

## REVISIÓN

# Historia natural del pequeño para la edad gestacional

J.A. Bermúdez de la Vega<sup>1</sup>, L. Vela Jiménez<sup>2</sup>, M. Jiménez Tejada<sup>1</sup>, M. Granero Asencio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición Pediátrica. Servicios de Pediatría.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

<sup>2</sup>Facultad de Comunicación. Universidad Hispalense. Sevilla

## RESUMEN

El término *pequeño para la edad gestacional* (PEG) define a recién nacidos que se hallan, en longitud y/o peso, por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) de la media para edad gestacional y género. Probablemente, durante periodos críticos del desarrollo fetal, condiciones ambientales desfavorables producen un estado de desnutrición. Una consecuencia de esta desnutrición fetal es una programación adaptativa, que genera un fenotipo "ahorrador" (*thrifty phenotype*), caracterizado por un estado de resistencia hormonal múltiple. Este fenotipo adaptativo, de supervivencia, se asocia a insulinoresistencia, que genera un mayor riesgo de consecuencias adversas a largo plazo.

El diagnóstico de recién nacidos PEG es importante, porque presentan un mayor riesgo de morbilidad perinatal. Además, el hipocrecimiento de origen prenatal se asocia a potenciales repercusiones y secuelas en etapas posteriores de la vida. Éstas incluyen: talla baja adulta relacionada con posibles desventajas psicosociales, alteración de la función gonadal y suprarrenal, síndrome metabólico (síndrome X), dificultades en el desarrollo cognitivo o menor ganancia de masa ósea.

**Palabras clave:** Pequeño para la edad gestacional. Historia natural.

## SUMMARY

### Natural history of small for gestational age children

*Small for gestational age* (SGA) is used to describe a newborn that have a birth length and/or birth weight below -2 deviation standar scores according reference data for gestational age and gender.

Probably, at critical times during fetal development, adverse environments lead fetal undernutrition. A consequence of undernutrition is an adaptative programming that generate a thrifty phenotype, which it characterizes for multiple hormonal resistance. This adaptative phenotype, beneficial to survival, associated to insulin resistance, generates increased risk for long-term adverse consequences.

Diagnosis of SGA newborns is important because they are at increased risk for perinatal morbidity and mortality. But also because these infants are at increased risk for potential long-term sequelae. These include adult short stature and the psychosocial disadvantages associated with this situation, alteration of gonadal and adrenal function, metabolic syndrome (syndrome X), neurodevelopmental problems or lower bone mass gain.

**Key words:** Small for gestational age. Natural history.

El término *pequeño para la edad gestacional* (PEG) define a recién nacidos que se hallan, en longitud y/o peso, por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) de la media para edad gestacional y género. Es decir, algo menos del 3% (2,3%) de los recién nacidos vivos cumple esta definición. Por tanto, constituye una situación frecuente.

El concepto de PEG no siempre es sinónimo de retraso de crecimiento intrauterino. Este último implica el reconocimiento de una patología que inhiba el crecimiento prenatal. Es más, algunos nacidos PEG pueden no ser retrasos de crecimiento intrauterino, mientras que algunos recién nacidos con tamaño adecuado para su edad gestacional sí lo son.

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) presentan un mayor riesgo de morbilidad perinatal. Además, el hipocrecimiento de origen prenatal se asocia a repercusiones y secuelas en etapas posteriores de la vida, que pueden, incluso, disminuir las expectativas de vida<sup>(1)</sup>. Éstas incluyen dificultades en el desarrollo cognitivo, talla baja adulta relacionada con posibles desventajas psicosociales, síndrome metabólico, alteración de la función gonadal y suprarrenal y menor ganancia de masa ósea.

Barker *et al.* propusieron el concepto de *programming* para expresar que condiciones ambientales desfavorables, durante periodos críticos de la vida fetal,

pueden alterar, de forma temporal o permanente, el desarrollo programado de sistemas fisiológicos reguladores del control endocrino-metabólico o cardiovascular<sup>(2)</sup>.

