



IV JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

EDICIÓN VIRTUAL

21 ENERO 2021

Sumario

Suplemento Especial. Enero 2021, volumen 12 (Suppl 1)

CON AVAL CIENTÍFICO



Editorial

El niño pequeño para la edad gestacional (PEG): una entidad clínica relevante y en parte desconocida. 10 años de historia del Grupo de Trabajo PEG de la SEEP 1

Actualización de la problemática del PEG (I): nutrición y metabolismo

Riesgo cardiovascular y metabólico en la infancia y adolescencia en el RN pequeño para la edad gestacional 4

Efectos transgeneracionales de la restricción del crecimiento prenatal 13

Conferencia práctica

Different Responses to rhGH Treatment in SGA Children: Patients with Mutations in their IGF-1 Receptor, a view from the research lab to the clinic 14

La Diferencias en la respuesta al tratamiento con GH en niños PEG: pacientes con mutaciones en el receptor de IGF-1, un enfoque del laboratorio de investigación para la clínica

Conferencia magistral

El pequeño para la edad gestacional: Estado actual 19

Casos clínicos interactivos

Mutación en *NPR2* en niña Pequeña para Edad Gestacional 20

Actualización de la problemática del PEG (II): desarrollo puberal

The sequence of central obesity, rapid maturation, and PCOS in "mismatch" girls with reduced prenatal weight gain and augmented postnatal weight gain 23

La secuencia de obesidad central, maduración rápida y síndrome del ovario poliquístico, en niñas con ganancia ponderal prenatal reducida y postnatal aumentada

Desarrollo puberal en niños nacidos con bajo peso al nacimiento 25



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Roque Cardona Hernández

José M^a Gómez-Vida

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7^a Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

NOTA: Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro-Feijóo

Directores asociados

Laura Audí Parera

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

COMITÉ CIENTÍFICO - GRUPO DE TRABAJO PEG DE LA SEEP

Lourdes Ibáñez-Toda. **Coordinadora**

Antonio de Arriba Muñoz

Carolina Bezanilla López

Jordi Bosch Muñoz

Paloma Cabanas Rodríguez

Ignacio Díez-López

Eugenio J. Fernández Hernández

María Magdalena Hawkins Solís

Abel López Bermejo

Luis Salamanca Fresno

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.



PULSO
ediciones

Rambla del Cellar, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264

Paseo Club Deportivo, 1
Edificio 15-A, 1^a planta
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. (México)
Telf.: + -52 55 5980 9735

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Publicación en línea [Internet]
<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Normas de publicación
<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Contacto
soporte.revista@seep.es



EDITORIAL

- El niño pequeño para la edad gestacional (PEG): una entidad clínica relevante y en parte desconocida. 10 años de historia del Grupo de Trabajo PEG de la SEEP..... 1
Ignacio Díez-López, Lourdes Ibáñez-Toda, en representación del Grupo de Trabajo PEG de la SEEP

ACTUALIZACIÓN DE LA PROBLEMÁTICA DEL PEG (I): NUTRICIÓN Y METABOLISMO

- Riesgo cardiovascular y metabólico en la infancia y adolescencia en el RN pequeño para la edad gestacional 4
José I. Labarta, Antonio De Arriba, Itziar Serrano, Marta Ferrer, Marta Vara
- Efectos transgeneracionales de la restricción del crecimiento prenatal 13
Josep C. Jiménez-Chillarón

CONFERENCIA PRÁCTICA

- Different Responses to rhGH Treatment in SGA Children: Patients with Mutations in their IGF-1 Receptor, a view from the research lab to the clinic 14
Diferencias en la respuesta al tratamiento con GH en niños PEG: pacientes con mutaciones en el receptor de IGF-1, un enfoque del laboratorio de investigación para la clínica
Eric Göpel, Roland Pfäffle

CONFERENCIA MAGISTRAL

- El pequeño para la edad gestacional: Estado actual..... 19
Jesús Argente

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

- Mutación en *NPR2* en niña Pequeña para Edad Gestacional 20
Paloma Cabanas Rodríguez, Lidia Castro-Feijóo, Lourdes Loidi, Jesús Barreiro Conde

ACTUALIZACIÓN DE LA PROBLEMÁTICA DEL PEG (II): DESARROLLO PUBERAL

- The sequence of central obesity, rapid maturation, and PCOS in “mismatch” girls with reduced prenatal weight gain and augmented postnatal weight gain 23
La secuencia de obesidad central, maduración rápida y síndrome del ovario poliquístico, en niñas con ganancia ponderal prenatal reducida y postnatal aumentada
Francis de Zegher, Lourdes Ibáñez
- Desarrollo puberal en niños nacidos con bajo peso al nacimiento..... 25
Abel López-Bermejo

El niño pequeño para la edad gestacional (PEG): una entidad clínica relevante y en parte desconocida. 10 años de historia del Grupo de Trabajo PEG de la SEEP

Ignacio Díez-López¹, Lourdes Ibáñez-Toda², en representación del Grupo de Trabajo PEG de la SEEP

¹ Servicio de Pediatría-Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu. Vitoria

² Servicio de Endocrinología, Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

El Grupo de Trabajo del paciente Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) de La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) nació hace ahora una década, por iniciativa del Dr. JM Rial (vocal del Grupo hasta su jubilación) y en propuesta aprobada en la Asamblea General de socios de la SEEP en el Congreso de Murcia.

Desde sus orígenes, el Grupo ha tenido como finalidad y misión fundamental transmitir a la sociedad, a los profesionales sanitarios y en particular a los socios de la SEEP la importancia de haber nacido PEG y sus posibles consecuencias a corto, medio y largo plazo.

El PEG o en nomenclatura anglosajona SGA (*Small-for-Gestational-Age*) se define como un recién nacido que presenta longitud y/o peso al nacimiento < -2 DE o $< P3$ para su edad gestacional ⁽¹⁻³⁾. Los niños PEG representan un 3-5% de la población ⁽⁴⁻⁹⁾. El grupo más numeroso es el que sólo tiene afectada la longitud (2,4%); el 1,6% tienen afectado únicamente el peso y el 1,5% tienen peso y longitud bajos ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Correspondencia:

Ignacio Díez-López

Servicio de Pediatría-Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu, Vitoria

E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus

E-mail: libanez@sjdhospitalbarcelona.org

La identificación y seguimiento del niño PEG es importante porque estos pacientes presentan mayor riesgo de morbilidad perinatal, y de patologías en la infancia y en la edad adulta ^(3-6,10). Se conoce, gracias a múltiples estudios realizados ⁽⁹⁻¹⁵⁾, que un porcentaje significativo de niños PEG, de no poner los medios adecuados de prevención, serán posiblemente adultos enfermos: tallas patológicamente bajas, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico en adolescentes y adultas jóvenes con sub-fertilidad, y mayor riesgo cardiovascular, entre otros.

La importancia de la patología derivada de la condición de PEG radica en la fundamentación que durante la infancia pueden desarrollarse estrategias que modifiquen algunos de los factores que condicionan y/o son consecuencia estas patologías, por ejemplo, mejorar el crecimiento y la composición corporal, implantar estilos de vida saludables y corregir los defectos de aprendizaje y adaptación social. El Grupo de Trabajo PEG de la SEEP realizó la primera actualización sobre este tema en nuestro medio ⁽²⁾. Asimismo, la proteómica, la epigenética y la utilización de determinadas estrategias terapéuticas abren perspectivas que hasta hace poco ni eran consideradas ^(10,13-16).

En 2019 nacieron en España 359.770 niños (Fuente: INE). Si consideramos que al menos un 3% de los mismos son PEG, esto supone un total de casi

15.000 recién nacidos que deberían haber sido catalogados como PEG. Sin embargo, según el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal (mscbs.gob.es), en su estadística de registros, esta codificación sólo aparece 985 veces, frente a las casi 33.000 veces que se codifica el término "prematuridad".

Además, el número de casos PEG comunicados anualmente de inicio de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) recombinante también se encuentra muy por debajo del número esperado ⁽¹⁴⁾, que debería ser aproximadamente un 10% de los 15.000 PEG anuales (aproximadamente 1.500). El Grupo de Trabajo PEG ya denunció esta pérdida de casos por falta de identificación adecuada y/o de transparencia de los Comités locales de GH en su artículo de Anales de Pediatría del 2017 ⁽¹⁶⁾.

Fruto de esta preocupación, el Grupo de Trabajo PEG lleva desarrollados varios proyectos de investigación, dos guías para el Seguimiento Clínico del niño PEG, dos ediciones de cursos *on line* con más de 1.000 inscritos y 4 ediciones de cursos de actualización.

Esperamos que esta última edición de 2021 sea de interés para el asistente y/o lector de este número extraordinario de la Revista de la SEEP.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Agradecimientos

Al Grupo colaborativo PEG, distribuido por los 27 Centros Sanitarios de España, por su valiosa y necesaria participación como investigadores del presente estudio.

Referencias Bibliográficas

1. Sebastiani G, García-Beltrán C, Pie S, et al. The sequence of prenatal growth restraint and post-

natal catch-up growth: normal heart but thicker intima-media and more pre-peritoneal fat in late infancy. *Pediatr Obes*. 2019;14(3):e12476.

2. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(2):104.e1-e7.
3. Lee PA, Chernauskas S, Hokken-Koelega A, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, april 24-october 1, 2001. *Pediatrics* 2003; 111: 1253-61.
4. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804-10.
5. 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.
6. Takeuchi A, Yorifuji T, Hattori M, et al. Catch-up growth and behavioural development among preterm, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev*. 2019;41(5):397-405.
7. Suffren S, Angulo D, Ding Y, et al. Long-term attention deficits combined with subcortical and cortical structural central nervous system alterations in young adults born small for gestational age. *Early Hum Dev*. 2017;110:44-9.
8. United Nations Children's Fund 2003 State of the World's Children Report, 2003. Available at: <https://www.unicef.org/sowc03/contents/pdfSOWC03-eng.pdf>. Accessed: Dec 1, 2020.
9. Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 17-21.
10. Paisán Grisolia L, Sota Busselo I, Muga Zurriarán O, Imaz Murgiondo M. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. El recién nacido de bajo peso AEP 2008. Available at: <https://www.aeped.es/protocolos/>. Accessed Dec 1, 2020.

11. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854 Available at: https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/Published1995. Accessed Dec 1, 2020.
12. Lina MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M. Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):392.e1-e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.067>. Epub 2014 Apr 3.
13. Rogol AD. Growth hormone treatment for children born small for gestational age. UpToDate 28 de enero 2014. Available at: https://www.uptodate.com/contents/Growth_hormone_treatment_for_children_born_small_for_gestational_age. Accessed Dec 1, 2020.
14. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann H, et al. 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.
15. George T Mandy, MD. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. UptoDATE 01/12/2015. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction>. Accessed: Dec 1, 2020.
16. Rial Rodríguez JM, Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(5):249-54.

