificación epigenética que inactiva un alelo de un gen de una manera dependiente del origen parental, funcionando como haploide. Se produce por metilación de citosina de un alelo específico en áreas de ADN ricas en dinucleótidos CpG. Es tejido específico, dependiente de especie y regulado durante el desarrollo. Los genes con posibilidad de imprinting constituyen el 0.5% del genoma, y tienen un gran efecto en el desarrollo fetoplacentario temprano. La importancia del imprinting genético para el crecimiento fetal se ilustra por las disomías uniparentales en el ratón y en el ser humano. El crecimiento parece estar promovido por las disomías paternas e inhibido por las disomías maternas. Por ejemplo, en el ratón se expresa solo el gen IGF-II de origen paterno y el gen del receptor de IGF-II solo de origen materno. El gen del receptor de IGF-II regula la degradación extracelular de IGF-II y, por lo tanto, depleciona los niveles circulantes de este factor de crecimiento¹⁰. Ejemplos de Imprinting se observan en la Tabla 3.
- ◆ IGF-binding proteins (IGFBPs) se hallan presente en el suero y tejidos fetales. IGFBP1 es la más importante in útero. Los niños con RCIU la tienen elevada e IGFBP1 se correlaciona negativamente con el PN¹⁰. La elevación de IGFBP1 disminuye la disponibilidad de IGF-I para crecer
 - Sobre expresión de IGFBP1 en ratones transgénicos produce disminución transitoria de peso en la mitad de la gestación
 - IGFBP1 es el más importante regulador de la acción de IGF-I durante el embarazo
 - Sus formas fosforiladas se unen a IGF-I con 6 veces mayor afinidad que las formas no fosforiladas, y la afinidad es mayor que para el receptor de IGF-I
 - La desfosforilación de IGFBP1 sería una forma de aumentar la bioactividad de IGF-I. Las formas no fosforiladas tienen la misma afinidad que el receptor de IGF-I y aumentan en el feto y en la circulación materna¹⁰.
- ◆ HC fetal se segrega en forma pulsátil bajo control hipotalámico, comienza en la semana 10, llega a 150 ng/ml en la semana 20, desarrollándose el feedback negativo de IGF-I tardíamente, lo que origina su descenso a 20 ng/ml al nacer. Tiene acción lipolítica y antagoniza el efecto de insulina durante la vida fetal. No interviene en el crecimiento fetal. De hecho, el niño con déficit de HC presenta al nacer un peso de -0.8 a -1.7 DS.
- ◆ Sin embargo, defectos en el receptor o defectos postreceptor de hormona de crecimiento inducen RCIU.

El defecto en el receptor de HC: 5p13-12 que se hereda en forma AR ó AD (dominancia negativa) presenta:

- HC normal ó alta.
- IGF-I baja.
- Falta de respuesta al tratamiento con HC²⁰ ó el defecto postreceptor de HC, STAT 5 también induce RCIU²¹.

La tecnología de reproducción asistida puede predisponer a desórdenes de imprinting como el síndrome de Beckwith-Wiedemann¹⁸. Además, los fetos concebidos de ésta manera tienen mayor predisposición al RCIU¹⁹.

Eje HC/IGF-I en el RN

Al nacer el niño con RCIU tiene insulina, IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 bajas que se correlacionan con el PN^{22,23}. Por otro lado, la HC se halla más elevada que en los niños que nacen con peso adecuado, sugiriendo que el niño con RCIU presenta cierta insensibilidad a la HC²⁴. La IGFBP1 también se halla elevada. A los 3

días aumentan HC e IGF-I. Aumenta además el NPY por hipoleptinemia del RN, lo que conlleva a disminución de sensación de saciedad. Se ha descrito también un pico de leptina más temprano. Algunos sugieren que el RN con disminución de insulina e IGF-I durante la vida fetal, desarrolla insulino-resistencia para defenderse de la hipoglucemia cuando es expuesto a más altas concentraciones de estas hormonas durante el crecimiento compensador. La normalización del eje HC/IGF-I ocurre tempranamente, y la mayoría de los niños tienen respuesta normal de HC a estímulos y niveles normales de IGF-I e IGFBP3.