De esta forma, se produce un proceso de programación adaptativa, ante condiciones desfavorables, que genera un fenotipo “ahorrador” (*thrifty phenotype*), de supervivencia, caracterizado por un estado de resistencia hormonal múltiple. En él destaca la insulinoresistencia. El organismo trata de preservar el desarrollo cerebral, a expensas de cambios estructurales y funcionales en otros órganos y tejidos, entre los que sobresalen el hígado, el músculo o el tejido adiposo, principales reguladores del metabolismo hidrogenado.

## CRECIMIENTO

La adaptación fetal, ante circunstancias adversas, se asocia, como se ha expuesto, a alteración en la sensibilidad de sistemas endocrinos. Destaca la resistencia en los ejes somatotropos, insulina/IGF-I en la etapa prenatal y GH/IGF-I en la vida postnatal.

La regulación del crecimiento, durante el periodo fetal, es principalmente autocrina y paracrina. La secreción de insulina es uno de los factores clave. Está modulada, a su vez, por la transferencia de nutrientes a través de la placenta. La acción conjunta de nutrientes e insulina estimula y modula la síntesis de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), regula el equilibrio entre sus proteínas transportadoras (IGFBP) y el número y la afinidad de los receptores<sup>(3)</sup>. De esta forma, el eje somatotropo fetal principal es glucosa/insulina/IGF-I.

La talla baja persistente, en nacidos PEG, puede ser una manifestación de la resistencia en el eje GH/IGF-I, asociada a una regulación alterada de IGFBP en la vida postnatal.

La resistencia al IGF-I y a la insulina se relaciona por la homología entre el receptor de insulina y el receptor tipo 1 para IGF y por la similitud en la transducción de señales por ambos. De esta forma, se favorece el hipocrecimiento y la insulinoresistencia postnatales.

El 85-90% de niños nacidos PEG experimentan un crecimiento recuperador (*catch-up*)<sup>(4-6)</sup>. Este crecimiento recuperador sucede, fundamentalmente, durante los primeros 6 meses de la vida postnatal, y es improbable que se produzca después de los 2 años de edad.

No obstante, en un estudio de población sueca<sup>(4,5)</sup>, también se objetivó cierto crecimiento recuperador durante la niñez y adolescencia. A los 2 años de edad, permanecía por debajo de  $-2$  DE de longitud el 13,4% de la población. A los 8 años, persistía con talla baja el 10,2%; y a los 18 años de edad, el 7,9%. En este trabajo, el riesgo relativo de talla baja adulta de los nacidos PEG, a término, sanos y de gestaciones únicas, aumentó siete veces frente a los nacidos con un tamaño adecuado para la edad gestacional; y se incrementó cinco veces cuando la definición de PEG se estableció en función del peso (peso al nacimiento  $< -2$  SDS)<sup>(7)</sup>.

De esta forma, un porcentaje importante de personas con talla baja adulta nacieron PEG. Se estima que, de la población adulta de talla baja, el 22% tiene el antecedente de PEG en función de la longitud y el 14% en función del peso<sup>(6)</sup>.

Por tanto, el crecimiento recuperador postnatal precoz es fundamental para alcanzar una talla adulta dentro de la normalidad. El concepto de *catch-up* de crecimiento hace referencia a una velocidad de crecimiento mayor de lo normal (por encima de los límites estadísticos de normalidad para género, edad y/o maduración) durante un periodo definido de tiempo, después de una etapa de inhibición del crecimiento. El efecto de este crecimiento recuperador favorece que el niño alcance su canal de crecimiento, genéticamente determinado.

