Διαχείριση του μικρού παιδιού που γεννιέται για την ηλικία κύησης έως την ενηλικίωση: Μια συναινετική δήλωση των Διεθνών Εταιρειών Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και της Εταιρείας Έρευνας της Αυξητικής Ορμόνης

PE Clayton, Σ. Σιανφαράνη, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport, A. Rogol

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , Volume 92, Issue 3, 1 March 2007, Pages 804–810, https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017
Δημοσιεύτηκε: 01 Μαρτίου 2007 **Ιστορικό άρθρου**

PDF Split View Αναφέρω Άδειες Μερίδιο

Περίληψη

Στόχος: Το χαμηλό βάρος γέννησης παραμένει κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην πρώιμη βρεφική και παιδική ηλικία. Συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο προβλημάτων υγείας αργότερα στη ζωή, ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού. Συγκλήθηκε μια συνάντηση για να εντοπιστούν τα βασικά ζητήματα υγείας που αντιμετωπίζει ένα παιδί που γεννήθηκε μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) και να προταθούν στρατηγικές διαχείρισης.

Συμμετέχοντες: Επιλέχθηκαν 42 συμμετέχοντες για την εξειδίκευσή τους στη μαιευτική, την περι- και νεογνική ιατρική, την παιδιατρική, την παιδιατρική και την ενδοκρινολογία ενηλίκων, την επιδημιολογία και τη φαρμακολογία.

Αποδεικτικά στοιχεία: Το γραπτό υλικό ανταλλάχθηκε, αναθεωρήθηκε, αναθεωρήθηκε και στη συνέχεια έγινε διαθέσιμο σε όλους. Αυτό αποτέλεσε τη βάση για συζητήσεις στη συνάντηση. Όπου τα δημοσιευμένα δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα ή επαρκή, η συζήτηση βασίστηκε σε κλινικές γνωματεύσεις ειδικών.

Διαδικασία συναίνεσης: Κάθε σύνολο ερωτήσεων εξετάστηκε από όλους και στη συνέχεια συζητήθηκε σε συνόδους ολομέλειας με συναίνεση και επισημάνθηκαν ανεπίλυτα ζητήματα. Η δήλωση συναίνεσης προετοιμάστηκε σε συνόδους ολομέλειας και στη συνέχεια επεξεργάστηκε από τους προέδρους των ομάδων και κοινοποιήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες.

Συμπεράσματα: Η διάγνωση του SGA θα πρέπει να βασίζεται σε ακριβή ανθρωπομετρία κατά τη γέννηση, συμπεριλαμβανομένων του βάρους, του μήκους και της περιφέρειας κεφαλής. Συνιστούμε την έγκαιρη επιτήρηση σε κλινική ανάπτυξης για όσους δεν καλύπτουν τη διαφορά. Η πρώιμη αξιολόγηση της νευροανάπτυξης και οι παρεμβάσεις δικαιολογούνται σε παιδιά που βρίσκονται σε κίνδυνο. Οι ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές στο παιδί SGA αναγνωρίζονται αλλά σπάνια. Για το 10% που στερείται κάλυψης, η θεραπεία με GH μπορεί να αυξήσει τη γραμμική ανάπτυξη. Η πρώιμη παρέμβαση με GH για άτομα με σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης (ύψος SD score, <−2,5, ηλικία, 2–4 ετών) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε δόση 35–70 μg/kg·d. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία είναι απαραίτητη. Αναγνωρίζονται οι συσχετίσεις σε επίπεδο πληθυσμού μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης,

συμπεριλαμβανομένου του SGA, και της στεφανιαίας νόσου και του εγκεφαλικού επεισοδίου στη μετέπειτα ζωή, αλλά υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία που να προτείνουν τη συνήθη παρακολούθηση της υγείας όλων των ενηλίκων που γεννήθηκαν SGA εκτός της κανονικής κλινικής πρακτικής.

Το ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ παραμένει βασική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην πρώιμη βρεφική και παιδική ηλικία σε όλο τον κόσμο (1). Επιπλέον, το να γεννιέσαι μικρός έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα από ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, ιδίως τη στεφανιαία νόσο (CHD) και το εγκεφαλικό (2). Για τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης (SGA), είναι σημαντικό να ενσωματωθούν τέτοια δεδομένα στη διαχείριση της υγειονομικής περίθαλψης. Ως εκ τούτου, συγκλήθηκε μια συνάντηση στο Μάντσεστερ, Ηνωμένο Βασίλειο, τον Φεβρουάριο του 2006, με εκπροσώπηση παιδιατρικών ενδοκρινικών εταιρειών και της Εταιρείας Έρευνας Αυξητικής Ορμόνης, για να εξεταστούν τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με την πρώιμη, μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των παιδιών που γεννήθηκαν SGA . Αυτή η δήλωση παρουσιάζει μια περίληψη των βασικών θεμάτων υγείας και της προτεινόμενης διαχείρισης αυτών των παιδιών, ενώ αναγνωρίζει θέματα που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

