

Effetto della prematurità sulla distribuzione della massa grassa e sulla pressione arteriosa in età prepubere: studio di follow-up

Effect of prematurity on fat mass distribution and blood pressure at prepubertal age: a follow-up study

P. Piemontese,¹ N. Liotto,¹ F. Garbarino,¹ D. Mornioli,¹ F. Taroni,¹ B. Bracco,¹ E. Garavaglia,¹ F. Mosca¹

Key words: *prematurity, adiposity, blood pressure, prepubertal age*

Riassunto

Obiettivi: valutare possibili alterazioni della composizione corporea e della pressione arteriosa in una coorte di ex-pretermine a 5 anni di età.

Metodi: studio osservazionale longitudinale, esplorativo. Quaranta neonati pretermine venivano sottoposti a valutazione antropometrica e della composizione corporea tramite pletismografo ad aria a 40 settimane di età corretta e a 5 anni. A 5 anni venivano inoltre misurate pressione arteriosa e pliche cutanee e calcolato il BMI. Criteri di inclusione per i neonati prematuri: peso inferiore a 1500 g, età gestazionale alla nascita inferiore a 32 settimane. Criteri di esclusione: anomalie congenite/cromosomiche e patologie chirurgiche. Quarantatre neonati sani a termine costituivano il gruppo di riferimento.

Risultati: al presunto termine, i nati prematuri presentavano peso e lunghezza inferiori ai controlli (2455±484 g vs 3247±345 g; $p<0.001$ e 45.6±3.4 cm vs 49.1±2.3 cm; $p<0.001$, rispettivamente), mentre la massa grassa percentuale risultava essere superiore (14.8% vs 8.6%; $p=0.02$). A 5 anni, i nati pretermine presentavano peso e altezza ancora inferiori ai controlli (18.328±3.01 vs 20.302±3.01 g; $p=0.008$ e 109.7±6.5 vs 112.7±4.3 cm; $p=0.02$, rispettivamente), mentre non venivano rilevate differenze nella percentuale di massa

grassa. Le pliche addominale, sottoscapolare e sacroilaca (mm) risultavano maggiori nei bambini nati prematuri rispetto ai controlli (6.9±3.6 vs 5.3±2.8, $p=0.002$; 6.5±2.8 vs 5.0±1.6, $p=0.01$ e 11.8±4.3 vs 9.3±3.8, $p=0.01$, rispettivamente). I nati prematuri presentavano inoltre valori maggiori di pressione diastolica (62.2 vs 57.5 mmHg, $p=0.01$).

Conclusioni: In età prepubere, i bambini prematuri presentavano maggiore adiposità truncale e pressione diastolica più elevata, con possibili effetti negativi sulla salute a distanza.

Abstract

Objectives: Preterm infants may develop altered adiposity, a risk factor for metabolic syndrome. The aim was to evaluate if body composition and blood pressure were altered in a cohort of children born preterm followed up to prepubertal age.

Methods: Observational, longitudinal, explorative study. Forty children born preterm underwent growth and body composition assessment by an air displacement plethysmography system at term c.a. and at 5 years. BMI, skinfold thicknesses and blood pressure were further measured at 5 years. Inclusion criteria were birth weight <1500 g and gestational age <32 weeks. Exclusion criteria were congenital/chromosomal or surgical diseases. Forty-three healthy children born at term were the reference group.

Results: At term c.a. preterm children were lighter (2455±484 g vs 3247±345 g; $p<0.001$) and shorter (45.6±3.4 cm vs 49.1±2.3 cm; $p<0.001$) than children born at term and their fat mass was higher (14.8% vs 8.6%; $p=0.02$). At 5 years of life, weight and height of children born preterm were lower than those of their counterpart (18.328±3.01 vs 20.302±3.01 g; $p=0.008$ and 109.7±6.5 vs 112.7±4.3 cm; $p=0.02$, respectively). No difference in percentage of fat mass was detected. Abdominal, subscapular and suprailiac skinfolds (mm) were larger in the preterm group (6.9±3.6 vs 5.3±2.8, $p=0.002$; 6.5±2.8 vs 5.0±1.6, $p=0.01$ and 11.8±4.3 vs 9.3±3.8, $p=0.01$, respectively). Diastolic pressure (mmHg) was higher in the preterm group (62.2 vs 57.5, $p=0.01$).