Reprogramación

Un concepto importante a tener en cuenta es que el desarrollo fetal puede modificarse por el proceso de plasticidad, adaptando el desarrollo postnatal a las condiciones de la vida intrauterina. Ha sido hipotetizado que sujetos expuestos a un medio ambiente adverso en períodos críticos de la vida - la etapa intrauterina o la perinatal temprana- desarrollan respuestas compensatorias para sobrevivir, que se hacen permanentes, ejerciendo un efecto de reprogramación^{25,26}.

Tabla 2. Rol de IGF-I e IGF-II en el crecimiento fetal

Especie afectada	Ausencia ó mutación	PN (% del normal)	
Ratón	de un alelo de IGF-II a partir de quimeras de origen materno	100%	el alelo materno de IGF-II es silenciado por imprinting ¹⁰
Ratón	de un alelo de IGF-II a partir de quimeras de origen paterno	60%	^{10,11}
Ratón	de un alelo de IGF-I	80%	^{10,11}
Ratón	de los 2 alelos para IGF-I	<60%	no vive, distrofia muscular ^{10,11}
Hombre	1) Delección homocigota de exón 4 y 5 del gen IGF-I : 12q22-24.1 ¹² 2) Sustitución homocigota G_A en posición 274 de nucleótido, cambiando valina por metionina en posición 44 de la proteína madura de IGF-I ¹³ 3) Transversión homocigota T_A en la región 3' del exón 6 del gen de IGF-I ¹⁴	PN: 1.4 kg y baja talla postnatal	Retardo mental y sordera sensorineural
Ratón	receptor de IGF-I	45%	Muerte por pobre desarrollo muscular y falla respiratoria ¹¹
Hombre	mutación del gen del receptor de IGF1: 15q25-26 ^{15,16}	PN: 2 kg y baja talla postnatal	Microcefalia y retardo mental

Tabla 3. Ejemplos de imprinting.

Síndrome	Clínica	Gen afectado	Expresión mayor del gen
Beckwith-Wiedemann	Sobrecrecimiento y tendencia a cáncer	11p15	Paterno ¹⁷
Silver-Russell	RCIU, talla baja, cara triangular, asimetría corporal	7 11p15	Materno ¹⁷

A continuación describiremos las alteraciones por reprogramación halladas en los siguientes ejes:

- 1) Eje HC/IGF-I/IGFBP
- 2) Resistencia a insulina
- 3) Adrenarca, pubertad, gónadas, genitales.

1) EJE HC/IGF-I/IGFBP POST NATAL

Crecimiento en el primer año de vida. Depende de insulina e IGF-I, las cuales guardan estrecha correlación. La insulina induce mayor número de receptores de HC y así aumenta IGF-I. Por lo tanto, el crecimiento depende del aporte de sustrato y de la secreción de insulina.

Durante la niñez el crecimiento depende de IGF-I regulada por la HC, aunque el eje HC/IGF-I permanece parcialmente relacionado con la nutrición e insulina.

Aunque el 87% de los niños con RCIU recuperan su peso y/o estatura antes de los 2 años de edad, 10-15% no presentan crecimiento compensador en esta etapa, llegando a constituir 1/3 de los niños que son bajos durante la niñez²⁷. Por otro lado, la pubertad es temprana y rápida, y el empuje puberal es menor²⁸. Al final del crecimiento 7.9% presentan talla adulta baja, equivalente a la talla de la época prepuberal, < 0.7-0.9 SDS con respecto a la talla parental (7.5 cm en varones y 9.6 cm en mujeres). Entre un 20 y un 25% de las personas adultas con talla menor a -2SDS nacieron con RCIU / PEG²⁹. Existe un riesgo 5 a 7 veces mayor de baja talla en la adultez en los que nacieron con RCIU comparado con aquellos que nacieron con peso adecuado para edad gestacional²⁹. Por otro lado, en los niños nacidos pretérmino (<32s), la prevalencia de baja talla a los 5 años de edad es comparable a la hallada en los niños con RCIU³⁰.