Ορισμός

Ο ορισμός του SGA δεν είναι απλός. Απαιτεί τα ακόλουθα: 1) ακριβή γνώση της ηλικίας κύησης (ιδανικά με βάση την υπερηχογραφική εξέταση πρώτου τριμήνου), 2) ακριβείς μετρήσεις βάρους, μήκους και περιφέρειας κεφαλής κατά τη γέννηση και 3) διαχωρισμό σε δεδομένα αναφοράς από σχετικό πληθυσμό. Αυτή η αποκοπή έχει οριστεί μεταβλητά στο 10ο εκατοστημόριο, στο 3ο εκατοστό ή σε λιγότερο από −2 SD από το μέσο (~2ο εκατοστό) (3). Συνιστούμε το SGA να οριστεί ως βάρος ή/και μήκος μικρότερο από -2 SD , επειδή αυτό θα προσδιορίσει την πλειονότητα εκείνων στους οποίους απαιτείται συνεχής αξιολόγηση ανάπτυξης.

Τα μωρά μπορούν στη συνέχεια να υποταξινομηθούν σε SGA για βάρος, SGA για μήκος ή SGA για βάρος και μήκος (3). Επιπλέον, εκείνα τα μωρά SGA που έχουν μικρή περιφέρεια κεφαλιού θα πρέπει να αναγνωρίζονται. Αυτή η υποταξινόμηση μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση των μηχανισμών και των επιπτώσεων της γέννησης SGA.

Με γνώση της απόδοσης της ενδομήτριας ανάπτυξης, είναι δυνατό να εντοπιστεί η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR, αργή εμβρυϊκή ανάπτυξη με βάση δύο μετρήσεις υπερήχων), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μωρό SGA. Τα μωρά IUGR ανεξάρτητα από το μέγεθος γέννησης μπορεί να χρειάζονται συνεχή επιτήρηση.

Ο ορισμός του SGA δεν λαμβάνει υπόψη παράγοντες που τροποποιούν την ανάπτυξη του υποβάθρου, όπως το μέγεθος της μητέρας, την εθνικότητα και την ισοτιμία. Αυτοί οι τροποποιητικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε στατιστικούς υπολογισμούς για να δημιουργήσουν ένα διορθωμένο βάρος γέννησης, το οποίο αυξάνει την πιθανότητα σωστής αναγνώρισης ενός μωρού με ανώμαλη εμβρυϊκή ανάπτυξη (4). Η εφαρμογή αυτής της μεθόδου σε άτομα με μέτριο περιορισμό ανάπτυξης (μέγεθος γέννησης μεταξύ του 3ου και του 10ου εκατοστημόριου) μπορεί να επιτρέψει την ταυτοποίηση της παθολογικής ανάπτυξης εντός αυτής της ομάδας. Τα βρέφη που προσδιορίζονται με αυτόν τον τρόπο έχουν υψηλότερο κίνδυνο περιγεννητικής νοσηρότητας από εκείνα

που προσδιορίζονται από έναν ανθρωπομετρικό ορισμό. Η ιδέα μιας εξατομικευμένης ατομικής αξιολόγησης ανάπτυξης έχει αξία στην περιγεννητική περίοδο, αλλά δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ρόλο στον εντοπισμό εκείνων που διατρέχουν κίνδυνο μακροχρόνιας νοσηρότητας.

Η αναγνώριση του μωρού SGA και/ή IUGR είναι σημαντική επειδή αυτά τα βρέφη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητική νοσηρότητα, σχετικά προβλήματα υγείας (όπως νευροαναπτυξιακές διαταραχές), επίμονο κοντό ανάστημα και μεταβολικές αλλοιώσεις στη μετέπειτα ζωή.

Πρώιμη Ανάπτυξη και Ανάπτυξη

Ανάπτυξη

Τα παιδιά που γεννιούνται SGA είναι πιο κοντά κατά την παιδική ηλικία και ως ενήλικες, φτάνοντας σε ύψη ενηλίκων που κατά μέσο όρο είναι περίπου 1 SD χαμηλότερα από το μέσο όρο (5 , 6). Το τυπικό SGA που γεννιέται βρέφος βιώνει μια περίοδο επιταχυνόμενης γραμμικής ανάπτυξης κατά τους πρώτους 12 μήνες της ζωής του που έχει ως αποτέλεσμα ανάστημα άνω των -2 SD έως και 90%. Το μεγαλύτερο μέρος της αύξησης της κάλυψης εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και πλησιάζει στην ολοκλήρωσή της μέχρι την ηλικία των 2 ετών (5 , 7). Όσοι γεννιούνται πολύ πρόωρα και με πιο σοβαρούς βαθμούς καθυστέρησης της ανάπτυξης, ιδιαίτερα μειωμένο μήκος γέννησης, είναι λιγότερο πιθανό να φτάσουν σε ανάστημα εντός του φυσιολογικού εύρους, ενώ όσοι έχουν ψηλότερους γονείς έχουν περισσότερες πιθανότητες να φτάσουν σε ένα φυσιολογικό ύψος ενηλίκων (8). Η αύξηση της κάλυψης μπορεί να είναι ατελής σε αναγνωρισμένα σύνδρομα, όπως το Silver Russell ή το 3M. Ούτε οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις της GH, IGF-I, πρωτεΐνης-3 που δεσμεύει τον IGF ούτε ο στοχαστικός δείκτης είναι προγνωστικές για την επακόλουθη ανάπτυξη (9). Η σχέση μεταξύ της αιτιολογίας της καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του μεταγεννητικού προτύπου ανάπτυξης δεν είναι εκτενώς οριοθετημένη.

