

## VISUOMENĖS SVEIKATA

### Ponatalinis mažų ir atitinkančių gestacijos amžių vaikų augimas per pirmuosius šešerius gyvenimo metus

Margarita Valūnienė, Agnė Danylaitė<sup>1</sup>, Dovilė Kryžiuotė<sup>1</sup>, Giedrė Ramanauskaitė<sup>2</sup>,  
Danutė Lašienė<sup>3</sup>, Liudvikas Lašas<sup>3</sup>, Rasa Verkauskienė

Kauno medicinos universiteto Endokrinologijos klinikos Vaikų endokrinologijos skyrius,

<sup>1</sup>Kauno medicinos universitetas, <sup>2</sup>Kauno Dainavos poliklinika,

<sup>3</sup>Kauno medicinos universiteto Endokrinologijos institutas

**Raktažodžiai:** maži pagal gestacijos amžių vaikai, ponatalinis augimas, insulinoidinis augimo faktorius-1, atsparumas insulinui, leptinas.

**Santrauka.** Tyrimo tikslas. Ištirti mažų ir atitinkančių gestacijos amžių vaikų ponatalinį augimą bei nustatyti prenatalinius ir ankstyvuosius ponatalinius rizikos veiksnius, sąlygojančius žemaūgiškumą bei metabolinio sindromo komponentų pasireiškimą.

Tyrime dalyvavo 109 maži ir 239 atitinkantys gestacijos amžių vaikai, gimę 37–42 gestacijos savaitę. Tiriamiems vaikams atlikti antropometriniai matavimai pirmąją parą po gimimo, 2, 5, 9, 12, 18, 24 mėn. ir sulaukus šešerių metų. 80 mažiems pagal gestacijos amžių ir visiems atitinkantiems gestacijos amžių naujagimiams virkštelės kraujyje ištirti insulinoidinis augimo faktorius-1, (IGF-1), IGF surišantis baltymas-3 (IGFBP-3) ir leptinas.

Mažų pagal gestacijos amžių naujagimių ūgio ir svorio vidurkiai buvo mažesni nei atitinkančių gestacijos amžių naujagimių ( $p < 0,001$ ). Mažų pagal gestacijos amžių naujagimių IGF-1, IGFBP-3 bei leptino koncentracijos virkštelės kraujyje buvo reikšmingai mažesnės.

2, 5, 12, 18, 24 mėn., 6 metų maži pagal gestacijos amžių vaikai išliko mažesni bei liesesni ( $p < 0,001$ ). Šešerių metų šių vaikų liemens ir klubų santykis ( $p = 0,04$ ), širdies susitraukimų dažnis ( $p = 0,009$ ), kūno masės indekso augimo greitis nuo gimimo iki šešerių metų ( $p < 0,001$ ) buvo didesnis nei atitinkančių gestacijos amžių.

Tiriamų vaikų augimo greičiui iki vienerių metų įtakos turintys veiksniai buvo gimimo ūgis ir taikininis ūgis. Motinos svoris prieš nėštumą bei leptino koncentracija virkštelės kraujyje buvo reikšmingiausi veiksniai, turintys įtakos svorio augimo greičiui pirmaisiais kūdikio gyvenimo metais.

Taigi, pirmaisiais ponatalinio augimo metais maži pagal gestacijos amžių vaikai išlieka mažesni bei liesesni nei atitinkantys gestacijos laiką. Spartesnis mažų pagal gestacijos amžių vaikų svorio prieaugis pirmaisiais metais, polinkis į centrinio tipo riebalų išsidėstymą gali būti vienas iš pirmųjų požymių, sąlygojančių vėlesnių metabolinių komplikacijų atsiradimą.

#### Įvadas

Pastarųjų 10–15 metų laikotarpiu paskelbti mokslo tyrimai rodo vaikų gimimo dydžio svarbą ponataliniam jų augimo pobūdžiui, galutiniam ūgiui bei sergamumui tam tikromis ligomis. Didžioji mažų pagal gestacijos amžių (MGA) vaikų dalis jau pirmaisiais gyvenimo metais ar net mėnesiais ūgiu pasiveja bendraamžius, ponatalinis augimo šuolis dažniausiai pastebimas nuo 6 mėn. iki dvejų metų amžiaus (1–3). Apie 10–15 proc. mažų pagal gestacijos amžių vaikų auga

lėtai, suaugusiems išlieka 5–7 kartus didesnė žemaūgiškumo rizika (4, 5).

Pastaraisiais metais iškelta hipotezė, jog mažų pagal gestacijos amžių vaikų ponatalinis augimo šuolis, jo pradžia bei trukmė gali turėti įtakos nutukimui, atsparumo insulinui pasireiškimui vyresniame amžiuje (6–10). Pastebėta, jog gimusiems mažo ūgio ir (ar) svorio, širdies ir kraujagyslių sistemos patologijos bei 2 tipo cukrinio diabeto rizika suaugus didėja, jei pirmaisiais gyvenimo metais jiems pastebimas greitas

svorio prieaugis (8–20). Nepaisant daugelio tyrimų nustatyto ryšio tarp gimimo svorio ir vėlesnių metabolinių komplikacijų, patofiziologiniai šio ryšio mechanizmai kol kas neaiškūs.

Vienas svarbiausių intrauterinį augimą reguliuojančių mechanizmų yra maisto medžiagų tiekimas vaisiui, kurio dominuojanti ašis yra gliukozė-insulinas-insulinoidinis augimo veiksnys 1 (IGF-1) (21–26). Nepakankama vaisiaus mityba lemia sumažėjusią IGF-1 koncentraciją virkštelės kraujyje (22–25). Daugelio tyrimų duomenimis, yra tiesioginis teigiamas ryšys tarp naujagimių antropometrinių parametrų ir IGF-1, IGF-surišančio baltymo-3 (IGFBP-3) bei leptino koncentracijų virkštelės kraujyje (23–29). Pastebėta, jog leptino kiekis virkštelės kraujyje yra tiesiogiai proporcingas gimimo svoriui ir atvirkščiai proporcingas svorio prieaugiui pirmaisiais gyvenimo metais (29–32).

Manoma, jog ponatalinį mažų pagal gestacijos amžių vaikų augimą lemia genetinių, aplinkos bei hormoninių veiksnių sąveika (19–24). Tačiau diskusijų objektu išlieka naujagimių augimo faktorių bei leptino koncentracijų įtaka tolesniam ponataliniam augimui (22–28, 31). Be to, išvadoms, suformuluotoms iš stebimųjų ir didžiąja dalimi retrospektyviųjų tyrimų duomenų, todėl reikalinga laiko sąlygota kritinė interpretacija (1–5, 19).

