

만삭 부당경량아로 출생한 저신장증 환자에서의 성장호르몬 치료 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

서 주 희 · 김 덕 희

The effect of growth hormone treatment in short children born small for their gestational ages

Joo Hee Seo, M.D. and Duk Hee Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : Growth hormone(GH) has been recognized as an effective treatment for short children born small for their gestational ages(SGA), and nowadays it has been widely used for the treatment of short children born SGA. The aim of this study is to assess the efficacy of GH treatment for the children born SGA.

Methods : The study population was made of 40 short children born SGA with GH-treated(n=26) and untreated control group(n=14). In order to evaluate the effect of GH treatment, the changes in standard deviation scores(SDS) of the GH-treated group were compared to the changes in SDS before and after treatment from the control group in the same period.

Results : There were no differences between the GH-treated group and the control group in gestational age, birth weight, chronological age, target height and the period of follow-up observation; however, the GH-treated group had lower height SDS(-3.3 ± 0.9) than the control group(-2.4 ± 0.4) before treatment($P < 0.05$). The GH-treated group had gained 1.2 ± 1.0 height SDS during GH treatment while the control group had gained 0.5 ± 0.6 height SDS. In the GH treatment group, HDL-cholesterol increased from 48.5 ± 9.9 mg/dL to 56.1 ± 8.7 mg/dL($P < 0.05$) and LDL-cholesterol decreased from 88.1 ± 23.3 mg/dL to 76.4 ± 19.4 mg/dL($P < 0.05$) after treatment. There were no changes in total cholesterol, triglyceride, free fatty acid and fasting blood sugar. IGF-I increased from 224.9 ± 191.3 μ g/L to 443.2 ± 152.5 μ g/L($P < 0.05$) and IGFBP-3 also increased from 3.7 ± 1.3 mg/L to 5.6 ± 1.2 mg/L($P < 0.05$).

Conclusion : We conclude that growth hormone treatment is effective in the treatment of short children born SGA. (Korean J Pediatr 2006;49:312-316)

Key Words : Infant, Small for gestational age, Growth hormone, Short stature

서 론

만삭 부당경량아란 출생시 체중이 평균보다 2 표준편차 이하로 작은 신생아로 정의되며, 이러한 아이들은 성인에 이르렀을 때의 최종 신장이 평균보다 작을 위험이 높다고 알려져 있다¹⁻³⁾. 대부분의 부당경량아들은 생후 2년 이내에 성장의 따라잡기가 이루어지지만, 10-15%는 2세까지 따라잡기가 되지 않으며 이

경우에는 성인에 이르렀을 때 저신장으로 남게 될 가능성이 높으나 그 원인에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없다. 일부 연구에서는 growth hormone(GH)/insulin-like growth factor-I(IGF-I) axis의 이상을 원인으로 보고하고 있으며^{4,5)}, 이들 연구에 따르면 부당 경량아 중 성장의 따라잡기가 이루어지지 않는 저신장증 환자의 60%에서 성장호르몬의 분비 또는 혈청 IGF-I의 감소가 관찰된다고 보고하고 있다.

만삭 부당경량아로 출생하였으며, 2세까지 성장 따라잡기가 이루어지지 않은 저신장 환자의 치료로써 성장호르몬의 역할은 1960년대 초반부터 논의 되어왔다. 특히 유럽의 연구 기관에서는 지난 10년간의 성장호르몬 치료 결과로써 첫째 신장의 정상화, 둘째 예측치 신장에 대한 최종 신장의 증가, 셋째 예측치 신

접수 : 2005년 9월 15일, 승인 : 2005년 10월 25일
책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Duk Hee Kim, M.D.
Tel : 02)2228-2054 Fax : 02)393-9118
E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

장까지의 도달을 보고하였으며, 미국에서는 성장호르몬 치료의 안정성과 효과가 입증되어 2001년부터 부당경량의 과거력이 있는 저신장 환아에서 성장호르몬의 치료가 인정되고 있다⁶⁾.