Συνιστούμε ένα παιδί που γεννιέται SGA να έχει μετρήσεις μήκους, βάρους και περιφέρειας κεφαλιού κάθε 3 μήνες για το πρώτο έτος της ζωής του και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια. Εκείνα τα άτομα που δεν εκδηλώνουν σημαντική αύξηση κάλυψης της διαφοράς κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους ή εκείνα που παραμένουν χαμηλά μέχρι την ηλικία των 2 ετών μπορεί να έχουν άλλες καταστάσεις που περιορίζουν την ανάπτυξη. Αυτά θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να διαχειρίζονται.

Το πρόωρο είναι μια ιδιαίτερη περίπτωση. Το πρόωρο βρέφος SGA μπορεί να πάρει τέσσερα ή περισσότερα χρόνια για να επιτύχει ύψος στο φυσιολογικό εύρος (10). Το πρόωρο βρέφος που γεννιέται κατάλληλο για την ηλικία κύησης (AGA) συχνά αναπτύσσεται αργά τις πρώτες εβδομάδες και ο κίνδυνος αυτού αυξάνεται με την αύξηση της προωρότητας (11). Αυτά τα βρέφη είναι μικρά την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού.

Σύνθεση σώματος

Τα άτομα που γεννιούνται SGA έχουν χαμηλή άλιπη μάζα και μπορεί να έχουν αυξημένη κεντρική παχυσαρκία. Η απορρόφηση ακτίνων X διπλής ενέργειας είναι η οριστική έρευνα για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος

και χρησιμοποιείται για ερευνητικούς σκοπούς. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) χρησιμοποιείται για κλινικούς σκοπούς, αλλά είναι περιορισμένης αξίας στον καθορισμό της σύστασης σώματος σε παιδιά SGA λόγω της κακής πρόβλεψής του για τον άπαχο ιστό και τα διαμερίσματα λίπους.

Το βάρος γέννησης σχετίζεται ασθενώς θετικά με το μεταγενέστερο ΔΜΣ (12), ενώ η ταχεία αύξηση βάρους στη βρεφική ηλικία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή (13 , 14). Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν δείξει ότι ο θηλασμός στη βρεφική ηλικία μπορεί να προστατεύει από τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας (15 , 16). Ωστόσο, κανένα από τα δύο δεν απευθυνόταν ειδικά σε βρέφη SGA. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη αυτών των δεδομένων, η πλούσια σε θερμίδες σίτιση για βρέφη SGA μπορεί να μην είναι κατάλληλη.

Νευρολογικές και πνευματικές συνέπειες

Σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης, η γνωστική εξασθένηση σχετίζεται ανεξάρτητα με χαμηλό βάρος γέννησης, μικρό μήκος γέννησης και μικρή περιφέρεια κεφαλιού για την ηλικία κύησης. Το αποτέλεσμα είναι μέτριο αλλά σημαντικό. Εκείνοι που δεν καλύπτουν το ύψος ή/και την περιφέρεια του κεφαλιού έχουν τη χειρότερη έκβαση (17 , 18). Η γέννηση SGA σχετίζεται ιδιαίτερα με χαμηλότερη γνωστική ικανότητα στα μαθηματικά και στην κατανόηση ανάγνωσης και με περισσότερες συναισθηματικές διαταραχές, διαταραχές διαγωγής και ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, η πρώιμη αξιολόγηση της νευροανάπτυξης και οι παρεμβάσεις δικαιολογούνται σε παιδιά σε κίνδυνο.

Ο μακροχρόνιος αποκλειστικός θηλασμός (24 εβδομάδες ή περισσότερο) μπορεί να αποτρέψει μέρος της διανοητικής βλάβης (19). Η θεραπεία με GH προκαλεί αύξηση της περιφέρειας κεφαλής, ιδιαίτερα σε εκείνους με μικρή περιφέρεια κεφαλής κατά τη γέννηση. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η GH βελτιώνει επίσης τον δείκτη νοημοσύνης σε μικρά παιδιά με SGA, αλλά απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα (20). Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα έκβασης για παιδιά που γεννήθηκαν SGA δεν δείχνουν διαφορά στη συχνότητα απασχόλησης, την οικογενειακή κατάσταση ή την ικανοποίηση από τη ζωή. Ωστόσο, αυτά τα άτομα κατέχουν λιγότερες επαγγελματικές ή διευθυντικές θέσεις και έχουν σημαντικά χαμηλότερο εισόδημα από τα άτομα κανονικού μεγέθους κατά τη γέννηση (21).

