

Novorođenčad s intrauterinim zastojem rasta

Lidija Misir-Galić, Anica Persoglia-Petrac, Josip Grgurić

Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić" u Sisku, Pedijatrijska ambulanta Dom zdravlja u Sisku, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Sažetak

Cilj: Odrediti udio terminske novorođenčadi nedostatne porodne mase i njihove karakteristike.

Metode: U uzorku od 6376 novorođenčadi rođenih u pet županijskih rodilišta Hrvatske tijekom 2000. godine izdvojena su novorođenčad s nedostatnom porodnom masom iz jednoplodnih trudnoća, gestacijske dobi 37-41 tjedan, bez kongenitalnih anomalija. Uspoređene su srednje vrijednosti porodne mase, porodne dužine i opsega glave terminske novorođenčadi nedostatne porodne mase i kontrolne grupe. Kontrolnu grupu činila su terminska novorođenčad urednog rasta. Rezultati: Postotak terminske novorođenčadi nedostatne porodne mase na uzorku od 5879 novorođenčadi iznosio je 10,9 %. Značajno češće su se rađali iz trudnoća s maloljetnih majki ($p < 0,0001$), iz trudnoća s komplikacijama ($p < 0,0001$) i intervencijama ($p < 0,0001$). Srednje vrijednosti porodne mase ($p < 0,0001$), porodne dužine ($p < 0,0001$) i opsega glave terminske nedostaščadi ($p < 0,0001$) bile su značajno niže od novorođenčadi kontrolne skupine. Broj nedostaščadi rođenih carskim rezom ($p < 0,0001$) i zatkom ($p < 0,001$) je veći, a rođenih spontano glavom ($p < 0,01$) rjeđi u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije nađena statistički značajna razlika po spolu ($p > 0,05$).

Zaključak: Unatoč niskim vrijednostima 10. percentile postotak novorođenčadi nedostatne porodne mase unutar pet županija Hrvatske je visok što zahtijeva dodatne analize u narednim studijama.

Ključne riječi: Ključne riječi: porodna masa, nedostašće, porodna dužina, opseg glave, novorođenče

Abstract

Aim: To determine percentage of small for gestational ages term newborns and their characteristics.

Methods: From sample of 6.376 newborns born in five regional maternity hospitals during year 2000 there were separated small for gestational age, from singleton pregnancies, gestational ages from 37-41 weeks, without congenital anomalies. Compared are means of birth weight, birth length, head circumference of term small for gestational age newborn and control group. Control group was consisted of term newborns with normal growth.

Results: Percentage of small for gestational age term newborns in sample of 5.879 newborns was 10,9%. Small for gestational ages was statistically significant more frequent from pregnancy of adolescent mothers ($p < 0,0001$), from pregnancy with complications ($p < 0,0001$) and pregnancy with interventions ($p < 0,0001$). Means of birth weight ($p < 0,0001$), birth length ($p < 0,0001$), and head circumference ($p < 0,0001$) for term small for gestational age newborns were statistically significant lower than in control group. Number of small for gestational age newborns born by Cesarea Sectio ($p < 0,0001$) and breech presentation ($p < 0,001$) was higher and those on spontaneous head ($p < 0,01$) was lower in relation to the control group. No statistically significant difference was found by sex ($p > 0,05$).

Conclusion: In spite of low 10th percentile values incidence of small for gestational age newborn in five Croatian regions is high which demand additional analysis in future studies.

Key words: Key words: birth weight, small-for-gestational-age, birth length, head circumference, newborn

UVOD

Porodna masa novorođenčeta najosjetljiviji je pokazatelj intrauterinog rasta. Rezultat je međusobnog djelovanja višestrukih činioca rasta ovisnih o genetskom potencijalu, potpori rasta i faktorima okoline (1). Prema uzroku i vremenu djelovanja poremećaja koji dovode do intrauterinog zastoja rasta, a time i nedostatne porodne mase novorođenčeta razlikujemo tri tipa zastoja rasta (2).