Riesgo cardiovascular y metabólico en la infancia y adolescencia en el RN pequeño para la edad gestacional

José I. Labarta, Antonio De Arriba, Itziar Serrano, Marta Ferrer, Marta Vara

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Unidad de Neonatal. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Los términos bajo peso neonatal, pequeño para la edad gestacional (PEG) y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) tienen significados distintos, aunque muchas veces se utilizan indistintamente. Bajo peso neonatal supone todo recién nacido (RN) que tiene un peso inferior a 2.500 g, sin considerar edad gestacional ni la etiología. RN PEG es aquél que no ha podido llegar a un umbral antropométrico específico y arbitrario, a una edad gestacional determinada. Es un concepto meramente estadístico, que es asignado, según autores, a niños con un peso y/o longitud al nacer que se sitúa por debajo de un umbral fijado, bien sea el percentil 10, percentil 3 o -2 desviaciones estándar. Es un concepto estático y transversal ya que es valorado en un momento determinado. Se cataloga a un RN con RCIU o crecimiento intrauterino retardado (CIR) como aquél que no ha alcanzado su potencial de desarrollo genético dentro del útero. El concepto de CIR, a diferencia del PEG, es un concepto dinámico, longitudinal que incluye a todo insulto capaz de limitar o restringir, en la fase intrauterina, el potencial de crecimiento intrínseco del feto; por ello hoy se prefiere el concepto de crecimiento intrauterino restringido ya que lleva implícito el concepto de limitación del crecimiento prenatal. Es una entidad heterogénea que

reconoce multitud de etiologías y exige la presencia de una noxa que ha inhibido el crecimiento fetal intrauterino. Su detección exige un seguimiento longitudinal, que permita ver la desviación o caída de ese crecimiento durante el embarazo a lo largo de la evolución. El concepto de PEG no es siempre sinónimo de CIR; algunos niños pueden ser considerados como PEG sin haber sido objeto de restricción intrauterina, si su potencial genético y su percentil de crecimiento han estado durante toda la gestación en percentiles bajos. El término CIR debería calificar a aquellos fetos en los que existe clara una evidencia de que se ha restringido su crecimiento y estos puede que no hayan llegado a caer por debajo del límite establecido como patológico y no sean necesariamente 'pequeños para su edad gestacional'. En general se recomienda utilizar el término CIR para referirse a la etapa fetal, y recién nacido PEG una vez que se ha producido el parto; este último es equivalente al término anglosajón *small-for-gestational age* (SGA) ^(1,2).

La incidencia de niños PEG varía entre las diferentes poblaciones ⁽³⁾. Se estima que alrededor de 30 millones de niños nacen anualmente en el mundo con bajo peso para la edad gestacional y que el 90% de ellos nacen en los países en vías de desarrollo. En España se ha producido un aumento de la incidencia de nacimientos PEG en la última década atribuida a causas evitables como el tabaco, alcohol, drogas psicoactivas y a las malas condiciones laborales y a la edad materna, o muy avanzada o muy precoz. La incidencia de recién nacidos PEG en España se encuentra entre el 3 y el 7 % de los

Correspondencia:

José I. Labarta
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Unidad de Neonatal
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

recién nacidos con un aumento progresivo en la última década ^(3,4). Esta población constituye un grupo heterogéneo con una etiología multifactorial por lo que es fundamental identificar los factores etiológicos que conllevan a esta situación. Se distinguen factores maternos, placentarios y fetales ⁽⁵⁾. Hasta un 40% de los casos son de causa desconocida o idiopática.

En la década de los 80, Barker y Osmond postulan la teoría de que una deficiente nutrición en la primera infancia se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y/o síndrome metabólico (SM) en la edad adulta. En dicha teoría se proponía que el RCIU secundario a un deficiente aporte de nutrientes por insuficiencia placentaria se asociaba con una mayor prevalencia de ECV en la edad adulta ⁽⁴⁾.

Estudios realizados en la década de los 90 evidencian una relación inversa entre mortalidad por enfermedad cardiovascular y peso neonatal, perímetro cefálico e índice ponderal; también se observó una relación inversa con la combinación de bajo peso neonatal y peso superior al percentil 50 al año de edad o con IMC superior al percentil 50 a los 7 años. Estos estudios suponían las bases para pensar en una relación entre las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto como la ECV y un ambiente nutricional desfavorable prenatal y postnatal ^(6,7). El peso neonatal presenta una asociación inversa con la mortalidad cardiovascular y positiva con la mortalidad por cáncer ⁽⁸⁾. La asociación inversa entre el peso al nacimiento y la morbilidad por ECV no es dependiente de la edad gestacional, clase social ni complicaciones del embarazo, sino que está en relación con el crecimiento prenatal ⁽⁹⁾. En un metaanálisis reciente de 135 estudios se observa como los RN con bajo peso tienen un riesgo superior a los RN con peso normal de presentar diabetes mellitus tipo 2, ECV e hipertensión arterial ⁽¹⁰⁾. La mayoría de los estudios encuentran una asociación negativa entre peso neonatal y riesgo de desarrollar SM con una *odd ratio* de 2,53. A su vez, los factores determinantes del SM, aisladamente considerados, también presentan una asociación negativa con el peso neonatal ⁽¹¹⁾. Estudios realizados en la edad adulta sobre la asociación entre morbilidad cardiovascular y metabólica y el crecimiento postnatal demuestran la influencia del crecimiento postnatal y demuestran que el riesgo está más en relación con el momento en que se produce la ganancia del IMC que con el IMC absoluto ya que los adultos con mayor riesgo son aquellos que tuvieron un menor peso al nacer y a los 2 años e incremento de IMC a partir de los 2 años ⁽¹²⁾. Una ganancia rápida de peso en los primeros 3 meses de la vida se asocia con factores de riesgo cardiovascular como mayor adiposidad central y perímetro de cintura, niveles de triglicéridos y del índice aterogénico y con

menor sensibilidad insulínica ^(13,14). En los últimos años muchos estudios han demostrado una relación entre el bajo peso neonatal y el desarrollo de resistencia a la insulina.

Origen perinatal de las enfermedades del adulto

El concepto de programación fetal o la hipótesis de un origen fetal de enfermedades del adulto sugiere que daños producidos durante un periodo crítico de desarrollo pueden modificar de forma permanente la estructura, fisiología o el metabolismo de algunos órganos, haciendo más vulnerables a los niños PEG a las influencias adversas del entorno de la vida adulta ⁽¹⁵⁾. Se ha observado que la secuencia de bajo peso al nacer seguida de una ganancia de peso rápida durante el periodo postnatal temprano se asocia con un mayor riesgo de desarrollar SM y ECV en la edad adulta. Los mecanismos responsables de esta programación fetal y/o postnatal temprana no son totalmente conocidos y se proponen diferentes teorías ⁽¹⁶⁾.

La exposición a condiciones ambientales desfavorables en un periodo de tiempo crítico puede ocasionar una reprogramación endocrino-metabólica por parte del feto. Esta teoría sugiere que el feto se adapta a un ambiente intrauterino negativo mediante la redistribución de nutrientes (fenotipo ahorrador o *thrifty phenotype*) hacia órganos esenciales como el cerebro y miocardio a expensas de otros órganos como el páncreas, músculo, hígado, tejido graso y otros órganos, modificando y reprogramando el proceso de crecimiento fetal ^(17,18). Esta falta de nutrientes a nivel pancreático podría ocasionar cambios en la sensibilidad insulínica y una reducción de la masa de células beta, que aunque sería adecuada para mantener la homeostasis de la glucosa a corto plazo, conllevaría una predisposición a largo plazo a desarrollar un SM y ECV, sobre todo cuando se añadiera una sobrecarga de nutrientes ⁽¹⁹⁾. Esta teoría está apoyada por estudios epidemiológicos y se describen cambios a nivel hepático, disminución del número de nefronas y adaptaciones endocrino-metabólicas que afectan a otros ejes hormonales. Se postula que la insuficiencia nutricional intraútero produciría una mayor activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que llevaría a una reprogramación de los sistemas cardiovascular que podría relacionarse en el adulto con hipertensión arterial e insulinoresistencia ⁽²⁰⁾. Igualmente, el eje somatotrofo se readaptaría a costa de unos niveles más elevados de GH y disminuidos de IGF-I. Se ha descrito niveles más bajos de IGF-I en edades más tardías y en adultos se ha relacionado los niveles bajos de IGF-I con el riesgo de cardiopatía isquémica. La teoría del genotipo ahorrador o *thrifty genotype* sostiene la existencia

de genes relacionados con la secreción y acción de la insulina que facilitan la supervivencia del feto ante una situación desfavorable y en la edad postnatal promoverían la resistencia a la insulina y aumentaría la susceptibilidad a desarrollar un SM. Se ha observado en humanos una asociación entre variantes del gen de la insulina y bajo peso al nacer y a su vez, alteraciones monogénicas que alteran la secreción de insulina causan un retraso de crecimiento intraútero ⁽¹⁶⁾.

Otros factores implicados en la relación entre bajo peso neonatal y SM y ECV en la edad adulta son el crecimiento recuperador postnatal, disfunción del tejido adiposo y modificaciones epigenéticas ⁽²¹⁾. Los RN con bajo peso al nacer presentan menos tejido adiposo que los nacidos con peso adecuado y esta relación se invierte en la edad adulta de manera que el tejido adiposo en los PEG está regulado de manera anómala; existiría una reprogramación anómala del tejido adiposo ^(16,19,22). Una rápida recuperación del crecimiento postnatal y el mayor acúmulo de tejido graso a nivel visceral y abdominal que ocurre por una sobrealimentación de nutrientes tras una situación de carencia, podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y el SM. Los cambios epigenéticos producidos por el ambiente intrauterino desfavorable puede ser otro factor que contribuya a la asociación entre restricción del crecimiento prenatal y enfermedades del adulto. La exposición del feto a determinados cambios en el entorno nutricional en periodos críticos del desarrollo puede alterar el patrón normal de metilación de ciertos genes y ocasionar efectos biológicos adversos en edades posteriores; estos cambios pueden ser permanentes o transitorios y se pueden transmitir de generación en generación. Otro factor implicado es el efecto de una hipoxia crónica prenatal mantenida que produciría una alteración de la función mitocondrial y un mayor estrés oxidativo y todo ello podría explicar una menor capacidad de regeneración tisular ante situaciones de mayor demanda. Es muy probable que el fenómeno de la reprogramación prenatal se explique por la suma de todos estos factores (Figura 1) ^(16,22).

