



T.C

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOĞUM TARTISININ VÜCUT KOMPOZİSYONU VE İNSÜLİN
DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Melih Timuçin DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN

SİVAS

2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, paylaştığı bilgi ve deneyimlerin yanında, kişiliğiyle de hekimlik nosyonumun gelişmesine büyük katkıları olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Dilara İçağasıoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Asım Gültekin'e, Sayın Prof. Dr. Ömer Cevit'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Ali Kaya'ya, Sayın Yard. Doç. Dr. Fatih Bolat'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Burhan Oflaz'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Ahmet Sami Güven'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Demet Alaygut'a ve Uzm.Dr. Fatma Duksal'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşması ve gerçekleşmesinde öncelikle bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm çocuklara ve ailelerine, tezin laboratuvar çalışmalarında bana özveri ile yardımcı olan Laborant Kadri Bey'e, kan örneklerinin alınmasında her zaman yardımcı olan Hemşire Fatoş Hanım'a, tezin yazımında özveri ve her zaman güleryüzle yardımcı olan Dr.Çağrı Canbolat'a ve Sekreter Hakan İçer'e, tezimin istatistiği için hiçbir yardımı esirgemeyen Yard.Doç.Dr.Ziynet Çınar'a, birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Hayatım boyunca yanımda olan bana karşılıksız olarak her türlü fedakarlığı yapan annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Sadece tezim sırasında değil, tüm akademik yaşamımda benim her zaman yanımda olan nişanlım Emel Demirci'ye sabrı, katkısı ve desteği için çok teşekkür ederim.

Dr. Melih Timuçin Doğan

ÖZET

Gebelik haftasına göre düşük ağırlıkta doğan (SGA) ve makrozomik doğan çocukların yenidoğan dönemini ilgilendiren artmış morbidite ve mortalitesi yanında uzun dönemde ortaya çıkan metabolik ve endokrinolojik sorunları mevcuttur. Erişkinlerde yapılan retrospektif çalışmalar insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve kardiyovasküler mortalitenin artışının SGA ile birlikteliğini göstermiştir; ancak makrozomik doğan çocuklar için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konudaki çalışmaların çoğu erişkin ve pubertal yaş grubunu kapsamaktadır, prepubertal dönemde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Çalışmamızda makrosomik doğumun metabolik sendrom ve insülin direnci için bir risk oluşturup oluşturmadığı araştırılacaktır. Makrosomik doğumun da düşük doğum ağırlığı gibi insülin direnci ve metabolik sendrom için bir risk faktörü olarak ortaya konması durumunda, bu hastaların uzun dönemde komplikasyonlarının azaltılması toplum sağlığına ve ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır.

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran miadında doğmuş, 2,5 – 5,5 yaşları arasındaki gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) 22 çocuk ve 4000 gr üzerinde doğmuş (makrozomik) 22 çocuk olmak üzere 44 çocuk alındı. Kontrol grubuna gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlıklı (AGA) doğan 22 çocuk alındı.

Nörolojik problemi olanlar, 37 gebelik haftasından küçük doğanlar, 42 gebelik haftasından büyük doğanlar, kromozom anomalileri olanlar, glukoz mekanizmasını etkileyecek hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar ve annesinde gebelik esnasında diyabet (tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet), hipertansiyon (kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi) olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Çocukların doğumdaki kilo, boy, baş çevreleri, doğum şekilleri, kaç haftalık doğdukları, anne sütü alıp almadıkları, anne sütü aldıysa kaç ay aldıkları öğrenildi. Çocukların antropometrik ölçümleri (güncel kilo, güncel boy, güncel baş çevresi, orta kol çevresi, göğüs çevresi, bel çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı) yapıldı. 12

saat açlığı takiben açlık kan şekeri, lipid profilleri (kolesterol, trigliserit, LDL,HDL), insülin düzeyleri için kan alındı. İnsülin dirençleri ‘Homeostatic Model Assesment’ (HOMA-IR) indeksi ile hesaplandı. Kan basınçları 10 dakikalık dinlenmenin sonunda uygun manşon kullanılarak ölçüldü.

Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar, makrozomik doğan çocuklar ve normal doğum ağırlıklı çocuklar arasında doğum şekilleri, cinsiyet yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Her 3 grup güncel kiloları yönünden karşılaştırıldığında makrozomik doğum ile düşük doğum ağırlıklı doğum arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,005$). Her 3 grup diğer antropometrik ölçümler (güncel boy, güncel baş çevresi, orta kol çevresi, göğüs çevresi, bel çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı) yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Her 3 grup VKİ yönünden karşılaştırıldığında makrozomik doğum ile normal doğum arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,005$). Bu çocuklar erken çocukluk döneminde bile metabolik sendrom açısından riskli olabileceğinden mutlaka izlenmeleri gerekir. Her 3 grup lipid profilleri yönünden karşılaştırıldığında sadece LDL kolesterol yönünden SGA’lı çocuklar ile AGA’lı çocuklar arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,005$). Her 3 grup sistolik ve diastolik kan basıncı yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,005$). Her 3 grup anne sütü alma süreleri yönünden 6 ay altında anne sütü alanlar ve 6 ay üstünde anne sütü alanlar olmak üzere ikişer gruba ayrıldı ve iki grup güncel kilo, güncel boy, güncel baş çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, VKİ, sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, lipid profilleri, insülin düzeyleri ve HOMA-IR yönünden karşılaştırıldı. Her 3 grupta anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanlar tüm parametreler yönünden karşılaştırıldı; ancak farklılık önemsiz bulundu ($p>0,005$). Her 3 grup insülin direnci olanlar ($HOMA-IR > 2,5$) ve insülin direnci olmayanlar ($HOMA-IR < 2,5$) olmak üzere ikişer gruba ayrıldı ve iki grup güncel kilo, güncel boy, güncel baş çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, VKİ, sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, lipid profilleri (kolestrol, LDL, HDL, trigliserit) yönünden karşılaştırıldı. Her 3 grupta insülin direnci olanlar ve insülin direnci olmayanlar tüm parametreler yönünden

karşılaştırıldı; ancak farklılık önemsiz bulundu ($p>0.005$). Bu bulgularla makrozomik doğan çocukların VKİ'si normal doğum ağırlığıyla doğan çocukların VKİ'sine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. VKİ diyabet, kardiyovasküler hastalık, intraabdominal yağ kitlesinin önemli bir belirteci olduğu düşünüldüğünde makrozomik doğan çocukların prepubertal dönemden itibaren antropometrik ölçümlerinin takip edilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: SGA, makrozomi, insülin direnci, VKİ

ABSTRACT

Being born small-for-gestational age (SGA) and macrosomic birth has been strongly linked to a number of long-term risks including metabolic and endocrinological problems in addition to increased newborn problems. Those SGA related diseases including glucose intolerance, insulin resistance, type 2 diabetes, higher systolic blood pressure, coronary heart disease, cardiovascular mortality were initially observed retrospectively in an adult population, but there have been a few studies in this situation for macrosomic children. The studies commonly made for adults and pubertal age groups. But there have been limited studies in prepubertal and early pubertal children in longitudinal follow up.

The aim of our study is to evaluate whether the risk of metabolic syndromes and insulin tolerance increase in macrosomia. If there is a risk, decreasing complications will contribute to public health and the national economy.

The study included 66 children aged between 2.5 and 5.5 years old referred to Pediatric department of Cumhuriyet University School of Medicine. Of 66 patients 22 were SGA, 22 were macrosomic (birth weight: more than 4000 gr) and 22 were control group (normal for gestational age).

The children with neurological problems, born less than 37 weeks and more than 42 weeks, with chromosomal anomalies, with diseases affecting glucose mechanisms, with active infections, and if there have been diabetes (type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes) and hypertension (chronic hypertension, preeclampsia, eclampsia, gestational hypertension) in mothers during gestation were not included to the study.

Weight, length and head circumference at birth, mode of delivery, gestational age, whether they had breastfed, the duration of breastfed were learned and recorded. Anthropometric measurement of children (current weight, length, head circumference, mid-arm circumference, chest circumference, waist circumference, triceps skinfold thickness) were calculated. For levels of fasting blood glucose, lipid profile (cholesterols, LDL, HDL, triglycerides) and insulin, blood was taken from

children after 12- hour fasting. Insulin resistance was calculated by 'Homeostatic Model Assessment' (HOMA-IR) index. Blood pressure was measured using appropriate cuff at the end of a 10-minute rest.