Kod unutarnjeg, simetričnog ili ranog zastoja rasta koji nastaje tijekom rane trudnoće jednakomjerno su smanjeni masa, dužina i opseg glave, a uzrok su mu kromosomska ili teža anomalija djeteta, iradijacija, intoksikacija ili infekcija u ranoj embriogenezi. Ovim tipom obuhvaćeno je oko 20-30 % djece sa zastojem u rastu.

Uz vanjski, asimetrični ili kasni tip zastoja u rastu koji nastaje u trećem tromjesečju, a vezan je za funkcionalne poremećaje posteljice, poremećen je prirast mase, bez poremećaja rasta u duljinu i opseg fetalne glave. Uz nutritivnu insuficijenciju posteljice nadovezuje se fetalna hipoksija. Ovaj tip zastoja obuhvaća oko 70-80% svih slučajeva intrauterinog zastoja.

Međutim, u praksi se razlikuje i prijelazni tip zastoja rasta, a mješavina je prethodna dva. Može biti posljedica ranog funkcionalnog poremećaja posteljice, majčine vitaminske i proteinske malnutricije ili poremećaja majčine cirkulacijske adaptacije. Posljedično tome novorođenčad imaju smanjenu dužinu i opseg glave, pothranjena su i hipotrofična.

Bez obzira na uzrok intrauterinog zastoja fetalnog rasta, novorođenče se rađa hipotrofično s porodnom masom koja je mala i nedostatna za gestacijsku dob, tj. ispod 10. percentile referentnih vrijednosti (3). Zbog nedostatne porodne mase naziva se i nedostašće. Kako uzroci fetalne hipotrofije mogu biti višestruki od genetskih bolesti, placentarne insuficijencije, intrauterinih infekcija ili malnutricija u slučajevima restrikcije dotoka hranjivih tvari i kisika u uvjetima smanjene potpore za rast dolazi do centralizacije fetalnog krvotoka i povećane perfuzije vitalnih organa, a uz povećanje perifernog krvožilnog otpora u tkivima distalno od torakalne aorte (4,5). Uz intrauterini zastoj adaptacijski mehanizmi redistribucije minutnog volumena, policitemije, ekstramedularne hematopoeze, povećane hepatičke glukoneogeneze, glikogenolize, anaerobnog metabolizma glukoze, uz prisustvo hipoksije, dovode do povećane produkcije laktata i piruvata što rezultira metaboličkom acidozom krvi (6,7). Sve te promjene pridonose povećanju indikacija za hitno operacijsko dovršenje trudnoće, kako bi se izbjegla intrauterina smrt uz cijenu prijevremenog poroda (8,9). Takva novorođenčad imaju uzročno posljedične prepoznatljive i očekivane perinatalne i neonatalne komplikacije koje su počele intrauterino, a nastavljaju se nakon poroda (10).

Jedan dio novorođenčadi nedostatne porodne mase nakon poroda, kroz djetinjstvo i adolescenciju prolaze bez vidljivih komplikacija, a bolest se manifestira kao organska ili metabolička promjena tek u odrasloj dobi. Prije više od petnaest godina postavljena je hipoteza o izravnoj uzročno-posljedičnoj vezi kroničnih kardiovaskularnih bolesti odrasle dobi s poremećajima fetalnog razvoja, a neki ju nazivaju po začetniku Barkeru (11). Poremećajima fetalnog rasta i njihovom dugoročnom utjecaju na kasnije zdravlje posvećen je velik broj istraživanja (12,13, 14,15,16) uz objašnjenja "rano programiranih kasnih komplikacija". Intrauterina hipotrofija početni je čimbenik za razvoj metaboličkih mehanizama koji u odrasloj dobi dovode do hipertenzije, koronarnih bolesti, moždanog udara i dijabetesa (11,12,13,17,18,19,20). Osim kroničnih bolesti vezanih za nedostatnu porodnu masu djeteta, poznato je da majke koje tijekom trudnoće razvijaju hipertenziju i preeklampsiju, kao posljedicu insuficijencije posteljice, povećavaju rizik nastanka hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti u odmakloj životnoj dobi (17,18). Smatra se da je fetalni zastoj rasta reguliran već u ranoj trudnoći pri diferencijaciji i implantaciji trofoblasta, čime se "planira" ukupno ostvariva površina placente, a time i posljedične promjene vezane za insuficijenciju posteljice, intrauterini zastoj rasta fetusa, maternalnu hipertenziju i preeklampsiju (21).