Eje HC/IGF-I. Los mecanismos fisiopatológicos por lo cual estos niños permanecen bajos no se conocen con exactitud. Aunque en varios pacientes la concentración sérica basal y/o respuesta de HC a estímulos es baja^{31,32}, no se ha hallado una relación entre los niveles de HC y la respuesta al tratamiento con HC³³. Durante la niñez las concentraciones séricas de IGF-1, si bien dentro de rangos normales, se hallan debajo del percentilo 50 en el 80% de los casos³⁴. Queda por aclarar la influencia del estado nutricional sobre este último parámetro bioquímico. Por otra parte, el hallazgo de concentraciones normales de HC asociado con niveles bajos de IGF-I sugiere cierto grado de resistencia a la acción de HC. Bajos niveles de IGF-I en adultos se han asociado a aumento de riesgo de enfermedad cardíaca isquémica³⁵, y en los adultos nacidos con RCIU los niveles de IGF-I se hallan más bajos que en los nacidos con peso adecuado³⁶. Esto sugiere que puede existir relación entre

esta alteración prolongada del metabolismo de IGF-I del RCIU y su predisposición a enfermedad cardiovascular y alteraciones metabólicas en la adultez.

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

En la Unión Europea y en Estados Unidos el tratamiento con HC está aprobado para su uso en niños con RCIU. Estudios aleatorios, con casos controles han demostrado que el tratamiento con HC aumenta la velocidad de crecimiento^{33,37,38}, e induce un aumento variable pero significativo de talla adulta^{39,40}. La ganancia estimada de talla final es de 1.8-2.1 SDS, 12-14 cm en niños y 11-13 cm en niñas. El tratamiento logra una talla adulta dentro del rango normal en 85% y dentro del rango genético en 98% de los pacientes. El objetivo del tratamiento es lograr el crecimiento compensador en la niñez temprana, mantenerlo y alcanzar una talla adulta normal. El beneficio del tratamiento es mayor entre los niños más jóvenes y más bajos al inicio del tratamiento, observándose mayor ganancia de talla si el mismo comienza más de 2 años antes del inicio puberal⁴¹.

Indicaciones actuales de tratamiento con hormona de crecimiento.

En Europa el tratamiento con HC de pacientes nacidos con RCIU es una indicación reconocida desde el año 1995 en Francia y desde el 2003 en la Comunidad Europea^{42,43}. Los criterios para iniciar el tratamiento con HC son:

- Peso/longitud corporal al nacer < -2 SDS
- Talla actual < -2.5 SDS
- Talla actual ≤ -1.5 SDS de la talla medioparental
- Edad > 3-4 años
- Velocidad de crecimiento ≤ percentilo 50

En Estados Unidos también el tratamiento con HC de pacientes nacidos con RCIU es una indicación reconocida desde el año 2001⁴⁴. Los criterios para iniciar el tratamiento con HC son:

- Peso/longitud corporal al nacer < -2 SDS
- Talla actual < -2.0 SDS
- Edad > 2-3 años.

Las causas de RCIU y del escaso crecimiento compensador deben estar definidas y, en lo posible, tratadas.

Deben ser evaluadas, previo a la iniciación del tratamiento, el índice de masa corporal, las proporciones corporales, la edad ósea, la tensión arterial y las

concentraciones séricas de IGF1 e IGFBP3⁴², insulina, glucosa y lípidos en ayuno. El tratamiento debe ser indicado por un endocrinólogo pediatra. Las dosis habitualmente utilizadas son mayores que las recomendadas en niños deficientes de HC y la modalidad sugerida es el tratamiento continuo^{42,43}.