Siekiant geriau suprasti vaikų ponatalinio augimo tendencijas bei veiksnius, galinčius turėti įtakos augimo greičiui, buvo tiriamas mažų ir atitinkančių gestacijos amžių vaikų ponatalinis augimo pobūdis bei prenataliniai ir ankstyvieji ponataliniai rizikos veiksniai, galintys sąlygoti žemaūgiškumą ir antsvorį, o vėlesniu laikotarpiu metabolinio sindromo komponentų pasireiškimą.

#### **Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai**

Tyrimė dalyvavo 109 MGA (maži pagal gestacijos amžių) ir 239 AGA (atitinkantys gestacijos amžių) vaikai, gimę KMUK (Kauno medicinos universiteto klinikos) 1998–2000 m. Visi tiriami vaikai buvo gimę laiku, t. y. 37–42 gestacijos savaitę (vidurkis –  $39,4 \pm 1,2$  savaitės, mediana – 39 savaitės), mergaičių buvo 174, berniukų – 174.

#### **Antropometriniai matavimai**

Šis tyrimas buvo bendro Lietuvos–Švedijos mokslo projekto dalis, todėl, norint lyginti šių šalių duomenis, mūsų tirtų pagal gestacijos amžių vaikų grupę sudarė naujagimiai, kurių gimimo svoris ir (ar) ūgis buvo daugiau kaip 2 standartiniai nuokrypiai (SD) žemiau vidurkio, AGA – svoris ir ūgis  $\pm 2SD$ , atsižvelgiant į

gestacijos amžių ir lytį pagal švedų nacionalinius standartus (33).

Visų naujagimių svoris buvo matuojamas gimdymo skyriuje elektroninėmis svarstyklėmis. Naujagimiams, kurių tėvai sutiko dalyvauti tolesniame tyrime, per 24 val. po gimimo buvo atlikti papildomi antropometriniai tyrimai. Vaikų svoris buvo matuojamas elektroninėmis svarstyklėmis 10 g tikslumu, ūgis matuojamas medine kūdikių matuokle 1 mm tikslumu. Galvos apimtis (maksimalus kaktos-pakaušio perimetras), krūtinės, blauzdos apimtys buvo matuojami matavimo juostele. Odos raukšlių storis buvo matuojamas Harpendeno kaliperiu trijose vietose: viduriniuose trigalvio ir keturgalvio raumenų trečdaliuose bei po apatiniu menties kampu. Kiekvienas matavimas atliktas du kartus, apskaičiuotas vidurkis, kuris taikytas atliekant skaičiavimus.

Buvo tęsiamas mažų ir atitinkančių gestacijos amžių tiriamų vaikų stebėjimas, atliekami numatyti antropometriniai matavimai (ūgio, svorio, galvos, krūtinės, blauzdos, šlaunies apimtys, poodinio riebalinio audinio storis) 2, 5, 9, 12, 18, 24 mėn. amžiaus. Šešerių metų 54 mažiems pagal gestacijos amžių ir 94 atitinkantiems gestacijos amžių vaikams be minėtų matavimų buvo matuotos liemens ir klubų apimtys, apskaičiuotas liemens ir klubų santykis, išmatuotas sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimas tiriamajam sėdint, apskaičiuotas kūno masės indeksas pagal formulę:  $(KMI): kg/m^2$ .

Analizuojant tiriamų vaikų ponatalinį augimo pobūdį pirmaisiais gyvenimo metais, atsižvelgta į tai, ar vaiko ūgis ir (ar) svoris viršija trečiąją ūgio bei svorio procentilę, apskaičiuotas svorio ir ūgio augimo greitis (cm/metus, kg/metus). Vizitų metu buvo vertinama vaikų bendroji sveikata, persirgtos ligos, šeimos anamnezė dėl širdies ir kraujagyslių sistemos patologijos ir cukrinio diabeto, tėvų ūgis ir svoris. Tėvų antropometriniai parametrai buvo atrinkti iš anketų, kurios buvo užpildytos gimus kūdikiui.

#### **Hormonų tyrimai**

80 MGA ir visiems AGA naujagimiams virkštelės kraujyje ištirti IGF-1 (insulinoidinis augimo faktorius-1), IGF surišantis baltymas-3 (IGFBP-3) bei leptinas. Naujagimių IGF-1, IGFBP-3, leptino koncentracijos nustatytos Goteborgo universiteto Vaikų augimo tyrimų centro laboratorijoje (Švedija). IGF-I koncentracija serume nustatyta radioimuniniu metodu, naudojant IGFBP-3 blokuotą terpę, esant apie 250 kartų didesnei IGF-2 koncentracijai (Mediagnost GmbH, Tübingen, Vokietija) (Blum ir Breier, 1994). IGFBP-3 koncentracija serume nustatyta naudojant

radioimuninį metodą (Blum ir Breier, 1994), leptino koncentracija serume nustatyta radioimuniniu metodu (žmogaus leptinas, RIA kit, Linco Research, Inc., St Charles, MO).

### Statistiniai metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta statistine programa „SPSS 10“. Rezultatai pateikiami kaip  $M \pm SD$  arba  $M \pm SE$ . Kiekybinių dydžių nepriklausomos imtys buvo lyginamos, taikant Stjudento (t) kriterijų. Kiekybinių požymių tarpusavio priklausomumo hipotezės tikrintos taikant chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijų. Ryšys tarp dviejų kiekybinių dydžių apskaičiuotas taikant Spirmeno koreliacijos koeficientą. IGF-1, IGFBP-3 bei leptino reikšmės prieš analizę buvo transformuojamos į logaritminę skalę. Ryšys tarp vaikų ponatalinio augimo greičio pirmaisiais gyvenimo metais ir virkštelės kraujyje IGF-1, IGFBP-3 ir leptino kiekio, naujagimių antropometrinių parametrų, taikininio ūgio bei motinos svorio prieš nėštumą buvo nustatytas daugialypės laipsninės regresijos metodu. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai  $p < 0,05$ .