Se considera que se ha producido el periodo de *catch-up* en un niño nacido PEG, en función de una longitud menor de  $-2$  DE de la media poblacional, cuando la talla que alcanza es igual o mayor a  $-2$  DE. No obstante, esta definición no contempla que el niño alcance su potencial genético de crecimiento, que podría ser considerablemente superior.

Los mecanismos por los que sucede (o que controlan) este crecimiento recuperador postnatal permanecen poco claros. Entre los factores que favorecen la recuperación postnatal del crecimiento, destaca la condición de ser PEG del tipo asimétrico o desproporcionado, por restricción del desarrollo al final de la gestación, con mayor afectación del peso que de la longitud, y con un perímetro craneal prácticamente preservado. En aquellos PEG en los que la inhibición del crecimiento se produce desde el principio de la gestación, tipo simétrico, la recuperación de talla resulta infrecuente y las secuelas neurológicas aumentan<sup>(8)</sup>.

La longitud al nacimiento se considera el principal predictor del *catch-up* postnatal<sup>(6,9)</sup>. De hecho, la diferencia de 9-10 cm de longitud entre recién nacidos se mantiene de forma significativa a los 18 años<sup>(4)</sup>. No obstante, el peso al nacer podría ser un predictor superior de *catch-up* postnatal en los nacidos a término PEG<sup>(10)</sup>. La optimización del peso, en los pretérminos nacidos PEG, tiene también gran influencia en el *catch-up*<sup>(4)</sup>.

La talla final se relaciona con la talla diana o genética, pero la influencia de la talla materna ha resultado superior<sup>(6)</sup>. De hecho, los recién nacidos PEG de madres de talla baja pueden presentar un riesgo 5,4 veces mayor de talla baja adulta que aquellos de madres de talla normal<sup>(6)</sup>. Este aspecto resulta de particular interés, en países no desarrollados, en los cuales es mayor el número de nacimientos de PEG.

En caso de que no se produzca el crecimiento recuperador en los primeros 18-24 meses (que tiende a que el niño alcance su canal de crecimiento, genéticamente determinado), el carril de crecimiento del niño transcurre paralelo y por debajo del P3, alcanzando una talla adulta alrededor de  $-2$  SD, en ambos sexos<sup>(10)</sup> y claramente inferior a su talla diana.

El Estudio Colaborativo Español para el estudio del PEG<sup>(11)</sup> mostró este patrón de crecimiento, con tallas finales próximas a  $-2$  SD, en ambos sexos ( $160,8 \pm 2,5$  cm en hombres y  $146,6 \pm 2,8$  cm en mujeres) y menores que la talla genética ( $166,2$  y  $153,5$  cm).

Existe controversia acerca del crecimiento durante la pubertad, en niños nacidos PEG sin recuperación postnatal. Sobre todo, acerca de si el brote puberal puede empeorar la talla final de estos niños.

La pubertad, en un sentido amplio, puede definirse como un proceso de maduración del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, que comienza durante la vida fetal, en la que alcanza plena actividad, y finaliza con un estado de maduración completa en la adolescencia. La actividad del eje queda suprimida durante la infancia y se reactiva con el comienzo de la pubertad.

En el siglo XX se ha producido, en Occidente, una aceleración secular del crecimiento (en ambos sexos) y de la edad de inicio de la maduración sexual (en el sexo femenino)<sup>(12,13)</sup>. Se asume, como causa más importante de estos hechos, la mejora del nivel socioeconómico. Pero, además de las influencias ambientales, hay una evidencia creciente de que el creci-

miento intrauterino y el postnatal, sobre todo el bajo peso al nacimiento y la rápida ganancia de peso durante la niñez, también ejercen influencia sobre el control central del desarrollo puberal<sup>(13,14)</sup>.