Durante el tratamiento deben controlarse la respuesta del crecimiento, la tensión arterial, los niveles de IGF-1, insulina y glucemia en ayunas. Si bien este monitoreo debe efectuarse en todos los casos, es especialmente recomendado cuando existe historia familiar de diabetes, obesidad familiar o propia y durante la pubertad.

En nuestro país todo paciente que solicite la financiación del tratamiento con HC deberá cumplir las siguientes normas confeccionadas por La Comisión Asesora para el Tratamiento con Hormona de Crecimiento, Dirección Nacional de Emergencias Sociales, Ministerio de Salud y Acción Social:

- Edad Cronológica > 5 años
- Estatura < -2,5 DS de la media de referencia nacional
- Velocidad de crecimiento < a la del percentilo 50 referidas en el standard británico
- EO ≤ 11 años en las niñas y menor o ≤ 12 años en los varones
- La ingesta calórica del niño, debe estar garantizada dentro de las posibilidades razonables
- Dosis financiada: 0,33 mg /kg (1.0 UI) de peso corporal del paciente por semana.

Nosotros tuvimos oportunidad de poder evaluar la respuesta a HC luego de ≥ 1 año de tratamiento en 8 niños con RCIU. Los criterios de inclusión fueron 1) peso de nacimiento y/o longitud corporal al nacer ≤ percentilo 10 para edad gestacional; 2) talla al inicio del tratamiento < -2 DS; 3) edad entre 3 y 11 años al inicio

del estudio. El tratamiento con HC comenzó a una edad media de 5.8 (DS 2.8) años, con una dosis de 0.3 (0.06) mg/kg/semana. Al año de tratamiento, el score Z de talla aumentó de -2.9 (0.7) a -2.3 (0.7) DS, logrando un incremento de de talla de 0.59 DS (test de t apareado, p=0.0002) y la velocidad de crecimiento aumentó de 6 (1.42) a 8.5 (2.5) cm/año. A los 2 años, (n=4), el score Z de talla y la velocidad de crecimiento fueron -2.23, (0.9) DS y 6.6 (1.2) cm /año, respectivamente (Figura 1 y 2). Pudimos demostrar que el tratamiento con HC resulta efectivo para aumentar el DS de talla en niños con RCIU⁴⁵.

2) RESISTENCIA A INSULINA.

Ha sido hipotetizado que sujetos expuestos a un medio ambiente adverso en períodos críticos de la vida - la etapa intrauterina o la perinatal temprana- desarrollan respuestas compensatorias para sobrevivir, que se hacen permanentes ejerciendo un efecto de reprogramación^{25,26}. El RCIU se ha asociado al desarrollo del síndrome metabólico con mayor tendencia a obesidad, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardiaca isquémica y accidentes cerebro vasculares.

La reprogramación fetal propone que la desnutrición intrauterina materno-fetal programa la actividad metabólica y hormonal del recién nacido. Estudios epidemiológicos mostraron que el tamaño al nacer puede asociarse con rápida ganancia de peso, mayor masa grasa con distribución visceral y obesidad a largo plazo. La conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta, podría ser una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina^{46,47}. Se ha detectado tempranamente una resistencia a la insulina, preferentemente en aquellos que recuperaron muy rápidamente el peso o lo excedieron⁴⁶⁻⁵¹. La mayor frecuencia de obesidad e insulinoresistencia