### Rezultatai

#### Naujagimių antropometrija bei hormonų tyrimai

Mažų pagal gestacijos amžių ūgio ir svorio vidurkiai tik gimusio kūdikio buvo statistiškai reikšmingai mažesni nei atitinkančių gestacijos amžių naujagimių (ūgis –  $47 \pm 1,9$  ir  $51 \pm 1,8$  cm, atitinkamai,  $p < 0,001$ ; svoris –  $2466 \pm 278$  ir  $3564 \pm 454$  g, atitinkamai,  $p < 0,001$ ). IGF-1, IGFBP-3 bei leptino koncentracijos virkštelės kraujyje buvo mažesnės mažų pagal gestacijos amžių kūdikių (IGF-1:  $39,1 \pm 2,5$  ir  $73,8 \pm 30,1$  ng/ml, atitinkamai,  $p < 0,001$ ; IGFBP-3:  $1330 \pm 873$  ir  $1532 \pm 612$  ng/ml, atitinkamai,  $p < 0,05$ ; leptinas:  $4,3 \pm 5,5$  ng/ml ir  $7,2 \pm 5,6$  ng/ml, atitinkamai,  $p < 0,001$ ). Standartizavus leptino kiekį pagal gimimo svorį, MGA naujagimių

virkštelės leptinas tampa didesnis nei atitinkančių gestacijos amžių, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas ( $7,0 \pm 1,0$  ir  $6,0 \pm 0,59$  ng/ml, atitinkamai,  $p = 0,46$ ).

#### Ponatalinis kūdikių augimas per pirmuosius dvejus metus

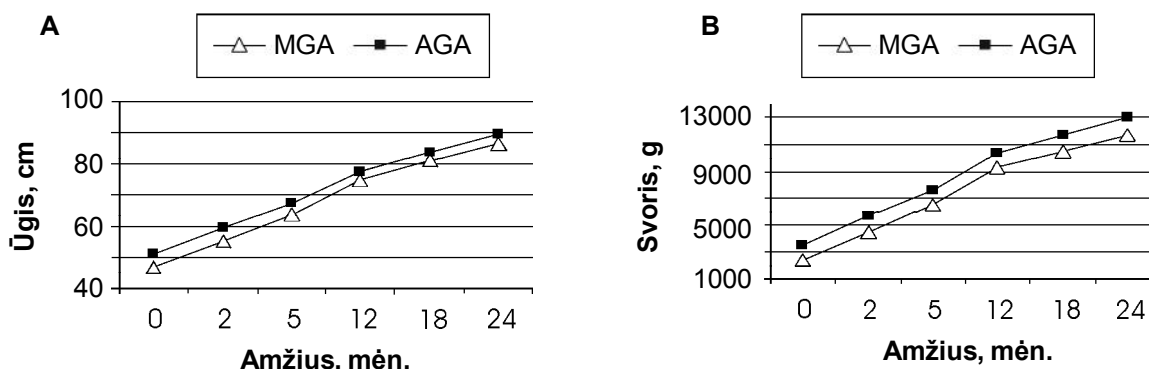
Vertinant 2, 5, 12 ir 24 mėn. vaikų augimo duomenis, nustatyta, jog maži pagal gestacijos amžių gimę naujagimiai išlieka reikšmingai mažesni ir liesesni nei atitinkantys gestacijos laiką visų matavimų metu ( $p < 0,001$ ) (1 pav.).

Standartizavus tiriamų vaikų ūgio bei svorio duomenis pagal taikininį ūgį bei lytį, maži pagal gestacijos amžių vaikai statistiškai reikšmingai išlieka žemesni bei liesesni visų matavimų metu ( $p < 0,001$ ).

Gimimo metu, 12 bei 24 mėn. amžiaus kūdikių kūno masės indeksas mažų pagal gestacijos amžių vaikų buvo mažesnis nei AGA. Galvos ir krūtinės apimtys bei poodinio riebalinio audinio storis taip pat buvo statistiškai reikšmingai mažesni nei atitinkančių gestacijos amžių vaikų visų matavimų metu (1 lentelė).

5 mėn. amžiaus 21,4 proc. maži pagal gestacijos amžių kūdikiai nepasiekė trečiosios ūgio bei 29 proc. nepasiekė trečiosios svorio procentilės. 12 mėn. amžiaus 20 proc. šių kūdikių nepriaugo trečiosios ūgio procentilės, ir 28 proc. – trečiosios svorio procentilės. 24 mėn. amžiaus tik 5,6 proc. mažų pagal gestacijos amžių vaikų išliko žemiau apatinės ūgio ribos, 13,9 proc. – žemiau apatinės svorio ribos (2 pav.).

Matuojant augimo greitį (cm/m.), pastebėta, jog per pirmuosius gyvenimo metus maži pagal gestacijos amžių kūdikiai augo greičiau nei atitinkantys gestacijos amžių ( $27,8 \pm 3,3$  ir  $26,4 \pm 2,3$  cm/m., atitinkamai,  $p = 0,002$ ). 12–24 mėn. laikotarpiu abiejų tiriamųjų grupių vaikų augimo greitis buvo panašus ( $12,1 \pm 2,6$



1 pav. A – AGA ir MGA ūgio kreivė nuo 0–24 mėn. amžiaus ( $p < 0,001$  visų matavimų metu);

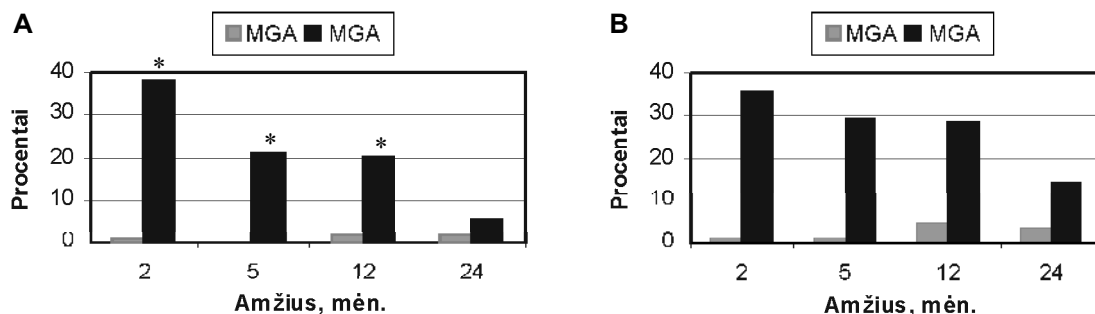
B – AGA ir MGA svorio kreivė nuo 0–24 mėn. amžiaus ( $p < 0,001$  visų matavimų metu)

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai; AGA – atitinkantys gestacijos amžių vaikai.