Diferentes estudios concluyen que el brote puberal de crecimiento no empeora la talla final<sup>(11,15)</sup>. El Estudio Colaborativo Español<sup>(11)</sup> mostró que el brote puberal de crecimiento resultó de menor intensidad ( $25,3$  cm en niños y  $19,6$  cm en niñas; cifras de referencia:  $27,6$  y  $30,9$  cm en niños,  $25,3$  y  $25,7$  cm en niñas) porque se inició más tarde (aunque el pico máximo de velocidad de crecimiento fue normal en cronología e intensidad). No obstante, no empeoró la talla final, ya que durante el tiempo previo al despegue, más prolongado, se mantuvo una velocidad de crecimiento a ritmo prepuberal. La talla final, en ambos sexos, fue claramente baja ( $161,9$  y  $147,0$ , respectivamente).

En sentido diferente, existen estudios que sugieren un inicio más temprano de la pubertad en niñas nacidas PEG, en función de la edad de la menarquía o de la edad cronológica corregida para la edad puberal<sup>(14,16)</sup>. Por último, recientes publicaciones muestran una rápida progresión de la pubertad en niñas nacidas PEG, que podría reducir su talla final<sup>(17,18)</sup>.

De esta forma, se concluye, de nuevo, que el crecimiento recuperador postnatal precoz es fundamental para alcanzar una talla adulta dentro de la normalidad en niños nacidos PEG. Si a los 2 o 3 años de edad no se ha experimentado el crecimiento recuperador, está indicado el tratamiento con hormona de crecimiento, para lograr una talla final normal.

## FUNCIONES ADRENAL Y GONADAL

La malnutrición intrauterina en personas nacidas PEG también puede ejercer efectos a largo plazo sobre las funciones adrenal y gonadal.

La pubarquia prematura en las niñas, generalmente secundaria a una adrenarquia prematura (activación aislada y precoz de la síntesis androgénica suprarrenal), se ha asociado con bajo peso al nacer. En adolescentes, con antecedentes de PEG y pubarquia prematura, se ha comprobado mayor frecuencia de hiperandrogenismo ovárico funcional (oligoamenorrea, hirsutismo y exagerada respuesta a los agonistas de la GnRH), dislipemia e hiperinsulinemia. Estos datos sugieren que esta asociación podría tener un origen prenatal<sup>(19,20)</sup>.

En el hombre, el antecedente de PEG puede afectar, también, la función gonadal. En este sentido, se asocia a una disminución del tamaño testicular y un aumento de niveles de gonadotropinas. Asimismo, en la edad adulta se constata una menor capacidad fértil<sup>(21)</sup>.

La adrenaquia exagerada (niveles más elevados de DHEAS), que se comprueba en niños prepúberes y tiene tendencia a persistir durante la pubertad, posee una relevancia clínica incierta. Se puede plantear que desempeñe algún papel en la inexplicada menor fertilidad de los hombres nacidos PEG<sup>(18)</sup>. En este sentido, la presencia de restos adrenales en los testes de varones adultos, con hiperplasia suprarrenal congénita clásica, se ha asociado con mayor riesgo de infertilidad<sup>(22)</sup>. Por último, el bajo peso al nacimiento se asocia con mayor frecuencia a hipospadias.

En relación con la posible resistencia hormonal múltiple de los nacidos PEG, se constatan niveles plasmáticos más elevados de FSH en lactantes de ambos géneros nacidos PEG. Este hecho podría relacionar el hipoprecimiento fetal y la fertilidad en la vida adulta<sup>(23)</sup>. Los niveles plasmáticos de FSH, en mujeres adolescentes nacidas PEG y con ciclos menstruales regulares, se han encontrado elevados, indicando la posible repercusión del hipoprecimiento prenatal sobre los genitales internos y la celularidad ovárica<sup>(24)</sup>.

### SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico se define como la asociación de factores de riesgo cardiovascular, precursores de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y de diabetes mellitus tipo 2, en el adulto. Incluye, en relación al metabolismo hidrocarbonado, al menos una de las siguientes alteraciones: resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2; más, al menos, dos de estos factores: hipertensión, obesidad y dislipemia<sup>(25)</sup>. Los componentes del síndrome X (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad y dislipemia) se conocen como *cuarteto de la muerte*, por ser la principal causa de muerte en Occidente.

