

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Význam IGF-I a vybraných polymorfismů  
v *IGF1* genu pro postnatální růst dětí  
narozených s nízkou porodní hmotností  
a extrémně nezralých novorozenců**

MUDr. J. Kytnarová  
2016

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

### **Obor: Preventivní medicína**

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Alexandr M. Čelko, CSc.

Školící pracoviště:

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN

Školitel: Prof. MUDr. J. Zeman, DrSc

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## Obsah

Souhrn.....	1
Summary .....	4
1.Úvod .....	6
2.Cíle studie .....	9
3.Materiál a metodika .....	10
4. Závěry .....	11
6. Seznam publikací.....	19
b) bez impakt faktoru .....	20

## Souhrn

Prognóza dětí s extrémně nízkou porodní hmotností závisí na řadě endogenních a exogenních faktorů. Jejich studium včetně analýz polymorfismů genu *IGF1* může prohloubit znalosti o poruchách postnatálního růstu a přispět k prevenci rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitus 2 u dětí s extrémně nízkou porodní hmotností v dospělosti.

**Cílem** bylo prospektivní sledování antropometrických parametrů dětí narozených ve 22–25. a 26–27. týdnu gestace a studium vztahu mezi postnatálním růstem extrémně nezralých dětí, dětí

malých vzhledem ke gestačnímu věku (SGA) a donošených dětí s přiměřenou porodní hmotností a délkou (AGA) a výskytem polymorfismů v *IGF1*: (CA)<sub>10–24</sub> repetitivních polymorfismů v promotoru, (CT)<sub>n</sub> polymorfismů ve 2. intronu, mikrosatelitního markeru D12S318 v 3'UTR, (CA)<sub>n</sub> polymorfismu 216 bp v 2. intronu a 185 bp v 3'ÚTR.

**Materiál a metody.** Soubor tvořilo 242 dětí narozených ve 22–27<sup>+6</sup> týdnu gestace.

Antropometrická data byla měřena ve 2 a 5 letech u 72 dětí narozených ve 22–25<sup>+6</sup> týdnu (skupina I) and 85 dětí narozených ve 26–27<sup>+6</sup> týdnu (skupina II).

Polymorfismy *IGF1* byly analyzovány u 51 extrémně nezralých dětí, 208 dětí s AGA a 59 dětí s SGA pomocí fragmentační analýzy. Antropometrické parametry byly měřeny u extrémně nezralých dětí a dětí s SGA ve věku 12 a 24 měsíců a u dětí s AGA v 18 měsících.

**Výsledky.** Z 242 extrémně nezralých dětí přežilo 202 dětí (83,5%), z nich 14,9 % má závažné postižení. “Catch-up” růst byl zjištěn v obou skupinách, ale výška dětí ve věku 2 i 5 let byla ve srovnání s populací nižší ( $P < 0,01$ ). Pokles dynamiky růstu hlavy (HC) mezi 2–5. rokem života byl spojen s poklesem směrodatné odchylky (SDS-HC) a vyšším

výskytem dětí s  $HC < -2 SD$  (18% ve skupině I a 11,7% ve skupině II). Nebyly nalezeny rozdíly ve výskytu  $(CA)_n$  polymorfismů s počtem  $(CA)_{<19}$  nebo  $(CA)_{>19}$  mezi AGA, SGA a nezralými dětmi. Porodní hmotnost a délka u AGA “wild type”  $(CA)_{19}$  homozygotů byla nižší než u nositelů ostatních variant  $(CA)_n$ , ale rozdíly do 18. měsíce vymizely. U SGA a předčasně narozených dětí nebyly zjištěny rozdíly mezi počtem  $(CA)_n$  a antropometrickými parametry při narození ani ve 12 a 24 měsících. Nebyly zjištěny rozdíly mezi dalšími studovanými polymorfismy *IGF1* a antropometrickými parametry ve všech třech skupinách.

**Závěry.** Prognóza dětí narozených ve 25. týdnu a mezi 26–27. týdnem gestace byla lepší než u dětí narozených < 25. týden. Výška extrémně nezralých dětí v 5 letech je nižší než u donošených vrstevníků. Navíc mezi 2–5. rokem dochází i k poklesu dynamiky růstu obvodu hlavy, 15% extrémně nezralých dětí má  $HC < -2 SD$ . Naše studie neprokázala v literatuře udávaný vztah mezi postnatálním růstem a výskytem  $(CA)_n$  polymorfismů v promotoru *IGF1*.