¹ Neonatal Intensive Care Unit (NICU), Department of Clinical Science and Community Health, Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Via Commenda 12, 20122 Milan, Italy

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Pasqua Piemontese

Neonatal Intensive Care Unit (NICU), Department of Clinical Science and Community Health, Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan,

Via Commenda 12, 20122 Milan, Italy

Email: piemontesepasquina@libero.it

Phone: 02.55032483

Fax: 02.55032436

Conclusions: At prepubertal age children born preterm tend towards a greater truncal adiposity and increased values of diastolic pressure which might have adverse consequences for later health.

Introduzione

Numerosi studi in letteratura sui neonati pretermine suggeriscono che questi soggetti possano essere a rischio di sviluppare un'alterata composizione corporea, sia in termini quantitativi che qualitativi. È stato dimostrato, infatti, che i neonati prematuri hanno la tendenza a sviluppare un'umentata deposizione di massa grassa, con un pattern di distribuzione del tessuto adiposo prevalentemente centrale-viscerale, piuttosto che periferico.^{1,2} Le differenze della composizione corporea osservate tra i nati a termine e i nati pretermine non si limitano esclusivamente al presunto termine; non mancano infatti in letteratura studi che abbiano indagato tale aspetto anche nelle età successive.³⁻⁵ Gianni et al., in uno studio condotto per esplorare la distribuzione del tessuto adiposo su bambini nati pretermine valutati in età scolare (5-6 anni) mediante DEXA (dual-energy X-ray absorptometry) e plicometria, hanno riscontrato una percentuale di massa grassa inferiore rispetto ai bambini nati a termine limitatamente al tessuto adiposo distribuito agli arti, ma non a quello del tronco, a conferma della tendenza di questi bambini a sviluppare una maggiore adiposità centrale.⁶ Ibanez et al. hanno preso in esame un gruppo di bambini nati pretermine e di basso peso, che venivano valutati all'età di sei anni: i valori di peso riscontrati erano simili a quelli dei coetanei nati a termine e di peso adeguato, ma la quota di tessuto adiposo viscerale era significativamente maggiore.^{7,8} Tale anomalo pattern di distribuzione della massa grassa e, più in generale l'alterazione della composizione corporea riscontrata nei nati pretermine, ha suscitato notevole interesse in ambito neonatologico, soprattutto in relazione alle conseguenze a lungo termine associate. È noto, infatti, che un incremento del tessuto adiposo, e in modo particolare del grasso viscerale, è associato a un maggior rischio di sviluppo di sindrome metabolica in età adulta, caratterizzata da obesità, insulino-resistenza, dislipidemia e ipertensione arteriosa.^{9,10} Alcuni studi in letteratura hanno, inoltre, rilevato un'umentata incidenza di malattie cardiovascolari in adulti nati pretermine¹¹ e valori di pressione arteriosa più alta in adolescenti nati pretermine alimentati con latti formulati rispetto agli allattati al seno.¹² Tali dati supportano il concetto che l'elevata pressione arteriosa in adolescenti e adulti nati pretermine possa avere un'origine perinatale, legata soprattutto alla bassa età gestazionale.¹³ Le modalità con cui questo si verifica comprendono numerosi possibili meccanismi, non ancora completamente chiariti.¹⁴ La necessità di valutare precocemente l'eventuale sviluppo di alterata adiposità nelle categorie a rischio ha spinto diversi autori a ricercare nuove metodiche di misurazione della composizione corporea, al fine di evitare di sottoporre soggetti in giovane età a valutazioni invasive o di difficile esecuzione. A tale proposito la pletismografia ad aria per la determinazione della composizione corporea è stata

validata da diversi autori sia sull'animale¹⁵ che, successivamente, sull'uomo e sul bambino.¹⁶⁻¹⁸

Lo scopo di questo studio è valutare se vi siano alterazioni della composizione corporea, in particolare della distribuzione della massa grassa, e della pressione arteriosa in una coorte di bambini nati pretermine seguiti fino all'età prepubere.