CILJ RADA:

Odrediti udio terminske novorođenčadi s nedostatnom porodnom masom kao preliminarnu procjenu mogućih intrauterino programiranih kroničnih bolesti kako bi se svekolikim preventivnim, edukativnim, zdravstvenim i društvenim programima pravovremeno planirala potpora od djetinjstva.

ISPITANICI I METODE RADA:

Prema rodilišnim podacima Zdravstvene knjižice djeteta napravljena je analiza porodne mase, dužine i opsega glave terminske novorođenčadi rođene tijekom 2000. godine u pet različitim županija Hrvatske kako bi se odredio postotak novorođenčadi nedostatne porodne mase. Analizom su obuhvaćena novorođenčad Međimurske, Varaždinske, Koprivničko-križevačke, Sisačko-moslavačke i Šibensko-kninske županije rođena od 1.siječnja do 31. prosinca 2000. godine. Iz ukupnog broja živorođene novorođenčadi u pet županijskih rodilišta (6.376), izdvojeno je 6.200 novorođenčadi rođenih iz jednoplodnih trudnoća koja su preživjela neonatalni period i otpuštena kući sa Zdravstvenom knjižicom djeteta, a imala su uredno popunjene rodilišne podatke. Izuzeta su novorođenčad s anomalijama, kromosomopatijama, iz blizanačkih trudnoća i novorođenčad majki sa šećernom bolesti jer češće imaju poremećaj fetalnog razvoja. Za gestacijsku dob uzimana je postnatalno određena klinička procjena zrelosti novorođenčeta po Farrovoj. Određene su vrijednosti percentilne distribucije na ukupnom uzorku terminske novorođenčadi iz pet županija.

Za studijsku grupu izabrali smo samo terminsku novorođenčad s nedostatnom porodnom masom. Kontrolnu grupu predstavljala su sva ostala terminska novorođenčad.

U komplikacije trudnoće, prema prenatalnoj anamnezi Zdravstvene knjižice djeteta, uključena su krvarenja, uroinfekcije, febrilitet nepoznatog porijekla, hiperemeza i EPH gestoza (edem, proteinurija i hipertenzija). Intervencije su se odnosile na održavane trudnoće, operativne

zahvate vezane za trudnoću, fetus ili majku. Komplikacije i intervencije grupirane su u dvije kategorije: prisustvo ili ne.

Za testiranje razlika u distribucijama varijabli koristio se hi-kvadrat-test upotrebom tablica kontigencije 2 x 2 i općom tablicom kontigencije tipa n x m uz nul-hipotezu, Student t-test, prikaz aritmetičke sredine (mean), standardne devijacije (SD), medijana (median), postotka (%) te 10. percentilne za porodnu masu, porodnu dužinu i opseg glave.

Svi su testovi rađeni uz razinu značajnosti od 0,05. U statističkoj analizi korišten je programski paket SAS System na Windows 95 platformi.

REZULTATI:

Od 6.376 novorođenčadi rođenih tijekom 2000. godine u pet županija Hrvatske, a koji su zadovoljili kriterije odabira uzorka, izdvojena su 642 terminska novorođenčeta s porodnom masom ispod 10. percentile.

Među promatranom novorođenčadi nedostatne porodne mase nije bilo statistički značajne razlike po spolu.

Iako je većina nedostašćadi rođena iz trudnoća majki zrele dobi, maloljetne majke češće su rađale novorođenče s nedostatnom porodnom masom. Više od 22 % novorođenčadi maloljetnih majki bila su nedostašćad. Tablica 1.

