

## 부당경량아에서의 성장과 성 발달

분당제생병원 소아청소년과

김 세 영

= Abstract =

### Growth and sex differentiation of children born small for gestational age

Se Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Bundang Jesaeng General Hospital, Daejin Medical Center

The incidence of small for gestational age (SGA) births is frequent, accounting for 2.3% to 8% of all live births. Several childhood and adult diseases are related to early postnatal growth and birth size, and 10% of children born SGA may have a short stature throughout postnatal life. Additionally, they may have abnormal growth hormone (GH)-insulin like growth factor axis, HPA axis, and gonadal function. Permanent changes are detrimental in an environment of nutritional abundance, and predispose SGA children to an array of diseases in adolescence and adulthood. Such changes may also cause premature pubarche, adrenarche, and precocious puberty. The varying results from clinical studies necessitate more prospective case control studies. Reproductive tract abnormalities and reproductive dysfunction are related to SGA births. GH treatment is required for SGA infants who do not experience catch-up growth. (*Korean J Pediatr* 2009;52:142-151)

**Key Words :** Small for gestational age, Growth, Growth hormone, Premature pubarche, Precocious puberty, Adrenarche, Reproductive function

### 서 론

최근 부당경량아에서 성인기 질환과의 연관성이 속속 밝혀지면서 태내 환경 및 태아 성장의 중요성과 출생 체중 및 주산기 성장의 중요성이 부각되고 있다. 부당경량아의 빈도는 전체 신생아의 적게는 2.3% 에서 많게는 8% 이상 보고되는 지역도 있다<sup>1)</sup>. 이러한 빈도는 다른 소아 내분비 질환의 빈도보다 상당히 높은 것으로서 성장클리닉에서 볼 수 있는 다른 질환보다 더 흔한 저신장의 원인이 된다.

부당경량아의 출생후 2년의 성장은 매우 중요하여 2돌 이후 그 어떤 시기의 성장보다 최종 성인기에 결정적인(critical) 영향을 미친다. 부당경량아 중 따라잡기 성장을 하지 못한 경우에는 성인기까지 계속 저신장으로 남게 되며 정신사회적인 문제를 가질 수 있고 또한 대사 질환의 문제를 갖게 된다.

그런데 주산기에 따라잡기 성장을 위해 과도하게 영양 섭취를 시키다보면 오히려 이 시기의 급격한 체중 증가가 성인기 대사

질환의 위험도를 더욱 증가시키게 된다.

최근에는 출생 후 체중 증가의 속도(tempo)가 향후 성인기 질환을 유발하게 하는 중요한 인자이며 특히 관상동맥 질환을 증가시킨다는 보고가 있다<sup>3)</sup>. 이 시기의 빠른 체중 증가는 20대에 비만, 고혈압의 빈도를 증가하게 하고 그 이후에도 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병, 지질 대사이상 및 심혈관 질환에 이환되기 쉽다<sup>3, 4)</sup>.

부당경량아는 평생 불리한 대사 상태에 놓여 있을 뿐만 아니라, 내분비학적으로 GH-IGF axis (growth hormone-insulin like growth factor axis)의 이상, 부신 및 성선 기능의 이상이 있어서 이에 대해 고찰해 보고자 한다. 부당 경량아의 성선 발달 이상에 대해서도 살펴보고 사춘기 시작 연령 및 사춘기 진행 속도가 정상군과 차이가 있는지 조사해 보고자 한다. 또한 따라잡기 성장을 하지 못한 저신장 부당경량아에서의 성장 호르몬 치료 효과에 대해서도 고찰해 보고자 한다.

### 본 론

#### 1. 출생후 성장(Postnatal growth)

##### 1) 따라잡기 성장의 정의(definition of catch-up growth)

연간 성장 속도가 같은 연령, 같은 성별의 평균치(median)보

Received : 13 January 2009, Accepted : 16 January 2009

Address for correspondence : Se Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Bundang Jesaeng General Hospital, 255-2, Seohyun-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-774, Korea

Tel : +82.31-779-0273, Fax : +82.31-779-0894

E-mail : odajulia@dmc.or.kr

다 더 큰 경우에 따라잡기 성장이라고 한다. 부당경량의 따라잡기 성장은 생후 2년내에 거의 완성된다. 부당경량아 신생아의 80%는 생후 6개월동안에 따라잡기 성장이 이루어진다.

임신중 산모의 불충분한 영양 섭취뿐만 아니라 주산기 영양섭취도 신생아의 발달에 결정적이다. Widdowson과 McCane<sup>5)</sup>은 랫트에서 출생후 첫 3주동안의 영양불량은 이후 충분한 영양공급에도 불구하고 일생동안 체중이 천천히 증가하는 현상을 보고하였다. 반면에 생후 9주에서 12주사이에 3주간 영양을 제한받은 랫트에서는 단기간의 영양만 주었다가 회복되었다. 따라서 주산기 영양과 환경의 영향은 비가역적으로 일생에 걸쳐서 영향을 미치는 것이다. 위해(insult)가 가해진 시기에 따라서 향후 지속적인 악영향을 미치는 것이다. 좋지 않은 사건이 최대의 영향력을 가지는 시기를 critical period라 한다.

부당경량아 소아의 90%는 출생후 2-3년내에 따라잡기 성장을 이루어 정상아들의 범위로 진입한다. 나머지 10%는 정상보다 작은 상태로 자라게 되어 지속적인 저신장을 갖게 된다<sup>6,7)</sup>.

## 2) 부당경량의 성장에 관여하는 호르몬 및 성장인자

따라잡기 성장에 관여하는 내분비학적인 기전은 충분히 밝혀지지 않고 있다. Baron<sup>8)</sup>은 성장관에 그 비밀이 있을 것이라고 제안하였으며 성장관 노화(senescence)의 지연 때문에 따라잡기 성장이 일어난다고 하였다.