Ενδοκρινικές Συνέπειες

Ενδομήτριος ενδοκρινικός προγραμματισμός

Υπάρχουν πειραματικά στοιχεία σε ζωικά μοντέλα για την παρουσία ενδομήτριου προγραμματισμού ανάπτυξης, αύξησης βάρους, εφηβείας και μεταβολικής και ενδοκρινικής λειτουργίας (22). Ωστόσο, στους ανθρώπους, τα στοιχεία για τον προγραμματισμό είναι περιορισμένα (23).

Άξονας GH-IGF

Ο άξονας GH-IGF έχει μελετηθεί εκτενώς σε παιδιά SGA. Η κλασική GHD είναι σπάνια σε αυτόν τον πληθυσμό. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στα μοτίβα ημερήσιας έκκρισης GH αλλά έχουν περιορισμένη διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα (24 , 25). Τα μέσα επίπεδα IGF-I και πρωτεΐνης-3 που δεσμεύει IGF μειώνονται σε παιδιά SGA κατά περίπου 1 SD , αλλά το εύρος των επιπέδων είναι ευρύ, υποδηλώνοντας πιθανή ετερογένεια στους μηχανισμούς αποτυχίας ανάπτυξης από ανεπαρκή παραγωγή IGF-I έως έλλειψη ευαισθησίας IGF-I (26 – 28). Η κατάσταση του άξονα GH-IGF κατά τη γέννηση ή στην πρώιμη μεταγεννητική ζωή δεν είναι προγνωστική για τη μεταγενέστερη ανάπτυξη και επομένως οι μετρήσεις ορμονών στο βρέφος ή το παιδί SGA δεν ενδείκνυνται στη συνήθη φροντίδα (9).

Ωστόσο, στο κοντό παιδί SGA, μπορεί να απαιτηθεί αξιολόγηση του άξονα GH-IGF-I εάν η ταχύτητα ανάπτυξης μειώνεται επίμονα και υπάρχουν σημεία ανεπάρκειας GH ή υπουπόφυσης. Γενετικές ανωμαλίες και πολυμορφισμοί στον άξονα GH-IGF έχουν συσχετιστεί με μικρό μέγεθος κατά τη γέννηση και μειωμένη μεταγεννητική ανάπτυξη. Αυτά περιλαμβάνουν διαγραφές γονιδίων υποδοχέα IGF-I και IGF-I, σημειακές μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς (29 – 32). Ωστόσο, η τρέχουσα διαγνωστική χρησιμότητα της γενετικής ανάλυσης είναι περιορισμένη. Απαιτείται πρόσθετη έρευνα για τον εντοπισμό άλλων υποψηφίων γονιδίων όπως η ινσουλίνη και ο IGF-II.

Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA).

Σε ζωικά μοντέλα προγεννητικού στρες, ο μητρικός υποσιτισμός και η μητρική θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχουν δημιουργήσει απογόνους χαμηλού βάρους γέννησης με βασική και διεγερμένη υπερκινητικότητα HPA και ισόβια υπέρταση και δυσανεξία στη γλυκόζη (33 , 34). Μελέτες σε ανθρώπους μέχρι σήμερα υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει μόνιμη επίδραση των προγεννητικών γλυκοκορτικοειδών στη λειτουργία του μεταγεννητικού άξονα HPA. Επομένως, δεν συνιστάται η αξιολόγηση του άξονα HPA στο παιδί SGA.

Εφηβεία και αδρεναρχία

Τα περισσότερα παιδιά που γεννιούνται SGA έχουν χρόνο εφηβείας εντός φυσιολογικών ορίων (35). Ωστόσο, ορισμένες μελέτες σε αγόρια και κορίτσια που γεννήθηκαν SGA δείχνουν ότι η εφηβική ανάπτυξη είναι μέτρια μειωμένη, ενώ στα κορίτσια, η εμμηναρχή εμφανίζεται 5-10 μήνες νωρίτερα από το κανονικό. Αυτές οι εκτροπές μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένο ανάστημα ενηλίκων (36 , 37). Σε εκείνους που έχουν πρώιμη εφηβεία, υπάρχει τυπικά μια ταχεία εξέλιξη μέσω της εφηβείας που οδηγεί σε απώλεια του ύψους του ενήλικα (38 , 39). Οι διακυμάνσεις στον χρονισμό και την εξέλιξη της εφηβείας που αναγνωρίζονται στο παιδί SGA είναι πιθανό να σχετίζονται με πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της εθνικότητας, των τάσεων του πληθυσμού υπόβαθρου, της διατροφής και άλλων άγνωστων επιρροών.