**Klíčová slova:** extrémně nízká porodní hmotnost, postnatální růst, polymorfismy v *IGF1*

## Summary

Long-term outcome of extremely preterm neonates depends on many endogenous and exogenous factors. Long-term follow-up of extremely preterm neonates during childhood and analyses of *IGF1* gene polymorphisms may help to better understand the problems connected with delayed postnatal growth and the progression of cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 in adulthood.

**The aim** was the long-term follow-up of anthropometric parameters in children born at 22–25<sup>th</sup> and 26–27<sup>th</sup> week of gestation and to study the association between postnatal growth of extremely preterm children, children small for gestational age (SGA) and children born at term with appropriate birth weight/length (AGA) and *IGF1* gene polymorphisms: (CA)<sub>10–24</sub> repetitive polymorphism in promoter, microsatellite marker D12S318 and 185 bp in 3'UTR, (CT)<sub>n</sub> polymorphism (CA)<sub>n</sub> polymorphism 216 bp in the intron 2.

**Methods.** 242 infants born at 22–27<sup>+6</sup> weeks were enrolled. Anthropometric parameters were measured at the ages of 2 and 5 years in 72 children born at 22–25<sup>+6</sup> week (group I) and 85 children born at 26–27<sup>+6</sup> week (group II). Polymorphisms of *IGF1* were

analysed in 51 extremely preterm, 208 AGA and 59 SGA children using fragment analyses. The data of postnatal growth data in AGA children were obtained at 18 months, in SGA and extremely premature children at 12 and 24 months.

**Results.** Of 242 treated infants, 202 survived (83.5%), 14.9% of them have major disability. “Catch-up” growth was observed in both groups, but the height at 2 and 5 years remained lower ( $P < 0.01$ ) in comparison with the control population. A decline in head growth associated with the standard deviation score (SDS-HC) decline was accompanied by an increased number of children with  $HC < -2$  SD (group I – 18%, group II – 11.7%). No differences in the frequency of wild type allele with  $(CA)_n$  repeats and polymorphisms with  $(CA)_{<19}$  or  $(CA)_{>19}$  repeats were observed between AGA, SGA and preterm children. The birth weight/length in AGA wild type  $(CA)_{19}$  homozygotes were lower in comparison with AGA carriers of other  $(CA)_n$  polymorphisms but the differences disappeared until the age of 18 months. In SGA and preterm children, no differences were found between the number of  $(CA)_n$  repeats and anthropometric parameters at birth and at 12 months. No differences were found between other *IGF1* gene

polymorphisms and anthropometric parameters in all groups.

**Conclusions.** The outcome of infants born at 25<sup>th</sup> week is comparable to those born at 26–27 week. The risk of adverse outcome was higher below 25<sup>th</sup> week. The extremely premature neonates were smaller at 5 years in comparison with their peers. In addition, a decreased head growth was observed between 2 and 5 years, 15% of them had HC microcephaly  $< -2$  SD. Our results have not shown any impact of (CA)<sub>n</sub> repeats in *IGF1* gene on postnatal growth.

**Keywords:** extremely low birth weight, postnatal growth, *IGF1* gene polymorphisms

## 1. Úvod

V posledních desetiletích narůstá počet extrémně nezralých dětí, tj. dětí narozených před 26. gestačním týdnem. Závažná nezralost představuje řadu rizikových faktorů nejen v bezprostředním novorozeneckém období, ale i v průběhu dětství a dospělosti. Názory na perinatální péči o děti narozené na „hraně životaschopnosti“ mezi 22. a 25. gestačním týdnem se v jednotlivých státech liší. Otevřenou otázkou zůstává i definice „životaschopnosti“. Zatímco od 26. gestačního týdne je zpravidla doporučováno zahájení resuscitace, u



dětí narozených před 26. týdnem je zahájení resuscitace fakultativní (1). V řadě předchozích studií, ve kterých byla sledována úmrtnost a postnatální prognóza dětí, byl soubor definován výlučně porodní hmotnostní (nikoliv gestačním týdnem). Úmrtnost a dlouhodobá prognóza dětí extrémně nezralých (specificky závislá na délce gestace) nebyla známa.