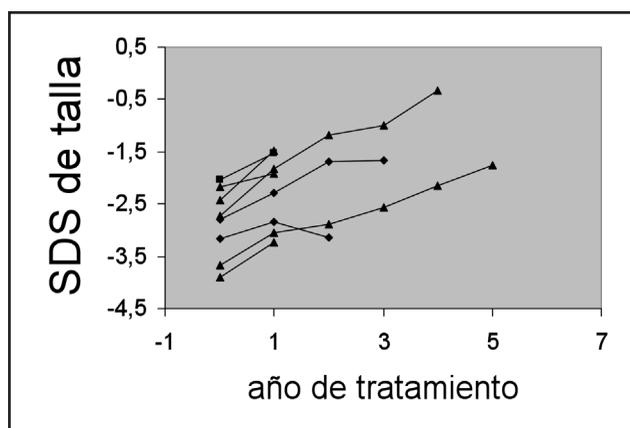


Figura 1. Incremento de SDS de talla bajo tratamiento con HC

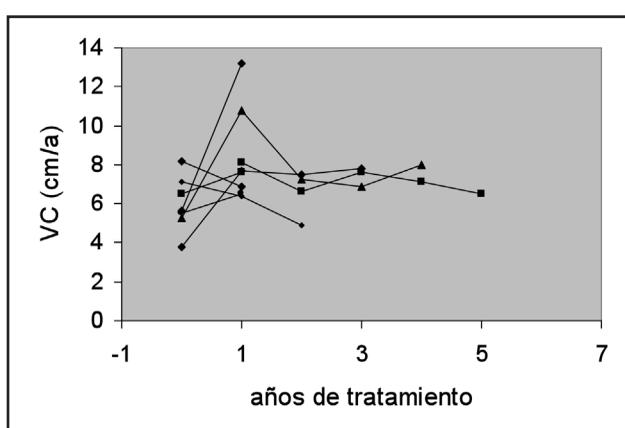


Figura 2. Velocidad de crecimiento bajo tratamiento con HC

se asoció además a altos niveles de leptina, colesterol y a hipertensión dos décadas más tarde. Si el aumento rápido de peso durante la infancia se relaciona con el desarrollo de enfermedades en la adultez, los médicos se ven enfrentados con la teoría de que un bebe gordo es un bebe sano. Esto también lleva a cuestionar el uso de fórmulas enriquecidas y defender cada vez con más ahínco la alimentación a pecho.

Resistencia a insulina y tratamiento con HC

La resistencia a insulina aumenta con el tratamiento con HC y, aparentemente, no es dosis dependiente³³. Sin embargo, todos los estudios han reportado prueba de tolerancia a la glucosa normal, con relativa resistencia a la insulina durante el tratamiento con HC^{52,53}. Existen estudios postratamiento que muestran cambios menores, variables y no concluyentes, y que muestran que la sensibilidad a la insulina se normaliza al interrumpir el tratamiento⁵²⁻⁵⁴. La buena tolerancia y falta de efectos colaterales durante y después del tratamiento con HC parecen estar asegurados, aunque se necesitan mayores estudios con cuidadoso monitoreo⁵⁴. Por otro lado, a corto plazo la HC induce mecanismos compensatorios como: con el aumento de apetito, disminuyen los niveles de leptina⁵⁵; además aumenta la masa magra⁵⁶ y los niveles de IGF-I que pueden potencialmente aumentar la masa de células beta contrarrestando cualquier cambio en la sensibilidad a la insulina^{55,56}.

Los factores que deben tenerse en cuenta son los niveles de insulina/HC/IGF-I pretratamiento, pues la respuesta al tratamiento es peor en el grupo con altos niveles, que indicarían mayor resistencia al eje HC/IGF-I⁵³. Los niveles de glucemia, lípidos, la TA deben ser vigilados. La frecuencia e intensidad del monitoreo dependerá de los factores de riesgo como la historia familiar, la presencia de obesidad ó el comienzo de la pubertad.

3) ADRENARCA, PUBERTAD, GÓNADAS Y GENITALES.

Normalmente entre los 6-8 años de edad se produce la adrenarca con:

- Aumento de tamaño de la zona reticular adrenal
- Aumento de actividad 17 hidroxilasa, 17,20 liasa y disminución de 3βol dehidrogenasa
- Aumento de sulfato de dehidrepiandrosterona (SDHEA) y androstenediona, que se convierten a testosterona.