There were no significant difference between SGA, macrosomic birth and AGA in terms of gender, mode of delivery ($p>0.005$). When 3 groups were compared in terms of current weight, there was a significant difference between macrosomic birth and SGA ($p<0.005$), but there was no significant difference in other anthropometric measurements (current length, current head circumference, mid-arm circumference, chest circumference, waist circumference, triceps skinfold thickness) ($p>0.05$). There was a significant difference between macrosomic birth and SGA in terms of BMI ($p<0.005$). These children may be at risk for metabolic syndrome even in early childhood and should be followed.

When 3 groups were compared in terms of lipid profiles, there was a significant difference between SGA and AGA children only in LDL cholesterol. ($p<0.005$). There was no significant difference in systolic and diastolic blood pressures between three groups ($p>0.005$). Three groups were divided into 2 groups in terms of duration of breastfeeding: less than 6 months and more than 6 months. These two groups were compared in terms of current weight, current length, current head circumference, mid-arm circumference, chest circumference, waist circumference, triceps skinfold thickness, BMI, systolic and diastolic blood pressures, insulin levels, lipid profiles and HOMA-IR. There was no significant difference between two groups for all these parameters ($p>0.005$).

All 3 groups were divided into two groups: those with insulin resistance (HOMA-IR > 2.5) and those without insulin resistance (HOMA-IR < 2.5). These two groups were compared in terms of current weight, current length, current head circumference, mid-arm circumference, chest circumference, waist circumference, triceps skinfold thickness, BMI, systolic and diastolic blood pressures and lipid profiles. There was no significant difference between two groups for all these parameters ($p>0.005$).

In conclusion, BMI for macrosomic children was significantly higher than for AGA children. When it was considered that BMI was an important marker for diabetes mellitus, cardiovascular diseases, it may be suggested that macrosomic children should be followed up from prepubertal period.

Key words: BMI, insulin resistance, macrosomia, SGA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA)	3
2.1.1. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Tanımı:	3
2.1.2. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Sıklığı:.....	5
2.1.3 Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Nedenleri	6
2.1.4. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığının Sınıflandırılması ...	8
2.2.5 Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığının Erken Dönem Komplikasyonları.....	8
2.2.1. Makrozomi Tanımı	9
2.2.2 Makrozomi Nedenleri	9
2.2.3 Makrozomi Erken Dönem Komplikasyonları.....	9
2.3 İnsülin Direnci	10
2.3.1 İnsülin Direnci Tanımı ve Önemi	10
2.3.2 İnsülinin Sentezi ve Etkileri.....	10
2.3.3 İnsülin Reseptörleri.....	13
2.3.4 İnsülin Direncinin Nedenleri	15

2.3.5 Spesifik Dokularda İnsülin Direnci	18
2.3.6 İnsülin Direncinin Bulguları	19
2.3.7 İnsülin Direncinin Çocuklarda Klinik Fenotipi	20
2.4.1 Metabolik Değişikliklerin Fetal Kökenleri	21
2.5.1 Metabolik Sendrom (Sendrom X) (MS)	23
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1 Örneklem Seçimi	24
3.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri	24
3.3 Çalışmaya Alınmama Kriterleri	24
3.4 Ölçümler	25
3.5 Tanımlamalar	25
3.6 Bilgilerin Toplanması	26
3.7 İstatistiksel İnceleme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gestasyon haftasına göre doğum ağırlıklarının gösterilmesi.....	5
Şekil 2. Pankreas β hücrelerinin insülin salınımı (40).....	11
Şekil 3. İnsülin salınımı ve insülinin hedef dokuları (41).....	12
Şekil 4. İnsülinin etki mekanizmaları (41-43).....	14
Şekil 5. Tip 2 diabetes mellitus gelişimi	16

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA)’nın nedenleri.....	7
Tablo 2. İnsülin direncinin fizyolojik, kalıtsal ve edinsel nedenleri (37)	17
Tablo 3. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin aracılık ettiği organa spesifik bulgular ve patolojiler	20
Tablo 4. İnsülin Direncinin Çocuklarda Klinik Fenotipi	21
Tablo 5. Erişkinlerde (ATP III) (174) ve çocuklarda (DSÖ) metabolik sendrom tanı kriterleri (58).	23
Tablo 6. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar, normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar, makrozomik doğan çocukların genel özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 7. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar, normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar, makrozomik doğan çocukların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 8. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar, normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar, makrozomik doğan çocukların kan basınçları, açlık kan şekerleri, insülin düzeyleri, lipid profilleri yönünden karşılaştırılması	32
Tablo 9. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 10. Normal doğum ağırlıklı doğan çocukların anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması.....	35