Při klesající mortalitě extrémně nezralých dětí je nutné studovat i jejich dlouhodobou prognózu včetně vyhodnocení postnatálního růstu. U těchto dětí nelze srovnávat jejich antropometrické parametry s populací donošených dětí, protože „nezralé“ děti zůstávají v prvních letech života menší než jejich vrstevníci, a to i navzdory postnatálnímu růstovému výšvihy (catch-up růstu). Až 7% extrémně nezralých dětí má delší nebo trvalé selhání postnatálního růstu (2).

Děti, které se narodily s porodní hmotností (PH) nižší, než by odpovídalo jejich gestačnímu stáří, jsou označovány termínem „small for gestational age“ (SGA) nebo termínem děti s „intrauterinní růstovou retardací“ (IUGR). Tyto děti mají nejen vyšší riziko rozvoje zdravotních komplikací v poporodním období ale i v průběhu dětství, dospívání a dospělosti.

Předpokládá se, že nižší PH může být ve spojení s postnatálními vlivy rizikovým faktorem pro vznik

řady chorob v dospělosti včetně kardiovaskulárních onemocnění (CVD), hypertenze či diabetes mellitus 2. typu (DM 2). Etiopatogeneze tohoto vztahu není zcela objasněna, je ale zřejmé, že pre- a postnatální růst i rozvoj chronických onemocnění v dospělosti jsou modulována řadou genetických faktorů a metabolických změn v časných fázích vývoje. Intrauterinní růst je ovlivněn především insulinem a systémem IGFs (IGF-I a IGF-II). Insulin-like growth factor I (IGF-I) hraje důležitou úlohu ve fetálním i postnatálním růstu, i když prediktivní hodnota hladiny pupečnickového IGF-I ve vztahu k postnatálnímu růstu zůstává kontroverzní (3). Hladiny IGF-I jsou dány zčásti geneticky, ale jsou ovlivňovány i zevním prostředím včetně výživy (4). Nízké hladiny IGF-I jsou spojeny se zvýšeným rizikem CVD (5). Prostředí ovlivňuje asi 25% variace porodní hmotnosti, genetické vlivy představují asi 38-80%. Důležitou úlohu ve fetálním růstu mají geny kódující insulin, IGFs, receptory a regulační proteiny. Bylo popsáno několik polymorfismů v blízkosti promotoru *IGF1* genu, které podle některých autorů korelují s PH i postnatálním růstem, výsledky studií jsou však kontroverzní. Jedním z těchto polymorfismů je repetitivní polymorfismus (CA)<sub>n</sub> v promotoru *IGF1*

genu. V kavkazské populaci je převládající (wild type) alela obsahující (CA)<sub>19</sub> repetici (6). Předpokládá se, že by tento polymorfismus mohl ovlivňovat genovou expresi, a tím negativně i hladinu cirkulujícího IGF-I. Současně by mohl ovlivňovat hromadění tuku u kojenců i dospělých a vyšší hmotnostní přírůstky v kojeneckém věku (7). Hladiny IGF-I byly u dospělých homozygotních nositelů polymorfismů (CA)<sub><19</sub> a (CA)<sub>>19</sub> nižší ve srovnání s homozygotními nositeli alely (CA)<sub>19</sub>. Současně byla u nositelů variantních polymorfismů zjištěna nižší senzitivita vůči insulinu a zvýšené riziko infarktu myokardu (8). Jedním z dalších sledovaných polymorfismů byla repetice CT v druhém intronu *IGF1* genu (IGFI.PCR1). SGA děti, u kterých nebyl zaznamenán postnatální „catch – up“ růst, měly signifikantně nižší hladinu IGF-I, pokud byly nosiči alely 191 bp oproti dětem, u kterých tato alela nebyla prokázána. Oproti tomu nebyl prokázán vztah mezi mikrosatelitním markerem D12S318 (repetice CA) ležícím v 3' oblasti genu a hladinami IGF-I u SGA dětí ani u kontrolní skupiny (6).

## **2.Cíle studie**

Jedním z cílů studie bylo porovnání míry přežití a prognózy v prvních pěti letech života u dětí, které se narodily na „hraně životaschopnosti“, tj. mezi 22–25.

týdnem života a dětí, které jsou považovány za „životaschopné“, tj. narozené mezi 26–27. týdnem gestace.