Durante el crecimiento y desarrollo normal la adrenarca, que produce el aumento prepuberal de andrógenos adrenales, lleva a la aparición de la pubarca. La pubarca aparece normalmente después de los

8 años. La gonadarca, que es la respuesta del ovario a las gonadotropinas segregadas por estímulo de su factor liberador, también ocurre, conduciendo a una normal capacidad reproductiva con la aparición de ciclos normales ovulatorios. Se podría postular un rol evolutivo a la adrenarca y así, en poblaciones sometidas a desnutrición, la adrenarca sería una ventaja y, al estar amplificada, promovería la pubertad temprana y aseguraría la continuidad de la especie⁵⁷. De hecho, la menarca antes de los 12 años es 3 veces más frecuente en las niñas con RCIU y pubarca precoz⁵⁷.

La asociación entre RCIU y aumento de los andrógenos adrenales antes de la pubertad, fue también descrita en un estudio realizado en 770 niños de 8 años, en los que se observó que SDHEA y androstenediona se correlacionaron inversamente con el PN y LC al nacer, y positivamente con el peso al momento del estudio. Los niños que realizaron crecimiento compensador entre 0-3 años (aumentaron más de 0.67 DS de peso) presentaron valores más elevados de SDHEA. Se postuló que IGF-I/insulina inducen probablemente la adrenarca, y que la secreción aumentada de andrógenos adrenales podría relacionarse con el crecimiento temprano y el riesgo de enfermedades metabólicas en la adultez, posiblemente por colaborar con el desarrollo de insulino-resistencia y acumulación central de grasa⁵⁸.

Eje hipotálamo-hpófiso-gonadal en mujeres con RCIU. Se halló:

- Hipersecreción de FSH en niñas (y niños) a los 4 meses de edad. No se conoce si esto puede tener relación con menor fertilidad futura, pero podría postularse una alteración a nivel de las células de la granulosa (y de Sértoli)⁵⁹.
- Hipersecreción de FSH en la adolescencia. Se estudiaron 48 niñas, 33 nacidas con peso adecuado a edad gestacional y 15 con RCIU, a una edad de 13.6 años, postmenárquicas, observándose niveles aumentados de FSH al compararse con niñas nacidas con peso adecuado. El aumento de FSH se asoció a niveles más bajos de estradiol⁶⁰.
- Progresión rápida de la pubertad y menarca temprana^{61, 62}. Según algunos estudios, existe cada vez más evidencia de la relación entre RCIU y pubertad temprana, habiéndose postulado que esto tiene relación con la aparición de adrenarca amplificada^{61, 62} y pubarca temprana⁶², y que la etiología podría estar ligada a la resistencia a la insulina⁶².
- Ovarios y útero pequeños en la adolescencia⁶³. En 36 niñas postmenárquicas de 14 años de

edad se pudo determinar por ecografía que aquellas nacidas con RCIU presentaban tamaño ovárico y uterino menores que las nacidas con peso adecuado; los hallazgos fueron independientes del tamaño corporal. Se ha asociado al RCIU con un número reducido de folículos primordiales, hiperandrogenismo ovárico y anovulación en la adolescencia tardía⁶³.

- Poliquistosis ovárica. Se ha postulado que el RCIU con crecimiento compensador e insulinoresistencia, muchas veces con obesidad, presenta adrenarca temprana, hiperandrogenemia ovárica con exceso de LH y PCO^{57, 64}. Algunos postulan que la PCO es un estadio de transición, en donde no se puede evolucionar desde la pubertad temprana con predominio androgénico hacia la pubertad avanzada con predominio estrogénico. Por lo tanto, es un estadio persistente similar a la adrenarca con exceso de andrógenos adrenales, ó un estadio persistente de hiperandrogenemia ovárica con estímulo excesivo de LH y estímulo trófico por insulina, ó una combinación de los dos⁵⁷. La PCO podría ser una mala adaptación del proceso que lleva hacia una vida reproductiva plena⁵⁷.