Tablica 1. Nedostašćad po spolu i dobi majke

	Nedostašće		Kontrolna grupa		p-vrijednost
	n	%	n	%	
Spol					>0,05
Muški	333	51,9	2.718	51,9	
Ženski	309	48,1	2.519	48,1	
Dob majke					<0,0001
≤ 18	40	6,2	141	2,7	
>18	602	93,8	5.097	97,3	

Postotak novorođenčadi nedostatne porodne mase bio je značajno viši iz trudnoća s komplikacijama i intervencijama u odnosu na kontrolnu grupu. Tablica 2.

Tablica 2. Komplikacije trudnoće i novorođenčad nedostatne porodne mase

Karakteristike trudnoće	Nedostašće		Kontrolna grupa		p-vrijednost
	n	%	n	%	
Komplikacije					<0,0001
Ne	524	81,6	4.673	89,2	
Da	118	18,4	564	10,8	
Intervencija					<0,0001
Da	165	25,7	633	12,1	
Ne	477	74,3	4.604	87,9	

Porodna masa, porodna dužina i opseg glave terminske novorođenčadi nedostatne porodne mase značajno su bile nižih vrijednosti u odnosu na ostalu terminsku novorođenčad iz kontrolne skupine. Tablica 3.

Tablica 3. Karakteristike nedostašćadi

Karakteristike	n	srednja vrijednost	SD	medijan	p-vrijednost
Porodna masa					<0,0001
Nedostašće	642	2.571	211	2.620	

Kontrolna grupa	5.237	3.450	413	3.400	
Porodna dužina					<0,0001
Nedostašče	642	46,6	2,2	47,0	
Kontrolna grupa	5.237	50,4	2,0	50,0	
Opseg glave					<0.0001
Nedostašče	642	32,4	1,4	32,5	
Kontrolna grupa	5.237	34,4	1,2	34,0	

Postotak terminske novorođenčadi nedostatne porodne mase rođene carskim rezom i zatkom bio je viši nego ostale terminske novorođenčadi, dok su porodi spontanim ili induciranim porodom glavom bili rjeđi. Tablica 4.

Tablica 4. Završetak poroda

Završetak poroda	Nedostaščađ		Kontrolna grupa		p-vrijednost
	n	%	n	%	
Glava	490	76,3	4596	87,8	<0,01
Vakuum	6	0,9	85	1,6	>0,05
Zadak	20	3,2	48	0,9	<0,001
Carski rez	126	19,6	508	9,7	<0,0001

RASPRAVA:

Porodna masa novorođenčeta najosjetljiviji je pokazatelj intrauterinog rasta i razvoja djeteta s dalekosežnim utjecajem na zdravlje i život čovjeka. Smatra se da promjene nastale u perinatalnom razdoblju ne određuju samo kratkoročnu postnatalnu sliku ranih neonatalnih stanja i bolesti, već se njihov negativni utjecaj može očekivati od djetinjstva do odrasle dobi. Intrauterina zbivanja tijekom hipertenzije i preeklampsije majke uvjetovane promjenama u uteroplacentarnom protoku imaju za posljedicu intrauterini zastoj rasta fetusa uz znatno češću intrauterinu smrt, prijevremeni porod, perinatalni morbiditet i mortalitet takve novorođenčadi (3,22,23). Da djelovanje noksi tijekom perinatalnog života imaju dalekosežne utjecaje na zdravlje u odrasloj dobi (14,15,16) primjer je upravo intrauterini zastoj rasta. Povećane vrijednosti LDL lipoproteina, fibrinogena i faktora VII povezani su s kardiovaskularnim bolestima, a dokazani su u odraslih osoba nižeg tjelesnog rasta koje su rođene s niskom porodnom dužinom i manjom porodnom masom (24). Smatra se da intrauterini zastoj rasta sa smanjenom sintezom inzulinskih receptora i sniženom sekrecijom inzulina uz razvoj inzulinske rezistencije predstavlja osnovu za kasniji nastanak šećerne bolesti (25).