Dalším cílem bylo prospektivní zhodnocení antropometrických parametrů (výšky, váhy, indexu tělesné hmotnosti – BMI, obvodu hlavy - OH, kožních řas) u 72 extrémně nezralých dětí narozených mezi 22 - 25<sup>+6</sup>. gestačním týdnem a 85 dětí narozených mezi 26–27<sup>+6</sup>. týdnem života ve věku 2 a 5 let.

Třetím cílem byla analýza výskytu variabilního počtu repeticí (CA)<sub>n</sub> v promotoru *IGF1* genu a dalších vybraných polymorfismů u 196 novorozenců, kteří se narodili v termínu s hmotností odpovídající gestačnímu týdnu (AGA), 61 novorozenců s SGA/IUGR a 53 extrémně nezralých novorozenců. Současně byl sledován jejich postnatální růst v prvních dvou letech života.

### **3. Materiál a metodika**

Do první části studie bylo zařazeno 242 dětí, narozených mezi 22-27<sup>+6</sup> týdnem gravidity na Gynekologicko-porodnické klinice VFN a 1. LF UK v letech 1999-2003. Do druhé části studie bylo zařazeno 157 dětí, které byly hospitalizovány na Neonatologické jednotce intenzivní péče Gynekologicko – porodnické kliniky VFN a 1. LF UK

v období 1999-2002. Do první skupiny bylo zařazeno 72 extrémně nezralých dětí, narozených mezi 22-25+6. gestačním týdnem s PH  $692 \pm 133$  g. Druhou skupinu tvořilo 85 dětí, narozených mezi 26 - 27<sup>+6</sup> gestačním týdnem s PH  $930 \pm 172$  g. Výška, hmotnost a OH byly měřeny ve dvou a pěti letech. V pěti letech věku byly měřeny i další antropometrické parametry (obvod pasu a boků, kožní řasy). Antropometrické parametry byly porovnány s publikovanými údaji o dvou a pětiletých dětech (9). Do třetí části studie byly zařazeno 196 AGA novorozenců a 61 SGA dítě narozených v termínu a 53 dětí extrémně nezralých. U 164 (83%) AGA dětí byly délka, hmotnost a obvod hlavy měřeny praktickým dětským lékařem ve věku 18 měsíců. Děti SGA/IUGR a extrémně nezralé děti byly prospektivně sledovány ve věku 6, 12 a 24 měsíců. **Metody genotypizace.** Nesrážlivá krev pro izolaci genomické DNA byla odebírána po porodu z placentární části umbilikální žíly. Ve vzorcích byl analyzován vybrané polymorfismy *IGF1* genu (*OMIM: 147440*).

#### **4. Závěry**

Prognóza dětí, které se narodily po 24. gestačním týdnu, se významně nelišila. „Sedou zónu“, kdy je potřeba individuálně zvažovat intenzivní péči a resuscitaci, je nutné omezit na 22 - 24. týden. Naše

výsledky byly shodné s výsledky dalších studií z posledních let (10).

Prenatální i postnatální růst je dán genetickými faktory (včetně změn hladin IGF-I daných polymorfismy *IGF1* genu) a faktory zevního prostředí. Předčasně narozené děti mají ve srovnání s donošenými dětmi zvýšené riziko postnatální růstové poruchy. Současně děti, které se narodí s SGA/IUGR, mají zvýšené riziko rozvoje DM 2 a CVD v dospělosti. Nejvíce ohroženou skupinou jsou děti, které nemají postnatální „catch-up“ růstu nebo děti, které v časném kojeneckém období příliš rychle přibývají na váze. Postupné změny ve výživě a životním stylu mohou ovlivnit do určité míry i hladiny IGF-I a vysvětlují rozdíly ve výsledcích antropometrických studií u dětí v průběhu minulých desetiletí (11).

Naše studie ve shodě se zkušenostmi Wooda a kol. (12) ukázala, že extrémně nezralé děti, narozené před 28. gestačním týdnem, zůstávají v 5 letech menší než jejich vrstevníci. Současně extrémně nezralé děti, které se narodily před 26. gestačním týdnem, jsou v pěti letech menší a štíhlejší než děti, které se narodily mezi 26 - 28. týdnem gestace. OH zůstává u extrémně nezralých dětí v průběhu prvních pěti let života menší ve srovnání s referenční populací. V naší studii byla mikrocefalie