**1 lentelė. MGA ir AGA vaikų antropometriniai parametrai sulaukus 2, 5, 12, 24 mėn. amžiaus, M±SD**

| Amžius, mėn.           | 2         | 5         | 12        | 24        |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| MGA                    | n=64      | n=56      | n=49      | n=36      |
| AGA                    | n=119     | n=105     | n=114     | n=95      |
| Galvos apimtis, cm     |           |           |           |           |
| MGA                    | 38,2±1,5  | 41,9±1,4  | 46,4±1,3  | 48,4±1,0  |
| AGA                    | 40,0±1,6  | 43,1±1,2  | 46,8±1,3  | 49,3±1,4  |
| p reikšmė              | <0,001    | <0,001    | SN        | 0,002     |
| Krūtinės apimtis, cm   |           |           |           |           |
| MGA                    | 36,7±3,0  | 41,2±2,1  | 47,1±2,4  | 49,0±2,3  |
| AGA                    | 40,0±1,9  | 43,0±1,9  | 47,6±2,0  | 50,5±2,3  |
| p reikšmė              | <0,001    | <0,001    | SN        | 0,003     |
| Odos raukšlių suma, mm |           |           |           |           |
| MGA                    | 31,9±7,0  | 39,3±6,4  | 33,5±7,4  | 29,9±8,0  |
| AGA                    | 38,3±5,8  | 44,6±7,4  | 36,6±7,7  | 32,8±4,6  |
| p reikšmė              | <0,001    | <0,001    | 0,032     | 0,019     |
| KMI, kg/m <sup>2</sup> |           |           |           |           |
| MGA                    | 14,87±1,4 | 16,01±1,4 | 16,58±1,4 | 15,82±1,6 |
| AGA                    | 16,08±1,3 | 16,96±1,3 | 17,35±1,5 | 16,31±1,3 |
| p reikšmė              | <0,001    | <0,001    | <0,002    | SN        |

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai; AGA – atitinkantys gestacijos amžių vaikai; M – vidurkis; SD – standartinis nuokrypis; SN – statistiškai nereikšminga; KMI – kūno masės indeksas.



**2 pav. A – AGA ir MGA vaikai, išlikę žemiau ūgio apatinės ribos (\* p<0,05); B – AGA ir MGA vaikai, išlikę žemiau apatinės svorio ribos (visų matavimo metu p<0,05)**

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai; AGA – atitinkantys gestacijos amžių vaikai; požymių tarpusavio priklausomumui vertinti taikytas chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijus.

ir 12,4±3,1 cm/m., atitinkamai, p=0,6). Svorio augimo greitis (kg/m.) pirmaisiais gyvenimo metais buvo spartesnis atitinkančių pagal gestacijos amžių vaikų (AGA 6,9±1,2 ir 6,8±1,1 kg/m., atitinkamai, p=0,7). Antraisiais gyvenimo metais abiejų grupių vaikų svorio ir ūgio augimo greitis statistiškai reikšmingai nesiskyrė (MGA 2,6±0,7 ir AGA 2,7±0,9 kg/m., atitinkamai, p=0,6).

#### **Šešerių metų vaikų antropometriniai rodikliai**

Šešerių metų pagal gestacijos amžių mažų vaikų antropometriniai duomenys (ūgis, svoris, KMI, gal-

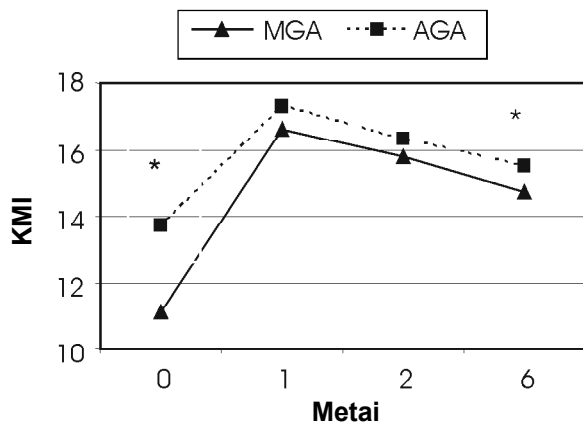
vos, krūtinės apimtys, poodinio riebalinio audinio storis, arterinis kraujo spaudimas) išliko mažesni nei atitinkančių gestacijos amžių vaikų, tačiau liemens ir klubų santykis bei širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei AGA vaikų (2 lentelė). 6 metų amžiaus 19 proc. mažų pagal gestacijos amžių vaikų išliko žemiau apatinės ūgio ribos, 15 proc. – nepriaugo apatinės svorio ribos.

Vertinant KMI kitimą nuo gimimo iki šešerių metų, pastebėta, jog KMI didėjimas mažų pagal gestacijos amžių vaikų yra didesnis nei atitinkantiems gestacijos laiką pirmaisiais gyvenimo metais (KMI nuo 0 iki 1

**2 lentelė. MGA ir AGA vaikų antropometriniai parametrai sulaukus šešerių metų, M±SD**

| Antropometriniai parametrai | MGA<br>n=54 | AGA<br>n=94 | p reikšmė |
|-----------------------------|-------------|-------------|-----------|
| Ūgis, cm                    | 115,0±5,8   | 120,8±5,2   | <0,001    |
| Svoris, g                   | 19140±2849  | 22628±3458  | <0,001    |
| KMI, kg/m <sup>2</sup>      | 14,6±1,6    | 15,4±1,7    | <0,001    |
| Galvos apimtis, cm          | 51,2±1,6    | 53,0±1,4    | <0,001    |
| Krūtinės apimtis, cm        | 59,4±3,7    | 61,5±3,7    | 0,0031    |
| Odos raukšlių suma, mm      | 31,6±8,1    | 40,0±8,7    | <0,001    |
| Sistolinis AKS, mm Hg       | 92,5±7,5    | 96,1±9,5    | 0,037     |
| Diastolinis AKS, mm Hg      | 61,2±4,3    | 62,2±7,9    | SN        |
| ŠSD, k/min.                 | 92,3±11,7   | 87,5±9,6    | 0,009     |
| Liemens ir klubų santykis   | 0,9±0,4     | 0,8±0,4     | 0,04      |

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai; AGA – atitinkantys gestacijos amžių vaikai; M – vidurkis; SD – standartinis nuokrypis; SN – statistškai nereikšminga; KMI – kūno masės indeksas; AKS – arterinis kraujo spaudimas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.