Materiali e metodi

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico. Il consenso informato per la partecipazione allo studio è stato ottenuto da entrambi i genitori.

Soggetti

Sono stati arruolati 40 neonati pretermine e seguiti tramite un programma di follow-up.

I criteri di eleggibilità per i neonati prematuri erano: peso neonatale inferiore a 1500 g ed età gestazionale alla nascita inferiore a 32 settimane.

I criteri di esclusione per i neonati prematuri erano la presenza di anomalie congenite, cromosomopatie, enterocolite necrotizzante o altre patologie chirurgiche potenzialmente interferenti con la crescita.

Il gruppo di riferimento era costituito da 43 soggetti sani nati a termine.

I criteri di inclusione per il gruppo di riferimento erano i seguenti: nati a termine da gravidanza singola normodecorsa e peso alla nascita compreso tra il 10° e il 90° percentile, in accordo con le Fenton growth charts.¹⁹

Disegno dello studio

Studio osservazionale longitudinale, esplorativo.

I bambini nati pretermine sono stati arruolati al momento della dimissione ospedaliera. Dalle cartelle cliniche sono state raccolte le caratteristiche basali.

A 40 settimane di età corretta e a 5 anni è stata effettuata la valutazione antropometrica e della composizione corporea. Il gruppo controllo è stato sottoposto alla valutazione antropometrica e della composizione corporea alla nascita e a 5 anni. A 5 anni in entrambi i gruppi sono state inoltre eseguite le misurazioni della pressione arteriosa e delle pliche cutanee ed è stato calcolato il BMI.

Misurazioni antropometriche

I neonati arruolati sono stati pesati nudi con l'ausilio di una bilancia elettronica, con accuratezza di +/- 0,1 g. Le lunghezze sono state misurate con uno statimetro neonatale (Harpden, Holtail Ltd, UK), con accuratezza di +/- 0,1 cm, considerando la distanza tra apice del capo in posizione di Francoforte e base del calcagno.

Le circonferenze sono state misurate a livello fronto-occipitale con un metro flessibile, non elastico, con accuratezza di +/- 0,1 cm.

Il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI) è stato effettuato con la seguente formula: peso (kg) / altezza (m)².

Plicometria

Le pliche cutanee sono state misurate tramite calibro John Bull, Burgess Hill, UK da un unico operatore in ogni bambino. La taratura del plicometro è stata accertata mediante calibro standard prima della misurazione di ogni bambino.

Ogni misurazione è stata effettuata sollevando lo strato di cute e sottocute tra il pollice e l'indice, inizialmente posti a una distanza di circa 2 cm. Il valore di ogni plica è stato misurato approssimando al mm più vicino. È stato considerato il valore medio fra tre misurazioni successive nelle seguenti regioni corporee: bicipitale, tricipitale, sottoscapolare, sacroiliaca e addominale.

La plica bicipitale è stata misurata a livello del punto medio della superficie anteriore del braccio sinistro, col bambino in posizione sdraiata sul fianco destro o in piedi; la plica tricipitale, nel punto medio della superficie posteriore del braccio sinistro, col bambino sdraiato sul fianco destro. Il punto di misurazione della plica sottoscapolare era situato all'angolo inferiore della scapola sinistra, in asse con la spina iliaca postero-superiore sinistra, col bambino sdraiato sul fianco destro e col braccio sinistro lungo il fianco oppure in piedi. La plica sacroiliaca è stata misurata a livello della spina iliaca postero-superiore sinistra, in asse con l'angolo inferiore della scapola sinistra, col soggetto posto in posizione prona o in piedi. Il sito di misurazione della plica addominale, infine, era situato a livello della regione periombellica destra, con l'asse del plicometro posto parallelamente ai muscoli retti dell'addome, col bambino in posizione supina o in piedi.