(OH < -2SDS) zjištěna u téměř 15% extrémně nezralých dětí. Tyto výsledky odpovídají výsledkům jiných studií (10-29%) (13). Dlouhodobé sledování OH je velmi důležité, protože menší OH by mohl být spojen se sníženými kognitivními funkcemi. U dětí našeho souboru jsme pozorovali v obou skupinách dětí pokles růstového tempa OH mezi druhým a pátým rokem života. Tento pokles byl spojen s vyšším počtem dětí s mikrocefalií ve věku pěti let. Obdobný vývoj růstového tempa OH byl zjištěn u nezralých dětí ve věku 2, 5 a 6 let v multicentrické EPICure studii (12). Centrální distribuce tuku je spojena se zvýšeným rizikem DM2 a CVD v dospělosti. Pomocí MRI bylo zjištěno, že extrémně nezralé děti, které dosáhly gestačního věku 40 týdnů, měly celkové množství tuku obdobné jako novorozenci, kteří se narodili v očekávaném termínu, měly však vyšší podíl intraabdominálního tuku. Změna distribuce tuku u extrémně nezralých dětí může být pojátkem se zvýšeným rizikem DM 2 a CVD (14). Obvod pasu je jedním z nepřímých ukazatelů rizika metabolického syndromu u dospělých. Korelace mezi obvodem pasu a množstvím intraabdominálního tuku zjištěná pomocí duální rentgenové absorpciometrie (DEXA) u předškolních dětí ukázala, že je měření obvodu pasu

vhodnou metodou i v dětském věku (15). V naší studii se průměrný obvod pasu nelišil v obou skupinách sledovaných dětí (49,5 cm, resp. 51,1 cm). Referenční data pro českou populaci nejsou dostupná, v porovnání s výsledky Roswalla (16) byly průměry obvodu pasů nižší než u stejně starých zdravých švédských dětí (53,2 – 54 cm). Nepozorovali jsme významné rozdíly v dalších nepřímých parametrech rozložení tělesného tuku (tělesné obvody, tloušťka kožních řas) mezi pětiletými dětmi v obou skupinách. Nepřímé metody, které jsme používali v naší studii, však nemusely být oproti MRI dostatečně přesné k odhalení případně menších rozdílů v distribuci tuku.

Děti SGA/IUGR mají zvýšené riziko rozvoje insulinorezistence, DM 2 a CVD v dospělosti. Asi nejohroženější skupinou jsou děti bez postnatálního růstového výšvihu nebo naopak ty, které po narození rychle přibývají na váze. Vysvětlením by opět mohlo být genetické pozadí, alterace hladin IGF-I a inzulinové sensitivity.

Repetitivní polymorfismus s variabilním počtem  $(CA)_n$  v promotoru *IGF1* genu by mohl ovlivňovat vývoj antropometrických parametrů (7). Většina studií, které v minulosti sledovaly vliv tohoto polymorfismu na PH a délku, probíhala v kohortách dospělých a



antropometrická data při narození byla získávána retrospektivně (11). Vliv polymorfismu  $(CA)_n$  na lineární růst v pre- a postnatálním období zůstává nejasný (7, 11, 17). V holandském souboru dospělých výskyt tohoto polymorfismu významně koreloval s antropometrickými parametry při narození a variantní nositelé měli nižší porodní hmotnost (17). V jiné studii byli homozygotní nositelé wild-type alely  $(CA)_{19}$  v polovině těhotenství menší než variantní nositelé, ale rozdíly v dalším průběhu gravidity vymizely (18). Oproti tomu v dalších studiích z Velké Británie (19) a Německa (7) nebyla korelace mezi polymorfismem  $(CA)_n$ , PH a délkou potvrzena. V publikovaných studiích se významně lišila dekáda narození sledovaných subjektů. Rozdíly ve výsledcích mohou být částečně vysvětleny změnami výživy v posledních 50 letech. Epigenetické faktory mohly do značné míry zmírnit vliv dědičnosti? V naší skupině donošených AGA dětí měli homozygotní nositelé wild-type alely  $(CA)_{19}$  PH a délku nižší v porovnání s variátními nositeli, tyto rozdíly ale vymizely do 18 měsíců. Nejistili jsme ani rozdíly v antropometrických parametrech mezi skupinami SGA dětí při narození, ve věku 12 měsíců a dvou letech.