**3 pav. AGA (■) ir MGA (▲) vaikų KMI kitimas nuo 0 iki 6 metų amžiaus (\* p<0,05)**

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai;  
AGA – atitinkantys gestacijos amžių vaikai;  
KMI – kūno masės indeksas.

metų: MGA 5,5±1,8 ir AGA 3,6±3,7 kg/m<sup>2</sup>, atitinkamai, p<0,001) bei išlieka spartesnis iki šešerių metų amžiaus (KMI nuo 0 iki 6 metų: MGA 3,9±2,2, AGA 1,8±1,8 kg/m<sup>2</sup>, atitinkamai, p<0,001) (3 pav.).

#### **Veiksniai, turintys įtakos ponataliniam augimui**

Analizuojant abi tiriamųjų grupes, pastebėtos silpnos, tačiau reikšmingos koreliacijos tarp ūgio augimo greičio iki vienerių metų amžiaus, gimimo ūgio ir svorio ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,29$ ,  $p<0,001$ ), virkštelės hormonų koncentracijos (IGF-1:  $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ , IGFBP-3:  $r=-0,27$ ,  $p=0,006$ , leptinas:  $r=0,24$ ,  $p=0,018$ ) bei taikininio ūgio ( $r=0,18$ ,  $p=0,02$ ). Vertinant abi vaikų grupes, rasta teigiama koreliacija tarp svorio augimo greičio pirmaisiais gyvenimo

metais ir motinos svorio prieš nėštumą ( $r=0,16$ ,  $p=0,01$ ). Stipresnis atvirkštinis ryšys tarp svorio augimo greičio iki vienerių gyvenimo metų ir hormonų koncentracijos, ypač leptino, rastas tik mažų pagal gestacijos amžių vaikų grupėje (3 lentelė), tačiau naujagimių antropometriniai rodikliai neturėjo įtakos.

Ponataliniam tiriamųjų vaikų augimo pobūdžiui (ūgio ir svorio augimo greičiui pirmaisiais gyvenimo metais) įtakos turintys veiksniai buvo analizuojami daugialypės laipsninės regresijos metodu (4 lentelė). Į regresijos modelį įtraukti šie nepriklausomi kintamieji: gimimo svoris, gimimo ūgis, naujagimio KMI, IGF-1, IGFBP-3 ir leptino koncentracijos virkštelės kraujyje, taikininis ūgis bei motinos svoris prieš nėštumą.

Ūgio greičiui (cm/metus) reikšmingos įtakos turintys veiksniai iki vienerių gyvenimo metų buvo gimimo ūgis bei taikininis ūgis. Remiantis ketvirtoje lentelėje pateiktais duomenimis, gimimo ūgiui padidėjus 1 cm, ūgio augimo greitis iki vienerių metų sumažėtų 0,5 cm. Didėjant taikininiam ūgiui 1 cm, augimo greitis padidėtų 0,08 cm. Motinos svoris prieš nėštumą bei leptino koncentracija virkštelės kraujyje buvo reikšmingiausi veiksniai, turintys įtakos ponataliniam svorio augimo greičiui iki vienerių metų. Motinos svoriui prieš nėštumą padidėjus 1 kg, kūdikio svorio augimo greitis iki 12 mėn. paspartėtų 43 g, leptino logaritmo reikšmei didėjant 1 vienetu, svorio prieaugis sumažėtų 299 g.

Taikant linijinės regresijos modelį, rastas stiprus atvirkštinis ryšys tarp mažų pagal gestacijos amžių naujagimių leptino koncentracijos virkštelės kraujyje ir svorio augimo greičio pirmaisiais gyvenimo metais (4 pav.).

**3 lentelė. Augimo greičio (cm/m.) ir svorio augimo greičio (g/mėn.) nuo 0 iki 12 mėn. amžiaus ryšys su naujagimių antropometriniais rodikliais, hormonų koncentracijomis virkštelės kraujyje, taikininio ūgio bei motinos svorio prieš nėštumą MGA vaikų grupėje (ryšys tarp kintamųjų apskaičiuotas Spirmeno koreliacijos koeficientu r).**

| Matavimai                      | Augimo greitis |       | Svorio augimo greitis |       |
|--------------------------------|----------------|-------|-----------------------|-------|
|                                | r              | p     | r                     | p     |
| Gimimo ūgis, cm                | -0,23          | SN    | -0,11                 | SN    |
| Gimimo svoris, g               | -0,16          | SN    | -0,15                 | SN    |
| KMI, kg/m <sup>2</sup>         | -0,11          | SN    | -0,16                 | SN    |
| IGF-1, ng/ml                   | -0,31          | SN    | -0,51                 | 0,014 |
| IGFBP-3, ng/ml                 | -0,41          | SN    | -0,44                 | 0,04  |
| Leptinas, ng/ml                | -0,47          | 0,032 | -0,54                 | 0,01  |
| Taikininis ūgis, cm            | 0,14           | SN    | 0,33                  | 0,023 |
| Mamos svoris prieš nėštumą, kg | 0,25           | SN    | 0,25                  | SN    |

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai; SN – statistškai nereikšminga; KMI – kūno masės indeksas.

**4 lentelė. Atskirų veiksnių įtaka MGA ir AGA vaikų ūgio bei svorio augimo greičiui iki 12 mėn. amžiaus, vertinant daugialypės laipsninės regresijos metodu**

| Parametrai                                                                                            | Veiksniai                                     | Stand. r <sup>2</sup> ×100 proc. | Koeficientas B | p reikšmė |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------|
| Augimo greitis (cm/m) nuo 0 iki 12 mėn. amžiaus<br>Modelio kumuliacinis r <sup>2</sup> ×100 proc.     | Gimimo ūgis, cm                               | 17                               | -0,569         | <0,001    |
|                                                                                                       | Taikininis ūgis, cm                           | 4                                | 0,08           | 0,04      |
|                                                                                                       |                                               | 21                               |                | <0,001    |
| Svorio augimo greitis g/m nuo 0 iki 12 mėn. amžiaus<br>Modelio kumuliacinis r <sup>2</sup> ×100 proc. | Mamos svoris prieš nėštumą, kg                | 15                               | 43             | <0,001    |
|                                                                                                       | Log leptino koncentracija virkštelės kraujyje | 4                                | -299           | 0,04      |
|                                                                                                       |                                               | 19                               |                | <0,001    |

Log leptinas – leptino koncentracija pervesta į logaritmo skalę prieš analizę;

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai; AGA – atitinkantys gestacijos amžių vaikai.