### (1) 성장 호르몬(growth Hormone, GH)

출생후 첫 1개월동안의 성장이 부당경량의 건강과 최종성인 키의 기초가 된다. 대부분 따라잡기 성장은 짧은 기간내에 이루어지며, 빠르게 따라잡는지, 그 폭이 얼마나 큰지는 장기적인 결과에 영향을 미칠 수 있다.

부당경량의 혈중 성장호르몬 농도는 대조군보다 증가되어 있으면서 인슐린양 성장인자-I (IGF-I) 및 인슐린양 성장인자 결합단백-3 (IGFBP-3) 농도는 감소되어 있어서 성장호르몬 감수성이 감소되어 있음을 알 수 있다(GH insensitive). 그러나 출생 직후 GH-IGF 축이 정상화되기 때문에 대부분은 성장호르몬 분비유발검사에서 정상반응을 보이고 IGF-I 및 IGFBP-3 농도도 정상이다<sup>9)</sup>. 이러한 소견을 보이는 대부분의 부당경량아는 따라잡기 성장을 할 것이다.

따라잡기 성장을 하지 못한 저신장 부당경량아 소아에서 하루 동안 자연적으로 분비되는 성장 호르몬을 측정해보면, 분비 빈도 수 증가(high pulse frequency), 진폭의 감소(attenuated pulse amplitude), 기저 GH농도 증가(elevated interpulse concentrations of serum GH), 감소된 IGF-I 농도 등을 보인다<sup>10)</sup>. 이렇게 성장 호르몬 감수성이 감소된 상태로 지속되는 부당경량아에서는 성장 호르몬 치료가 필요하다.

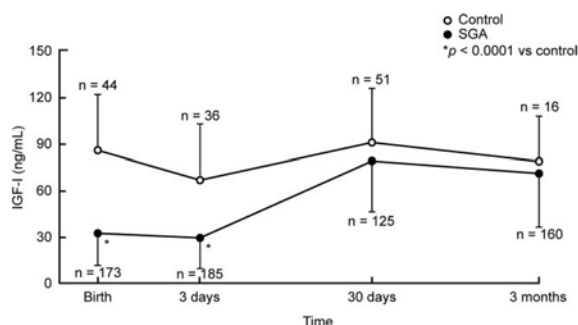
### (2) 인슐린양 성장인자(the IGF system)

성장 호르몬뿐만 아니라 IGF-I 과 IGF-II 가 출생후 성장에 중요한 역할을 한다. 이들은 혈액속에서 고밀착결합단백(high-affinity binding protein)들과 결합되어 순환하고 있는데 이들 결합단백이 인슐린양 성장인자들(IGFs)의 조직에서의 사용을 조절

한다. 혈중 IGF의 약 75%는 ternary complex (IGF, IGFBP-3, and ALS (acid labile subunit))로 순환하고 있고, 20-25%는 다른 IGFBPs 중 하나와 결합한 binary complex이며, 1% 미만은 결합하지 않는 형태(free form)로 존재한다. 자궁내 성장 지연을 보이는 태어나 부당경량아 신생아에서는 IGF 농도가 감소되어 있고, IGF 자체의 대사이상이나 IGF의 기능부전(dysfunction)과 관련있다<sup>11)</sup>. IGF-I 의 polymorphism이 출생전후의 성장장애를 유발하고<sup>12)</sup>, IGF-I 유전자의 부분 결실이 심각한 성장 장애를 유발한다<sup>13)</sup>. 또한 IGF-I 수용체 유전자의 돌연변이도 태내와 출생후 성장에 심각한 문제를 일으킨다<sup>14)</sup>. 부당경량의 IGFBP-3 농도는 감소되어 있고, IGFBP-1과 IGFBP-2 농도는 증가되어 있다<sup>11)</sup>.

반면에 출생시와 출생후 성장에 IGF 관련변수가 결정적이지 않다는 보고들도 있다<sup>15)</sup>. Cianfarani 등<sup>16)</sup>은 유아에서 따라잡기 성장과 IGF-I/IGFBP-3 농도비율 간의 상관관계에 대한 연구를 시행하였다. IGFBPs의 IGF에 대한 affinity는 IGFBPs를 분해하는 단백질분해효소 활성이 높을수록 낮아지므로, free IGF-I 농도와 그 유용성이 증가하였다. 출생후 IGF-I system이 활성화되면 부당경량아 대부분에서 따라잡기 성장이 이루어진다<sup>16)</sup>. 게다가 IGF-I 농도 이상은 부당경량아 신생아에서 일시적일 뿐이고 소아기에는 IGF-I 및 IGFBP-3 농도 이상은 없었다<sup>17)</sup>.

부당경량아 신생아에서 낮았던 체대혈 IGF-I 농도는 출생후 빠르게 정상화된다(Fig. 1). 그러나 2세까지 따라잡기 성장을 이루지 못한(키<-2SDS) 부당경량아는 혈중 IGF-I 농도가 의미있게 감소되어 있다<sup>15,18)</sup>. 게다가 부당경량아 연장아에서는 키에 상관없이 정상대조군보다 평균 IGF-I 농도가 감소되어 있다<sup>19)</sup>. 이는 Chellakooty 등의 전향적 연구에서도 확인되었다<sup>20)</sup>. 부당경량아 성인의 경우 낮은 IGF-I 농도가 ischemic heart disease를 증가시키기 때문에<sup>21)</sup> 부당경량의 IGF-I/IGFBP-3 축의 성인기 추적관찰은 매우 중요하다. 부당경량아 성인의 코호트연구를 살펴보면, 정상대조군보다 의미있게 감소된 IGF-I 농도와 IGF/IGFBP-3 비를 나타냈다<sup>19)</sup>. 장기간의 IGF-I 대사 이상은 자궁내 성장지연과 장년기 이후의 심혈관질환 및 대사 질환유발과의 관



**Fig. 1.** Mean ( $\pm$ SD) serum levels of IGF-1 in born SGA and controls from birth (cord blood measurements) to 3 months of age. Levels of IGF-1 were significantly reduced in the cord blood of infants born SGA, but serum IGF-1 levels normalized rapidly after birth (Data from Leger et al.<sup>15)</sup>).