이처럼 국외에서는 현재까지 성장호르몬의 효과와 안정성 및 용량 의존 효과에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있으나, 국내에서는 부당경량의 저신장 환아의 치료로써 성장호르몬의 투여가 적극적으로 시행된 것은 최근이며, 성장호르몬의 효과에 대한 연구가 보고된 바가 적어, 저자들은 본원에서 치료받은 만삭 부당경량의 저신장증 환아들에서 성장호르몬 치료 성적을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년부터 2004년까지 저신장을 주소로 세브란스병원 소아과에 내원하여 성장호르몬 치료를 받고 있는 환아 중 ① 출생력상 재태 주령 37주 이상의 만삭아, 재태 기간에 대한 출생 체중이 평균의 -2 표준편차 이하, ② 내원시 신장이 성별, 연령별 평균의 -2 표준편차 이하, ③ 성장 호르몬 치료 시작시 사춘기 전 단계(사춘기의 시작은 여아는 유방 발달 2단계, 남아는 고환의 용적이 4 mL 이상일 경우) 이전 단계를 치료 환자군으로 하였다. 염색체 이상, 골병변, 성장 지연을 초래하는 만성 질환, 스테로이드 또는 성호르몬 복용의 기왕력이 있는 환아는 대상군에서 제외하였다. 대조군은 만삭 부당경량아로 출생하였으며, 저신장(-2 표준편차 이하)이나 성장호르몬 치료를 받지 않은 환아들을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 대상군의 임상적 특징

환자군은 모두 성장호르몬(EutropinTM, LG 화학) 용량 0.1 IU/kg/day(0.033 mg/kg/day)를 피하주사 하였으며, 치료기간은 최단 9개월부터 최장 6년까지였고, 추적 관찰 기간은 10개월부터 9년까지였다. 대조군과 비교하여 같은 기간동안 치료 환자군의 성장을 평가하기 위해 대상군의 재태 주령, 생물학적 나이와 성별에 따른 신장과 출생체중의 표준편차값과 부모의 신장으로 계산한 중간 부모 신장을 구하였다. 표준편차값은 "(계측된 신장-나이와 성별에 따른 평균 신장)/나이와 성별에서의 표준편차"로 계산하였으며, 평균과 표준편차는 대한소아과학회에서 1999년 보고한 1998년 한국 소아 및 청소년 신체 발육 표준치를 사용하였다⁷⁾. 중간 부모 신장은 남아일 경우, 부모 신장의 평균치에 6.5 cm을 더하고, 여아인 경우 6.5 cm을 빼서 구하였다. 최종 예측 신장의 범위는 이 값을 기준으로 ± 10 cm이다.

2) 치료 효과의 평가

성장호르몬 치료 전후의 신장 표준편차값 변화와 같은 기간동안 대조군의 표준편차값 변화를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이가 있는가를 평가하였다. 치료 시작과 치료 후 공복시

혈당, 지질 검사, 혈액 검사, IGF-I 및 IGFBP-3 농도 측정을 시행하였다.

3) 통계 분석

자료는 평균에 대한 표준편차로 표시하였고 치료 환자군과 대조군의 차이를 비교하기 위하여 SPSS version 11.5 프로그램에서 Mann-Whitney U-test를 이용하였다. 환자군에서 치료 전후의 생화학 검사와 성장호르몬 유리인자 및 결합단백질 농도의 변화를 비교하기 위해 paired t-test를 이용하였으며, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특징

환자군과 대조군의 임상적인 특징을 비교하였을 때, 치료 시작 전의 신장 표준편차 값은 환자군 -3.3 ± 0.9 , 대조군 -2.4 ± 0.5 으로 환자군이 의미 있게 작았다($P < 0.05$). 그러나 재태 주령, 출생체중, 생물학적 나이, 최종 예측신장 및 추적 관찰 기간은 환자군과 대조군간에 차이가 없었다(Table 1).

환자군 26명 중 출생력상 자궁내 발육지연은 2명, 쌍생아는 2명이었으며, 대조군 14명 중 자궁내 발육지연은 2명, 쌍생아는 3명이었다. 환자군 중에는 치료 기간 중 성장호르몬 치료의 부작용으로 치료를 중단한 환자는 없었다.

2. 환자군과 대조군의 신장 표준편차값 비교

환자군의 성장호르몬 치료 후 신장 표준편차값은 -1.6 ± 1.4 이였으며, 대조군의 추적관찰 신장 표준편차값은 -1.9 ± 0.7 으로 환자군이 더 높게 나타났으나, 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 치료 전후 신장 표준편차의 변화 값은 환자군이 1.2 ± 1.0 , 대조군이 0.5 ± 0.6 으로 환자군의 변화가 대조군에 비해 크게 나타났다(Table 2).