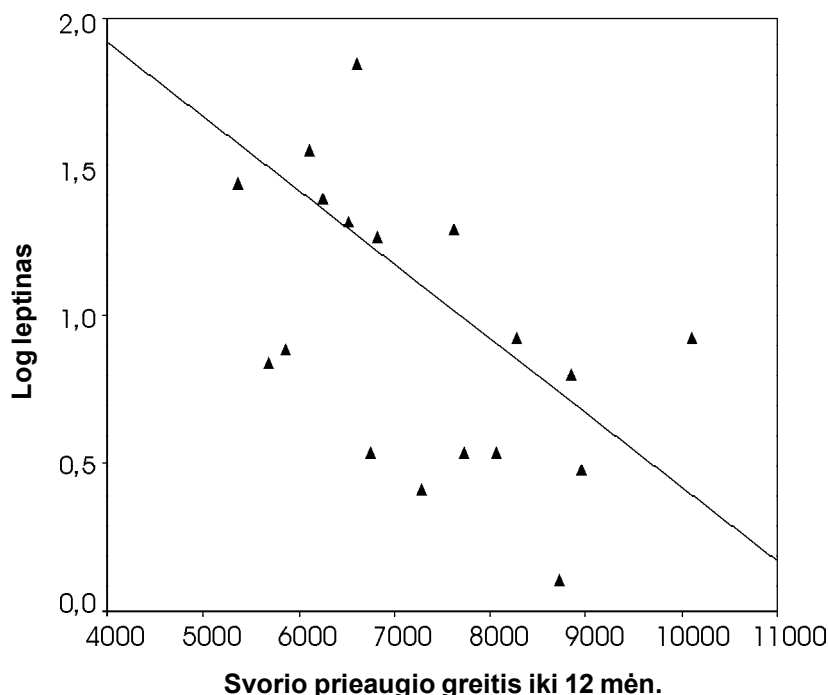
Postnataliniam ūgio ir svorio augimo greičiui iki dvejų ir šešerių metų statistškai reikšmingos įtakos neturėjo nei hormonų koncentracija virkštelės kraujyje (IGF-1, IGFBP-3, leptinas), nei naujagimių antropometrijos rodikliai (ūgis, svoris, KMI), nei tėvų antropometrijos parametrai (taikininis ūgis, motinos svoris prieš nėštumą).

Rasta teigiama koreliacija tarp augimo greičio per pirmuosius dvejus gyvenimo metus ir šešerių metų ūgio ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ), kuri buvo dar stipresnė tarp augimo greičio nuo dvejų iki šešerių metų ir šešerių metų ūgio ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ). Ryšys tarp svorio augimo greičio nuo dvejų iki šešerių metų ir šešerių metų svorio ( $r=0,92$ ,  $p<0,001$ ) taip pat buvo stipresnis,

lyginant su pirmųjų dvejų metų svorio augimo greičio įtaka šešerių metų svoriui ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ).

### Rezultatų aptarimas

Mažų pagal gestacijos amžių gimusių naujagimių ponatalinis augimas, žemo ūgio rizika vaikystėje bei suaugus yra plačiai aprašoma mokslinėse publikacijose (1–4, 19). Mūsų perspektyviojo tyrimo duomenys patvirtina šios temos aktualumą. Maži pagal gestacijos amžių gimę kūdikiai visų matavimų metu nuo gimimo iki šešerių metų amžiaus išliko statistškai reikšmingai mažesni ir liesesni nei atitinkantys gestacijos amžių. Net penktadalis MGA vaikų, sulaukę šešerių metų, liko žemiau apatinės ūgio bei svorio ribos. Vertinant



**4 pav. Linijinis MGA vaikų virkštelės leptino koncentracijos logaritminės išraiškos kiekio ir svorio padidėjimo per pirmuosius gyvenimo metus (g/metus) ryšys ( $r^2=0,27$ ,  $p<0,05$ )**

MGA – maži pagal gestacijos amžių vaikai;

Log leptinas – leptino koncentracija pervesta į logaritmo skalę prieš analizę.

literatūros duomenis (1–4), šiai vaikų daliai yra potenciali rizika išlikti žemais ir suaugus.

Nepaisant žemesnio 12 mėn. mažų pagal gestacijos amžių vaikų ūgio ir svorio, ūgio augimo greitis pirmaisiais gyvenimo metais buvo didesnis nei AGA vaikų. Pastebėta, kad žmonių, gimusių mažo ūgio ir (ar) svorio, nutukimo, atsparumo insulinui, širdies ir kraujagyslių patologijos bei 2 tipo CD rizika didėja, jei pirmaisiais jų gyvenimo metais įvyksta spartus ponatalinis augimo šuolis (10–14). N. Soto ir kolegų pažymi, jog vienerių metų amžiaus mažų pagal gestacijos amžių vaikų, kuriems nustatytas greitas svorio prieaugis, insulino kiekis buvo didesnis nei to paties amžiaus AGA ir lėtai augančių MGA vaikų (11). M. A. Veening ir kt. sumažėjusį jautrumą insulinui randa tik tiems devynerių metų MGA vaikams, kurių KMI buvo  $>17 \text{ kg/m}^2$  (14). Mūsų nustatytas spartesnis ankstyvasis mažų pagal gestacijos amžių vaikų ūgio ir svorio bei KMI augimo greitis per pirmuosius šešerius gyvenimo metus gali būti vienas pirmųjų požymių, sąlygojančių vėlyvųjų metabolinių komplikacijų radimąsi.

Pirmieji riebalinės ir liesosios kūno masės proporcijų tyrimai aprašomi studijose su radiologiniais kūno kompozicijos tyrimais (angl. *DEXA, dual x-ray absorptiometry*), kuriais nustatytas sulėtėjęs prenatalinis

mažų pagal gestacijos amžių vaikų riebalinės masės augimas ir pagreitėjęs riebalinės masės augimas po gimimo (17, 18). Mes neatlikome absorbcionetrijos tyrimų, tačiau, įvertinę antropometrinius rodiklius, nustatėme, jog šešerių metų amžiaus mažų pagal gestacijos amžių vaikų liemens ir klubų santykis buvo didesnis nei atitinkančių gestacijos amžių vaikų, rodantis pradinį riebalinio audinio persiskirstymo požymius bei polinkį į centrinio tipo riebalų išsidėstymą, esant normaliam ar net mažam KMI.

Literatūroje aprašoma, jog dalis mažų pagal gestacijos amžių vaikų sparčiau auga vėliau – 2–8 ir 8–14 metų laikotarpiu (11, 14). Mokslininkai, tyrinėdami indų vaikų populiaciją, pastebėjo, kad mažesnis KMI per pirmuosius dvejus gyvenimo metus dažnai būna kartu su KMI šuoliu 2–8 gyvenimo metais ir padidęs KMI suaugus (12). Manoma, kad spartus svorio prieaugis vėlesniu ponataliniu laikotarpiu taip pat galėtų turėti įtakos metaboliniams pokyčiams vyresniame amžiuje (15, 16).