Riesgo metabólico

La asociación entre bajo peso al nacer e hipertensión y diabetes tipo 2 fue descrita en adultos por Barker y colaboradores ⁽¹⁷⁾. Posteriormente, el hipocrecimiento fetal y el crecimiento rápido postnatal se han relacionado también con el desarrollo de enfermedad coronaria en la edad adulta y con otros componentes del denominado SM como intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, hipertensión, aumento de los depósitos de grasa visceral de distribución central, con o sin obesidad, dislipemia y alteraciones de marcadores de inflamación e hígado

graso. Asimismo, los efectos adversos que tienen la hipertensión arterial o la intolerancia a la glucosa sobre un adulto obeso, son mayores si presenta el antecedente de nacer PEG.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes que conforman el SM a los 22 años de edad entre los nacidos PEG y los nacidos adecuados para la edad gestacional ⁽²³⁾. En dicho estudio, el 2,3 % de los individuos nacidos PEG tenían un SM establecido, frente al 0,3 % de los nacidos adecuados para la edad gestacional. Además, la resistencia a la insulina se asociaba de forma estadísticamente significativa con otros indicadores del SM como hipertensión arterial, hipertrigliceridemia e hiperglucemia. En este estudio también se observó una relación entre insulinoresistencia y severidad del PEG. Igualmente, en niños y adolescentes con obesidad y/o sobrepeso, aquellos que tienen el antecedente PEG tienen una mayor prevalencia de SM que los nacidos AEG, evidenciando que la asociación de nacer PEG y obesidad infantojuvenil supone un riesgo importante para desarrollar un SM en edades posteriores ⁽²⁴⁾. Sin embargo, un estudio realizado en una población coreana no encuentra diferencias entre los diferentes componentes del SM en el adolescente en función del peso al nacimiento evidenciando la implicación de otros factores, posiblemente de carácter genético ⁽²⁵⁾.

La patogénesis del SM en el PEG no está del todo esclarecida. La resistencia a la insulina sería el mecanismo clave que llevaría al desarrollo del SM en los niños con bajo peso. La noxa prenatal produce una alteración de la respuesta a la insulina en el hígado, con la mayor gluconeogénesis hepática; además existe un incremento de los triglicéridos por el aumento de la síntesis de los ácidos grasos hepáticos y una disminución de la beta oxidación. También en el músculo se produce un mecanismo de resistencia a la insulina con menor captación de glucosa por el músculo. A nivel del tejido adiposo las alteraciones intraútero producen un aumento de las citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , interleuquina-6 (IL-6) que actúan en tejidos sensibles a la insulina determinando un estado de inflamación. En animales de experimentación, estos mecanismos parecen estar relacionados con una alteración en las vías de señalización del receptor de la insulina. En el humano se ha demostrado una asociación entre el RCIU y una menor captación de glucosa a nivel celular y una menor expresión de GLUT4 tanto a nivel muscular como adiposo ⁽²⁶⁾.

El bajo peso al nacer no es el único factor clave en la génesis de las alteraciones que llevan a la aparición del SM. La combinación de bajo peso al nacer con un crecimiento recuperador exagerado postnatal, específicamente con una ganancia rápida de

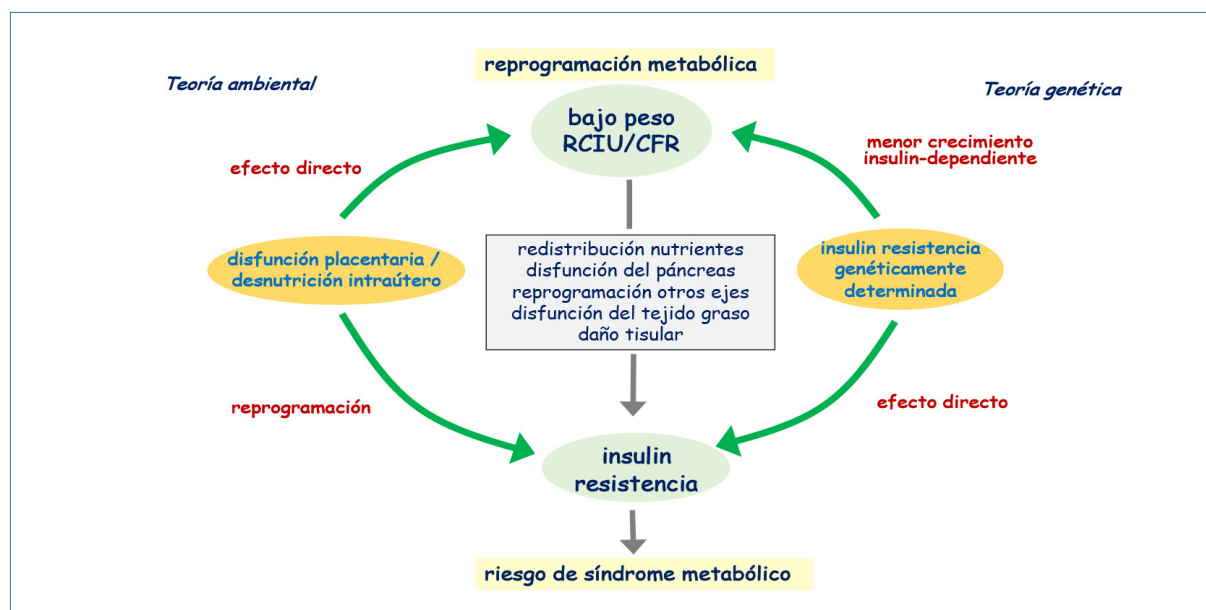


Figura 1. Esquema de la reprogramación metabólica en el niño con retraso de crecimiento intrauterino.

peso en los primeros meses de vida, parece ser el elemento fundamental que conlleva al desarrollo del SM en la edad adulta y a una mayor prevalencia de los factores determinantes del SM, ya en la infancia y adolescencia. Esta secuencia también se ha observado cuando se combina un peso al nacer dentro del rango adecuado para la edad gestacional con una ganancia rápida de peso y desarrollo ulterior de sobrepeso/obesidad.

Se ha sugerido que el hiperinsulinismo resultante del catch up sería el responsable de las alteraciones que componen el SM. Los niños PEG nacidos a término presentan al nacer insulinas más bajas que los niños con peso adecuado para la edad. Sin embargo, los niños PEG que han realizado un catch up tienen valores de insulina elevados al año de vida, en comparación con los niños de peso adecuado y los PEG no recuperadores ⁽²⁷⁾. Este mayor incremento de los niveles de insulina en los niños PEG con crecimiento recuperador persiste a los 3 años de edad y se relaciona con el rápido incremento de peso ⁽²⁸⁾. Los valores de IGF-I también son más bajos al nacer en niños PEG, lo que confirma el papel clave de la insulina y del IGF-I en el crecimiento fetal. Los niños PEG que experimentan un crecimiento rápido de peso presentan un aumento más rápido de IGF-I circulante entre el nacimiento y los 3 años comparados con los niños de peso adecuado ⁽²⁹⁾. Se ha observado que el catch-up que realizan durante los 3 primeros años de la vida se acompaña de un incremento de los niveles de insulina y de IGF-I a los 8 años de edad que se correlaciona positivamente con el IMC. El mayor grado de disminución de la sensibilidad insulínica se produce en los niños con bajo peso que además presentan un IMC elevado a los 8 años de edad ^(30,31).

El estado de resistencia a la insulina está vinculado a una ganancia desproporcionada de masa grasa durante el catch up. Se ha descrito que ya entre los 2 y los 4 años los niños nacidos PEG que han realizado un crecimiento recuperador, a pesar de tener la misma ganancia de peso, acumulan más grasa abdominal y tienen más resistencia a la insulina, comparados con niños AEG ⁽³²⁾. Entre los 2 y los 6 años, los niños PEG que realizan un crecimiento recuperador espontáneo tienen concentraciones elevadas de insulina, IGF-I, aumento de grasa visceral y disminución de los niveles de adiponectina de alto peso molecular. En ausencia de obesidad y a igualdad de IMC, los niños PEG tienen en la prepubertad mayor predisposición a acumular grasa visceral que los niños AEG. Estudios hechos en adultos jóvenes encuentran que a igualdad de IMC, aquellos nacidos PEG tienen más grasa abdominal que los nacidos con peso adecuado a la edad gestacional. El acúmulo de grasa visceral en niños PEG sería el factor determinante para el desarrollo de resistencia a la insulina ⁽³³⁾.

El tejido adiposo parece jugar un papel fundamental en el desarrollo del SM en niños PEG. Actualmente se considera que el tejido adiposo es un órgano dinámico donde además de almacenarse el exceso de energía se sintetizan adipoquinas, que juegan un papel importante en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa ^(34,35). Las concentraciones de leptina y adiponectina circulantes en sujetos nacidos PEG son menores que las encontradas en nacidos adecuados para la edad gestacional, incluso tras la corrección con el IMC y sexo. Una deficiencia de adiponectina sería un factor determinante para el desarrollo del síndrome metabólico observado en adolescentes y adultos con antece-

dente de recién nacido PEG. Se han estudiado los niveles de adipocinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6, resistina y visfagina sin resultados concluyentes, pero sí se está de acuerdo en la existencia de una disregulación del tejido adiposo.

Riesgo cardiovascular

El ambiente desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento fetal y/o bajo peso al nacer, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares en el adulto ⁽³⁶⁾. La disfunción endotelial es considerada como un evento precoz de la formación de la placa de ateroma que precede a la enfermedad cardiovascular y estudios realizados sobre el índice íntima-media carotídea en niños y adultos PEG han llevado a resultados contradictorios probablemente por la heterogeneidad de los grupos estudiados ⁽³⁷⁾.

Estudios recientes demuestran que los niños PEG ya sufren alteraciones cardiovasculares en la vida intrauterina. El mecanismo fisiopatológico sería la adaptación cardiocirculatoria del feto a la hipoxia que produciría una remodelación cardíaca y vascular en los fetos PEG. También existe evidencia bioquímica de daño miocárdico subclínico como lo demuestran los niveles aumentados de péptido natriurético atrial y de troponina en sangre de cordón ^(38,39). En modelos de animales de experimentación con CIR se han descrito la presencia de alteraciones vasculares estructurales como remodelación de la aorta, alteración de la estructura del lecho vascular, disminución de la angiogénesis y aumento de la tensión arterial. Estudios realizados en niños PEG confirman la existencia de signos de disfunción endotelial ya intraútero, más marcados en aquellos fetos con alteración en los índices de pulsatilidad. Los neonatos PEG pueden presentar alteración de la morfología y función cardíaca y reducción de la distensibilidad arterial y mayor grosor de la íntima-media a nivel carotídeo y aórtico ⁽³⁶⁾. Sin embargo, es importante considerar que el aumento del espesor de la íntima-media no siempre es un indicador de daño endotelial ya que se ha visto que este engrosamiento aórtico puede ocurrir en recién nacidos sanos como parte de una adaptación estructural a la interrupción del flujo aórtico resultante del cese de la circulación umbilical y placentaria; este fenómeno sería transitorio. Esta reversibilidad del engrosamiento vascular explicaría la ausencia de asociación entre espesor de la íntima-media en el adulto y el bajo peso al nacer encontrada en algunos estudios y/o la mayor importancia de los factores dependientes del estilo de vida frente a los efectos de la programación fetal a nivel endotelial ⁽³⁷⁾.