련을 시사한다.

### (3) 시상하부-뇌하수체-부신 축

#### (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

시상하부-뇌하수체-부신 축은 발달하는 동안 영구적으로 프로그래밍된다<sup>22)</sup>. 따라잡기 성장을 하지 못한 부당경량아는 따라잡기 성장을 한 부당경량아보다 높은 공복 코티솔(cortisol) 농도를 보였다<sup>23)</sup>. 게다가 코티솔은 주산기에 IGFBP-3의 단백분해를 억제하기 때문에 IGFs 이용이 감소하므로 향후 성장도 저해한다.

### 3) 조산아의 출생후 성장(postnatal growth in preterm infants)

Wit 등<sup>24)</sup>이 최근에 조산아의 따라잡기 성장에 대한 연구를 발표하였다. 대부분의 조산아는 출생 후 성장 장애를 겪는다. 출생후에 영양섭취가 부족한 경우가 많기 때문에 상당한 영양 부족이 축적되면서 건강회복후의 적절한 영양섭취로도 보충이 되지 않을 수 있다. 그러나 조산아에서도 초기에 적절한 영양프로토콜에 따라 잘 섭취하면 따라잡기 성장이 가능하다. 체태연령 32주 이전의 조산아의 5세경에 저신장이 될 확률은 부당경량아의 경우와 비슷하여 10% 정도된다<sup>24)</sup>.

## 2. 부당경량아 출생의 결과(Consequences of Being Born SGA)

부당경량아 출생은 주산기 및 성인기 이후의 이환률과 사망률의 증가와 관계가 있다. 주산기에는 호흡기질환, 저혈압, 저혈당, 피사성 장염 및 신생아사망을 증가시킨다<sup>25)</sup>. 부당경량아는 신경계질환, 인지 발달 지연과 학업 성취도 저하가 생길수 있다<sup>26)</sup>. 성인기에는 심혈관계질환, 폐쇄성 폐질환, 제 2형 당뇨병, 신부전 및 생식기능 저하로 고생할 수 있다<sup>27)</sup>.

따라잡기성장을 이루지 못한 부당경량아는 따라잡기 성장을 한 소아에 비해 저신장이 지속되어 생기는 정신사회적 장애를 겪을 위험성이 높다<sup>28)</sup>.

### 3. 조기 성 성숙(Premature adrenarche and puberty): 부당경량아에서의 adrenarche와 pubarche 시작시기에 대한 논란

태내에서 영양공급이 제한된 적이 있어서 부당경량아로 태어난 신생아는 출생 후 정상적으로 영양섭취를 하면 유아기동안 체중이 정상아를 따라잡을 것이다. 영양이 부족한 태내 환경으로부터 영양공급이 정상적인 출생 후 환경으로 급격한 이행은, 성장속도의 급격한 증가와 사춘기를 앞당김으로써 생식능력을 극대화하게 한다. Engelbregt 등<sup>29)</sup>은 암컷, 수컷 쥐에서, 임신후기의 태내 영양결핍이나 출생후 영양결핍이 사춘기 시작시기에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 임신후기의 태내영양결핍이나 출생후 영양결핍 모두 내분비적 programming을 변화시켰고 사춘기를 앞당겼다. 부당경량아에서 유아기에 빠른 체중 증가를 보인 8세 소아들을 대상으로 조사한 연구에서 부신 안드로젠 증가, DHEA (dehydroepiandrosterone)와 DHEAS (dehydroepiand-

rosterone sulphate)의 증가를 보여 adrenarche를 앞당기는 것으로 나타났다<sup>30)</sup>. 그 기전은 임신중의 epigenetic effects 또는 생후초기 영양공급이 식욕 및 체지방축적관련 유전자에 영향을 미쳐서 또는 이미 유전적으로 유아기 체중증가가 빠르게 되어 있는 것일 수 있다. 출생시 크기(size at birth) 및 생후 급격한 체중증가는 사춘기 시작시기 및 평생 건강의 결정인자이다.

유아기때 급격한 체중증가가 사춘기 시작시기를 앞당기는 기전은 아직 잘 모른다. 일반인구에서 소아기의 급격한 체중 증가는 복부지방을 쌓이게 하여 조기 성성숙과 관계될 것이라는 견해가 있다. 또한 조기 성 성숙을 보이는 소아는 신장대 체중비(weight/height ratio)가 증가되어있다. 출생 체중이 적은 소아가 소아기에 정상 BMI에 도달하면 체지방증가, 복부지방증가, 체지방체질량(lean body mass)감소가 소아기에서 성인시기에 걸쳐 지속된다<sup>31)</sup>. 특히 생후 첫 1개월 동안 빠른 체중 증가는 나중에 높은 체지방량과 강한 연관성이 있었다<sup>32)</sup>. 체지방량의 증가는 인슐린 저항성을 유발하여 다른 호르몬들의 변화를 초래하여 성장의 속도(tempo)와 사춘기 시작 시기에 영향을 줄 수 있다<sup>33)</sup>.

그런데 여러임상적인 연구보고들을 살펴보면 이와는 상반되는 결과가 많다. 부당경량아 동물모델의 실험에서는 암컷과 수컷 모두에서 사춘기 지연이 관찰되었으나<sup>34)</sup>, 사람에서의 데이터는 많지 않다. 부당경량아 여아에서 사춘기의 조기 성숙이 관찰된 보고도 있고<sup>35)</sup>, 사춘기와 초경시작 나이가 5-10개월 빨라졌다는 보고도 있다<sup>36)</sup>. 부당경량아의 스웨덴 코호트 연구에서는 따라잡기 성장을 이룬 군에서 조기 성성숙을 나타냈다<sup>37)</sup>. 성장호르몬치료를 받은 군과 그렇지 않은 군간에 사춘기 시작 연령의 차이는 없었다<sup>38)</sup>.