Analizuojant daugialypės regresijos metodu abiejų vaikų grupių ūgio augimo greitį pirmaisiais gyvenimo metais, reikšmingos įtakos turintys veiksniai buvo gimimo ūgis bei taikininis ūgis. Panašius duomenis pateikia ir literatūros šaltiniai, nurodantys, jog per pirmuosius dvejus metus gimimo ūgis išlieka svarbiau-

šias veiksnys, turintis įtakos ponataliniam augimui (3). Kitų tyrimų duomenimis, taikininis ūgis, rodantis augimo genetinę predispoziciją, turi įtakos augimui pirmaisiais gyvenimo metais bei išlieka reikšmingas ir vaikystės laikotarpiu (3, 19).

Mūsų tyrimo duomenimis, IGF-1 ir IGFBP-3 koncentracija mažų pagal gestacijos amžių kūdikių virkštelės kraujyje buvo reikšmingai mažesnė nei atitinkančių gestacijos amžių, o tai iš dalies paaiškina intrauterinį jų augimo sulėtėjimą dėl galimai sutrikusios vaisiaus mitybos (22–24, 26, 27), nes IGF-1 sekreciją intrauteriniu ir ankstyvuojau laikotarpiu po gimimo reguliuoja vaisiaus ir naujagimio mitybos veiksniai (24, 26).

Labai reikšmingai koreliavusi su naujagimių antropometrijos rodikliais, augimo faktorių koncentracija virkštelės kraujyje, mūsų tyrimo duomenimis, neturėjo reikšmingos įtakos ponataliniam abiejų tiriamų grupių vaikų augimui nei iki dvejų metų, nei vėlesniu laikotarpiu. J. Leger ir kolegės taip pat nustatė, jog augimo veiksniai virkštelės kraujyje bei kiti biologiniai gimimo parametrai neturėjo įtakos ponataliniam pirmųjų metų augimui bei dvejų metų vaikų žemam ūgiui (26, 27).

Literatūroje nurodomi intrauteriniam augimui įtakos turintys aplinkos veiksniai, tokie kaip, motinos materialinė padėtis, rūkymas nėštumo metu, jaunas gimdyvės amžius, motinos svoris prieš nėštumą bei priaugtas svoris nėštumo metu (20, 21). Mes nustatėme, jog motinos svoris prieš nėštumą yra vienas iš veiksnių, turinčių reikšmingos įtakos vaiko svorio ir ūgio augimui dar ir pirmaisiais gyvenimo metais. M. S. Kramer ir kolegės taip pat pastebė, jog mažas motinos svoris prieš nėštumą bei KMI turi reikšmingos įtakos gimimo svoriui bei ūgiui net ir išsivysčiusiose šalyse. Įvertinę savo bei kitų analogiškų tyrimų duomenis, manome, jog genetinė predispozicija mažam gimimo svoriui yra vienas iš veiksnių, kurio įtakai tolesniam augimui įrodyti reikalingos platesnės epidemiologinės studijos.

Kitas veiksnys, turintis įtakos ponataliniam mažų pagal gestacijos amžių vaikų ūgio ir svorio augimui, buvo leptino koncentracija virkštelės kraujyje. Maža MGA vaikų virkštelės leptino koncentracija didžiaja dalimi yra sąlygota mažo riebalinio audinio sankaupų intrauteriniu laikotarpiu (28, 32). Taikant linijinės regresijos metodą, rastas atvirkštinis ryšys tarp leptino kiekio virkštelės kraujyje ir ponatalinio augimo pirmaisiais gyvenimo metais tik mažų pagal gestacijos amžių vaikų grupėje. K. Ong ir kolegų duomenimis, kuo mažesnė virkštelės leptino koncentracija, tuo spartesnis svorio priaugis pirmaisiais ponatalinio augimo mėnesiais (29). Taigi, mokslininkai daro prie-

laidą, jog, esant sutrikusiai vaisiaus mitybai intrauteriniu laikotarpiu, virkštelės leptino kiekis galėtų atspindėti mechanizmą, kuris sąlygoja ponatalinį sotumą ir apetitą bei svorio augimo šuolį pirmaisiais gyvenimo mėnesiais ar metais (30). Savo ruožtu K. Ong pažymi, jog naujagimystės bei kūdikystės laikotarpiais atsiranda ir pirmieji atsparumo leptinui požymiai, sąlygojantys tolesnį svorio augimą bei nutukimo riziką paauglystėje bei suaugus (30).

D. Jaquet ir kolegės nustatė, jog mažų pagal gestacijos amžių vaikų leptino kiekis naujagimystėje buvo mažesnis nei atitinkančių gestacijos amžių, tačiau 12 mėn. amžiaus kūdikių leptino koncentracija jau buvo reikšmingai didesnė MGA grupėje. Įvertinę šiuos duomenis, autoriai kelia hipotezę, jog mažiems vaikams randasi adaptacinis atsparumas leptinui, sudarantis sąlygas augimo šuoliui (31). Kita vertus, didelis leptino kiekis gali būti sąlygotas riebalinio audinio adipocitų raidos sutrikimo intrauteriniu laikotarpiu, kuris vėlesniu laikotarpiu gali pasireikšti atsparumu leptinui ir nutukimu (31). Pirmuosius mažų pagal gestacijos amžių vaikų atsparumo leptinui požymius randame analizuodami ir šio tyrimo duomenis. Standartizavę virkštelės leptino kiekį pagal gimimo svorį, nustatėme, kad mažų pagal gestacijos amžių vaikų leptino kiekis yra didesnis nei atitinkančių gestacijos amžių, todėl galima daryti prielaidą apie galimą MGA vaikų atsparumą leptinui jau antenataliniu laikotarpiu.