En niños nacidos PEG se han detectado alteraciones de riesgo cardiovascular en la edad prepuberal como ventrículos más globulares, aumento de la tensión arterial y engrosamiento de la íntima-media de la carótida. La resistencia a la insulina secundaria a catch up exagerado tiene un papel fundamental en la patogénesis de la disfunción endotelial conllevando un mayor riesgo cardiovascular en niños PEG. El hiperinsulinismo compensatorio estimularía la proliferación y migración de las células espumosas produciendo disfunción endotelial y por tanto favorecería una condición proaterogénica. A los 3 y 6 años los PEG con crecimiento recuperador tienen mayor grosor de la íntima media, tanto a nivel de la arteria carotídea como aórtica, ambos marcadores precoces de riesgo cardiovascular. Los niños nacidos PEG presentan un incremento de la rigidez aórtica y carotídea, que también es factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular. Nacer PEG es un factor de riesgo similar al tabaco para la disfunción endotelial. Dicho daño endotelial se debe a una restricción proteica en la época fetal, hecho que conduce a una disminución de la síntesis de elastina en las paredes vasculares, ocasionando una disminución de la elasticidad que además, tras el nacimiento, puede empeorar si existe una recuperación rápida de peso. La relación entre nacer PEG y el índice íntima-media carotídeo es inversa según el grado de restricción de crecimiento. El ambiente intrauterino desfavorable produciría un mecanismo adaptativo cardiovascular del feto con la consecuente disfunción subclínica cardíaca y vascular, que sería ya evidente en la edad prepuberal ⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾.

La revisión de los diferentes estudios indica en general, pero no de manera uniforme, la idea de que los niños con crecimiento fetal restringido desarrollan precozmente un engrosamiento del espesor de la capa íntima-media a nivel de la aorta y de la carótida. A ello habría que considerar otros factores maternos durante la gestación que pueden contribuir a estos hallazgos como los efectos adversos del tabaquismo materno, la dislipemia o de la deficiente nutrición materna. Igualmente se ha observado una correlación entre el crecimiento fetal restringido y el espesor de la íntima media a nivel de la carótida en adultos ^(36,37,46). Existe una asociación entre nacer PEG y disfunción endotelial, si bien los resultados son contradictorios debido a la variabilidad en cuanto a metodología, segmentos de la arteria carótida utilizados, poblaciones utilizadas, distintas edades o diferentes criterios de inclusión. Recopilando todos los datos existentes, y una vez excluidos el bajo peso asociado a la prematuridad, el hallazgo más común es que la restricción del crecimiento fetal se asocia con una disfunción endotelial en humanos. Nacer PEG tiene como consecuencia la presencia de disfunción endotelial en niños y adultos, independientemente de otros factores de riesgo.

De la misma manera que existe una reprogramación metabólica se propone la existencia de una reprogramación cardiovascular que modificaría la forma, el tamaño y la función del corazón y del endotelio ^(47,48). Esta remodelación sería reversible en las primeras fases, pero en función de la severidad y de la duración del insulto conllevaría la aparición de una disfunción cardiovascular permanente. El niño con crecimiento prenatal restringido nacería con una disfunción subclínica y para desarrollar una enfermedad cardiovascular clínicamente relevante necesitaría la existencia de un '*second hit*' o segundo insulto. Este segundo insulto se produciría en la época postnatal y estaría motivado por los factores de riesgo ambientales como obesidad, dieta rica en grasas saturadas, sedentarismo, estrés y tabaco entre otros. Esta teoría del segundo insulto ofrece una ventana de oportunidad de manera que si se evitan o atenúan todos estos factores desencadenantes mediante un control del estilo de vida y educación nutricional para la salud el niño PEG no desarrollaría los eventos clínicos propios del SM ⁽⁴⁸⁾.

Prevención

Los riesgos cardiovascular y metabólico descritos en los niños nacidos PEG pueden ser modulados desde el nacimiento y para ello es necesario evitar todos los factores desencadenantes ⁽⁴⁹⁾. Para ello se pretende que el RN PEG haga un crecimiento recuperador equilibrado evitando el crecimiento rápido postnatal de peso (Figura 2) ⁽⁵⁰⁾. Se han realizado muchas especulaciones sobre cuál es el crecimiento recuperador ideal en el niño PEG considerando

que tanto el catch up acelerado como la ausencia de catch up se asocia con una determinada patología como es el mayor riesgo metabólico y cardiovascular en el primer caso y la talla baja y el mayor riesgo de disminución neurocognitiva en el segundo. Se ha establecido como crecimiento recuperador ideal para la salud del niño PEG aquel que consigue una recuperación inicial en los primeros 4 meses situando el peso en el percentil 30 y posteriormente mantiene una recuperación sostenida para alcanzar el percentil 50 a los 7 años de edad ⁽⁵¹⁾.

La prevención de la ECV y SM es la base del tratamiento. Evitar la ganancia excesiva de peso durante la primera infancia es el primer objetivo. Estudios experimentales han demostrado que una sobrealimentación postnatal se asocia con una elevación de los niveles de insulina, IGF-I, glucemia y leptina que, a nivel hipotalámico y durante periodos críticos del desarrollo y ante una vulnerabilidad previa, modificarían la expresión de genes relacionados con el control de la ingesta y el balance energético y que finalmente conllevarían una disregulación hipotalámica permanente que modificaría el apetito y conduciría a una mayor predisposición hacia el sobrepeso y la obesidad ^(52,53). Por ello se debe fomentar la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de la vida y evitar fórmulas artificiales y/o fortificantes en estos niños, salvo que sea estrictamente necesario por otras causas añadidas. Se debería vigilar la evolución de peso y talla estimulando hábitos saludables de vida fomentando el ejercicio físico aeróbico y la nutrición equilibrada. El ejercicio físico permanente ha demostrado tener

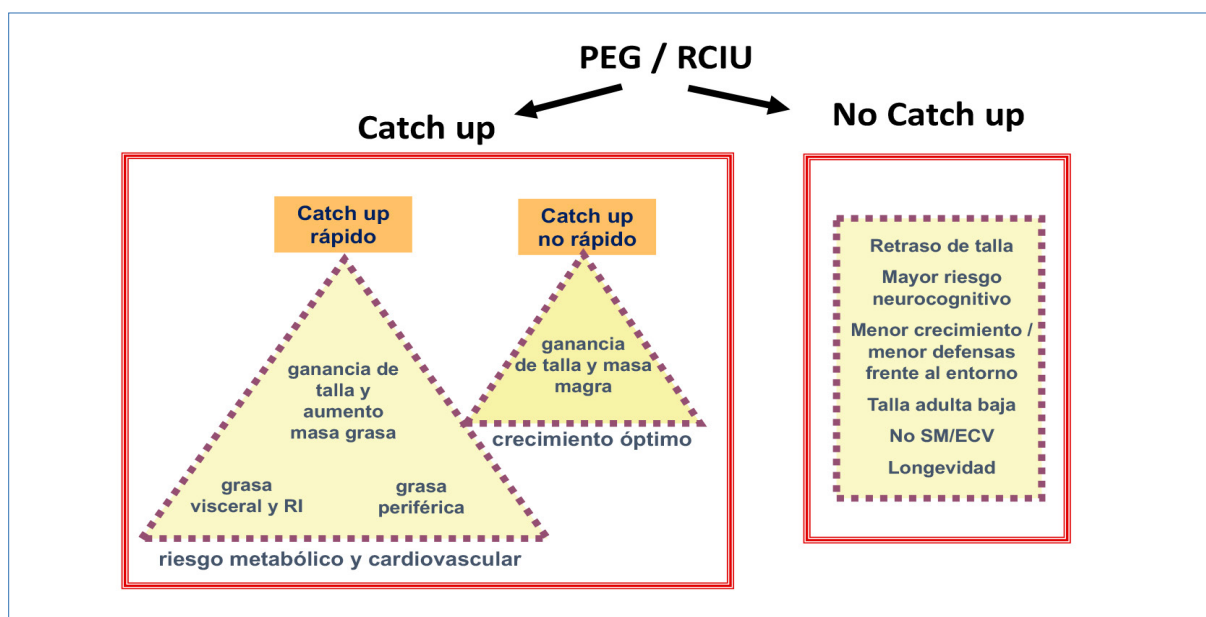


Figura 2. Crecimiento recuperador y no recuperador en el niño pequeño para la edad gestacional / retraso de crecimiento intrauterino.

una capacidad significativa para atenuar los efectos del bajo peso neonatal sobre la sensibilidad insulínica en la edad de la adolescencia ⁽⁵⁴⁾. Se deberá controlar la tensión arterial dentro del programa del niño sano y se tendrá especial control del metabolismo hidrocarbonado y lipídico en aquellos niños con antecedentes familiares de ECV y SM. El tratamiento con rhGH en niños PEG con talla baja no se asocia a largo plazo con un mayor riesgo de presentar SM ⁽⁵⁵⁾. En definitiva, se debe buscar la salud integral del niño PEG haciendo hincapié en una buena coordinación entre todos las partes que conforman su cuidado, como son la familia, los pediatras de atención primaria y los pediatras endocrinos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

- García-Dihinx J, Carceller R. Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional. *An Esp Pediatr* 2002;57: 582-94.
- García-Dihinx Villanova J. Curvas de peso, longitud y perímetro cefálico según edad gestacional y sexo, de recién nacidos vivos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza; 2002.
- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocrine Reviews* 2007; 28: 219-51.
- Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Cole TJ. Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth. *Pediatr Res* 2002; 52: 263-8.
- Ibañez Toda L, Marcos Salas MV. El niño pequeño para su edad gestacional. En: Manual Práctico de Endocrinología Pediátrica. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. López Sigüero JP, García Cuartero B, editores. Madrid, Editorial Panamericana. 2013; 21-30. ISBN: 978-84-9835-676-2. DL: M-3238-2013.
- Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422-6.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP. Catch up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
- Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 647-661.
- Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GA, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born 1950s. Findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112: 1414-1418.
- Knop MR, Geng TT, Gorny AW, Ding R, Li C, Ley SH, Huang T. Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and hypertension in adults: a meta-analysis of 7646267 participants from 135 studies. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008870.
- Freitas da Silveira V, Horta BL. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. *Rev Saude Publica* 2008; 42: 1-8.
- Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1802-9.
- Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350: 865-75.
- Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009; 301: 2234-2242.
- Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 107-30.
- Giorgia Sebastiani. Repercusiones endocrino-metabólicas del bajo peso al nacer: influencia de la alimentación precoz y del crecimiento

- postnatal. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona; 2016.
17. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
 18. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabet Med* 1997; 14: 189-95.
 19. Ariadna Campos Martorell. Crecimiento en pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional sin crecimiento recuperador tratados con hormona de crecimiento desde edad prepuberal hasta talla adulta. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona; 2016.
 20. Matthews SG. Early programming of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 373-80.
 21. Zambrano E. Mecanismos transgeneracionales en el desarrollo de enfermedades metabólicas. *Rev Invest Clin* 2009; 61(1): 41-52.
 22. Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies ? *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3: 123-130.
 23. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005; 48: 849-55.
 24. Reinehr T, Keber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 579-584.
 25. Cho WK, Jung IA, Suh BK. Current growth status and metabolic parameters of Korean adolescents born small for gestational age: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES). *Pediatr Internet* 2014; 56: 344-348.
 26. Jaquet D, Vidal H, Hankard R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Impaired regulation of glucose tolerance transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3266-3271.
 27. Soto N, Bazaes RA, Peña V, 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: 3645-50.
 28. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational age children. *Diabetologia* 2005; 48: 2609-2614.
 29. Iñiguez G, Ong KK, Bazaes R, A, et al. Longitudinal changes in IGF-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4645-4649.
 30. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D. Circulating IGF-1 levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1041-44.
 31. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004; 47: 1064-1070.
 32. Ibañez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance alter catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2153-8.
 33. Ibañez L, Suarez L, Lopez Bermejo A, Diaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 925-928.
 34. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(1): 83-7.
 35. Ibañez L, López Bermejo A, Diaz M, Angulo M, Sebastiani G, de Zegher F. High molecular weight adiponectin in children born small or appropriate for gestational age. *J Pediatr* 2009; 155: 740-742.
 36. Antonio de Arriba Muñoz. Síndrome metabólico y disfunción endotelial en una población infanto-juvenil nacida pequeña para la edad gestacional: influencia del crecimiento espontáneo y del tratamiento con hormona de crecimiento. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza; 2010.

37. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1165-72.
38. Crispi F, Hernández Andrade E, Pelsers M, Plascencia W. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3): 254.e.1-8.
39. Comas M, Crispi F, Cruz Martínez R, Figueras F, Gratacos E. Tissue doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(1): 57.e.1-6.
40. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. *J Pediatr* 2013; 163: 1296-1300.
41. Faienza MF, Brunetti G, Delvecchio M, et al. Vascular function and myocardial performance indices in children born small for gestational age. *Circ J* 2016; 80: 958-963.
42. Crispi F, Bijnens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010; 121: 2427-2436.
43. Bradley TJ, Potts JE, Lee SK, Potts MT, De Souza A, Sandor GGS. Early changes in the biophysical properties of the aorta in pre-adolescent children born small for gestational age. *J Pediatr* 2010; 156: 388-392.
44. Sebastiani G, Diaz M, Bassols J, et al. The sequence of prenatal growth restraint and postnatal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes* 2015; 11: 251-7.
45. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Gorissen WHM, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol* 2014; 14: 8-16.
46. Rondo P, Lemos J, Pereira J, Oliveira J, Innocente LR. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(10): 317-26.
47. Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev* 2018; 126: 23-27.
48. Crispi F, Miranda J, Gratacos E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2S):S869-S879.
49. Guía Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Aula Médica. ISBN: 978-84-7885-604-6. DL: M-21593-2016.
50. Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 30-34.
51. Lei X, Chen Y, Ye J, Ouyang F, Jian F, Zhang J. The optimal postnatal growth trajectory for term small for gestational age babies: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2015; 166: 54-8.
52. Plagemann A, Harder T, Brunn M, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol* 2009; 587: 4963-4976.
53. Schellong K, Neumann U, Rancourt RC, Plagemann A. Increase of long-term "diabesity" risk, hyperphagia, and altered hypothalamic neuropeptide expression in neonatally overnourished "small for gestational age" (SGA) rats. *PLOS One* 2013; 8: e78799.
54. Ortega FB, Ruiz JR, Hurtig-Wenlof A, et al. Physical activity attenuates the effect of low birth weight on insulin resistance in adolescents. Findings from two observational studies. *Diabetes* 2011; 60: 2295-2299.
55. Dunger D, Darendeliler F, Kandemir N, Harris M, Rabbani A, Kappelgaard AM. What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? A review of published literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(1): 53-70. .

Efectos transgeneracionales de la restricción del crecimiento prenatal

Josep C. Jiménez-Chillarón

Endocrinología. Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona

Multitud de estudios epidemiológicos han demostrado que alteraciones nutricionales durante el desarrollo embrionario pueden dar lugar a restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. A su vez, el bajo peso en humanos aumenta enormemente el riesgo de sufrir enfermedades crónicas tales como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedades cardiovasculares cuando se llega a la edad adulta. Finalmente, recientes estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la programación fetal de las enfermedades del adulto puede manifestarse incluso en la siguiente generación filial. Esto es, la descendencia de individuos que nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG), también presentan problemas metabólicos, a pesar de no haber estado sometidos a estrés nutricional durante su propio desarrollo fetal ni ser ellos mismos PEG.

Se ha propuesto que los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas, ARNs no codificantes) pueden explicar la asociación entre diversos tipos de estrés intrauterino, incluyendo problemas nutricionales, y alteraciones permanentes de la expresión génica que a su vez determinan tanto:

1. la programación fetal de las enfermedades del adulto, si se producen en células de la línea somática;
2. los efectos transgeneracionales, si se producen en células de la línea germinal.

Aquí repasaremos las evidencias clínicas y epidemiológicas que demuestran la existencia de efectos transgeneracionales en personas que han sufrido restricción del crecimiento prenatal. A continuación, describiremos los mecanismos y vías potencialmente implicados en estos procesos, a través de estudios clínicos y diversos modelos experimentales.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia:

Josep C. Jiménez-Chillarón
Endocrinología
Institut de Recerca Sant Joan de Déu
Esplugues de Llobregat, Barcelona

Different Responses to rhGH Treatment in SGA Children: Patients with Mutations in their IGF-1 Receptor, a view from the research lab to the clinic

La Diferencias en la respuesta al tratamiento con GH en niños PEG: pacientes con mutaciones en el receptor de IGF-1, un enfoque del laboratorio de investigación para la clínica

Eric Göpel, Roland Pfäffle

University Hospital for Children & Adolescents, Division of Pediatric Endocrinology, University of Leipzig, Leipzig (Germany)

Introduction

Although IGF1 receptor mutations (IGF1RM) overall are rare, they can be frequently detected among patients born small for gestational age that show pronounced growth retardation without catch-up growth. Their phenotypic characteristics have been described in several case reports. Here, however, we try to give a comprehensive statistical analysis of their growth profile and evaluate the benefit of recombinant growth hormone (rhGH) treatment. In this study we analyzed IGF1RM carriers (n = 23) regarding birth parameters, growth response to rhGH therapy, near final height and glucose/insulin homeostasis retrospectively and compared them with children born small for gestational age (SGA) (n = 34). Part of this talk has been previously published ⁽¹⁾.

The IGF1R belongs to the family of tyrosine receptor kinases and shares a high homology (>50%) with the insulin receptor ^(2,3). Molecular defects in the IGF1R usually results in severe growth retardation starting before birth. This specific group of children

born small for their gestational age (SGA) does not show catch-up growth within the first 4 years of life and result in a persistent postnatal growth retardation. There seem to be some phenotypic characteristics, which, however, are not found in all patients. Next to reduced head circumference, clinodactyly, triangular face, hypotelorism, low set ears, thin upper lip, and high-arched palate, as well as a high-pitched voice and mild mental retardation were reported ⁽⁴⁻¹⁰⁾.

Some studies also discussed an impaired glucose tolerance, insulin resistance or even overt diabetes with other comorbidities ^(6,7,11-13). In the serum of IGF1RM patients elevated or high-normal serum concentrations of IGF1 and IGF binding protein 3 (IGFBP3) can be found ⁽⁵⁾.

Treatment with rhGH has proven to be effective in SGA children lacking catch up growth ⁽¹⁴⁾, although being less efficient compared to patients with GH-deficiency ⁽¹⁵⁾. The response to rhGH treatment in SGA patients is influenced by several parameters, including midparental height (MPH), age and weight at rhGH initiation, and rhGH dose ⁽¹⁶⁾.

Methods

In our hospital **screening for IGF1R mutations** was performed in children being born SGA, who lacked

Correspondence:

Eric Göpel

University Hospital for Children & Adolescents
Division of Pediatric Endocrinology, University of Leipzig
Liebigstr. 20a, 04103, Leipzig, Germany
E-mail: roland.pfaeffle@medizin.uni-leipzig.de

catch-up growth (height <-2.0 SDS at the age of 4 years) and when IGF1 serum concentrations were >-0.5 SDS. In 322 children, who were analyzed, we found 23 as carriers of dominant or recessive IGF1RMs. IGF1RM carriers comprise 13 individual patients and 10 related patients from 5 families. 17 of the 23 IGF1RM carriers had received rhGH treatment for a minimum of one year, while 6 patients had received no rhGH.

A **control cohort** (referred to as SGA control) was chosen from our CrescNet database that matched the IGF1RM cohort in respect to showing no catch-up growth, having been treated with rhGH for at least 1 year, showing serum IGF1 serum levels >-2.0 SDS, with no other known disease-causing short stature, and not having a detectable IGF1R mutation.

In order to analyze health consequences in adulthood in IGF1RM we also investigated 11 adult IGF1RM carriers and 11 adults born SGA matched for age and gender. These individuals with IGF1RM were either parents of index patients ($n = 5$) or former patients (age >23 years) invited to participate in the study ($n = 6$). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and written informed consent to participate in the study was obtained from the probands, parents or legal guardians.

Data was collected retrospectively as baseline data prior to rhGH initiation and follow-up data at $12(\pm 2)$ month intervals over a period of 4 years. We considered the last reported height as near final height (NFH) when growth velocity was <2 cm/year, or bone age ≥ 16 years for boys and ≥ 14 years for girls, or chronological age ≥ 16 years, and analyzed only, when patients were treated more than 3 years.

Endocrine testing was performed at the Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (University of Leipzig, Germany). Fasting glucose and insulin were determined after a fasting period of at least 8 hours. Insulin resistance (HOMA-IR) was calculated as previously published ⁽¹⁷⁾.

Mutation screening of the IGF1R was done with denaturing high-performance liquid chromatography (dHPLC) (WAVE, Transgenomic, Omaha, NE, USA) using *IGF1R* PCR products of patients' genomic DNA extracted from whole blood samples (QIAamp® DNA Blood Midi Kit; Qiagen, Inc., Valencia, CA, USA). Samples showing abnormal chromatograms were then sequenced (ABI PRISM 310 Genetic Analyzer; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The IGF1R variants are classified according to guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG-AMP) ⁽¹⁸⁾.

Statistical analyses: Due to relatively low patient numbers nonparametric tests (Mann-Whitney U, Wilcoxon, Spearman's rank correlation with pairwise deletion) were applied and frequencies evaluated with Pearson's chi-squared and Fisher's exact test.

Results

Treated patients with IGF1RM did not differ significantly in sex, age, birth data and parameters influencing rhGH therapy (parental height, age at rhGH start and dose) from SGA controls. However, IGF1RM carriers showed significantly lower height at rhGH start. Also, IGF1RM patients had significantly higher IGF1 and IGFBP3 serum levels than their SGA controls, reflecting IGF1 resistance.