Narušavanje međusobnog sklada brojnih činioca rasta koji uzrokuju intrauterini zastoj rasta rezultiraju rađanjem djeteta koje je rastom ispod 10. percentilne vrijednosti standardnih krivulja rasta za dob.

Poznato je da trudnice iz mlađih dobnih skupina rađaju djecu niže porodne mase (26), s čime se neki autori ne slažu smatrajući da godine majke malo utječu na rađanje djece niske porodne mase (27). Dosadašnja istraživanja u Hrvatskoj pokazala su da 2,7 % ispitanica koje su imale intrauterini zastoj rasta ploda je mlađi od 18 godina (9). U našoj analizi 6,2 % novorođenčadi nedostatne porodne mase rodile su maloljetne majke, a više od 22 % sve novorođenčadi koju su rodile maloljetne majke bilo je nedostatne porodne mase.

Trudnoće s intrauterinim zastojem rasta imaju veću učestalost prijevremenih poroda, veći morbiditet i mortalitet novorođenčadi (8,27,28). Postotak prijevremeno rođene novorođenčadi nedostatne porodne mase na prostorima Hrvatske iznosi od 10,7 % (27) do 25,04 % (9). Taj postotak je promjenljiv, ovisno o rodilištu u kojem se radi analiza. Klinička rodilišta s koncentracijom ugroženih i visokorizičnih trudnoća imaju viši postotak i prijevremenih poroda i novorođenčadi nedostatne porodne mase, naročito ako se pri odabiru uzorka uključe novorođenčad iz višeplodnih trudnoća, novorođenčad s kongenitalnim anomalijama i kromosomopatijama. A da trudnoće s komplikacijama i intervencijama rezultiraju većim brojem nedostaščadi, potvrđuju i drugi autori (3,29).

Zbog selekcijskih kriterija odabira reprezentativnog uzorka mogu nastati značajne razlike, naročito

u graničnim područjima normale (10. i 90. percentile), što naglašavaju mnogi autori (30,31). Ako jedno hipertrofično novorođenče od 5000 grama iz trudnoće sa šećernom bolesti majke pridružimo k dvoje novorođenčadi s nedostatnom porodnom masom od 2500 grama, srednja vrijednost njihove porodne mase bit će gotovo idealna, 3330 grama, što je daleko od stvarnosti, jer imamo troje djece s poremećenim intrauterinim rastom za čiju se budućnost moramo boriti. Mabelle iznosi usporedbu vrijednosti 10. percentile prema 21 autoru iz kojih se vide razlike od čak 500 grama među muškom i 550 grama među ženskom terminskom novorođenčadi nedostatne porodne mase (30). Uspoređujući novije percentilne vrijednosti porodne mase u recentnim studijama sjevernoameričke novorođenčadi razlike porodne mase između 10. percentile s 42 tjedna gestacije i 90. percentile s 30 tjedana gestacije iznose od 900 grama (31,32,33), 500 grama (34), do 280 grama (35).

U Hrvatskoj do sada nisu postojale nacionalne krivulje intrauterinog rasta, a prve napravljene na uzorku novorođenčadi Zagreba (36) nisu upotrebljive zbog promjena u izražavanju gestacijske dobi novorođenčadi. Za usporedbu koriste se dostupni standardi, najčešće podaci Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku (NCHS -National Center for Health Statistics), koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija (WHO - World Health Organization) za zemlje koje nemaju vlastite nacionalne standarde (37,38).