Τα κορίτσια SGA που εμφανίζουν ταχεία αύξηση βάρους κατά την πρώιμη παιδική ηλικία είναι πιο πιθανό να έχουν πρόωρο αδρεναρχείο (40-43) . Η εφηβεία και η εμμηναρχή σε κορίτσια SGA με πρόωρο επινεφρίδιο μπορεί να είναι νωρίτερα από ό,τι σε κορίτσια AGA με πρόωρο επινεφριδικό (44). Η έναρξη της αδρεναρχίας δεν διαφέρει από τον γενικό πληθυσμό σε παιδιά που γεννήθηκαν SGA και δεν φτάνουν τη διαφορά σε ύψος και βάρος.

Η οστική ηλικία είναι ένας φτωχός προγνωστικός δείκτης του χρονισμού της εφηβείας και του ύψους των ενηλίκων σε παιδιά SGA (45). Η αξιολόγησή του δεν συνιστάται κατά τη συνήθη παρακολούθηση.

Στα αγόρια που γεννιούνται SGA, ο υποσπαδίας και η κρυψορχία είναι πιο συχνά (46).

Λειτουργία των ωοθηκών

Δεν υπάρχουν ουσιαστικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη δυσλειτουργία των ωοθηκών, τη μειωμένη γονιμότητα ή την πρώιμη εμμηνόπαυση σε όσους γεννήθηκαν SGA (47 , 48). Ωστόσο, ορισμένοι έφηβοι που γεννήθηκαν SGA μπορεί να έχουν μειωμένα ποσοστά ωορρηξίας, αυξημένη έκκριση ανδρογόνων επινεφριδίων και ωοθηκών, περίσσεια κοιλιακού λίπους (ακόμη και απουσία παχυσαρκίας) και υπερινσουλιναιμία (47 , 49). Σε αυτές τις νεαρές γυναίκες με ενδείξεις κλινικής περίσσειας ανδρογόνων, συνιστάται η διερεύνηση με τυπικό τρόπο. Αυτή η διακύμανση στη συχνότητα του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών σε γυναίκες που γεννιούνται SGA μπορεί να οφείλεται σε εθνικό και γεωγραφικό υπόβαθρο και διακύμανση στον ορισμό του συνδρόμου.

Ο μεταβολισμός του θυρεοειδούς και των οστών

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία για σημαντική αλλοίωση του άξονα του θυρεοειδούς (27). Σε σχέση με την υγεία των οστών, η γέννηση SGA έχει συσχετιστεί με μειωμένη περιεκτικότητα σε μεταλλικά οστά και οστική πυκνότητα, αλλά η συσχέτιση μειώνεται σημαντικά όταν προσαρμοστεί για το ύψος του ενήλικα (50). Το χαμηλό βάρος γέννησης δεν είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καταγμάτων σε ενήλικες (51).

Μεταβολικές Συνέπειες

Ορισμός και αξιολόγηση

Το μεταβολικό σύνδρομο ή το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ένα σύμπλεγμα μεταβολικών ανωμαλιών που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη/υπερινσουλιναιμία, ανωμαλίες στο μεταβολισμό της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και παχυσαρκία (52). Όπως και στην ενήλικη ζωή, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία.

Αν και το ιδανικό μέσο για την αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ο υπερινσουλιναιμικός-ευγλυκαιμικός σφιγκτήρας, τα πρακτικά μέσα παρακολούθησης των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνουν τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (BP), του ΔΜΣ, της γλυκόζης νηστείας και των λιπιδίων. Η μέτρηση της ινσουλίνης νηστείας δεν συνιστάται για κλινική φροντίδα λόγω της απουσίας αποδεκτών κριτηρίων για τη διαφοροποίηση της φυσιολογικής από την ανωμαλία. Δεν υπάρχουν καθιερωμένοι ορισμοί στην παιδική ηλικία για τη φυσιολογική σύσταση σώματος, αλλά ο ΔΜΣ είναι το καλύτερο κλινικό υποκατάστατο. Τα δεδομένα αναφοράς είναι διαθέσιμα από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για την Παχυσαρκία, τα Κέντρα Ελέγχου Νοσημάτων και άλλα περιφερειακά δεδομένα.

Μεταβολική κατάσταση στην παιδική ηλικία, την εφηβεία και τη νεαρή ενήλικη ζωή σε όσους γεννήθηκαν SGA