All groups studied showed severe growth retardation up to start of rhGH treatment. In average, however, IGF1RM patient's hormone treatment started earlier, probably because their growth-retardation developed more profound. Although both groups showed similar birth length (-2.57 SDS^{IGF1RM} vs -2.81 SDS^{SGA}), IGF1RM carriers showed a drop in height by 0.85 SDS postnatally (see Figure 1). Consequently, IGF1RM carriers were significantly smaller than SGA controls (by 0.70 SDS) at the start of treatment. Untreated IGF1RM patients continued to fall in height behind the treated IGF1RM carriers and the SGA controls (see Figure 2).

IGF1RM carriers, however, showed less height increment than SGA controls within the first year of GH treatment (0.29 SDS^{IGF1RM} vs. 0.65 SDS^{SGA}, $p < .01$), although this difference became less pronounced, as the in the following 3 years the annual height increment in IGF1RM carriers remained constant, while in SGA controls it slowed down (see Figure 3).

In order to analyze the long-term outcome of rhGH therapy, we studied the final or near final height (NFH) SDS of the patients in all three groups. Despite not being statistically significant, grown-up SGA patients, who had been treated with rhGH, were slightly taller than IGF1RM carriers (-2.22 SDS^{SGA treated}, -2.59 SDS^{IGF1RM treated}, -3.24 SDS^{IGF1RM untreated}). In order to evaluate the overall height gain in each of the groups, we also calculated Δ NFH (the difference in height SDS at birth to NFH SDS) and found that the gap between treated and untreated IGF1RM patients was bigger than between treated IGF1RM and SGA controls ($+0.81$ SDS^{SGA treated}, -0.45 SDS^{IGF1RM treated}, -1.72 SDS^{IGF1RM untreated}). Because NFH data of untreated IGF1RM was very limited (3 subjects), we also included data of untreated affected parents ($n=5$) for further analysis, which, however, lead to similar results (NFH -2.9 SDS^{IGF1RM untreated} and Δ NFH -0.96 SDS^{IGF1RM untreated}).

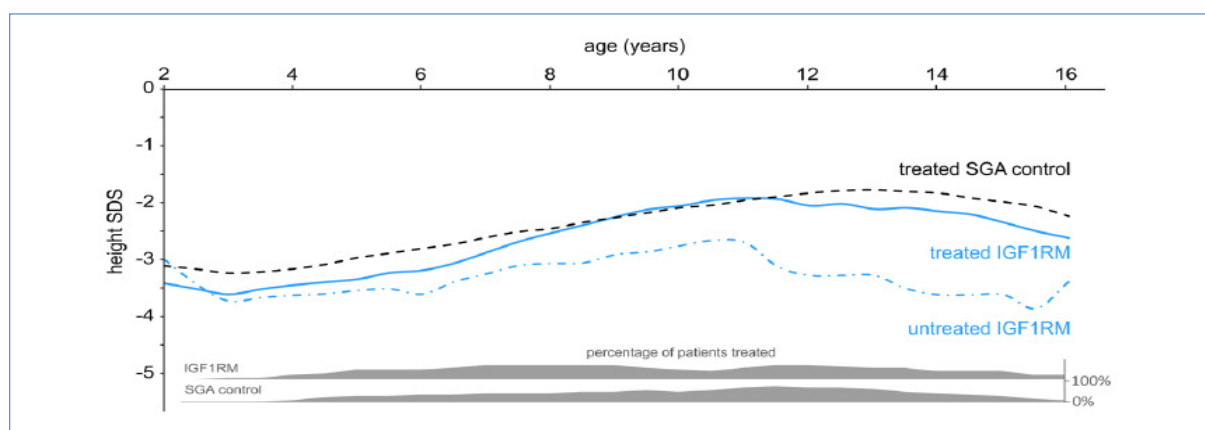


Figure 1. Growth profiles of patients with IGF1RM and SGA control. Comparison of heightSDS represented as a trend line (moving average) in untreated (blue dotted line) or treated children (blue solid) with *IGF1R* mutations (IGF1RM) and treated children born Small for Gestational Age (SGA control, black dotted line) over age. Height SDS in the interval of 0.5 (± 0.249) years was used to calculate a median growth profile of each group.

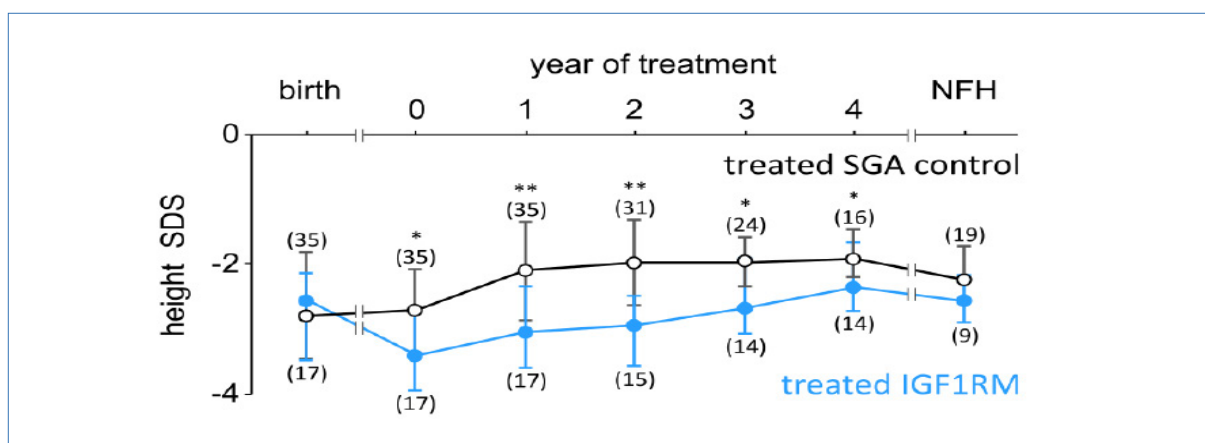


Figure 2. Growth of treated IGF1RM (blue line) and treated SGA controls (black line) before treatment, during the first 4 years of rhGH treatment and at near final height. Despite both groups having nearly the same length at birth, the median height SDS differed significantly at the start of treatment. This difference even increased in the first years with catch-up until year four based on steady growth in IGF1RM.

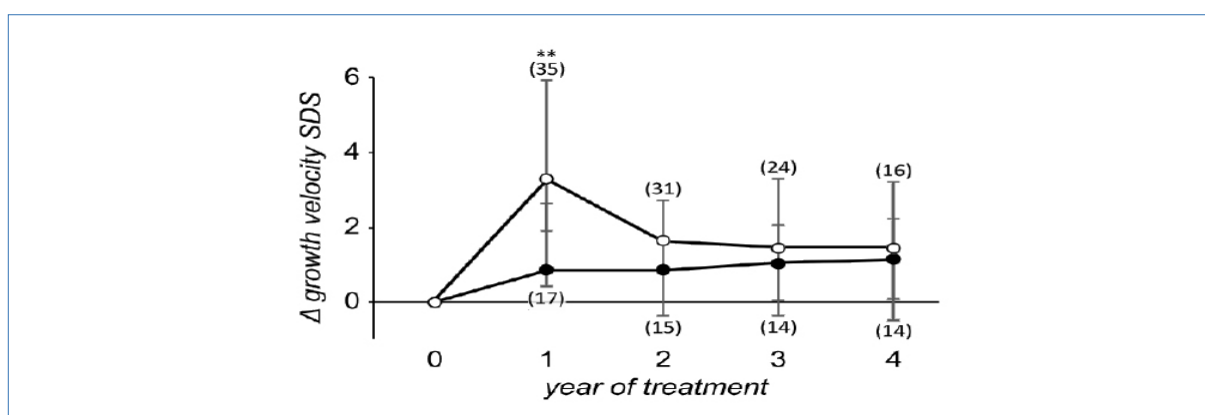


Figure 3. Change in growth velocity during the first 4 years of treatment in patients with IGF1RM (closed circles) and SGA controls (open circle). IGF1RM carriers showed less height increment than SGA controls within the first year of GH treatment, although this difference became significantly smaller in the following 3 years.

When analyzing factors known to be correlated with growth response in SGA children treated with rhGH we could only see a positive correlation between rhGH dose (mg/kg/week) and Δ heightSDS in the SGA controls ($R=0.538$; $p<0.001$), whereas such a correlation was not observed in IGF1RM patients ($R = 0.029$; $p = .911$).

Before start of rhGH treatment Insulin resistance did not differ significantly between IGF1RM patients and SGA controls as HOM-IR were found similar. Under treatment, however, both groups showed an increase in insulin resistance, which was more pronounced in IGF1RM patients (HOMA-IR 2.11^{IGF1RM} vs. 1.15^{SGA}). 6 months after rhGH therapy had stopped HOMA-IR values went down in both groups with no significant difference. Other parameters of insulin sensitivity like hemoglobin A1c (HbA1c), fasting glucose concentrations, Matsuda index or Insulinogenic Index were not significantly changed by rhGH treatment.

Discussion

We could demonstrate that patients with IGF1RM show a profound growth retardation before rhGH therapy and show a lower growth response to rhGH-therapy compared to SGA patients without IGF1RM, although they seemingly benefit to some extent from such therapy and the analysis of long-term follow up data so far does not indicate increased insulin resistance in IGF1RM carriers in later life compared to treated SGA controls.

In face of the central role that IGF1R has for intrauterine and postnatal growth it may seem surprising that SGA children with IGF1RM respond to rhGH treatment at all. This could have different explanations: GH itself induces the proliferation of chondrocytes in the growth plate ⁽¹⁹⁾, promoting growth despite missing IGF1R function. In addition, locally produced IGF1 down-regulates the expression of the GH receptor (GHR) on osteoblasts via the IGF1R ^(20,21). A reduced IGF1R function therefore might lead to increased GH receptor density in the growth plate in IGF1RM carriers thereby resulting in increased GH action. Also, most IGF1RM are heterozygous and only reduce IGF1R expression instead of abolishing it completely, higher IGF1 levels induced by rhGH treatment can partially overcome the growth restriction of IGF1RM ⁽⁶⁾.

The current study, however, has some limitations: for one this is the small sample size of IGF1RM carriers, mainly due to the rare occurrence of IGF1R mutations within a single center. Additionally, IGF1RM carriers started at a somewhat although not significantly younger age with rhGH therapy and also were treated with lower rhGH doses than SGA control patients. As in most patients the presence of the

IGF1RM was not known at the time of treatment initiation, we assume that this was to the more severe growth retardation in IGF1RM carriers. Similarly, the elevated IGF1 serum levels frequently seen in IGF1RM patients under treatment with rhGH possibly lead the physician to lower rhGH dose during the course of treatment.