Ve skupině dětí SGA/IUGR a extrémně nezralých dětí byl zjištěn vyšší výskyt variantních nositelů  $(CT)_{<17}$  nebo  $(CT)_{>17}$  na obou alelách (18,6%, resp. 18,9% oproti 7,7% u kontrol) repetitivního polymorfismu  $(CT)_n$  (PCR1, IGF1.PCR1) ve druhém intronu IGF-I genu. U dětí s SGA/IUGR měli variatní nositelé  $(CT)_{<17}$  nebo  $(CT)_{>17}$  na obou alelách oproti nositelům wild – type  $(CT)_{17}$  vyšší růstové tempo v období od narození do 6 měsíců, v dalším období již tento vztah nebyl prokázán. Nebyl prokázán žádný další statisticky významný vztah mezi antropometrickými parametry v průběhu sledovaného období.

Ve skupině extrémně nezralých dětí a AGA dětí nebyl zjištěn významný vztah mezi sledovanými antropometrickými parametry a polymorfismem  $(CT)_n$  ve druhém intronu *IGF1* genu.

U dětí SGA/IUGR, extrémně nezralých dětí ani AGA nebyl prokázán vztah antropometrických parametrů při narození a mikrosatelitního markeru D12S318 ((CA) repetitivní polymorfismus v 3' nekodující oblasti *IGF1* genu).

Zdá se, že polymorfismy *IGF1* genu mohou ovlivňovat prenatální růst AGA dětí, absence signifikantních rozdílů u SGA dětí v naší studii může poukazovat na silný vliv zevního prostředí zejména na postnatální růst.

Extrémně nezralé a SGA/IUGR děti mají riziko postnatálního růstového selhání a jsou ve zvýšené míře ohrožené rozvojem DM 2 a CVD v dospělosti. Nezbytnou součástí postnatálního sledování těchto dětí by tedy mělo být i antropometrické sledování délky/výšky a hmotnosti, ale i poměru hmotnosti k délce/výšce. V případě postnatálního růstového selhání je indikované včasné zahájení léčby růstovým hormonem.

## **5. Literatura**

1. Lui, K., Bajuk, B., et al. Perinatal care at the borderlines of viability: a consensus statement based on a NSW and ACT consensus workshop. *MJA* 2006; 185: 495-500.
2. Roberts, G., Cheong, J., et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. *Pediatrics* 2013;131(2):e439-45.
3. Kajantie, E., Fall, CH., et al. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 in elderly people: relationships with cardiovascular risk factors, body composition, size at birth and childhood growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (3): 1059-65.
4. Tzschoppe, A., Riedel, C., et al. Differential effects of low birthweight and intrauterine growth restriction on umbilical cord blood insulin-like growth factor concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(5): 739-45.

5. Hunt, KJ., Lukanova, A., et al. A potential Inverse Association Between Insulin-Like Growth Factor I and Hypertension in a Cross-Sectional Study. *Ann Epidemiol* 2006; 16 (7): 563-71.
6. Arends, N., Johnston, L., et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J. Clin Endocr Metab* 2002; 87: 2720-2724.
7. Landman, E., Geller, F., et al. Absence of the Wild-type Allele (192 Base Pairs) of a Polymorphism in the Promoter Region of the IGF-I Gene but Not a Polymorphism in the Insulin Gene Variable Number of Tandem Repeat Locus Is Associated With Accelerated Weight Gain in Infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 2374-2379.
8. Yazdanpanah, M., Sayed-Tabatabaei, FA., et al. IGF-I gene promoter polymorphism is a predictor of survival after myocardial infarction in patient with type 2 diabetes. *European J of Endocrinology* 2006; 155: 751-756.
9. Kobzová, J., Vignerová, J., et al. The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Centr Eur J Public Health* 2004; 12 (3): 126-30.
10. Doyle, LF.; Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 5 years of age children 23 – 27 weeks' gestation: Revisiting the prognosis. *Pediatrics* 2001; 108: 134-41.
11. Ester, WA., Hokken-Koelega, AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1 R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clinl Endocrinol Metab* 2008; 22 (3): 415-431.
12. Wood, NS., Costeloe, K., et al. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 492-500.