Σε παιδιά που γεννιούνται SGA, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να υπάρχει ήδη από το 1 έτος (53), και σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας, αυτό είναι πιο εμφανές σε εκείνα με ταχεία αύξηση βάρους και ΔΜΣ τουλάχιστον 17 kg/m^2 (54 , 55). . Περιορισμένες μελέτες σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες SGA έχουν δείξει ότι η μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης είναι χαμηλότερη από ό,τι σε άτομα με φυσιολογικό βάρος γέννησης (6 , 56), ενώ όσοι γεννήθηκαν SGA που αναπτύσσουν υψηλό ΔΜΣ στην παιδική ηλικία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μη φυσιολογικού μεταβολισμού γλυκόζης στην ενήλικη ζωή (57). Οι νέοι ενήλικες που γεννήθηκαν SGA έχουν υψηλότερη συχνότητα μεταβολικών παραγόντων κινδύνου (2,3%) από εκείνους που γεννήθηκαν AGA (0,4%) (58). Ωστόσο, ο συνολικός επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου είναι πολύ χαμηλός.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή η δυσλιπιδαιμία εμφανίζονται συχνότερα μεταξύ των παιδιών που γεννιούνται SGA παρά στον φυσιολογικό πληθυσμό της παιδικής ηλικίας (59). Υπάρχει μια μικρή επίδραση του SGA στην ΑΠ, κυρίως συστολική, αλλά όχι αυξημένος κίνδυνος παιδικής ή εφηβικής υπέρτασης (59 , 60).

Αν και σε καθιερωμένες κοορτές (61 – 63), υπάρχουν ενδείξεις παρακολούθησης των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου από την παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή, δεν υπάρχουν τέτοια δεδομένα ειδικά για παιδιά SGA. Όπως και στον γενικό πληθυσμό της παιδικής ηλικίας, η παχυσαρκία και η επιταχυνόμενη αύξηση του σωματικού βάρους είναι πιθανόν να είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Ούτε ο επιπολασμός του SGA στην παιδική παχυσαρκία ούτε ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε SGA είναι γνωστός.

Αναγνωρίζεται ότι οποιοσδήποτε κίνδυνος για μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με SGA μπορεί να ενισχυθεί από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η αύξηση βάρους, η εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό. Ωστόσο, η αξιολόγηση ρουτίνας των μεταβολικών παραμέτρων δεν δικαιολογείται σε όλα τα παιδιά που γεννιούνται SGA. Η διαχείριση των παχύσαρκων παιδιών SGA θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τη γενική παιδιατρική πρακτική, συμπεριλαμβανομένων των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής.

Ενδοκρινική Διαχείριση: Ανάπτυξη και Εφηβεία

Συνιστάται η έγκαιρη αξιολόγηση των κοντών παιδιών που γεννήθηκαν SGA και εκείνα κάτω των 2 ετών με τρέχον μήκος κάτω από -2,5 SD θα πρέπει να παραπέμπονται για αξιολόγηση. Τα μικρά παιδιά που γεννιούνται SGA αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με διάφορες αιτιολογίες και η θεραπεία θα πρέπει να προηγείται από μια προσπάθεια προσδιορισμού της διάγνωσης.

Η χρήση της GH σε μικρά παιδιά που γεννιούνται SGA έχει διερευνηθεί για σχεδόν 40 χρόνια (64 – 66). Αυτό οδήγησε σε επίσημες ενδείξεις από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων το 2001 και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Αξιολόγηση Φαρμακευτικών Προϊόντων το 2003 (Πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χρήση GH σε μικρά παιδιά SGA

Άνοιγμα σε νέα καρτέλα

	Ένδειξη εγκεκριμένη από το FDA (2001)	Ένδειξη εγκεκριμένη από τον EMEA (2003)
Ηλικία κατά την έναρξη (έτος)	2	4
Ύψος SDS στην εκκίνηση	Δεν αναφέρεται	−2,5 SD
Ταχύτητα ανάπτυξης πριν από τη θεραπεία	Καμία συμπλήρωση	<0 SD για την ηλικία
Αναφορά στο μεσογονικό ύψος	Δεν αναφέρεται	Ύψος SDS > 1 SD κάτω από το μέσο γονικό ύψος SDS
Δόση (μg/kg·d)	70	35

EMEA, Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Αξιολόγηση των Φαρμακευτικών Προϊόντων. FDA, Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων.

Παράγοντες που σχετίζονται με την ανταπόκριση στην GH κατά τα πρώτα 2-3 έτη περιλαμβάνουν την ηλικία και το ύψος SD score (SDS) κατά την έναρξη της θεραπείας, το μεσογονικό ύψος και τη δόση. Η μέση αύξηση ύψους μετά από 3 χρόνια θεραπείας GH κυμαίνεται από 1,2–2,0 SD για δόσεις 35–70 μg/kg·d. Μετά την αρχική κάλυψη, το μεγαλύτερο μέρος αυτής της αύξησης ύψους διατηρείται μέχρι το ύψος του ενήλικα. Η φάση συντήρησης της θεραπείας με GH φαίνεται να είναι λιγότερο δοσοεξαρτώμενη (66). Τα παιδιά με αναγνωρισμένο σύνδρομο ανταποκρίνονται λιγότερο καλά στην GH από εκείνα με μη συνδρομικό SGA (66).