Overall, we think that patients with IGF1RM should not be excluded from rhGH treatment, however, the individual course is highly variable, and the clinical success should be reevaluated periodically, although final judgement cannot be made after the first year of treatment.

Competing Interest

The authors declare no known competing financial interest or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this article.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Annex [Internet]. Conference presentation. Available from <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=633&idfile=9788&idlangart=EN>.

References

1. Göpel E, Rockstroh D, Pfäffle H, et al. A Comprehensive Cohort Analysis Comparing Growth and GH Therapy Response in IGF1R Mutation Carriers and SGA Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgz165.
2. Seta KA, Kovacina KS, Roth RA. Current Directions in Insulin-Like Growth Factor Research. *Adv Exp Med Biol.* 1994;113-24.
3. Abbott AM, Bueno R, Pedrini MT, Murray JM, Smith RJ. Insulin-like growth factor I receptor gene structure. *J Biological Chem.* 1992;267(15):10759-63.
4. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature.* 2003;421(6919):182.
5. Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin En.* 2011; 25(1):191-206.

6. Raile K, Klammt J, Schneider A, et al. Clinical and Functional Characteristics of the Human Arg59Ter Insulin-Like Growth Factor I Receptor (IGF1R) Mutation: Implications for a Gene Dosage Effect of the Human IGF1R. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2006;91(6):2264-71.
7. Burkhardt S, Gesing J, Kapellen TM, et al. Novel heterozygous IGF1R mutation in two brothers with developing impaired glucose tolerance. *J Pediatric Endocrinol Metabolism*. 2015; 28(1-2): 217-25.
8. Mohn A, Marcovecchio ML, Giorgis T de, Pfaeffle R, Chiarelli F, Kiess W. An Insulin-Like Growth Factor-I Receptor Defect Associated with Short Stature and Impaired Carbohydrate Homeostasis in an Italian Pedigree. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):136-43.
9. Gannagé-Yared M-H, Klammt J, Chouery E, et al. Homozygous mutation of the IGF1 receptor gene in a patient with severe pre- and postnatal growth failure and congenital malformations. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(1):K1-7.
10. Finken MJJ, Steen M van der, Smeets CCJ, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev*. 2018;39(6): 851-94.
11. Walenkamp MJE, Kamp HJ van der, Pereira AM, et al. A Variable Degree of Intrauterine and Postnatal Growth Retardation in a Family with a Missense Mutation in the Insulin-Like Growth Factor I Receptor. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2006;91(8):3062-70.
12. Choi J-H, Kang M, Kim G-H, et al. Clinical and Functional Characteristics of a Novel Heterozygous Mutation of the IGF1R Gene and IGF1R Haploinsufficiency due to Terminal 15q26.2->qter Deletion in Patients with Intrauterine Growth Retardation and Postnatal Catch-Up Growth Failure. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2011;96(1):E130-4.
13. Essakow JL, Lauterpacht A, Lilos P, Kauli R, Laron Z. Genetic Mutations, Birth Lengths, Weights and Head Circumferences of Children with IGF-I Receptor Defects. Comparison with other Congenital Defects in the GH/IGF-I axis. *Pediatric Endocrinol Rev Per*. 2016;14(1):19-26.
14. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pract Res Clin En*. 2015;29(3):339-52.
15. Ranke MB, Lindberg A, Board KI. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2010;95(3): 1229-37.
16. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, et al. Board KI. 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 Metabolism*. 2003;88(1):125-31.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.
18. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-23.
19. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535-59.
20. Leung K, Rajkovic IA, Peters E, Markus I, Wyk JJV, Ho KK. Insulin-like growth factor I and insulin down-regulate growth hormone (GH) receptors in rat osteoblasts: evidence for a peripheral feedback loop regulating GH action. *Endocrinology*. 1996;137(7):2694-702.
21. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature*. 1987;330(6148):330537a0.

El pequeño para la edad gestacional: Estado actual

Jesús Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid, CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBERobn), Instituto IMDEA. Madrid

Resumen

En la última década se ha desarrollado un interés creciente, por parte del pediatra endocrinólogo, en el estudio y atención a los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) debido a múltiples motivos entre los que destacan: el mejor conocimiento de su crecimiento prenatal, el análisis de su crecimiento postnatal, su tendencia al desarrollo de sobrepeso u obesidad, la presencia de comorbilidades asociadas en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, las alteraciones de su composición corporal, las alteraciones en el metabolismo óseo, las posibles anomalías en el desarrollo de la pubarquia, adrenarquia y pubertad, su asociación con el síndrome de ovario poliquístico y su vulnerabilidad cognitiva y potencial patología psiquiátrica, entre otras.

Junto a ello, se han desarrollado amplios estudios enfocados a la investigación de elementos genéticos y epigenéticos.

Finalmente, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en su crecimiento postnatal.

Pese a las discrepancias internacionales conceptuales aún existentes el niño PEG configura un diagnóstico neonatológico y estático, requiriendo cono-

cer correctamente la edad gestacional de la madre, así como disponer de mediciones precisas de longitud y peso al nacimiento y gráficas de población adecuadas. Por el contrario, el paciente con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), supone un concepto obstétrico y dinámico, pudiendo existir pacientes PEG más RCIU, que implicaría un concepto obstétrico y neonatológico. En el síndrome de Silver-Russell, actualmente definido de acuerdo con los criterios de Netchine-Harbison, disponemos de enormes avances en las bases moleculares del mismo, si bien en torno a un 40% de los casos siguen siendo de etiología desconocida.

Desde la aprobación de las agencias americana (FDA) y europea (EMA) del medicamento, se emplea la administración de hormona de crecimiento recombinante (GH) en aproximadamente el 10% de los pacientes PEG no sindrómicos; en el caso de la EMA, a partir de los 4 años de edad cronológica si no se ha presentado crecimiento recuperador en los primeros cuatro años de vida extrauterina. Ello implica que el PEG muy pequeño y los pacientes con síndrome de Silver-Russell, no están incluidos en esta indicación terapéutica.

Se analizarán los resultados heterogéneos obtenidos en el tratamiento con GH en pacientes PEG, incluyendo los resultados obtenidos en diferentes Comunidades Autónomas de España, se argumentará si los PEG muy jóvenes (menores de 2 años de edad), los prematuros y los pacientes con síndrome de Silver-Russell deberían tratarse con GH, valorando si son aceptables los actuales criterios establecidos por la EMA y se propondrá la necesidad de efectuar un estudio para conocer la respuesta a GH de los niños PEG españoles efectuando un seguimiento longitudinal a talla adulta y evaluar la ganancia de talla durante su pubertad.

Correspondencia:

Jesús Argente
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Universidad Autónoma de Madrid, CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBERobn)
Instituto IMDEA, Madrid
E-mail: jesus.argente@fundacionendo.org

Mutación en *NPR2* en niña Pequeña para Edad Gestacional

Paloma Cabanas Rodríguez¹, Lidia Castro-Feijóo¹, Lourdes Loidi²,
Jesús Barreiro Conde¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

²Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, A Coruña

Caso clínico

Niña nacida pequeña para la edad gestacional (PEG), derivada a la consulta de Endocrinología Pediátrica por no haber presentado recuperación de la talla a los 4 años de edad.

Antecedentes Familiares

No presenta antecedentes familiares de interés relacionado. Padres no consanguíneos. Madre presentó la menarquía a los 12 años. Talla materna 155 cm (SDS: -1,36), talla paterna 170 cm (SDS: -0,99), talla genética: 156,5 cm (SDS -1,13).

Antecedentes Personales

Primer embarazo, controlado y bien tolerado. Parto espontáneo de vértice a las 40 semanas. Apgar 9/10/10. Peso al nacimiento: 2960 g (SDS -0,86); longitud: 43,5 cm (SDS -3,8). Screening metabólico normal. Lactancia materna, introducción de la alimentación complementaria sin incidencias. Desarrollo psicomotor normal. Escolarización normal. Se

observa crecimiento por debajo de estándares para población de referencia desde el nacimiento.

Exploración física

Buen estado general. Buena coloración mucocutánea, sin alteraciones en piel. Microsomía armónica, con panículo adiposo medio. No deformidades osteoarticulares. No presenta adenopatías. No bocio, ni nódulos palpables. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible. No visceromegalias. Genitales femeninos normodesarrollados. Exploración neurológica y desarrollo psicomotor normal. Resto de la exploración física por órganos y aparatos dentro de la normalidad.

Datos somatométricos: Talla 95,5 cm (-3,42 SDS), peso 14,1 kg (-1,75 SDS), VC 6,26 cm/a (-0,65 SDS) (Ver figura 1). Presión arterial: 97/52 mmHg.

Exploraciones complementarias

Hemograma y bioquímica (incluida evaluación hepática y renal): normal.

Colesterol total: 168 mg/dL; LDL: 71 mg/dL; HDL: 88; triglicéridos: 44 mg/dL; hormonas: T4L: 1,14 ng/dL; IGF-1: 251 ng/mL; IGFBP3: 4 ng/mL.

Metabolismo hidrocarbonado. Glucemia basal: 72 mg/dL; insulínemia: 3,8 µU/mL. HOMA: 0,68. HbA1c: 5,2%.

Correspondencia:

Paloma Cabana Rodríguez
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Servicio de Pediatría
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña

Edad ósea: 3 años 6 meses (edad cronológica 5 años)

Serie ósea: sin alteraciones significativas.

Estudio molecular (panel talla baja): Se detecta en heterocigosis la mutación NM_003995.3:c.3064dup p.(Asp1022Glyfs*36) en el exón 21 del gen *NPR2*.

Diagnóstico

Pequeño para edad gestacional sin crecimiento recuperador.

Portadora de mutación en el gen *NPR2*.

Tratamiento

Se solicita al comité asesor la aprobación para el inicio de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) por PEG, con valoración positiva por parte de este. Se inicia tratamiento con GH a los 5 años (talla -3,42 DE). Dosis: 0,035 mg/kg/día, subcutánea.

Seguimiento

Se programa la realización de las siguientes determinaciones solicitadas anualmente por el comité asesor para la utilización terapéutica de la GH: T4L, IGF1, IGFBP3, glucemia, insulina, HbA1c, lipograma, TA.

Comentarios

Se define pequeño para edad gestacional a aquel recién nacido con peso y/o longitud menor a -2 DE para su población de referencia. El tratamiento con GH en el niño PEG con crecimiento recuperador inadecuado es efectivo. Este tratamiento está aprobado en Europa para los pacientes PEG no sindrómicos, sin *catch-up* a los 4 años de vida, con una talla inferior a las -2,5 DE y menor a -1 DE ajustada a la talla diana.

La respuesta al tratamiento con GH es muy variable entre pacientes, existiendo un pequeño porcentaje no respondedor. La edad de inicio precoz, la diferencia respecto a la talla diana y la dosis de GH son factores que se han relacionado con una respuesta favorable. Se considera una respuesta adecuada una mejoría en torno a 1 DE al año del inicio del tratamiento.