Composizione corporea al presunto terminelalla nascita

La misurazione della composizione corporea è stata effettuata tramite PEA POD (Pea Pod Infant Body Composition System, COSMED, USA): un sistema innovativo, sicuro, di semplice utilizzo, non invasivo e ad elevata accuratezza per determinare la composizione corporea anche nel neonato prematuro. Questo strumento consente di valutare la qualità e la quantità dell'accrescimento con particolare attenzione alla percentuale di massa grassa. Il PEA POD è un sistema a doppia camera (camera test e camera di riferimento). Il volume del soggetto è calcolato valutando le variazioni di volume dell'aria contenuta nelle due camere in condizioni isotermitiche e adiabatiche. Quando il soggetto è introdotto nella camera test, determina una perturbazione di volume dell'aria al suo interno. Poiché il volume della camera test è ridotto dal volume del soggetto, la pressione all'interno di tale camera aumenta in modo inversamente proporzionale alla riduzione del volume di aria al suo interno. Tale aumento di pressione, confrontato con la pressione presente nella camera di riferimento, consente di calcolare il volume del soggetto. Il rapporto tra il peso e il volume del soggetto permette di calcolare la densità corporea e, da questa, la quantità di massa magra e massa grassa. Il test ha una durata totale di circa due minuti. Il PEA-POD fornisce valori accurati anche quando il lattante è agitato o piange e consente di valutare la composizione corporea dei bambini che hanno un peso inferiore ai 7 kg.

	Nati prematuri (n=40)	Nati a termine (n=43)
EG (settimane)	29.4±2.3	38.4±1.4
Maschi (n)	15 (44.1%)	21 (56.7%)
Peso alla nascita (g)	1049±203	3247±345
Lunghezza alla nascita (cm)	36.2±3.9	49.1±2.3
Circonferenza cranica alla nascita (cm)	26.1±2.5	35.3±1.5
SGA (%)	10	0
Allattamento al seno (%)	49	85

	40 SETTIMANE E.C.			5 ANNI		
	Nati prematuri	Nati a termine	P	Nati prematuri	Nati a termine	P
Peso (g)	2455±484	3247±345	<0.001	18.328±3.01	20.302±3.01	0.008
Lunghezza (cm)	45.6±3.4	49.1±2.3	<0.001	109.7±6.5	112.7±4.3	0.02
Circonferenza cranica (cm)	33.1±1.4	35.3±1.5	<0.001	49.4±2.3	51.1±1.9	0.002
BMI (kg/m ²)	-	-	-	15.8±2.2	15.9±1.4	NS

	Nati prematuri	Nati a termine	P
Bicipitale (mm)	6.3±2.3	5.5±2.2	NS
Tricipitale (mm)	9.6±3.1	8.4±2.4	NS
Sottoscapolare(mm)	6.5±2.8	5.0±1.6	0.01
Sacroiliaca (mm)	11.8±4.3	9.3±3.8	0.01
Addominale (mm)	6.9±3.6	5.3±2.8	0.002

Composizione corporea a 5 anni

La composizione corporea è stata valutata tramite l'ausilio di un ple-tismografo ad aria che utilizza gli stessi principi del PEA POD (BOD-POD Body composition system, Cosmed, USA). I soggetti sono stati misurati in costume e cuffia da bagno al fine di minimizzare l'effetto dei capelli sulla misurazione del volume corporeo. Per eseguire la valutazione è stato dapprima determinato il peso corporeo utilizzando una bilancia elettronica calibrata con un margine di errore di 0.02 kg. Ogni soggetto è stato fatto sedere su un seggiolino montato all'interno della camera test e sono state fatte appoggiare le mani su un tavolino antistante. Tutti i soggetti sono stati istruiti a mantenersi tranquilli e fermi durante la permanenza nella camera test e a continuare a respirare tranquillamente.