또한 성장호르몬 치료를 받은 환자군 26명 중 17명(65.4%)은 성장속도가 증가되어 -2 표준편차 이상으로 성장하였음을 관찰

Table 1. Baseline Characteristics of Growth Hormone-treated Group and Controls in the Small for Gestational Age Infants

	GH-treated group (n=26)	Controls (n=14)	P-value*
Sex ratio(M:F)	12:14(0.9:1)	8:6(1.3:1)	ns
Gestational age(week)	39.4 \pm 1.0	39.2 \pm 1.1	ns
Birth weight SDS	-2.1 \pm 0.7	-2.3 \pm 0.4	ns
Chronologic age(year)	8.0 \pm 3.1	11.3 \pm 6.1	ns
Height SDS	-3.3 \pm 0.9	-2.4 \pm 0.5	<0.05
Target height SDS	-0.9 \pm 0.7	-0.5 \pm 0.7	ns
Follow up duration(year)	3.5 \pm 2.1	2.6 \pm 1.4	ns

Abbreviations: GH, growth hormone; SDS, standard deviation score; ns, not significant
*Mann-Whitney U test
The data are presented as mean \pm SD

Table 2. Changes in the Height of Growth Hormone-treated Group and Controls in the Small for Gestational Age Infants

	GH-treated group (n=26)	Controls (n=14)	P-value*
Initial height SDS	-3.3±0.9	-2.4±0.5	<0.05
Total height gain(ΔSDS)	1.2±1.0	0.5±0.6	<0.05
Final height SDS	-1.6±1.4	-1.9±0.7	ns

Abbreviations : GH, growth hormone; SDS, standard deviation score; ns, not significant
*Mann-Whitney U test
The data are presented as mean±SD

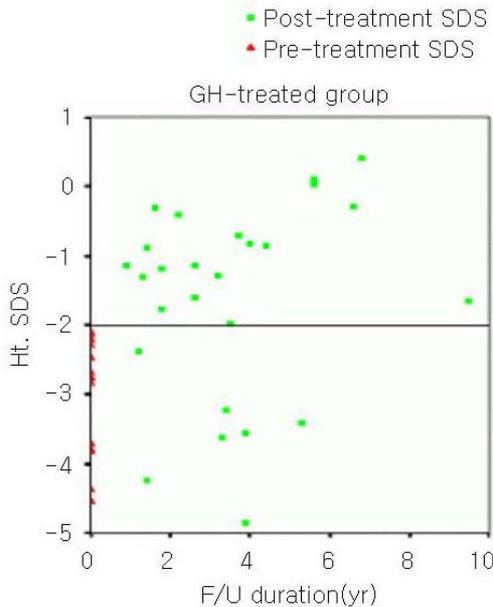


Fig. 1. Height standard deviation score(SDS) before and during growth hormone treatment in the small for gestational age infants.

할 수 있었다(Fig. 1).

3. 성장호르몬 치료 환자군에서의 생화학 검사의 변화

성장호르몬 치료를 받은 환자군에서 치료 시작 전과 치료 후의 생화학 검사를 비교하였을 때 총 콜레스테롤, 중성지방, 유리 지방산, 공복 시 혈당에는 변화가 없었으나, HDL-콜레스테롤은 48.5±9.9 mg/dL에서 56.1±8.7 mg/dL로 증가하였으며, LDL-콜레스테롤은 88.1±23.3 mg/dL에서 76.4±19.4 mg/dL로 감소하였다(Table 3).

4. 성장호르몬 치료 환자군에서 인슐린양 성장인자-I 및 인슐린양 성장인자 결합 단백질-3 농도의 변화

성장호르몬 치료를 받은 환자군에서 치료 전후의 IGF-I 농도는 224.9±191.3 µg/L에서 443.2±152.5 µg/L로 증가하였으며, IGFBP-3 농도는 3.7±1.3 mg/L에서 5.6±1.2 mg/L으로 의미

Table 3. Changes in Lipid Profiles during Growth Hormone Treatment Period in the Small for Gestational Age Infants

	Pre-treatment	Post-treatment	P-value*
Total cholesterol(mg/dL)	163.3±25.4	159.8±20.1	ns
HDL-Cholesterol(mg/dL)	48.5±9.9	56.1±8.7	<0.05
LDL-Cholesterol(mg/dL)	88.1±23.3	76.4±19.4	<0.05
Triglyceride(mg/dL)	131.4±71.0	125.8±74.5	ns
Free fatty acid(µEq/L)	390.9±235.3	331.1±225.8	ns
Fasting blood sugar (mg/dL)	92.1±13.9	91.4±10.7	ns