El receptor de péptido natriurético tipo C codificado por el gen *NPR2* es un importante regulador de la placa de crecimiento. Mientras que variantes pató-

genas bialélicas del gen *NPR2* ocasionan displasia esquelética grave (displasia acromesomélica tipo Maroteaux) caracterizado por talla baja desproporcionada (talla <-5 SD), deformidades óseas y otros estigmas. Las variantes patógenas heterocigotas son responsables trastornos de crecimiento más leves, así, el SDS de talla oscila entre -1,5 a -4,3. Aunque estos niños pueden tener signos de displasia ósea (por ejemplo, paladar ojival, clinodactilia o braquidactilia), en su mayoría están clasificados clínicamente como talla baja idiopática.

Hasta la fecha, el efecto de la GH se ha descrito en un número limitado de individuos con variantes del gen *NPR2*, y las respuestas terapéuticas reportadas han sido dispares.

Hanley PC. et al. refieren una longitud normal al nacimiento en los pacientes portadores de variantes patógenas en el gen *NPR2*, con una desaceleración del crecimiento esquelético rápida, con resultado de talla baja. A pesar de esto, en los estudios publicados pocos incluyen los datos somatométricos al nacimiento; y entre la bibliografía que incluye estos datos, existe un alto porcentaje de pacientes con antecedentes de PEG.

Plachy L et al encuentran una respuesta adecuada a la GH en estos pacientes, obteniendo a los 5 años de tratamiento un incremento entre +1,2 y +1,8 en el SDS de talla.

Son necesarios más estudios que incluyan datos de talla final en los pacientes portadores de mutaciones en el gen *NPR2* y tratados con GH, para poder valorar adecuadamente la eficacia a largo plazo de este tratamiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Ibáñez L, Grupo de trabajo del Pequeño para la Edad Gestacional de la SEEP. Pequeño para la Edad Gestacional en Endocrinología Pediátrica. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019;10 Suppl

- (1):33-37. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2019.Apr.516>.
2. Freire BL et al. Multigene Sequencing Analysis of Children Born Small for Gestational Age With Isolated Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2023-30.
 3. Bartels CF, Bülümez H, Padayatti P, et al. Mutations in the Transmembrane Natriuretic Peptide Receptor NPR-B Impair Skeletal Growth and Cause Acromesomelic Dysplasia, Type Maroteaux Cynthia F. *Am J Hum Genet* 2004;75:27-34.
 4. Hanley PC, Kanwar HS, Martineau, C, Levine MA. Stature is Progressive in Patients with Heterozygous *NPR2* Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa491. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa491>.
 5. Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al. *NPR2* Variants Are Frequent among Children with Familial Short Stature and Respond Well to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgaa037. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa037>.

The sequence of central obesity, rapid maturation, and PCOS in “mismatch” girls with reduced prenatal weight gain and augmented postnatal weight gain

La secuencia de obesidad central, maduración rápida y síndrome del ovario poliquístico, en niñas con ganancia ponderal prenatal reducida y postnatal aumentada

Francis de Zegher¹, Lourdes Ibáñez²

¹ *Department of Development & Regeneration, University of Leuven, Leuven (Belgium)*

² *Servicio de Endocrinología, Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain)*

A variable mix of genetic, epigenetic and environmental factors may result in a “mismatch” sequence of reduced prenatal weight gain (with reduced subcutaneous adipogenesis, and thus a reduced capacity for safe lipid storage) and augmented postnatal weight gain (with augmented lipogenesis, and thus an augmented need for lipid storage). Such a “mismatch” may lead to ectopic lipid accumulation, particularly in the liver and viscera (central obesity), whose endocrine reflection tends to be insulin resistance ^(1,2).

In prepubertal girls, a lowering of circulating SHBG and adiponectin, and an amplification of adrenarche (high DHEAS levels sometimes eliciting a precocious pubarche) are among the responses to such an ectopic accumulation of lipids. These responses can be viewed as being adaptive since they result in accelerations of body growth and maturation that conceivably represent a concerted feedback mechanism to reduce ectopic adiposity.

If this first mechanism does not suffice to reduce ectopic fat, then girls may develop another acceleration of growth and maturation by activating their

gonadotropic axis, conceivably again in a homeostatic attempt to escape from central obesity. This concept can largely explain the worldwide trends towards younger ages of pubertal onset and menarche in girls ⁽³⁻⁵⁾.

During the first years post-menarche, both growth- and maturation-accelerating mechanisms lose their homeostatic efficacy on ectopic fat, because body growth is virtually exhausted. If the energy balance remains chronically positive, then the underpinning drive of ectopic adiposity will also remain, and the endocrine responses to this drive will also persist, thus potentially resulting in a full-blown phenotype of adolescent PCOS including LH hypersecretion which, in turn, can drive ovarian androgen excess and oligo-anovulation.

In Barcelona, a low-dose combination (SPIOMET) of spironolactone (to raise the activity of brown adipose tissue), pioglitazone (to raise adiponectinemia) and metformin (to raise the circulating concentrations of appetite-attenuating GDF15) was recently found to be capable of reducing ectopic fat - without causing a loss of body weight - thereby reversing the entire PCOS phenotype in adolescent girls and young women ^(6,7). Marked increments of insulin sensitivity and adiponectinemia were among the effects of SPIOMET treatment. Given the emerging evidence from Córdoba ⁽⁸⁾ that hypo-adiponectinemia may be a key driver of obesity-induced pre-

Correspondence:

Francis de Zegher
Department of Development & Regeneration
University of Leuven, Belgium

cocious puberty, it may be worthwhile to explore whether SPIOMET in mini-dose allows young “mismatch” girls to escape from an accelerated maturation (early pubarche, early puberty and/or early menarche) and also from adolescent PCOS.

Perhaps SEEP's PEG (= SGA) investigators will be the first to test whether mini-dose SPIOMET can slow down the rapid tempo of maturation in young “mismatch” girls with reduced prenatal weight gain (birthweight for gestational age in the lower tertile, thus below -0.44 SD) and augmented postnatal weight gain (BMI for chronological age in the upper tertile, thus above +0.44 SD).

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interest related to this article.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Annex [Internet]. Selection of Slides. Available from <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=629&idfile=9645&idlangart=EN>.

References

- de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Central obesity, faster maturation, and 'PCOS' in girls. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:815-818.
- de Zegher F, Malpique R, Garcia-Beltran C, Ibáñez L. Towards a simple marker of hepato-visceral adiposity and insulin resistance: the Z-score change from weight-at-birth to BMI-in-childhood. *Pediatr Obes.* 2019;14:e12533.
- Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, Juul A. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(4):e195881.
- O'Keeffe LM, Frysz M, Bell JA, Howe LD, Fraser A. Puberty timing and adiposity change across childhood and adolescence: disentangling cause and consequence. *Hum Reprod.* 2020;deaa213. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa213>. Epub ahead of print.
- Worthman CM, Trang K. Dynamics of body time, social time and life history at adolescence. *Nature.* 2018;554(7693):451-457.
- Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, Malpique R, Garde E, López-Bermejo A, de Zegher F. Toward a treatment normalizing ovulation rate in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Endocr Soc.* 2020;4:bvaa032.
- de Zegher F, Ibáñez L. Tackling NAFLD in adolescent PCOS: reducing liver fat to mimic weight loss. *Hepatology.* 2020 Oct 12. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.31592>. Epub ahead of print.
- Heras V, Castellano JM, Fernandois D, Velasco I, Rodríguez-Vazquez E, Roa J, Vazquez MJ, Ruiz-Pino F, Rubio M, Pineda R, Torres E, Avendaño MS, Paredes A, Pinilla L, Belsham D, Diéguez C, Gaytán F, Casals N, López M, Tena-Sempere M. Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty. *Cell Metab.* 2020;32:951-966.e8.

Desarrollo puberal en niños nacidos con bajo peso al nacimiento

Abel López-Bermejo

Endocrinología infantil. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona. Girona

El hipocrecimiento fetal, especialmente si va asociado a una ganancia desproporcionada de peso postnatal, se asocia a un mayor riesgo de alteraciones puberales, especialmente en niñas. Entre otros, se ha descrito una mayor incidencia de adrenarquia precoz, pubertad adelantada o precoz e hiperandrogenismo ovárico funcional⁽¹⁾.

En niños con bajo peso al nacimiento (PEG), la evidencia es menos robusta, pero parece existir también un cierto adelanto puberal y, sobre todo, una progresión puberal más rápida, con aceleración de la edad ósea, que pueden comprometer la talla adulta esperada^(2,3).

El desequilibrio entre el peso al nacimiento y el peso postnatal en niños PEG puede generar un mayor acúmulo de grasa visceral y consecuentemente diversas alteraciones metabólicas, entre otras, aumento de leptina, insulina e IGF-I, todas ellas relacionadas con la activación del gonadostato hipotálamico^(4,5).

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en niños PEG sin crecimiento recuperador posnatal no parece tener efectos adversos en el inicio ni la progresión puberal^(6,7), pese a que el exceso de grasa

visceral persiste durante el tratamiento con GH en estos pacientes⁽⁸⁾.

En la actualidad no existe ninguna indicación terapéutica aprobada en niños PEG que tienen mal pronóstico de talla adulta al inicio de la pubertad y no son candidatos a recibir GH según criterios establecidos. Las recomendaciones generales son las de limitar el exceso de peso. No obstante, el tratamiento combinado con GH y análogos de la GnRH^(9,10) o el tratamiento combinado con GH y anastrozol (un inhibidor de la aromatasas)^(11,12) han mostrado mejorar el pronóstico de talla adulta en estos pacientes en un número limitado de ensayos clínicos.

Las variaciones en el desarrollo puberal en niños PEG y las posibilidades terapéuticas en caso de mal pronóstico de talla adulta son tributarias de estudios clínicos para poder garantizar un óptimo crecimiento puberal y evitar el tratamiento farmacológico fuera de ficha técnica de estos pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Correspondencia:

Abel López-Bermejo
Endocrinología infantil
Hospital de Girona Dr. Josep Trueta
Institut d'Investigació Biomèdica de Girona
Av. de França, s/n, 17007, Girona
E-mail: alopezbermejo@idibgi.org

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Central obesity, faster maturation, and 'PCOS' in girls. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:815-818.
2. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol.* 2003;149(5):425-32.
3. Hvidt JJ, Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Ramlau-Hansen CH. Size at birth, infant growth, and age at pubertal development in boys and girls. *Clin Epidemiol.* 2019;11:873-883.
4. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, Casano P, de Zegher F. Abdominal fat partitioning and high-molecular-weight adiponectin in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):1049-52.
5. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):69-77.
6. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5753-8.
7. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, Ogawa Y, Yokoya S. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(2):63-72.
8. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age: effects on abdominal fat partitioning and circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2234-9.
9. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):4096-105.
10. Van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Puberty and Pubertal Growth in GH-treated SGA Children: Effects of 2 Years of GnRHa Versus No GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2005-12.
11. McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010888.
12. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, et al. Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4984-4993.