Pressione arteriosa a 5 anni

La pressione arteriosa (PA) è stata misurata al controllo dei 5 anni utilizzando la metodica indicata nelle linee guida italiane sull'ipertensione in età pediatrica.²⁰ La misurazione è stata effettuata con il bambino a riposo da almeno 3 minuti, sul braccio non dominante, con bracciale che coprisse almeno i due terzi della lunghezza del braccio mantenuto all'altezza del cuore. La misura della cuffia è stata scelta in base alla circonferenza del braccio del bambino. Lo stetoscopio è stato posizionato a livello dell'arteria brachiale, prossimalmente e medialmente alla fossa cubitale, distalmente al margine inferiore della cuffia. La cuffia è stata gonfiata fino a 20 mmHg circa oltre la scomparsa del polso radiale e sgonfiata alla velocità di 2-3 mmHg/s. La PA sistolica è rappresentata dalla comparsa del battito (primo tono di Korotkoff), la PA diastolica è rappresentata dalla scomparsa del battito (quinto tono di Korotkoff). La PA è stata rilevata almeno due volte ed è stato considerato come valore effettivo l'ultimo valore ottenuto.

Analisi statistica

Il test di ANOVA per l'analisi delle misure ripetute è stato condotto per confrontare le caratteristiche antropometriche, le misurazioni della composizione corporea, della plicometria e della pressione arteriosa dei neonati prematuri al raggiungimento del presunto termine e del quinto anno di vita, con quelle del gruppo controllo.

Risultati

Le caratteristiche di base dei 40 neonati prematuri arruolati nello studio e del gruppo controllo sono riportate nella tabella 1.

Al raggiungimento del presunto termine i nati prematuri presentavano peso, lunghezza e circonferenza cranica inferiori rispetto ai valori del gruppo controllo misurati alla nascita (tabella 2). I valori percentuali di massa grassa risultavano essere superiori rispetto ai nati a termine (grafico 1).

A 5 anni di vita il peso e l'altezza dei bambini nati pretermine risultavano essere inferiori a quelli dei bambini nati a termine (tabella 2). Non sono state rilevate differenze nei due gruppi di bambini in termini di massa grassa percentuale (grafico 1). Le pliche addominale,

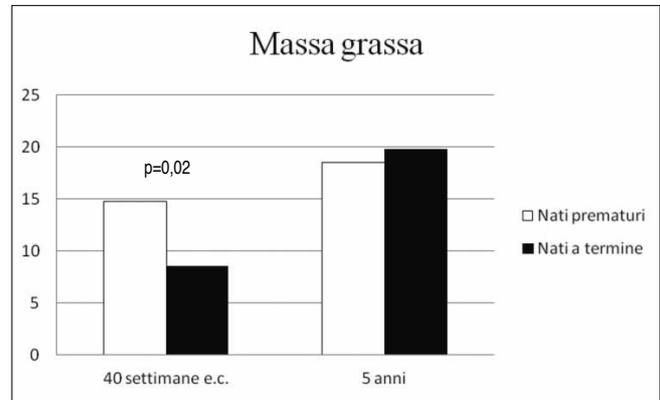


Grafico 1.

Massa grassa percentuale nei due gruppi a 40 settimane e.c. e a 5 anni

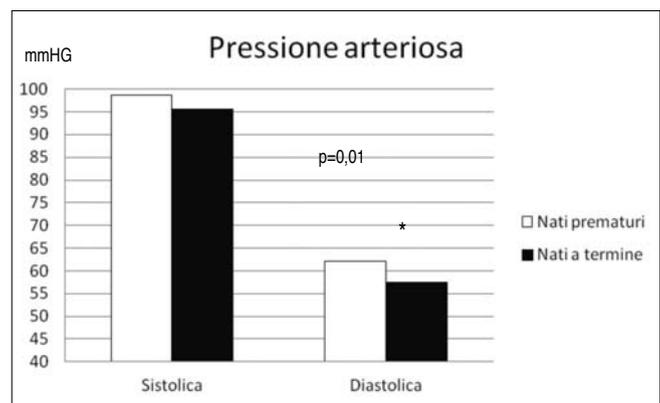


Grafico 2.