La resistencia insulínica puede constituir el nexo fisiopatológico fundamental entre bajo peso al nacimiento y aumento de mortalidad en la vida adulta por síndrome metabólico. El origen puede hallarse en la "lipotoxicidad" de la grasa visceral, que termina condicionando resistencia insulínica. La grasa perivisce-

ral intraabdominal es la grasa más activa metabólicamente, y experimenta lipólisis con rapidez.

Los adipocitos distendidos periviscerales liberan al sistema venoso portal productos metabólicos, como ácidos grasos libres (AGL) y citoquinas (por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa -TNF $\alpha$ -). Éstos, a nivel hepático, estimulan la neoglucogénesis, a la vez que disminuyen el aclaramiento de insulina y aumentan la síntesis de triglicéridos y LDL-colesterol. A nivel muscular, los AGL y las citoquinas favorecen la disminución de la captación de glucosa (la célula muscular prefiere AGL como sustrato energético) y el aumento de la síntesis de triglicéridos. A nivel pancreático, producen la alteración funcional de la célula beta, mediada, también, por la hiperglucemia generada a nivel muscular y hepático<sup>(26)</sup>.

Como consecuencia de todo ello, se potencia la hiperinsulinemia, disminuye el efecto de la insulina y aumenta la resistencia a la insulina (descenso del número de receptores de insulina y defectos específicos postreceptor).

Es posible que la resistencia a la GH, que puede asociarse al hipoprecimiento prenatal, sea una causa desencadenante del síndrome X. En adultos, la deficiencia de GH se asocia a alteraciones endocrino-metabólicas similares a las descritas en el síndrome X<sup>(27)</sup>.

En una serie de trabajos de investigación, publicados entre 1989 y 1993, Barker *et al.*<sup>(2,28,29)</sup> mostraron la asociación entre bajo peso al nacimiento y durante el primer año de la vida, con aumento de la tensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, alteración de la coagulación y mortalidad aumentada por enfermedad cardiovascular, en la vida adulta, en ambos géneros. El riesgo relativo de desarrollar síndrome X se incrementaba de 1 a 18 cuando el peso al nacer era inferior a 2,4 kg.

Estudios epidemiológicos, en numerosos países y poblaciones de diferentes etnias<sup>(30,31)</sup>, han encontrado hallazgos epidemiológicos concordantes con los del grupo de Barker *et al.*, independientemente, también, del sexo y la condición socioeconómica y de si se produjo o no crecimiento recuperador.

Otro aspecto de interés es que la desnutrición fetal, especialmente durante el primer semestre de gestación, puede contribuir a la aparición de obesidad en etapas posteriores de la vida, como mostró la hambruna que se produjo en Holanda durante el invierno de 1944-45<sup>(32)</sup>.

Ahora bien, llegados a este punto, conviene plantearse si resulta tan importante la asociación entre nacer PEG y la aparición de factores de riesgo cardiovascular. Un metaanálisis reciente acerca de estudios publicados sobre la asociación inversa entre peso al nacimiento y tensión arterial futura sugiere una reducción esperada en la presión arterial sistólica de 0,5 mm Hg por cada kg de peso al nacimiento. El impacto sobre la tensión arterial sistólica de la modificación de otros posibles factores de riesgo asociados, como reducción de peso, modificaciones dietéticas o disminución de la ingesta de sal, es muy superior<sup>(33)</sup>.

En el mismo sentido, la asociación inversa entre peso al nacimiento y cifras de colesterol total futuras sugiere una reducción esperada en el colesterol total de 0,05 mmol/l por cada kg de peso al nacimiento. Igualmente, el impacto sobre las cifras de colesterol total de la modificación de otros posibles factores de riesgo asociados, como modificaciones dietéticas o reducción de peso, es muy superior<sup>(34)</sup>.