### Išvados

Per pirmuosius dvejus ponatalinio augimo metus bei šešerių metų amžiaus maži pagal gestacijos amžių vaikai išliko mažesni bei liesesni nei atitinkantys gestacijos amžių. Nepaisant mažesnio KMI 12 ir 24 mėnesių amžiaus, mažiems pagal gestacijos amžių vaikams nustatytas spartesnis KMI augimas iki pat šešerių metų bei polinkis į centrinio tipo riebalų pasiskirstymą. Be to, mažų pagal gestacijos amžių vaikų didesnis svorio priaugis iki vienerių metų buvo susijęs su mažesne leptino koncentracija virkštelės kraujyje. Įvertinus šiuos duomenis, galima daryti prielaidą apie perinatalinį endokrininės ašies „programavimą“, kai jau prenataliniu laikotarpiu dėl nepakankamo ar sulėtėjusio riebalinio audinio vystymosi atsiranda reliatyvus atsparumas leptinui, sąlygojantis vėlesnį šių vaikų apetito ir svorio augimą bei polinkį į centrinį riebalinio audinio kaupimąsi. Todėl tolesnis mažų ir atitinkančių pagal gestacijos amžių vaikų augimo stebėjimas brendimo laikotarpiu ir pobrendiminiu laikotarpiu padėtų geriau suprasti ponatalinio augimo bei galimo ankstyvojo atsparumo leptinui svarbą vėlyvųjų metabolinių komplikacijų atsiradimui.

## Postnatal growth in children born small and appropriate for gestational age during the first years of life

Margarita Valūnienė, Agnė Danylaitė<sup>1</sup>, Dovilė Kryžiuotė<sup>1</sup>, Giedrė Ramanauskaitė<sup>2</sup>,  
Danutė Lašienė<sup>3</sup>, Liudvikas Lašas<sup>3</sup>, Rasa Verkauskienė

<sup>1</sup>Department of Children Endocrinology, Department of Endocrinology, Kaunas University of Medicine,

<sup>2</sup>Kaunas University of Medicine, <sup>3</sup>Kaunas Dainava Outpatient Clinic,

<sup>4</sup>Institute of Endocrinology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

**Key words:** children born small for gestational age; postnatal growth; insulin-like growth factor-1; insulin resistance; leptin.

**Summary.** The aim of the study was to evaluate growth pattern of small- and appropriate-for-gestational-age children and to identify prenatal and postnatal risk factors for short stature and development of components of metabolic syndrome.

A total of 109 small- and 239 appropriate-for-gestational-age infants were enrolled in the study. Within 24 hours after birth and at 2, 5, 9, 12, 18, 24 months, and 6 years of age, anthropometric data were recorded for study children. Cord blood samples from study infants were collected, and insulin-like growth factor-1 (IGF), IGF-binding protein-3, and leptin levels were measured.

Birth weight and height ( $P<0.001$ ) and insulin-like growth factor-1, IGF-binding protein-3, and leptin levels ( $P<0.05$ ) were lower in children born small for gestational age vs. children born appropriate for gestational age. At 2, 5, 12, 18, and 24 months and 6 years of age, children born small for gestational age remained shorter and weighed less ( $P<0.001$ ). Waist-to-hip ratio, heart rate at 6 years of age and gain in body mass index from birth up to 6 years of age was higher in children born small for gestational age.

Height gain during the first year of life was mainly influenced by birth length and target height. Maternal weight before pregnancy and cord leptin levels were the most significant factors influencing postnatal weight gain during the first years of life.

**Conclusions.** During the first 6 years of life, children born small for gestational age remained shorter and lighter. A greater catch-up in body mass index and tendency towards central pattern of fat distribution during the first years of life might be predisposing factors for the development of long-term metabolic complications in these individuals.

---

Correspondence to M. Valūnienė, Department of Endocrinology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: [valuniene@gmail.com](mailto:valuniene@gmail.com)

### Literatūra

1. Kalberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38(5):733-9.
2. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpaa M. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987;76(4): 636-46.
3. Zhong Cheng L, Albertsson-Wikland K, Kalberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102(6):1-7.
4. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr* 1994;399:64-70.
5. Albertsson-Wikland K, Kalberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:193-5.
6. Ibanez L, Ken Ong, Dunger D, Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance following catch-up weight gain in small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2153-8.
7. Clayton P, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age (SGA) through to adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):804-10.
8. Verkauskiene R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2006;1(3):439-47.
9. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004;5:147-53.
10. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birth weight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F71-3.
11. Soto N, Rodrigo A, Bazaes A, Pena V, Salazar T, Avila T, et al. 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*

- 2003;88(8):3645-50.
12. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350:865-75.
13. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk for type-2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190-4.
14. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemare-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4567-661.
15. Ezzahir N, Alberti C, Deghmoun S, Zaccaria I, Czernichow P, Levy-Marchal C, et al. Time course of catch-up in adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatr Res* 2005;58(2):243-8.
16. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000;48(5):623-8.
17. Koziel S, Jankowska EA. Birth weight and stature, body mass index and fat distribution of 14 year-old Polish adolescents. *J Paediatr Child Health* 2002;38:55-8.
18. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child* 1997;77:381-3.
19. Miles HL, Hofman PL, Cutfield WS. Fetal origins of adult disease: a paediatric perspective. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6:261-8.
20. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Pre-pregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 1998;338(3):147-52.
21. Jacobsen G, Schei B, Hoffman HF. Psychosocial factors and small for gestational age infants among parous Scandinavian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;165:14-8.
22. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D; ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1041-4.
23. Verkauskienė R. Small for gestational age infants: hormonal regulation of intrauterine growth, variation in size at birth and relation to parental factors [dissertation]. Kaunas: KMU; 2001.
24. Verkauskienė R, Lašienė D, Lašas L, Valūnienė M, Boguszewski A, Niklasson A, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-3 at birth and in early postnatal life in small, appropriate and large for gestational age infants in Lithuania. *Lietuvos endokrinologija* 2001;9:24-34.
25. Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, Van Duijn C, De Rider M, Savage M, et al. Polymorphism in the IGF-1 gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6): 2720-4.
26. Leger J, Oury JF, Noel M, Benali K, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and gestation. *Pediatr Res* 1996;40:94-100.
27. 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. *Pediatr Res* 1996;40:101-7.
28. Valūnienė M, Verkauskienė R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lašienė D, Lašas L, et al. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas)* 2007;43(10):784-91.
29. Ong K, Ahmed M, Sherriff A, Woods K, Watts A, Golding J. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):1145-8.
30. Ong K, Ahmed ML, Dunger DB. The role of leptin in human growth and puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1999;433:95-8.
31. Jaquet D, Leger J, Tabone D, Czernichow P, Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1949-53.
32. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen S, Kontula K, Oksanen L, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3328-30.
33. Niklasson A, Ericsson A, Fryer J, Kalberg J, Lawrence C, Kalberg P. An update of the Swedish Reference Standard for weight, length and head circumference at birth for the given gestational age (1977–1981). *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:756-76.

*Straipsnis gautas 2008 02 20, priimtas 2008 05 21*  
*Received 20 February 2008, accepted 21 May 2008*