Determinazione della pressione arteriosa a 5 anni

sottoscapolare e sacroiliaca presentavano valori maggiori nel gruppo dei bambini nati prematuri rispetto ai nati a termine (tabella 3), mentre nessuna differenza è stata riscontrata circa i valori relativi alle pliche bicipitale e tricipitale.

La pressione diastolica è risultata essere maggiore nel gruppo di nati prematuri rispetto al gruppo controllo; non sono state riscontrate differenze della pressione sistolica (grafico 2).

Discussione

Nel presente studio i neonati pretermine, valutati al presunto termine, mostravano peso, lunghezza e circonferenza cranica inferiori rispetto ai neonati a termine, mentre la percentuale di massa grassa risultava essere significativamente più alta. Per quanto riguarda le valutazioni eseguite all'età di cinque anni, il peso e l'altezza dei bambini nati pretermine risultavano essere inferiori rispetto al gruppo controllo. Non sono state rilevate differenze per quanto riguarda la percentuale di massa grassa e di massa magra, tuttavia il gruppo di bambini nati pretermine presentava valori delle pliche addominale, sottoscapolare e sacroiliaca significativamente superiori.

Il riscontro di un incremento di adiposità in neonati pretermine, valutati al presunto termine, è noto in letteratura.^{21,22} La maggiore deposizione di tessuto adiposo nel neonato prematuro, potrebbe

rappresentare un meccanismo adattativo alla vita postnatale per aumentare le scorte di energia corporea e migliorare la termoregolazione.²³ E' stato infatti dimostrato che il tessuto adiposo svolge un ruolo fondamentale di controllo della termogenesi. Durante il digiuno prolungato, fase in cui i depositi di massa grassa si riducono, viene soppressa la termogenesi a livello della muscolatura scheletrica, al fine di ridurre i consumi energetici dell'organismo. Quando il soggetto viene nuovamente alimentato, i depositi di massa grassa vengono ricostituiti più rapidamente rispetto alla massa magra perché la termogenesi a livello muscolare rimane soppressa. Tale meccanismo spiega perché l'organismo ricostituisca dapprima i depositi di glucosio e tessuto adiposo, indirizzando solo in seguito l'energia alla muscolatura scheletrica affinché sia utilizzata per la termogenesi. Questa via preferenziale nell'accumulo di tessuto adiposo, associata alla condizione di insulino-resistenza che può verificarsi in questi soggetti, potrebbe predisporre allo sviluppo di una sindrome metabolica in età giovane-adulta.²⁴ A 5 anni di età i bambini nati pretermine inclusi in tale studio non presentavano un'aumentata adiposità globale, bensì un'alterata distribuzione della stessa, con una localizzazione prevalentemente centrale. La tecnica plicometrica, utilizzata per valutare la determinazione della massa grassa, è una metodica non invasiva e che ben si correla con i valori ottenuti con metodiche più sofisticate, quali la TAC, la DEXA (dual-energy X-ray absorptometry) e l'ultrasonografia.²⁵ Risultati in accordo col nostro studio sono stati riscontrati da Rawlings et al²⁶ e Peralta - Carcelen et al,²⁷ che hanno osservato che la composizione corporea nei bambini nati pretermine, valutata mediante DEXA a un anno di età e durante l'infanzia, era simile a quella dei bambini nati a termine. Al contrario, in uno studio di Fewtrell et al²⁸ la massa grassa, valutata mediante DEXA e plicometria in bambini da 8 a 12 anni di età, risultava essere significativamente inferiore nei bambini nati pretermine rispetto ai bambini nati a termine.