Hernandez 등<sup>39)</sup>은 정상대조군에 비해 부당경량아에서 사춘기 시작시기에 혈중 estradiol 치만 약간 높았을 뿐 사춘기 진행속도와 순서는 차이가 없었다고 보고하였다. 네덜란드의 전향적 연구에서 부당경량아에서 사춘기 시작나이의 진행속도, 초경연령의 차이는 없었다<sup>40)</sup>. 성장호르몬 치료여부에 의한 차이도 없었다. 사춘기 시작은 남아에서 약간 지연되었지만 진행속도는 차이가 없었다.

Francois와 De Zegher<sup>41)</sup>의 연구에서는 부당경량아의 사춘기 전 DHEA-S치가 더 높았다. 그러나 Boonstra<sup>42)</sup>의 전향적 연구에서 3-9세 네덜란드 부당경량아 185명에서 대조군과 DHEA-S level은 차이가 없었다. DHEA-S 농도와 출생체중 SDS 또는 출생기 SDS도 관계없었다. 부당경량아에서 precocious pubarche 빈도도 대조군과 차이가 없었다.

Ibáñez 등<sup>43)</sup>은 북부 스페인에서 태어난 precocious pubarche와 ovarian hyperandrogenism을 보이는 여아에서 출생체중이 유의하게 작음을 보고하였다. 또한 출생체중이 -1.5 SDS 미만이었던 여아에서 exaggerated adrenarche와 hyperinsulinism을 보였다<sup>44)</sup>. 그리고 precocious pubarche가 있는 비만하지 않은 여아에서 사춘기 기간 내내 복부 지방이 과다한 것으로 측정되었으며 hyperinsulinemia와 hyperandrogenemia가 관찰되었다<sup>45)</sup>.

Ibáñez 등<sup>33)</sup>은 태아 성장과 precocious adrenarche와 pubarche, PCOS, hyperinsulinism 이 관련있지 않은가 하는 가설을 세웠고, 부당경량아에서 초기에 따라잡기 성장을 하는 것과 precocious pubarche발생의 관련성이 있다고 하였다<sup>47)</sup>. 이들에서 metformin 복용으로 인슐린 감수성을 증가시키면 혈중 androgen을 낮출 수 있고, 초경에 이르는 사춘기 진행을 느리게 하여 PCOS risk를 감소시킬 수 있다고 하였다<sup>48)</sup>.

그러나 precocious pubarche, early puberty, PCOS 의 스펙트럼의 빈도는 인종적 특성일 수 있다. 따라서 여러 인종에 걸친 대규모 연구가 필요하다.

#### 4. Reproductive function

부당경량아 여아에서 성선 기능 부전, 불임이나 조기 폐경이 온다는 통계는 없다. 스페인 북부에서 출생한 부당경량아 여아에서 자궁과 난소의 크기 감소, adrenal & ovarian androgen 증가와 hyperinsulinemia 에 대한 보고는 있다. 부당경량아에서 안드로겐증가뿐 아니라<sup>49)</sup> 다낭성 난소 증후군(polycystic ovarian syndrome)과 같은 난소 기능장애가 나타날 수 있다<sup>50)</sup>.

남성에서 태내 성장 부전과 수태능력 감소는 아직 기전을 잘 모른다<sup>51)</sup>. Cicognani 등은 부당경량아중 사춘기가 지난 청소년에서 고환크기 감소, 혈중 테스토스테론치 감소와 같은 성선 기능 장애를 발견하였다<sup>52)</sup>.

부당경량아 청소년 여자에서는 배란율 감소를 보이며 이것은 metformin을 복용하여 인슐린 감수성을 증가시키면 호전된다는 보고가 있다<sup>53)</sup>.

Ibáñez 등<sup>54)</sup>은 metformin으로 배란율을 호전시킨 코호트에서 북부비만 감소, lean body mass 증가, 공복 인슐린/안드로겐 감소와 혈중 지질 농도의 감소를 관찰하였다.

최근에 Ibáñez 등은 이들에서 혈중 low-grade inflammation 이 관찰되었으며 이들에서 metformin의 복용으로 초경을 늦추고 사춘기전에 비정상적인 저성장을 보이는 부당경량아 여아의 성장기간을 늘리게 된다고 보고하였다<sup>55)</sup>. 이러한 연구보고들은 인슐린이 사춘기 시작 및 진행속도, 사춘기동안의 성장폭(pubertal height gain)을 결정하는 조력자(main codeterminant)임을 알 수 있다. 이들은 제 2형 당뇨병이 없었고, 비만하지 않았고 예측성인자가 아주 작은 군이 아니었기 때문에 실험적인 metformin 투여에 대해서는 논란이 있다.

생후 첫 1개월간 혈중 난포자극 호르몬(Follicle Stimulating Hormone, FSH), 황체화 호르몬(Lutenizing Hormone, LH), inhibin B와 성호르몬의 급격한 분비가 일어나는데 여아에서 초기 아동기까지 지속되는 FSH 상승은 향후 성인기에 성선 기능 유지에 매우 중요하다<sup>56)</sup>. 부당경량아에서는 남아와 여아 모두에서 정상대조군보다 유아기에 FSH상승이 더 심한데 inhibin B는 대동소이하다<sup>57)</sup>. FSH의 과도한 분비가 있었던 부당경량아는 청장년기에 골반치음파를 해보면 자궁과 난소의 성장이 잘되지 않아 그 크기가 작음을 알 수 있다<sup>58)</sup>. 부당경량아 여아가 청소년기 이

후에 배란율이 감소되어 있음이 보고되어 있다<sup>27)</sup>. Metformin으로 인슐린감수성을 증가시키면 배란율이 증가된다<sup>27)</sup>. 남성호르몬 증가, 체지방증가, 고인슐린혈증, 인슐린 저항성은 PCOS (polycystic ovarian syndrome)와 같은 상태에 이르게 된다. 부당경량아 여아가 초경을 시작한 직후부터 인슐린 감수성을 증가시키는 약제를 투여하면 PCOS에 이르는 것을 예방할 수 있다<sup>48)</sup>.