Abbreviation : ns, not significant
*Paired t-test
The data are presented as mean±SD

Table 4. Changes in Serum IGF-I and IGFBP-3 Levels during Growth Hormone Treatment Period in the Small for Gestational Age Infants

	Pre-treatment	Post-treatment	P-value*
IGF-I(µg/L)	224.9±191.3	443.2±152.5	<0.01
IGFBP-3(µg/L)	3.7±1.3	5.6±1.2	<0.01

Abbreviations : IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3
*Paired t-test
The data are presented as mean±SD

있게 증가하였다(P<0.05)(Table 4).

고 찰

2001년 대한신생아학회의 발표에 따르면 우리나라의 만삭 부당경량아 출생률은 전체 신생아의 7.2%로, 35세 이상의 고령 출산 및 산모의 흡연, 음주, 만성질환 등의 증가로 인해 점차 증가 추세에 있다. 부당경량아는 출생 당시 저산소증, 주산기 가사, 기형, 감염 등으로 인한 주산기 사망률이 높으며, 정상적인 출생 이후에도 대사이상, 인슐린 저항성과 저신장증 등의 합병증 이외에 정신 신경학적 발달에도 영향을 받는다는 연구보고들이 있다^{8,9)}.

이처럼 부당경량아 출산율이 증가하고 있는 시점에서 장기간의 추적관찰로 합병증의 관찰이 중요하나 현재까지 이에 대한 연구는 미미한 상태이다. 본 연구는 만삭의 부당경량아로 출생한 환자들 중에서 2세까지 신장 따라잡기가 이루어지지 못하고 저신장증으로 내원한 환자들에 대하여 성장호르몬 치료를 시행하고, 그 효과를 평가하기 위하여 이루어졌다.

만삭 부당경량아로 출생한 저신장증 환자들의 치료로 성장호르몬이 사용되기 시작한 것은 1960년대 초반부터였다⁶⁾. 1989년 Wikland¹⁰⁾은 자궁내 발육지연의 과거력이 있는 저신장증 환자에서 성장호르몬 치료효과를 처음으로 보고하였으며, 만삭 부당경량아로 출생하여 2세까지 신장 따라잡기가 이루어지지 않는

환자에서 저신장증이 발생하는 원인과 성장호르몬의 치료기전에 대해서는 현재까지 밝히지 못하였으나, 이후 여러 연구들이 그 치료효과를 증명하였다¹¹⁻¹⁵⁾. 본 연구에서는 재태주령 37주 미만의 저체중 미숙아는 대상에서 제외하고 만삭 부당경량아를 대상으로 하였으며, 성장호르몬 치료 전후를 비교하여 신장의 표준편차 값이 치료를 받지 않은 대조군에 비하여 증가하였음을 관찰할 수 있었다(Table 2). 그러나 치료 후의 신장 표준편차는 대조군과 비교하여 높게 나타났지만 통계적인 의미는 없었으며, 그 값이 -1.6 ± 1.4 로 최종 예측 신장의 표준편차 값인 -0.9 ± 0.7 보다 작았다. 이 결과는 성장호르몬 치료로써 최종 성인 신장이 최종 예측 신장에 도달할 수 있음을 보인 Carel 등¹³⁾의 연구결과와 다르지만, 본 연구에서는 성장호르몬 치료 시작시 환자들의 연령 평균이 8.0 ± 3.1 세이고 추적관찰 기간이 3.5 ± 2.1 년인 점을 고려한다면 충분한 치료기간과 추적관찰 기간을 거쳐 이들의 최종 성인키를 관찰하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

만삭 부당경량아의 출생력이 있는 저신장증 환자에서 성장호르몬 치료효과는 입증되었으나, 현재까지 성장호르몬 용량이나 치료 기간을 정한 치료지침이 없어 기관마다 다른 방법을 사용하고 있으며, 특히 성장호르몬의 용량에 따른 치료효과에 대해서는 논란이 있었다¹⁶⁾. 그러나 de Zegher 및 Hokken-Koelega¹⁶⁾는 단기간의 치료에서는 고용량(0.2 IU/kg/day)의 성장호르몬 치료가 효과적일 수 있으나, 장기간의 치료일 경우 저용량(0.1 IU/kg/day)과 비교하여 치료성적에는 차이가 없음을 보고하였다. 따라서 만삭 부당경량아의 출생력이 있는 저신장증 환자에서 비교적 어린 나이, 즉 4-6세 때 장기간 치료를 목표로 성장호르몬 치료를 시작한다면 저용량의 성장호르몬 투여를 권장하고 있다.