Per quanto concerne la pressione arteriosa, in questo studio i bambini nati prematuri, valutati all'età di cinque anni, presentavano valori medi di pressione diastolica di circa 5-6 punti maggiore rispetto al gruppo controllo, mentre nessuna differenza è stata riscontrata nella pressione sistolica. In letteratura viene riscontrato che bambini nati prematuri valutati dall'infanzia fino all'adolescenza presentavano una prevalenza di ipertensione arteriosa variabile dal 6 al 25%, a carico della componente diastolica e/o sistolica. L'aumentata pressione arteriosa riscontrata in adolescenti nati pretermine probabilmente è da riferire alla prematurità, sebbene il meccanismo eziopatogenetico non sia ancora stato chiarito.¹¹ E' stato ipotizzato che nel neonato pretermine vengano messi in atto meccanismi di adattamento quali l'arresto dello sviluppo cardiovascolare e il rimodellamento,²⁹⁻³⁵ l'alterazione del controllo autonomo con iperattività del sistema simpatico-surrenale^{36,37} e la presenza di reni di dimensioni più piccole o di un quantitativo inferiore di nefroni.³⁸⁻⁴¹ A livello renale, in particolare, sembra che si verifichi un'aumentata espressione dei canali tubulari del sodio e una disregolazione del sistema renina-angiotensina. Inoltre il continuo stress ossidativo e la diminuita produzione di ossido nitrico, portando a un'alterata vasodilatazione endotelio-mediata, potrebbero

giocare un ruolo importante nell'indurre ipertensione nei bambini nati prematuri.⁴²⁻⁴⁴ Per quanto concerne il sistema simpatico-surrenale, in modelli animali sono stati riscontrati livelli sierici di epinefrina inversamente correlati al peso alla nascita. Questo dato ha pertanto suggerito un aumento della funzione midollare surrenale in soggetti di basso peso alla nascita.⁴⁵ E' stato inoltre dimostrato che nei neonati piccoli per età gestazionale si assiste a un aumento della componente simpatica della frequenza cardiaca. Secondo questi dati, si può quindi ipotizzare che l'azione del sistema nervoso autonomo sia programmata durante le fasi iniziali della vita. Tutti questi cambiamenti dello sviluppo dopo la nascita potrebbero dunque contribuire allo sviluppo di pressione arteriosa più elevata.

Conclusioni

I dati ottenuti da tale studio suggeriscono che i bambini nati pretermine hanno la tendenza a presentare maggiore adiposità a livello del tronco e valori di pressione diastolica più elevati. Questo studio, seppure pilota, pone l'accento sulle complicanze anche severe che possono incorrere nel lungo periodo in questa categoria di bambini, con un impatto importante sia sul singolo che sulla comunità.

Bibliografia

- 1 Roggero P, Gianni ML, Amato O, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Human Development* 2009;85:349-52.
- 2 Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, et al. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005;57:211-5.
- 3 Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, et al. Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5-11 years. A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:479-84.
- 4 Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJP. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child* 1997;77:381-3.
- 5 Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth MEJ. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:40-7.
- 6 Gianni L, Mora S, Roggero P, Amato O, Piemontese P. Regional fat distribution in children born preterm evaluated at school age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(2):232-5.
- 7 Ibanez L, Ong K, Dunger DB et al. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2153-8.
- 8 Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:925-8.
- 9 Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, et al. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002;34:616-21.
- 10 Weiss R, Dufour S, Taksali SE, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003;362:951-7.