부당경량아 남아에서 성선기능부전을 보고한 논문은 많지 않다. 부당경량아 남아 24명의 사춘기이후에 측정된 고환크기가 감소되어 있었고, inhibin B와 테스토스테론의 감소, LH의 상승, FSH는 정상이었다는 보고가 있다<sup>52)</sup>. 정자형성능력에 대한 연구는 출생체중의 영향을 받는다는 결과와 그렇지 않은 결과의 논문이 있어 아직 결론이 나지 않았다<sup>51)</sup>.

#### 5. Reproductive tract abnormalities

testis dysgenesis syndrome (TDS)는 남자생식계이상의 다 음 4가지의 증후군을 말한다<sup>59)</sup>. ①정자형성장애(abnormal spermatogenesis), ②고환암(testicular cancer), ③잠복고환(cryptorchidism), ④요도하열(hypospadias)

TDS는 태내에서 유래(fetal origin)한다<sup>60)</sup>. Seminoma와 같은 germ cell tumor는 대부분 고환에서 carcinoma-in-situ cells 또는 intratubular germ cell neoplasia에서 기원한다<sup>61)</sup>. 이러한 세포들은 primordial germ cells 또는 fetal gonocytes가, spermatogonia로 분화 및 성숙하는데 실패하면 생기는 것이다. 저체중 출생은 고환암, 요도하열, 잠복고환의 위험인자이다<sup>62)</sup>. TDS 의 구성요소 4가지는 정자의 질적 감소를 포함하여 서로 연결되어 있다.

##### 1) 고환암

여러개의 독립 변수들이 고환암의 발생에 영향을 준다. 산모의 나이와 체중, 이전 분만수(parity), 인종, 가계력, 쌍둥이, 모유수유 여부 등이다<sup>62)</sup>. 출생 체중과의 연관성은 U 모양이다<sup>63)</sup>. 우유 및 유제품, 동물성 지방의 섭취가 고환암의 발병을 유의미하게 증가시키며 성인키가 클수록 증가한다<sup>64)</sup>.

##### 2) 요도하열

대부분은 원인을 잘 모르는 비교적 흔한 기형이다. 출생체중이 작을수록 더 흔한데 이는 남성호르몬 작용이 감소되었을 것으로 추정하나 부당경량아에서 아직 확실한 기전은 잘 모른다. 요도하열 환아를 대규모로 모아서 출생체중을 재태연령으로 교정하여 남성호르몬 수용체 돌연변이 연구를 하였을 때, 정상대조군은 돌연변이에 의하여 요도하열이 유래하였고, 부당경량아군은 유전자는 정상이면서 요도하열이 있는 환아들에서 출생체중이 의미있게 작았다<sup>65)</sup>. 요도의 완성이 임신 중기시작부분에 일어나기 때문에, 임신초기의 태아 성장 부전이 요도하열과 저 출생체중과 강한 연관성이 있었다<sup>66)</sup>.

##### 3) 잠복고환

실제로는 흔한 기형이지만 모르고 지내거나 진단이 늦게 되는 경향이 있다. 부당경량아 태아에서 잘 생긴다<sup>67)</sup>. 고환은 2단계를

거쳐 내려온다. 초기 transabdominal 시기에는 Leydig 세포가 만드는 insulin-like hormone 3에 의해 조절되고, 임신 25-35주 사이에 inguinoscrotal phase 에는 남성호르몬에 의해서 고환이 내려온다. 태아의 성장부전이 발생한 시점에 따라 생식기계 이상이 달라진다(Fig. 2).

**6. GH Treatment in Short Children Born SGA**

**1) natural history of growth after an SGA birth**

부당경량아의 가장 흔한 문제점은 계속해서 키가 작은 상태로 자라면서 저신장의 어른이 되는 것이다. 부당경량아의 약 10%가 소아기 내내 어른이 될 때까지 계속 -2SDS 미만으로 남는다. 만 2세까지 따라잡기 성장을 하지 않은 부당경량아중 저체중군이 18세에 저신장이 될 relative risk는 5.2이고, 출생신장이 저신장인 군의 경우에는 7.1이었다<sup>68)</sup>. 213 명의 부당경량아와 272 명의 정상대조군을 장기적으로 추적관찰한 연구에서 20-21세때 최종 성인키가 부당경량아의 13.6%는 -2SDS 미만이었다. 반면에 정상대조군의 1.8%만 -2SDS 미만이었다<sup>69)</sup>.

**2) indications for treatment**

부당경량아중 2-3세때까지 따라잡기 성장이 되지 않고 -2 SDS 미만으로 작은 경우에 성장호르몬 치료의 대상이 된다<sup>70)</sup>. 또한 성장을 저해하는 약물 복용이나, 갑상선 기능 저하증 등의 내분비 질환, 만성 질환, 정신 질환, 성장이 잘 안 되는 증후군 등이 배제되어야 한다.

예외적으로 Silver-Russel 증후군은 부당경량아의 성장 반응과 유사하므로 성장호르몬 치료로 저신장을 완화시킬 할 수 있다<sup>70)</sup>. 이 환아들에게 7년이상 성장호르몬을 투여한 연구결과를 살펴보면, 치료시작당시 키가 -2.86±1.1.5 SDS 미만이었으나 치료종료후 -1.8±1.25 로 호전되었고, 치료에 대한 반응은 나이가 어릴수록 더 좋았다. 성장호르몬 치료를 통해 체지방 감소, 고지혈증 호전 등 유익한 변화를 보였으나 7년 염색체의 11p15 돌연

변이를 가진 Silver-Russel 증후군 환아에 대한 자료는 아직 없다<sup>71)</sup>.