본 연구에서는 모든 환자군에게 저용량의 성장호르몬 치료를 시행하였으며, 대상 환자수가 적어 용량에 차이를 두어서 고용량과 저용량의 성장호르몬 치료효과를 비교할 수는 없었지만, 향후 환자군의 최종 성인 신장을 추적 관찰하여 저용량 성장호르몬 치료의 효과와 안전성을 검증하는 것이 필요할 것이다.

성장호르몬 치료로 인해 고혈압, 지질대사 이상, 인슐린 저항성 등의 부작용이 가능하며, 따라서 장기간의 성장호르몬 치료 시에는 공복혈당, 지질검사, IGF-1, IGFBP-3, 인슐린, 혈압 측정을 하도록 권장하고 있으며¹⁷⁾, 특히 만삭 부당경량아는 만성 합병증으로 인슐린 저항과 제 2형 당뇨병 발생할 수 있으므로 공복혈당을 주기적으로 검사하는 것이 중요하다¹⁸⁾. 본 연구에서는 치료의 시작 전과 치료 시작 후 6개월 간격으로 검사를 시행하였으며, 성장호르몬 치료를 받는 환자 중 혈당의 증가소견을 보인 환자는 없었다. 또한 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬 치료 후 중성지방의 감소와 HDL-콜레스테롤 증가를 보고한 연구²⁰⁾와 만삭 부당경량아의 출생력이 있는 저신장증 환자에서 1년간 성장호르몬 투여후 중성지방, LDL-콜레스테롤의 감소, HDL-콜레스테롤에는 변화 없음을 보고한 연구^{18, 19)}와는 달리 본 연구에서는 중성지방이나 유리 지방산에는 변화 없었으나, HDL-콜레스테롤 증가, LDL-콜레스테롤 감소하는 소견을 관찰

할 수 있었다. 또한 성장호르몬 치료 후 혈중 IGF-I 농도의 증가가 있었으나 정상치를 벗어나지 않았다는 Carel 등¹³⁾의 연구와는 달리, 본 연구에서는 치료 시작 전 혈중 IGF-I, IGFBP-3 농도 저하가 있었던 환자는 없었으나, 치료 후 15명(57.7%)의 환자에서 IGF-I 농도 증가, 14명(53.8%)의 환자에서 IGFBP-3 농도 증가 소견을 관찰할 수 있었다.

본 연구에서 성장호르몬은 만삭 부당경량아 환자의 저신장증에 대하여 효과적이며 안전한 치료 효과를 보였다. 성장호르몬 치료의 목적은 조기에 성장의 따라잡기를 이루어서 최종 성인 신장을 정상화하는데 있다. 일부 연구에서는 성장호르몬 치료의 최대 효과는 환자가 어릴수록, 치료 시작시의 신장이 작을수록, 사춘기 시작 이전인 경우가 우수하다고 보고하고 있으므로²¹⁾, 부당경량아로 출생한 환아들을 지속적으로 추적 관찰하여 2세까지 성장의 따라잡기가 이루어지지 않는 환아들을 대상으로 좀 더 일찍 성장호르몬 치료를 시행함으로써 저신장과 이에 따르는 심리적인 위축 문제를 예방할 수 있을 것으로 사료된다.

그러나 본 연구는 최단기간 10개월, 최장기간 9년의 추적관찰기간의 한계점이 있으므로, 성장호르몬 치료가 최종 성인 신장에 미치는 영향을 알기 위하여 장기적인 추적관찰이 필요하며, 최종 성인 신장에 대한 성장호르몬의 치료 효과를 평가하는 연구가 앞으로 이루어져야 할 것이다.

요 약

목적 : 만삭 부당경량아로 출생하여, 2세까지 성장의 따라잡기가 이루어지지 않은 저신장증 환아들은 성인 신장치가 작을 가능성이 많으므로 성장호르몬의 치료가 필요하다. 본 연구의 목적은 만삭 부당경량아로 출생하여 5세가 지나서도 따라잡기 성장을 하지 못한 저신장증 상태의 환아에서 성장호르몬 치료효과를 평가하고자 하였다.