- ¹¹ Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353:1802–9.
- ¹² Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089–97.
- ¹³ Poplawska K, Dudek K, Koziarz M, Cieniawski D, Drożdż T, Smialek S, Drożdż D, Kwinta P. Prematurity-related hypertension in children and adolescents. *Int J Pediatr*. 2012;2012:537936.
- ¹⁴ Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363:1642–5.
- ¹⁵ Frondas-Chauty A, Louveau I, Le Huërou-Luron I, Rozé JC, Darmaun D. Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res*. 2012;72(1):26–31.
- ¹⁶ Benton MJ, Swan PD, Schlairet MC, Sanderson S. Comparison of body composition measurement with whole body multifrequency bioelectrical impedance and air displacement plethysmography in healthy middle-aged women. *Health Care Women Int*. 2011;32(12):1068–78.
- ¹⁷ Ittenbach RE, Buisson AM, Stallings VA, Zemel BS. Validation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in children. *Annals of Human Biology* 2006;33(2):187–201.
- ¹⁸ Law CM, Barker DJP, Osmond C, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:184–6.
- ¹⁹ Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;16:3–13.
- ²⁰ Ardissino G, Bianchetti M, Braga M, Calzolari A, Daccò V, Fossali E, Ghiglia S, Orsi A, Pollini I, Sforzini C, Salice P. Linee guida. Raccomandazioni sull'ipertensione arteriosa in età pediatrica: il Progetto CHI_d. *Ital Heart J Suppl* 2004;5(5):398–412.
- ²¹ Gianni' ML, Roggero P, Taroni F, Liotto N, Piemontese P, et al. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F368–72.
- ²² Cooke RJ, Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr* 2009;98:1269–73.
- ²³ Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr* 2007;85:608–13.
- ²⁴ Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes* 2006;30:S23–35.
- ²⁵ Liem ET et al. Measuring abdominal adiposity in 6 to 7-year-old children. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:835–841.
- ²⁶ Rawlings DJ, Cooke RJ, McCormick K, et al. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F188–91.
- ²⁷ Peralta-Carcelen M, Lackson DS, Goran MI, et al. Growth of adolescents who were born at extremely low birth weight without major disability. *J Pediatr* 2000;136:633–40.
- ²⁸ Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, et al. Prematurity and reduced body fatness at 8–12 y of age. *Am J Clin Nutr* 2004;80:436–40.
- ²⁹ Edstedt Bonamy AK, Bengtsson J, Nagy Z, De Keyser H, Norman M. Preterm birth and maternal smoking in pregnancy are strong risk factors for aortic narrowing in adolescence. *Acta Paediatr*. 2008;97(8):1080–1085.
- ³⁰ Bonamy AK, Bendito A, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res*. 2005;58(5):845–849.
- ³¹ Kistner A, Jacobson L, Jacobson SH, Svensson E, Hellstrom A. Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr Res*. 2002;51(6):675–680.
- ³² Bonamy AK, Martin H, Jörneskog G, Norman M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med*. 2007;262(6):635–642.
- ³³ Schubert U, Müller M, Bonamy A, Abdul-Khaliq H, Norman M. Aortic growth arrest after preterm birth: a lasting structural change of the vascular tree. *JDOHaD*. 2011;2:212–217.
- ³⁴ Bensley JG, Stacy VK, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31(16):2058–2066.
- ³⁵ Chapman N, Mohamudally A, Cerutti A, et al. Retinal vascular network architecture in low-birth-weight men. *J Hypertens*. 1997;15(12 pt 1):1449–1453.
- ³⁶ Johansson S, Norman M, Legnevall L, Dalmaz Y, Lagercrantz H, Vanpée M. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med*. 2007;261(5):480–487.
- ³⁷ Cohen G, Vella S, Jeffery H, Lagercrantz H, Katz-Salamon M. Cardiovascular stress hyperreactivity in babies of smokers and in babies born preterm. *Circulation*. 2008;118(18):1848–1853.
- ³⁸ Rakow A, Johansson S, Legnevall L, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1309–1315.
- ³⁹ Rodriguez MM, Gomez A, Abitbol C, Chandar J, Montané B, Zilleruelo G. Comparative renal histomorphometry: a case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(7):945–949.
- ⁴⁰ Abitbol CL, Ingelfinger JR. Nephron mass and cardiovascular and renal disease risks. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):445–454.
- ⁴¹ Nuyt AM, Alexander BT. Developmental programming and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(2):144–152.
- ⁴² Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakkaloglu A. Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *J Pediatr*. 2007;151(4):399–403.
- ⁴³ Manning J, Beutler K, Knepper MA, Vehaskari VM. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Jul;283(1):F202–6.
- ⁴⁴ Lazdam M, de La Horra A, Pitcher A et al. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive mechanism? *Hypertension* 2010 Jul;56(1):159–65.
- ⁴⁵ Young JB. Programming of sympathoadrenal function. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Nov;13(9):381–5.