부당경량아에서 성장 호르몬을 검사해보면, spontaneous GH 분비능이 감소되어있고, IGF-I 치도 감소되어 있다<sup>10)</sup>. 임상적으로 GH 결핍증이 의심되면 GH 분비능에 대한 적절한 검사를 시행하여야 한다. 혈중 IGF-I과 IGFBP-3 기저치는 GH 치료후 증가된 수치를 비교할 수 있고, GH 결핍증의 선별검사로 참고할 수도 있다.

부당경량아 저신장 소아에서 치료후 혈중 IGF-I 과 IGFBP-3 농도는 GH 용량과 비례하여 증가하였다. 특히 IGF-I 이 더 증가하여 IGF-I/IGFBP-3 비가 의미있게 증가하였다<sup>72)</sup>.

**3) clinical experience with GH in children born SGA**

부당경량아에서 성장 호르몬 치료의 일차적 목표는 될 수 있는 한 어린 소아기에 성장속도를 증가시켜서 빨리 따라잡기 성장을 하도록 하는 데 있다. 그래서 후기 소아기에는 정상 범위내 성장을 유지하도록 하기 위함이다. 성장호르몬 치료 시작 나이가 어릴수록, 성장 반응은 더 좋았다<sup>72)</sup>. 치료하지 않은 부당경량아 소아에서는 부모 키와 출생 키가 최종 성인 키를 결정하였다<sup>69)</sup>. 성장호르몬 치료를 받은 부당경량아 소아에서 실제로 도달한 성인키는 치료초기 예상 성인키보다도 더 컸다는 보고가 있다<sup>73)</sup>.

Ranke 등<sup>74)</sup>이 KIGS (Kabi International Growth Study)에 포함되어 GH 치료를 받은 613명의 부당경량아 소아의 치료결과를 분석한 보고를 보면, GH 용량이 가장 중요한 predictor였고, 치료시작 당시의 나이가 어릴수록, 치료시작 당시의 체중 SDS 가 클수록, 부모평균키 SDS 가 클수록, 치료 첫 해의 성장 속도가 증가하였다. 치료 첫 해의 성장 속도가 클수록 치료시작 후 2년째의 성장 속도가 더 컸다. 이러한 소견은 최종 성인 키는 용량에 비례하여 치료 첫 해에 얼마나 많이 컸느냐에 따라 결정됨을 알 수 있다.

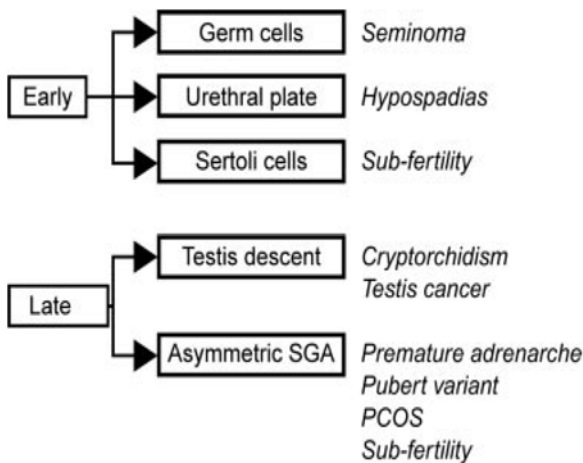
출생체중 10백분위수 미만의 부당경량아군에서 평균연령 4.5 세에 키가 -3 SDS 미만이었던 심한 저신장 군을 대상으로 GH 치료(0.48 mg/kgwk)를 하였을때 뚜렷한 따라잡기 성장을 하였다<sup>75)</sup>. 대조군과는 달리 GH 치료군에서는 3년 후에 역연령에 대한 키 SDS 가 2.0±0.7 만큼 증가하였고 임상적인 부작용은 없었다.

프랑스에서 시행한 세 개의 단기간 연구를 보면 GH 치료(0.48 mg/kg.wk)를 시행한 첫 해에 성장속도가 두 배로 증가하였다<sup>75)</sup>. 3년 치료 후에 평균키가 2.0 SDS 이상 증가하였으며 부작용은 없었다.

8세부터 33 or 67 µg/kgd (0.22 or 0.48 mg/kg.wk) 용량으로 8년간 GH 치료를 시행한 장기간의 연구에서, 최종 성인키가 예측키보다 1 SDS 이상 증가하였다<sup>76)</sup>.

5세부터 0.48 mg/kg.wk 용량으로 10년간 GH 치료한 연구에서 성인 키 SDS 가 저용량군(0.22 mg/kg.wk)보다 0.4배 더 컸다<sup>77)</sup>.

따라서 빠른 따라잡기 성장을 이루도록 하려면 고용량의 GH이 필요한 것이다. 키 SDS가 2이상 증가하려면 0.067 mg/kg.d 용량



**Fig. 2.** Target effects of early vs. late fetal growth restraint and association with reproduction-related abnormalities<sup>67)</sup>.

으로 약 2.5년동안 치료를 해야 하고, 0.033 mg/kg.d로 약 5.5년동안 치료를 해야 한다<sup>78)</sup>(Fig. 3). 이는 용량에 의한 치료반응 효과(dose-dependent effect)가 치료 첫 4-5년간 지속됨을 의미한다.

성장호르몬 치료효과는 치료시작 나이가 어릴수록, 성장호르몬에 대한 성장반응이 빠르게 나타날수록 더 컸다. 치료 기간도 중요한데 어린나이부터 성장기가 끝날 때까지 치료한 경우에 효과가 컸다<sup>79)</sup>.

### (1) effect of discontinuation of therapy

치료효과를 극대화하려면 GH 치료를 간헐적으로 하기보다는 지속적으로 해야 한다<sup>75)</sup>. 성장 호르몬을 끊은 후에 따라잡기의 반대현상이 나타날 수 있다(catch-down growth)<sup>78)</sup>.

### (2) intelligence, psychosocial function, and metabolic effects of GH therapy

지적 능력과 정신사회적 기능이 성장호르몬 치료중에 좋아짐을 알 수 있다<sup>80)</sup>. IQ (intelligence quotient)와 IGF-I 치는 상관관계가 있다<sup>81)</sup>.