Udio nedostašćadi u broju poroda je vrlo varijabilan kod različitih autora i ovisno o selekcijskim kriterijima iznosi do 10% (39,40,41,42). Na prostorima Hrvatske udio novorođenčadi nedostatne porodne mase je različit i iznosi od 4,05% u Osijeku za period 1997 do 1999. godine (28), u Rijeci 4,76% za period 1987- 1999. godine (9) do 7,2% u Splitu za 1999. godinu (27). Zbog vrlo varijabilnih vrijednosti 10. percentile, na uzorku promatrane terminske novorođenčadi iz pet različitih županija Hrvatske napravljena je percentilna distribucija porodne mase i određena 10. percentila. 10,9% sve terminske novorođenčadi imalo je nedostatnu porodnu masu tj. ispod 10. percentile.

Uspoređujući vrijednosti 10. percentile za porodnu masu novorođenčadi iz pet županija Hrvatske s podacima iz nekoliko država Europe i Amerike nalazimo da su vrijednosti porodne mase nedostašćadi u Njemačkoj (42,43), Švedskoj (44), Kanadi (31,32) i SAD-u (33,34,35) više nego naše. To znači da bi postotak novorođenčadi nedostatne porodne mase bio i veći ako bi našu novorođenčad uspoređivali po njihovim vrijednostima.

Porodna dužina terminske nedostašćadi značajno je manja od porodne dužine novorođenčadi urednog rasta, a potvrđuju to i drugi autori (24,30,36,44). Terminska nedostašćad iz našeg ispitivanja imala su i manji opseg glave u odnosu na terminsku novorođenčad s urednim intrauterinim razvojem.

ZAKLJUČAK:

Od 6.376 novorođenčadi rođenih u 2000. godini u pet županijskih rodilišta Hrvatske, izdvojeno je 10,9 % terminske novorođenčadi s nedostatnom porodnom masom. Iako su percentilne vrijednosti određene na uzorku vlastite populacije i bile su među najnižima u usporedbi s novijim analizama novorođenčadi Europe i Amerike, postotak novorođenčadi nedostatne porodne mase i uz te niže vrijednost 10. percentile bio je neočekivano visok. Da li je visoki postotak novorođenčadi s intrauterinim zastojećem rasta bio vezan samo za 2000. godinu u uključenim županijama i koliki je postotak za cijelu Hrvatsku trebale bi odgovoriti naredne studije, a djeci nedostatne porodne mase preventivnim mjerama zdravstvene zaštite pružiti potporu tijekom djetinjstva.

Literatura:

1. Gruenwald P. Growth of the human fetus: Normal growth and its variation. Am J Obstet Gynecol 1966;94:1112-19.
2. Carrera JM, Devesa R, Serra B. Classification of intrauterine growth retardation. U:Kurjak A, ur.Textbook of Perinatal Medicine. London-New York: The Parthenon Publishing Group, 1998;1192-200.
3. Goldenberg RC, Cutter GR, Hoffman HJ,Foster JM, Nelson KG, Hanth JC. Intrauterine growth retardation standard for diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1989;161:271-7.
4. Soothill PW, Bilardo CM, Nicolaidis KH, Campbell S. Relation of fetal hypoxia in growth retardation to mean blood velocity in the fetal aorta. Lancet 1986;2:1118-9.
5. Marsal K, Laurin J, Lindblad A, Lingman G. Blood flow in the fetal descending aorta. Semin Perinatol 1987;11:322-34.
6. Soothill PW, Nicolaidis KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hyperglucosaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. Br. Med J. 1987;294:1051-3.
7. Connet RJ, Honig RC, Gayeski TEJ, Brooks GA. Defining hypoxia:a systems view of CO₂, glycolysis, energetics and

intracelular pO₂. *Am J Physiol* 1990;68:833-42.

8. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part II. Diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1999;93:140-6.

9. Ćuk Đ, Mamula O, Prodan M, Frković A. Dijagnostika poremetnji rasta ploda. *Gynaecol Perinatol* 2000;9:31-38.

10. Reynolds RM, Phillips DI. Long-term consequences of intrauterine growth retardation. *Hormone Reserch* 1998;49:28-31.