Tablo 11. Makrozomik doğan çocukların anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların insülin direnci olanlar ile insülin direnci olmayanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 13. Normal doğum ağırlıklı doğan çocukların insülin direnci olanlar ile insülin direnci olmayanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 14. Makrozomik doğan çocukların insülin direnci olanlar ile insülin direnci olmayanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması	40

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Appropriate for gestational age
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATP-3	: Adult treatment panel 3
α	: Alfa
β	: Beta
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diabetes mellitus
GLUT	: Glukoz taşıyıcısı
Gr	: Gram
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assesment
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
K⁺	: Potasyum
Kg	: Kilogram
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LGA	: Gestasyon haftasına göre iri bebek
PDK	: Fosfoinosid kinaz
PK	: Pirüvat kinaz

PKB	: Protein kinaz B
PKC	: Protein kinaz C
PI	: Ponderal indeks
SAT	: Son adet tarihi
SD	: Standart deviasyon
SERPİNS	: Serum proteaz inhibitörleri
SGA	: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı
SHP₂	: Fosfotirozin fosfataz
SYA	: Serbest yağ asidi
Vb	: Ve benzeri
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), doğum ağırlığının belirlenmiş referans toplum verilerine göre 2 standart deviasyon (<2 SD) altında kalması olarak tanımlanmaktadır (1). Makrosomik bebekler ise doğum tartısı 4000 gram üzerinde doğan bebekler olarak tanımlanmaktadır.

Düşük doğum ağırlığı uzun dönemde metabolik ve endokrinolojik sorunlar nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak görünmektedir (2). Bu metabolik ve endokrinolojik hastalıkların temelinin çocukluk hatta yenidoğan döneminden itibaren atıldığı ve yıllar içinde gelişen bir süreç olduğu çalışmalar ile ortaya konmuştur (3). Metabolik değişikliklerin başlama zamanı tam olarak bilinmediği için çalışmalar bu konu üzerine yoğunlaşmıştır.

Makrosomik bebeklerin de benzer şekilde bu metabolik ve endokrinolojik hastalıklar için risk taşıdığı yönünde çalışmalar mevcut olup; ancak net olarak ortaya konulamamıştır. Literatürde erken çocukluk çağında metabolik sendrom ve insülin direnci üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmalar genellikle erişkin ve pubertal dönemde yapılmıştır. Bu çalışmada, SGA ve makrosomik bebeklerin erken çocukluk çağında metabolik sendrom yönünden değerlendirilmesi, aynı yaş grubundaki AGA'lı çocuklar ile karşılaştırılarak insülin direnci, dislipidemi, glukoz intoleransının araştırılması planlanmıştır.

Düşük doğum ağırlıklı ve makrosomik yenidoğanlarda erken çocukluk çağında ortaya çıkabilecek metabolik değişikliklerin erken saptanması, uzun dönemde ortaya çıkması olası komplikasyonların önlenmesi için koruyucu sağlık hizmetine önemli katkılar sağlayacaktır.

Bu çalışmada doğum tartısının insülin direnci ve metabolik sendrom üzerine etkisi değerlendirilecektir. Literatürde düşük doğum tartılı bebeklerin ileri yaşamlarında insülin direnci ve metabolik sendromun sık görüldüğü belirtilmiş olup, makrosomik bebekler için bu risk açık ve net olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda makrosomik doğumun metabolik sendrom ve insülin direnci için bir

risk oluşturup oluşturmadığı araştırılacaktır. Makrosomik doğumun da dūřuk doğum ağırlığı gibi insülin direnci ve metabolik sendrom için bir risk faktörü olarak ortaya konması durumunda, bu hastaların uzun dönemde komplikasyonlarının azaltılması toplum sağlığına ve ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızdan beklenen olası yararları sıralamak gerekirse;