부당경량아 저신장 소아에서 성장호르몬 치료는 근육량, 혈압, 지질 대사를 좋아지게 한다<sup>82)</sup>. 치료중에 식사량 증가를 보이는데 렙틴의 감소와 관계가 있다<sup>83)</sup>.

### (3) pharmacogenomic findings in GH-treated children born SGA

고용량의 GH 치료에 의한 성장효과는 d3-GH 수용체와 관계 있을 수도 있다<sup>84)</sup>. 그러나 저신장의 일차적인 원인, 인종적인 차이 등에 따라서 다를 수 있어서 향후 연구가 더 필요하다.

### (4) treatment differences in the United States and Europe

부당경량아에 대한 미국 FDA 승인은 2001년에 0.48 mg/kg.d 용량으로 생후 2년내에 따라잡기 성장을 하지 못한 환아들을 대상으로 이루어졌다. 반면에 유럽에서는 2003년에 생후 4년간 따라잡기 성장을 하지 못한 -2.5 SDS 미만의 부당경량아를 대상으로 0.22 mg/kg.d 용량으로 승인되었다.

### (5) 국내 부당경량아의 성장 호르몬 치료

따라잡기 성장을 하지 못한 부당경량아의 성장부전은 성장 호르몬 저항성과 관계있기 때문에 어린 나이에서부터 성장 호르몬

이 투여되어야 한다. 현재 국내에서 부당경량아의 성장 호르몬 치료 사례는 꾸준히 증가추세에 있으나 아직 의료보험 급여를 받지 못하고 있는 실정이라서 환자들의 어려움이 많다. 이들에게 성장 호르몬 투여는 필수적이므로 사회 경제적인 배려가 필요한 상황이다.

## 결론

부당경량아는 모든 신생아중에서 2.3-10% 로 빈도가 높은 편이다. 소아기와 성인기에 발생하는 여러 가지 질환이 출생시 크기와 관계가 있으며, 특히 출생 직후 성장(early postnatal growth)의 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 태아는 자궁내 환경하에서 향후 출생후에 내분비 및 대사 신호들에 대해 반응을 할 준비를 하고 있다. 지속되는 저산소증이나 영양부족에 대해서는 성장 호르몬, 인슐린, IGF-I에 대한 저항성이 생겨 적응함으로써, 태내에서와 출생후에 성장속도를 줄여서 영양요구량을 최소화한다. 이러한 변화가 영구적으로 지속되는 중에 영양이 충분한 환경으로 바뀌면 성인기에 여러 가지 질병에 이환될 수 있다.

태내 성장시절에는 소위 critical windows of time이라는 시기, 즉 조직이 reprogramming에 특히 예민한 결정적인 시기(critical phases)가 있다<sup>5)</sup>. 이런 critical windows 동안에 태아의 성장 장애가 일어나면 내분비계와 신진대사는 태아의 생존 자체를 위해 변질된다. 비록 일시적인 성장 멈춤이었지만 내분비계의 영구적인 resetting을 초래한다. 이러한 set points의 변질이 태내 환경변화에 의해서 뿐아니라, 유전적 소인(genetic predisposition)과 환경요인의 결합으로 인해 유발될 수 있다.

최근에는, 유아시기의 체중 증가가 사춘기 시작시기를 결정한다는 증거들이 보고되고 있다<sup>35)</sup>. 대규모 코호트 연구에서, 첫 2년간의 성장과 체중증가가 조기 성성숙의 예측 인자였다<sup>36)</sup>. 다른 연구에서 첫 6개월간 체중증가와 조기 성성숙은 상관관계가 있었다<sup>34)</sup>. 이러한 소견은 사춘기 발달의 programming에 대해 출생후에도 critical windows of time이 있어, 그것이 생후 첫 2년임을 시사한다. 영양(nutrition)에 의해서 그 이후의 성장과 발달의 programming이 결정되기도 한다. 그러나 여러 임상 연구에서는 부당경량아의 사춘기 시작시기가 정상대조군과 차이가 없었던 보고도 상당수 있다. 북부 스페인의 보고에서는 부당경량아에서 precocious pubarche, hyperandrogenism, hyperinsulinism, PCOS 의 유병률 증가가 보고되었으나 다른 나라의 보고에서는 그렇지 않았다. 이러한 차이는 인종적 차이, 영양, 그리고 기타 알지 못하는 여러 가지 변수에 따른 것으로 생각된다. 따라서 향후 대규모 연구가 필요하다.

부당경량아의 10%는 따라잡기 성장을 하지 못하여 저신장으로 남게 되므로 성장 호르몬 치료가 필요하며 어린 나이에 빨리 시작할수록 따라잡기 성장을 유도하기에 유리하다. 서구 선진국에서는 부당경량아의 성장 호르몬 치료가 공인되었으나 우리나라에서는 의료보험 급여가 적용되지 않아 환자들의 어려움이 있다.

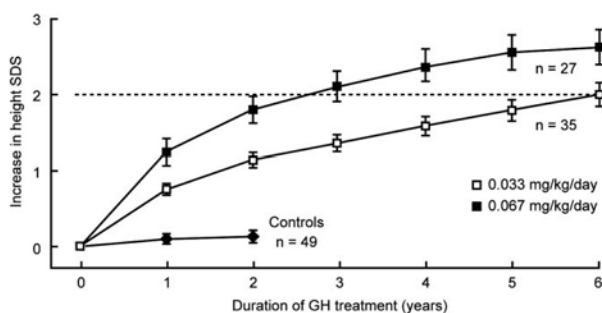


Fig. 3. Time to achieve an increased in height SDS of 2 was approximately 2.5 yr with a GH dose of 0.057 mg/kg/d and approximately 5.5 yr with a dose of 0.033 mg/kg/d in short children born SGA (Data from De Zegher et al<sup>78)</sup>)