13. Kuban, KC., Allred, EN., et al. Developmental Correlates of Head Circumference at Birth and Two Years in a Cohort of Extremely Low Gestational Age Newborns. *J Pediatr* 2009; 155: 344 -9.
14. Ulthaya, S., Thomas, EL., et al. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005; 57 (2): 211-5.
15. Taylor, RW., Williams, SM., et al. Waist circumference as a measure of trunk fat mass in children aged 3 to 5 years. *Int.J. Pediatr. Obes.* 2008; 3: 226-33.
16. Roswall, J., Bergman, S., et al. Population based whist circumference and waist-to- height ratio reference values in preschool children. *Acta Pediatr.* 2009; 98:1632-6.
17. Velde, SJ., Van Rossum, EFC., et al. An IGF-I promoter polymorphism modifies the relationships between birth weight and risk factors for cardiovascular disease and diabetes at age 36. *BMC Endocrine Disorders.* 2005; **5**,  
<http://www.biomedcentral.com/1472-623/5/5/prepub>
18. Geelhoed, JJ., Mook-Kanamori, DO., et al. Variation in the IGF1 gene and growth in foetal life and infancy. The Generation R Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68 (3):382-9
19. Frayling, TM., Hattersley, AT., et al. A Putative Functional Polymorphism in the IGF-I Gene. Association Studies With Type 2 Diabetes, Adult Height, Glucose Tolerance, and Fetal Growth in U.K. Populations. *Diabetes* 2002; 51: 2313-2316

## **6. Seznam publikací**

### **a) s impakt faktorem**

1. Kytnarová J, Veselá K, Zlatohlávková B, Dohnalová A, Fedorová M, Kršek M and Zeman J. Cytosine-Adenosine (CA)<sub>n</sub> repeats polymorphism in IGF-I gene and early growth in infants born appropriate and small

for gestational age. **Neuro Endocrinol Lett.** 2009;30(4):501-5. **IF: 1,359**

2. Kytnarová J., Zlatohlávková B., Kuběna A., Marková D., Dokoupilová M., Plavka R. and Zeman J. Postnatal growth of 157 children born as extremely premature neonates. **J Paediatr Child Health.** 2011 Mar;47(3):111-6. **IF: 1,124**
3. B Zlatohlávková, J Kytnarová, A Kuběna, A Fleischnerová, M Dokoupilová, R Plavka. Five-year survival without major disability in actively treated extremely premature infants: A comparison of children born at the threshold of viability at 22 to 25 weeks to children born at 26 to 27 weeks of gestation (title). **Acta Paediatr.** 2010 Nov;99(11):1618-23. **IF: 1,517**

#### **b) bez impakt faktorů**

1. Kytnarová J., Zlatohlávková B., Fedorová M., Malošková G., Kršek M.: Intrauterinní růstová retardace a fetální původ chorob v dospělosti. **Čes.-slov. Pediatrie.**, 2008; 63, 6, s. 320-326
2. Fedorová M., Zlatohlávková B., Kytnarová J., Malošková G., Kršek M., Plavka R. Intrauterinní růstová retardace a její vliv na další vývoj extrémně nezralých novorozenců. **Čes.-slov. Pediatrie.**, 2009; 64, 6, s.359-364
3. Prospektivní studie faktorů ovlivňující postnatální růst a představující riziko některých chorob v dospělosti u dětí narozených s nízkou porodní hmotností vzhledem ke gestačnímu věku a dětí s velmi nízkou porodní hmotností. IGA NR 9374-3. Kršek M., Kytnarová J.

Závěrečná zpráva.

4. Kytnarová J, Aldhoon Hainerová I, Boženský J, Divoká J, Plášilová I, Pařízková J, Pastucha D, Procházka B, Tláškal P, Zamrazilová H. Obezita u dětí Standardy léčebných postupů a kvalita ve zdravotní péči nakladatelství Verlag Dashöfer, 2011
5. Kytnarová J, Aldhoon Hainerová I, Zamrazilová H a kol. Obezita v dětském věku. 2013. Vydal Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. ISBN 978-80-87023-17-4.
6. Marková D, Weberová-Chvílová M, Raušová R, Kněžů E, Klement P, Korsová B, Příhodová I, Košťálová E, Kredba V, Langer J, Fruhauf P, Kytnarová J, Koťátko P, Šulc J, Vepřeková L, Uhlíková P, Jánská P, Vyhnánek R, Zlatohlávková B, Fleishnerová A, Ptáček R, Mirovská D, Smolíková L, Haškovcová E, Mercelová J, Kunzmanová R, Zeman J. Péče o předčasně narozené dítě: Kdy začíná a kdy končí? Neonatologické listy, 2012, roč. 18, 2, s. 7-10.