- 1- Doğum ağırlığının ileriki yaşlarda obezite, metabolik sendrom, diyabet gibi kronik hastalıklara yakalanma riskinin ortaya konması,
- 2- Önleyici sağlık hizmeti olarak doğum ağırlığının göz önüne alınması,
- 3- Geliřebilecek kronik hastalıkların erken tanısıyla komplikasyonlarının minimuma indirilerek ülkemiz ekonomisine katkı sağlamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ile doğan çocuklarda erişkin yaşlarda hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, obezite ile giden metabolik sendromun daha sık olduğu bilinmektedir (12-13). Bu bozuklukların daha ilk yıllarda çocukluk döneminde başladığı gösterilmiştir. Özellikle intrauterin dönemin son üç ayında nütrisyonel kısıtlamanın küçük doğuma ve ileride görülen komplikasyonlara yol açtığı düşünülmektedir. Son yıllarda makrozomik (doğum ağırlığının 4000 gramın üzerinde olması) doğumun da metabolik sendroma yol açtığını gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle doğumdan sonraki izlemde düşük doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocukların hangi sıklıkla ve hangi göstergelere göre takip edileceğine dair fikir birliği oluşturulmaya çalışılmaktadır.

2.1. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA)

2.1.1. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Tanımı:

SGA (gebelik haftasına göre düşük ağırlıkta doğan, small for gestational age)

- 1- Gestasyon yaşına göre doğum tartı ve/veya boyunun < -2 standart sapma (deviyasyon) (SD) olması (14)
- 2- Gestasyon yaşı > 37 hafta bebeklerde doğum tartısının < 2500 g olması (15)
- 3- Doğum tartı ve/veya boyunun gestasyon yaşına göre 3.persantil veya 5. Persantil veya 10.persantil altında olması (15)
- 4- Doğumda ponderal indeksin (Pİ) = $\frac{\text{tartı (gr)} \times 100}{\text{Boy (cm}^3\text{)}} < - 2 \text{ SD}$ olmasıdır.

Kullandığımız kriter ne olursa olsun, ölçümleri karşılaştırabileceğimiz toplumdan elde edilmiş normal standartların olması gerekir. Amerika Birleşik

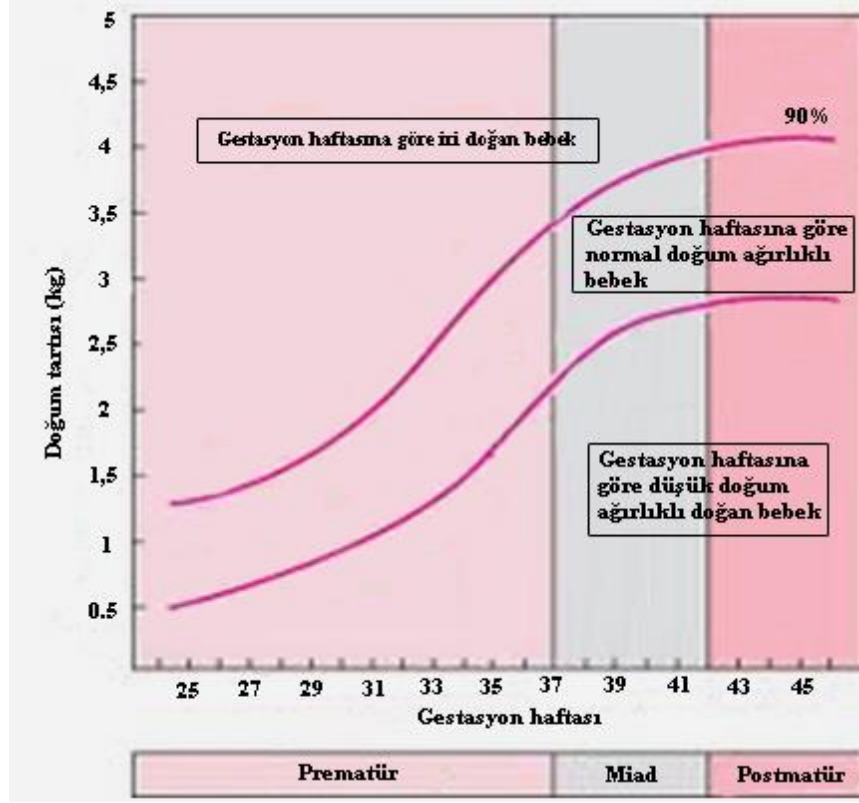
Devletleri (A.B.D)’nde sıklıkla doğum tartı ve boyu için 1969 yılında hazırlanan ve ortalama ± 2 SD değerlerinin verildiği Usher McLean eğrileri kullanılmaktadır (16). Türkiye’de sık kullanılan yine A.B.D. kaynaklı Lubchenco eğrileri (17-18), İsveç gibi ülkelerde ise kendi hazırladıkları eğri ve standartlar kullanılmaktadır (19).