## References

- 1) World Health Organization 2005 World Health Statistics 2005. Geneva: World Health Organization.
- 2) Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2005;54:1-17.
- 3) Barker DJ, Osmond C, Forsn TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353:1802-9.
- 4) Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005;111:1897-903.
- 5) Widdowson EM, McCance RA. The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963;158:329-42.
- 6) Albertson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Scand* 1994;399(suppl):64-70.
- 7) Hokken-Koelega A, de Ridder M, van Lemmen R, den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama S, et al. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:262-71.
- 8) Baron J, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher JD, et al. Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 1994;135:1367-71.
- 9) Grunt JA, Howard CP, Daughaday WH. Comparison of growth and somatomedin C responses following growth hormone treatment in children with small-for-date short stature, significant idiopathic short stature and hypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;106:168-74.
- 10) de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:621-30.
- 11) Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548-55.
- 12) Johnston LB, Dahlgren J, Lger J, Glander L, Savage MO, Czernichow P, et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4805-10.
- 13) Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996;335:1363-7.
- 14) Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22.
- 15) Léger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res* 1996;40:101-7.
- 16) Cianfarani S, Geremia C, Scott CD, Germani D. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Pediatr Res* 2002;51:94-9.
- 17) Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scire G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2699-705.
- 18) Léger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res* 1996;40:94-100.
- 19) Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5672-6.
- 20) Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in 942 healthy infants: associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:820-6.
- 21) Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-44.
- 22) Levine S. Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science* 1967;156:258-60.
- 23) Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):70-4.
- 24) Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 2006;

- 117:e793-5.
- 25) Villar J, de Onis M, Kestler E, Bolanos F, Cerezo R, Bernedes H. The differential neonatal morbidity of the intrauterine growth retardation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:151-7.
  - 26) Low JA, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1499-505.
  - 27) Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3391-93.
  - 28) Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997;315:341-7.
  - 29) Engelbregt MJT, Houdijk MEC, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intrauterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res* 2000;48:803-7.
  - 30) Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2647-51.
  - 31) Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young adult women: a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;75:676-82.
  - 32) Ong KK, Ahmed ML, Emmett MA, Preece MA, Dunger DB. Associations between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-71.
  - 33) Jaquet D, Gaboriau A, Czenichow P, Ley-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-6.
  - 34) Engelbregt MJ, van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Lips P, Delemarre-van de Waal HA. Body mass index, body composition, and leptin at onset of puberty in male and female rats after intrauterine growth retardation and after early postnatal food restriction. *Pediatr Res* 2001;50:474-8.
  - 35) Ibáñez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117:117-21.
  - 36) Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol* 1999;150:747-55.
  - 37) Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:64-70: discussion, 71.
  - 38) Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 2001;50:479-86.
  - 39) Hernandez MI, Martinez A, Capurro T, Pena V, Trejo L, Avila A, Salazar T, Asenjo S, Iniguez G, Mericq V. Comparison of clinical, ultrasonographic, and biochemical differences at the beginning of puberty in healthy girls born either small for gestational age or appropriate for gestational age: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3377-81.
  - 40) Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, de Delemarre-van Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1497-505.
  - 41) Francois I, de Zegher F. Adrenarche and fetal growth. *Pediatr Res* 1997;41:440-2.
  - 42) Boonstra VH, Mulder PG, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:712-7.
  - 43) Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-62.
  - 44) Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4739-41.
  - 45) Ibáñez L, Ong K, De Zegher F, Marcos MV, Del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol* 2003;58:372-9.
  - 46) Ibáñez L, Jaramillo A, Enriquez G, Miro E, Lopez-Bermejo A, Dinger D, De Zegher F. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod* 2007;22:395-400.
  - 47) Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106:1-3.
  - 48) Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2004;144:23-9.
  - 49) Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Gussinye M, Saenger P, et al. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1778-84.
  - 50) Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:667-72.
  - 51) 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.
  - 52) Cicognani A, Alessandrini R, Pasini A, Pirazzoli P, Cassio A, Barbieri E, et al. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *J Pediatr* 2002;141:376-9.



- 53) Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3391-3.
- 54) Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5702-5.
- 55) Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2068-73.
- 56) Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Mau C, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3515-20.
- 57) Ibáñez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, De Zegher F. Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1986-8.
- 58) Ibáñez L, Potau N, Enriquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod* 2003;18:1565-9.
- 59) Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl* 2004;27:189-91.
- 60) Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disruptors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:77-90.
- 61) Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006;27:468-84.
- 62) English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:815-25.
- 63) Moller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1997;8:904-12.
- 64) Richiardi L, Askling J, Granath F, Akre O. Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:669-73.
- 65) De Zegher F, Francois I, Boehmer AL, Saggese G, Muller J, Hiort O, et al. Androgens and fetal growth. *Horm Res* 1998;50:243-4.
- 66) Baskin LS, Ebberts MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg* 2006;41:463-72.
- 67) Moller H, Weidner IS. Epidemiology of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999;10:352-4.
- 68) Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:193-5.
- 69) Lger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998;43:808-12.
- 70) Albanese A, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res* 1997;48:173.
- 71) Toumba M, Stanhope R. Growth and metabolic parameters in children with Russell-Silver syndrome treated with growth hormone for more than 7 years. *Horm Res* 2006; Suppl 4:150.
- 72) Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70.
- 73) Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr* 1996;Suppl 417:18-26.
- 74) Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA. KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125-31.
- 75) Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lebouc JY, Lecornu M, Leheup B, Limal JM, Raux MC, Toublanc JE, Rappaport R. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1998;87:511-7.
- 76) Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;57:216-22.
- 77) 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-e462.
- 78) De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, Jonsson B, Rosenfeld RG. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2816-21.
- 79) Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90.
- 80) van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in child-

- ren born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5295-302.
- 81) Gunnell D, Miller LL, Rogers I, Holly JM. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics* 2005;116:e681-6.
- 82) 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.
- 83) Boonstra VH, Arends NJ, Stijnen T, Blum WF, Akkerman O, Hokken-Koelega AC. Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial. *Horm Res* 2006;65:23-30.
- 84) Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:659-64.