Αναγνωρίζονται οι αποκλίσεις μεταξύ των δύο εγκεκριμένων ενδείξεων (67). Προτείνεται τα παιδιά SGA ηλικίας μεταξύ 2-4 ετών που δεν παρουσιάζουν στοιχεία κάλυψης με ύψος μικρότερο από -2,5 SD θα πρέπει να είναι κατάλληλα για θεραπεία GH. Επιπλέον, για εκείνα τα παιδιά SGA άνω των 4 ετών που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις κάλυψης, έγινε συζήτηση σχετικά με το εάν η αποκοπή για τη θεραπεία με GH θα πρέπει να είναι σε ύψος SDS μικρότερο από -2 ή μικρότερο από -2,5. Δεν επιτεύχθηκε συναίνεση, αν και η πλειοψηφία ήταν υπέρ της έναρξης θεραπείας σε ύψος SDS μικρότερο από -2. Όσον αφορά τη δόση της GH, προτείνεται η αρχική δόση να καλύπτει το εύρος 35–70 μg/kg·d, με τις υψηλότερες δόσεις να χρησιμοποιούνται σε εκείνες με την πιο έντονη καθυστέρηση ανάπτυξης.

Στην πλειονότητα των μικρών παιδιών SGA που έλαβαν θεραπεία με GH κατά την παιδική ηλικία, η εφηβική ανάπτυξη ξεκινά εγκαίρως και εξελίσσεται κανονικά (68). Προς το παρόν, δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις ότι η προσθήκη θεραπείας με ανάλογο GnRH για την αναστολή της εξέλιξης της εφηβείας σχετίζεται με επιπλέον αύξηση ύψους.

Θα πρέπει να υπάρχει θετική ανταπόκριση στη θεραπεία με GH (ύψος ταχύτητας SDS μεγαλύτερη από +0,5 τον πρώτο χρόνο θεραπείας). Εάν υπάρχει ανεπαρκής ανταπόκριση, ενδείκνυται επανεκτίμηση, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της συμμόρφωσης, της δόσης GH, της διάγνωσης και της απόφασης για διακοπή της θεραπείας. Σε εκείνους με θετική ανταπόκριση στην GH, η απόσυρση της θεραπείας με GH μετά από 2-3 χρόνια οδηγεί σε αύξηση

της ανάπτυξης και δεν συνιστάται (66). Η διακοπή της θεραπείας με GH στην εφηβεία συνιστάται όταν ο ρυθμός ανάπτυξης πέσει σε λιγότερο από 2 cm/έτος.

Τα επίπεδα IGF-I πριν από τη θεραπεία μπορεί να έχουν ρόλο στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην GH (69), ενώ σε εκείνα τα παιδιά που λαμβάνουν GH, η παρακολούθηση του IGF-I ως εργαλείο για τη βελτιστοποίηση της δόσης μπορεί να είναι χρήσιμη. Σε όλες τις άλλες απόψεις, θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική παρακολούθηση της θεραπείας με GH (70). Ορισμένα σύνδρομα (*π.χ.* Bloom και Fanconi) μπορεί να ενέχουν συγκεκριμένο κίνδυνο, ο οποίος μπορεί να αντενδείκνυται τη θεραπεία της GH.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη θεραπεία δεν είναι πιο συχνές σε αυτόν τον πληθυσμό από ό,τι σε άλλες καταστάσεις που έλαβαν θεραπεία με GH, ούτε έχουν προκύψει πρόσθετες ανησυχίες για την ασφάλεια (71). Είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν η θεραπεία με GH για το υποκείμενο SGA κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία σχετίζεται με οφέλη ή ενίσχυση κινδύνων (όπως μεταβολικές συνέπειες) στην ενήλικη ζωή.

Συνέπειες στην ενηλικίωση

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα μεταβολικών και φυσιολογικών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή (2). Ωστόσο, συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν δείξει ότι οι συσχετίσεις είναι μικρές και ότι ο πιθανός αντίκτυπος στη δημόσια υγεία είναι αβέβαιος (15 , 72). Η ακόλουθη συζήτηση αναφέρεται στους κινδύνους στους πληθυσμούς σε αντίθεση με τον ατομικό κίνδυνο. Τα περισσότερα από τα δεδομένα προέρχονται από κοόρτες που δεν περιορίζονται ειδικά σε άτομα SGA.

Καρδιαγγειακές και μεταβολικές συνέπειες

Τα περισσότερα από τα στοιχεία για τις συσχετίσεις μεταξύ του βάρους γέννησης και των επακόλουθων αποτελεσμάτων προέρχονται από μελέτες παρατήρησης, έτσι ώστε να υπάρχει πιθανότητα σύγχυσης. Για παράδειγμα, η κακή κοινωνικοοικονομική θέση σχετίζεται τόσο με χαμηλότερο βάρος γέννησης όσο και με αυξημένα επίπεδα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στη μετέπειτα ζωή (*π.χ.* παχυσαρκία, ΑΠ και κάπνισμα) (73 , 74).