Por último, la fuerza de la asociación nacer PEG y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 requiere aún el metaanálisis de estudios con un tamaño muestral suficiente y un diseño adecuado.

Por todo, la adopción de estilos de vida saludables constituye el aspecto más importante para disminuir de forma significativa factores de riesgo cardiovascular.

### DEFICIENCIAS COGNITIVAS

El antecedente de hipocrecimiento prenatal tiene poco impacto sobre la inteligencia o el desarrollo motor, excepto cuando se asocia a una disminución significativa del perímetro craneal ( $\leq 31$  cm), en los PEG armónicos, como se citó<sup>(35)</sup>.

Los niños nacidos PEG muestran deficientes resultados académicos a los 5, 10 y 16 años, en comparación con los nacidos con tamaño adecuado para la edad gestacional. A la edad de 26 años, se constatan menores logros académicos y cualificación profesional. No obstante, a cualquier edad, el desarrollo social y emocional resulta similar a los nacidos con tamaño normal para la edad gestacional<sup>(36)</sup>.

En definitiva, identificar y tratar durante el periodo neonatal, infancia, adolescencia y edad adulta a las personas que nacieron PEG resulta importante.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Gluckman PD, Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997; 48 (supl. 1): 11-6.
2. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-41.
3. Hernández M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, et al. (eds.). Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 2002; p. 244-74.
4. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LCK, Yeung CY. Born small for gestacional age: consequences of growth. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 417: 8-13.
5. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Kwuan E, Lam B, Low LCK. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestacional age. *Horm Res* 1997; 48 (supl. 1): 17-24.
6. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in determination of final height in subjects born small for gestacional age. *Pediatr Res* 1998; 34: 808-12.
7. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestacional age. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 193-5.
8. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long term effects on growth. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 340-7.
9. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestacional age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 399: 64-7.
10. Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Munck Keizer-Schrama SMPF, Drpo SLS. Children born small for gestacional age: do they catch-up? *Pediatr Res* 1995; 39: 267-71.
11. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A, Spanish SGA Collaborative Group. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestacional age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 381-8.
12. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-12.
13. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001; 107: 59-66.

14. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 814-7.
15. Chaussain JL, Colle M, Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 399: 72-3.
16. Delemarre-Van de Waal HA, Van Coeverden SCCM, Engelbreght MJT. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res* 2002; 57: 15-8.
17. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez F, De Zegher F. Early puberty: rapid progresión and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106: e72.
18. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Roord JJ, Delemarre-Van de Waal HA. Pubertal development in children born small for gestacional age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1497-505.
19. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 523-7.
20. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of low-birthweight effect. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 667-72.
21. Francois I, De Zegher F, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren D. Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatr Res* 1997; 42: 899-901.
22. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adults males with classic congenital hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070-8.
23. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, De Zegher F. Hipersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestacional age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1986-8.
24. Ibáñez L, Potau N, De Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestacional age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2624-7.
25. Zimmet P, Alberti K. Global and societal implication of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
26. Freemark M. Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3-13.
27. Johansson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 41-6.
28. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BJM* 1993; 306: 472-6.
29. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentration in adult life. *BMJ* 1993; 307: 1524-7.
30. Keith MG, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (supl.): 1344-52.
31. Léger J, Lévy-Marchal C, Bloch M, Czernichow P. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year old born small for gestacional age: regional cohort study. *BMJ* 1997; 315: 341-7.
32. Ravelli ACJ, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349-53.
33. Huxley R, Neil A, Collins R. Unraveling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birth weight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; 360: 659-65.
34. Owen CG, Whincup PH, Odoki K. Birthweight and blood cholesterol level; a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 2003; 111: 1081-9.
35. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998; 133: 67-72.
36. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestacional age: twenty-six year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA* 2000; 283: 625-32.