11. Barker DJP, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989;298:576-77.

12. Van Assche AF, Holemans K, Aerts L. Fetal growth and consequences for later life. *J Perinat Med* 1998;26:337-46.

13. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Birth weight versus childhood growth as determinants of adult blood pressure. *Hypertension* 1998;31:145-50.

14. Byrne CD, Phillips DI. Fetal origins of adult disease: epidemiology and mechanisms. *J Clin Pathol* 2000;53:822-8.

15. Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1344-52.

16. Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA et al. Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. *Am J Obstet Gynaecol* 2003;189:494-500.

17. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129.190 births. *Lancet* 2001;357:2002-6.

18. Seely EW, Solomon GC. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2393-8.

19. Ong KK, Dunger DB. Developmental aspects in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2001;20:145-9.

20. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S. Birth weight of offspring and insulin resistance an late adult cross sectional survey. *Br Med J* 2002;325:359-63.

21. McIntyre HD, Serek R, Crane DI et al. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1143-50.

22. Polak Babić J. Novorođenče majke s hipertenzijom. U: Đelmiš J. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: J Đelmiš, 2002;225-8.

23. Lin CC, Lindheimer MD, Raver P, Moawad AH. Fetal outcome in hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1982;142:255-60.

24. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. *Prenat Neonat Med* 1996;1:8-11.

25. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S. Birth weight of offspring and insulin resistance an late adult cross sectional survey. *Br Med J* 2002;325:359-63.

26. Hediger M, Scholl T, Schall J, Miler L, Fischer R. Fetal growth and the etiology of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;85:175-82.

27. Tadin I, Roje D, Vulić M, Karelović D, Banović I, Mimica M, Vučinović M, Mikulandra F. Dovršenje trudnoće s fetalnom hipotrofijom. *Gynaecol Perinatol* 2000;9:31-38.

28. Čuržik D, Hrgović Z, Bukumira D, Rubin M, Kalajžić T. Mogućnosti liječenja intrauterinog zastoja rasta. *Gynaecol Perinatol* 2000(suppl 2) 38-41.

29. Peleg D, Kennedy C, Hunter M. Intrauterine growth retardation: identification and management. *Am Fam Physic* 1998;58:453-60.

30. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. Croissance foetale à partir de l' étude AUDIPOG. I. Etablissement de courbes de

référence. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1996;25:61-70.

31. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics 2001;108:1-7.

32. Arbuckle T, Wilkins R, Sherman G. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. Obstet Gynecol 1993;81:39-48.

33. Williams R, Creasy R, Cunningham G, Hawes W, Norris F, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. Obstet Gynecol 1982;59:624-32.

34. Zhang J, Bowes WA. Birth-weight-for-gestational-age patterns by race, sex, and parity in the United States population. Obstet Gynecol 1995;86:200-8.

35. Alexander G, Himes J, Kaufman R, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996;87:163-68.

36. Dražančić A, Pevec-Stupar R, Kern J. Rast fetusa u Zagrebu. Jugosl ginekol perinatol 1988; 28:13-20.

37. World Health Organization Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. Bull World Health Organ 1995;73:165-74.

38. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF. NCHS growth curves for children birth –18-years. United States vital and health statistics. Washington, DC: Government Printing Office: 1977. Department of Health, Education and Welfare Publication PHS 78-1650, series 11 74.

39. Styne DM. Fetal growth. Clin Perinatol 1998;25 :917-38.

40. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. Pediatrics 1990;86:707-13.

41. Lockwood CJ, Weiner S. Assessment of fetal growth. Clin Perinatol 1986;13:3-35.

42. Roemer VM, Buhler K, Kieback DG. Gestational age and birth weight. Intrauterine growth curves. Z Geburtshilfe Perinatol 1990;194:241-53.

43. Voigt M, Schnaider KTM, Jähig K. Analyse des Geburtsgutes des jahrganges 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Geburtsh Frauenheilk 1996;56:550-58.

44. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An Update of the Swedish Reference Standards for Weight, Length and Head Circumference at Birth for given Gestational Age (1977-1981). Acta Paediatr Scand 1991;80:756-762.