Έχει αναφερθεί μια μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και του επακόλουθου ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης (75). Το τυπικό μέγεθος επίδρασης κυμαίνεται από 0,6–0,7 kg/m ^{2} για κάθε αύξηση 1 kg στο βάρος γέννησης (75). Σε μια συστηματική ανασκόπηση, ο κίνδυνος παχυσαρκίας έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την ταχεία αύξηση βάρους στη βρεφική ηλικία (12).

Σε πολλές μελέτες αναφέρθηκε επίσης μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και της αρτηριακής πίεσης και της υπέρτασης, αλλά το συνολικό μέγεθος επίδρασης ήταν 0,5 mm Hg χαμηλότερη συστολική ΑΠ ανά 1 κιλό υψηλότερο βάρος γέννησης (72). Υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι η διακύμανση στην πρόωρη διατροφή σχετίζεται με αυξημένη ΑΠ στη μετέπειτα ζωή (76).

Για τη ΣΝ, ένα 1 κιλό μεγαλύτερο βάρος γέννησης σχετίζεται με 10-20% χαμηλότερη επίπτωση ΣΝ (Huxley, R., προσωπική επικοινωνία). Ωστόσο, οι πιθανοί υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το μητρικό κάπνισμα και τη γονική υπέρταση. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των καρδιαγγειακών παθήσεων έδειξε ότι ένα κατά 1 κιλό υψηλότερο βάρος γέννησης σχετίζεται με 20% χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΝ και εγκεφαλικό (77).

Τόσο το μικρό όσο και το μεγάλο μέγεθος κατά τη γέννηση έχει αναφερθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 και δυσανεξία στη γλυκόζη (78).

Καρκίνος

Το χαμηλό βάρος γέννησης δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου γενικά με πιθανές εξαιρέσεις του καρκίνου των όρχεων και σε μικρότερο βαθμό του νεφρού (79 , 80). Αντίθετα, υπάρχουν καλές ενδείξεις ότι το υψηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, όπως καλύτερα τεκμηριώνεται για τον καρκίνο του μαστού (81 , 82).

Επιπτώσεις μεταξύ γενεών

Οι γυναίκες (και πιθανώς οι άνδρες) που ήταν οι ίδιες SGA αναφέρθηκαν ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν βρέφος SGA (83). Οι γυναίκες που γεννιούνται SGA διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας και διαβήτη κύησης (83).

Περίληψη

Με βάση αυτά τα δεδομένα πληθυσμού, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να δικαιολογούν την ειδική επιτήρηση των ενηλίκων που γεννήθηκαν SGA. Οι διαδικασίες προσυμπτωματικού ελέγχου για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καρκίνο και οστεοπόρωση θα πρέπει να είναι σύμφωνες με την τρέχουσα κλινική πρακτική. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής φαίνονται εξίσου κατάλληλες για αυτήν την ομάδα όπως και στον γενικό πληθυσμό.

Δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας επιτήρησης για ενήλικες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με GH για βραχύ ανάστημα λόγω SGA. Επομένως, είναι συνετό να παρακολουθείται συστηματικά αυτή η ομάδα.

συμπεράσματα

Η διάγνωση του SGA θα πρέπει να βασίζεται σε ακριβή ανθρωπομετρία κατά τη γέννηση, συμπεριλαμβανομένου του βάρους, του μήκους και της περιφέρειας κεφαλής. Συνιστούμε έγκαιρη επιτήρηση σε κλινική ανάπτυξης για άτομα με έλλειψη κάλυψης. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έγκαιρη παρέμβαση με GH για άτομα με σοβαρή καθυστέρηση ανάπτυξης. Η μακροχρόνια επιτήρηση όλων εκείνων που λαμβάνουν GH είναι απαραίτητη. Λαμβάνοντας υπόψη τη γνωστική εξασθένηση που αναφέρθηκε σε ορισμένα παιδιά που γεννήθηκαν SGA, η πρώιμη αξιολόγηση της νευροανάπτυξης και οι παρεμβάσεις δικαιολογούνται σε παιδιά σε κίνδυνο.

Οι ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές στο παιδί SGA αναγνωρίζονται, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν διερεύνηση ρουτίνας για όλα τα παιδιά SGA. Αναγνωρίζουμε σημαντικά κενά στη γνώση σχετικά με τη γένεση του μεταβολικού προφίλ και της έκβασης σε παιδιά SGA. Ερευνητικές μελέτες που χρησιμοποιούν γονιδιωματικές, πρωτεομικές ή/και μεταβολικές προσεγγίσεις είναι πιθανό να εντοπίσουν παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμβρυϊκή και μεταγεννητική ανάπτυξη που δημιουργούν αντίσταση στην ινσουλίνη και συναφείς επιπλοκές.

Αναγνωρίζονται οι συσχετίσεις σε επίπεδο πληθυσμού μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που γεννήθηκαν SGA, και CHD και εγκεφαλικού επεισοδίου στη μετέπειτα ζωή, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν τη συνήθη παρακολούθηση της υγείας όλων των ενηλίκων που γεννήθηκαν SGA εκτός της κανονικής κλινικής πρακτικής.