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en varones con RCIU. Se halló:

Diferenciación sexual

- Aumento de frecuencia en la criptorquidia⁶⁵. Existe evidencia de la existencia cada vez más frecuente de anormalidades genitales (hipospadias y criptorquidia), cáncer testicular, pobre calidad del semen e infertilidad que se relacionan con el PN. Estos parámetros constituyen el síndrome de disgenesia testicular. En este sentido, estudios epidemiológicos y experimentales parecen avalar que el síndrome de disgenesia testicular puede ser secundario a disrupción de la programación embriológica y del desarrollo gonadal durante la vida fetal⁶⁵.
- Hipospadias idiopático⁶⁶. La hipospadias es una de las malformaciones congénitas más frecuente y puede ser parte del síndrome de disgenesia testicular. Existe asociación entre el menor PN, hipospadias y niveles más altos de FSH al tercer mes de edad⁶⁶.

Función de células de Sertoli y espermatogénesis

- Hipersecreción de FSH en la infancia⁵⁹.
- Gonadotrofinas altas y testículos pequeños⁶⁷. En un estudio de 25 adolescentes nacidos con RCIU y 24 nacidos con peso adecuado, estu-

diados a los 17.5 años se halló volumen testicular mas pequeño, LH más alta y testosterona más baja en los niños nacidos con RCIU; 14/25 RCIU tuvieron un volumen testicular <2 DS con respecto a la media (<16ml), inhibina B más baja y FSH más elevada que sugieren alteración de la función de las células de Sertoli y espermatogénesis afectada. La talla final fue más baja que su talla genética, solo en este grupo de 14 varones⁶⁷.

- Subfertilidad en varones adultos⁶⁸. En un estudio de parejas que consultaron por infertilidad, se halló mayor frecuencia de subfertilidad de causa desconocida en varones adultos nacidos con RCIU⁶⁸. Por otro lado se halló eje hipotálamo-hipófiso gonadal normal en 52 adolescentes divididos en dos grupos, uno con peso adecuado para edad gestacional y otro con RCIU. Todos presentaron testosterona, inhibina B, ecografía testicular, secreción de LH y FSH nocturna normales⁶⁹.

En resumen el RCIU puede presentar:

- Talla baja
- Rápida ganancia de peso que induce
 - Mayor riesgo de obesidad
 - Insulinoresistencia
 - ❖ Riesgo cardiovascular
 - ❖ Diabetes tipo II
 - ❖ Pubarca y pubertad temprana
 - ❖ PCO
- Ovarios y útero pequeños
- Hipersecreción de FSH
- Menor número de folículos ováricos
- Hipospadias
- Criptorquidia
- Testículos pequeños
- Subfertilidad.

Existe cierta evidencia para sugerir que algunas consecuencias metabólicas del RCIU pueden ser mitigadas asegurando un buen crecimiento compensador y evitando una excesiva ganancia de peso.