방법 : 연구대상은 본원에서 저신장증으로 성장 호르몬 치료를 받은 환아중 만삭 부당경량아의 출생력이 있는 환아 26명을 대상으로 하였으며, 대조군은 만삭 부당경량아로 출생하였으며, 추적시 저신장이고 성장호르몬 치료를 받지 않은 환아 14명을 대상으로 하였다. 성장호르몬의 치료 효과를 평가하기 위해 성장호르몬 치료 전후의 신장 표준편차값 변화와 같은 기간내 대조군의 표준편차값 변화를 비교하였다.

결과 : 환자군과 대조군 간에는 재태 주령, 출생체중, 나이, 최종 예측치 신장, 추적관찰 기간에 있어서는 차이가 없었으나, 치료 시작 전의 신장 표준편차값은 대상군이 -3.3 ± 0.9 , 대조군이 -2.4 ± 0.4 로 환자군이 의미 있게 작았다($P < 0.05$). 치료 전후 신장 표준편차값의 변화는 환자군이 1.2 ± 1.0 , 대조군이 0.5 ± 0.6 으로 성장호르몬 치료를 받은 환자군에서 신장의 변화값이 높게 나타났다($P < 0.05$). 성장호르몬 치료를 받은 환자군에서 지질검사를 포함한 생화학 검사는 치료 시작 전후를 비교하였을 때, HDL-콜레스테롤이 48.5 ± 9.9 mg/dL에서 56.1 ± 8.7 mg/dL로

증가하였으며($P < 0.05$), LDL-콜레스테롤은 88.1 ± 23.3 mg/dL에서 76.4 ± 19.4 mg/dL로 감소하였다($P < 0.05$). 총콜레스테롤과 중성지방, 유리 지방산 및 공복시 혈당은 의미있는 변화는 없었다. 또한 치료 전후의 인슐린양 성장 인자-I 농도는 224.9 ± 191.3 μ g/L에서 443.2 ± 152.5 μ g/L로 증가하였으며, 인슐린양 성장 인자 결합 단백질-3 농도는 3.7 ± 1.3 mg/L에서 5.6 ± 1.2 mg/L으로 의미 있게 증가하였다($P < 0.05$).

결론 : 성장호르몬 치료는 만삭 부당경량아로 출생한 환아들의 저신장증 치료에 효과적이고 안전한 방법으로 사료된다.

References

- 1) Liu Y, Wikland KA, Karlberg J. Long-term consequences of early linear growth retardation(stunting) in Swedish children. *Pediatr Res* 2000;47:475-80.
- 2) Karlberg J, Wikland KA. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
- 3) Luo ZC, Low LC, Karlberg J. Critical growth phases for adult shortness in Hong Kong Chinese. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:757-65.
- 4) Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1234-9.
- 5) Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age(SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2720-4.
- 6) Saenger P. US experience in evaluation and diagnosis of GH therapy of intrauterine growth retardation/small-for-gestational-age children. *Horm Res* 2002;58 Suppl 3:27-9.
- 7) The Korean Pediatric Society. 1998 The standard growth chart in Korean child and adolescence. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42 Suppl 1:7-49
- 8) Kutschera J, Urlesberger B, Maurer U, Muller W. Small for gestational age - Somatic, neurological and cognitive development until adulthood. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002;206:65-71.
- 9) Boguszewski MC, Johannsson G, Fortes LC, Sverrisdottir YB. Low birth size and final height predict high sympathetic nerve activity in adulthood. *J Hypertens* 2004;22:1157-63.
- 10) Wikland KA. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;349:35-41.
- 11) Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age(SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age(AGA). *Eur J Endocrinol* 2003;149:425-32.
- 12) Jaquet D, Collin D, Levy-Marchal C, Czernichow P. Adult height distribution in subjects born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62:92-6.
- 13) Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1587-93.
- 14) Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Prediction of adult height and risk of overweight in females born small-for-gestational-age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:156-63.
- 15) 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.
- 16) 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:e458-62.
- 17) Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega A, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
- 18) Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone(GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92.
- 19) Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scire G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1346-51.
- 20) Kohno H, Ueyama N, Yanai S, Ukaji K, Honda S. Beneficial effect of growth hormone on atherogenic risk in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1995;126:953-5.
- 21) 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.