Bibliografía

1. World Health Organization 1992 International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization
2. Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lebouc JY, Lecornu M, Leheup B, Limal JM, Raux MC, Toublanc JE, Rappaport R. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1998;87:511-7
3. Czernichow P. Treatment with growth hormone in short children born with intrauterine growth retardation. *Endocrine* 2001;15:39-42
4. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125-31
5. de Zegher F, Hokken Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005;115:458-62
6. Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small - an adaptive perspective. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):5-14
7. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125:29-35
8. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989;35:88-92
9. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarth J, Andersson AM, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:384-91
10. Allan GJ, Flint DJ, Patel K. Insulin-like growth factor axis during embryonic development. *Reproduction* 2001;122:31-9
11. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulinlike growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82
12. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996;335:1363-7
13. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2855-64
14. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet* 2003;40:913-7
15. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausk SD; Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22
16. Jain S, Golde DW, Bailey R, Geffner ME. Insulin-like growth factor-I resistance. *Endocr Rev* 1998;19:625-46
17. Wrzeska M, Rejduch B. Genomic imprinting in mammals. *J Appl Genet* 2004;45(4):427-33
18. Huntriss J, Picton HM. Epigenetic consequences of assisted reproduction and infertility on the human preimplantation embryo. *Hum Fertil (Camb)* 2008;11(2):85-94
19. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346:731-7
20. Amselem S, Duquesnoy P, Attree O, Novelli G, Bousnina S, Postel-Vinay MC, Goossens M. Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1989;321(15):989-95
21. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, Pratt KL, Bezrodnik L, Jasper H, Tepper A, Heinrich JJ, Rosenfeld RG. Growth Hormone Insensitivity Associated with a STAT5b Mutation. *N Engl J Med* 2003;349:1139-47
22. Gluckman PD. Clinical review 68: The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1047-50
23. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Van den Berghe G. Clinical review 89: Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2021-6
24. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age.

Study Group of IUGR. *Pediatr Res* 1996;40:101-7

25. 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(1):62-7

26. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(4):853-63

27. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-71

28. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr* 1994;399 (Suppl I):64-71

29. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9

30. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 2006;117:e793-5

31. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2599-606

32. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:621-30

33. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70

34. Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. 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* 1996;81:3902-8

35. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease:

a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-44

36. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5672-6

37. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, Westphal O, Lipsanen-Nyman M, Sipila I, Gellert P, Muller J, Madssen B. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998;87:257-63

38. Butenandt O, Lang G. Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:275-82

39. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:18-26

40. Van Pareden Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90

41. Dahlgren J, Wikland KA. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;57:216-22

42. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89:740-4

43. Czernichow P. Growth hormone treatment strategy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62 Suppl 3:137-40

44. Chernauskas SD. Treatment of short children born small for gestational age: US perspective. *Horm Res* 2005;64 Suppl 2:63-6

45. Pasqualini T, Alonso G. Incremento de talla en niños con restricción de crecimiento intrauterino tratados con hormona de crecimiento. Presentado en XX Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), Perú 11-14 de octubre del 2008

46. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-6

47. Chiarelli F, di Ricco L, Mohn A, De Martino M, Verrotti A. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:62-5
48. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-61
49. Iniguez G, Mericq V. Longitudinal Changes in Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin Sensitivity, and Secretion from Birth to Age Three Years in Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4645-9
50. Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;4(1):3-14
51. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:131-6
52. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:153-9
53. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pre-treatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):148-51
54. van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1234-9
55. Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3512-6
56. Boonstra VH, Arends NJ, Stijnen T, Blum WF, Akkerman O, Hokken-Koelega AC. Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial. *Horm Res* 2006;65:23-30
57. Nader S. Adrenarche and polycystic ovary syndrome: a tale of two hypotheses. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20(6):353-60
58. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, de Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2647-51
59. Ibáñez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, De Zegher F. Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1986-8
60. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2624-6
61. Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, de Delemarre-van Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(11):1497-505
62. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:112-5
63. Ibáñez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000;47(5):575-5
64. Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, Necozone S, Barbonetti A, Colangeli MS, Francavilla S, Francavilla F. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008;57(7):999-1004
65. Boisen KA, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Are male reproductive disorders a common entity? The testicular dysgenesis syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2001;948:90-9
66. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, Kai CM, Damgaard IN, Suomi AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Main KM. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4041-6
67. Cicognani A, Alessandrini R, Pasini A, Pirazzoli P, Cassio A, Barbieri E, Cacciari E. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *J Pediatr* 2002;141:376-9
68. Francois I, de Zegher F, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren D. Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatr Res* 1997;42(6):899-901
69. Jensen RB, Vielwerth S, Larsen T, Greisen G, Veldhuis J, Juul A. Pituitary-gonadal function in adolescent males born appropriate or small for gestational age with or without intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1353-7