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı tanımında diğer bir sorun ise gestasyon yaşının tanımlanmasıdır. Gestasyon yaşı, son adet tarihine (SAT) göre hesaplanabilir (20). İntrauterin dönemde ultrason ile ölçümleri yapılabilen fetuslarda ilk üç ayda baş-popo uzunluğu doğum boyu ile ilişkilidir (21-23). Ancak ilk üç ayda büyüme defekti yoksa bu korelasyon geçerlidir. Eğer ilk üç ayda bir büyüme geriliği oluşmuşsa, son adet tarihi daha güvenilirdir. Gestasyon yaşının SAT ile saptanmasında %95 güven aralığı 17 gün iken, antenatal ultrason ile bu değer 7 gündür (20). Diğer yöntemler doğumda bebeklerin fiziksel, yapısal ve nörolojik bazı özelliklerinin değerlendirilmesi ve puanlaması esasına dayanan skorlama sistemlerinin (Dubowitz vb.) kullanılmasıdır (20).

Düşük doğum ağırlığı tanımı için gebelik haftası ve cinsiyete göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun, belirlenmiş referans toplum verilerine göre -2SD (3.persentil) altında bulunması tanımının kullanılması önerilmektedir (12).

İntrauterin büyüme geriliği (IUBG) ise SGA ile eş anlamlı olarak kullanılmakla birlikte SGA tanım olarak sadece doğumdaki ölçütleri alırken, IUBG, 26. gestasyon haftasından önce yapılan en az 2 ultrasonografide fetal büyümenin yavaşladığının gösterilmesi demektir (24). Her SGA, IUBG olmayacağı gibi, her IUBG de SGA ile sonuçlanmayabilir (25).

Düşük doğum ağırlığı (DDA) ise gestasyon yaşına bakılmaksızın doğum ağırlığının 2500 gramın altında olmasıdır (12). Bu çocukların içinde hem preterm hem de term bebekler olabilir (12).



Şekil 1. Gestasyon haftasına göre doğum ağırlıklarının gösterilmesi

2.1.2. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Sıklığı:

Geniş ölçekli toplum taramaları incelendiğinde SGA sıklığının %5-7.6 arasında değiştiği anlaşılmaktadır (26). Boyu kısa çocukların etiyolojik dağılımında SGA %5 oranında yer almaktadır. Preterm bebekler bir kenara bırakılırsa term bebeklerde insidansın %2-2.5 olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizde her yıl 1.5 milyon çocuğun doğduğu düşünülürse, SGA insidansının %2,4 olması halinde, her yıl 36.000 SGA'lı çocuğun dünyaya gelmiş olabileceği çıkarımı kabaca yapılabilir. Bu bakımdan Türkiye'de SGA insidansının saptanmasına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.3 Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Nedenleri

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı nedenleri çok çeşitli olmakla beraber genel olarak anneye ait, fetusa ait, plasentaya ait etkenler ve bunlar dışında demografik etkenler olarak ayrılabilir.

Anneye ait etkenler olarak, annede hipertansiyon, diyabet, böbrek ve kalp hastalıkları; sigara ve alkol kullanımı, geçirdiği enfeksiyonlar (TORCH, HIV vb.), malnütrisyon ve anemi gibi hastalıklar, anne yaşının ileri veya küçük olması, anne boyu ve tartısının düşük olması gibi nedenler sayılabilir.

Plasenta ile ilgili olarak plasenta yetersizliğine yol açabilecek plasentada infarkt, vasküler bozukluklar vb. durumlar sayılabilir.

Fetal nedenler arasında ise fetusun genetik hastalıkları (Turner, Down sendromu vb.), konjenital malformasyonları, enfeksiyonları, metabolik hastalıkları, çoğul gebelik, pankreas hipoplazisi sayılabilir.

Vakaların %32-40'ında neden bilinmemekte ve bu vakalar idiopatik olarak adlandırılmaktadır.

Fizyopatolojik olarak SGA'nın en önemli nedeni fetusa yeterli derecede besin maddesi ve oksijen gitmemesidir.

Tablo 1. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA)'nın nedenleri

Maternal

- Hipertansiyon, preeklampsi
- Şiddetli kronik enfeksiyonlar
- Hipoksi
- Kronik sistemik hastalık
- Uterus anomalileri
- Sigara kullanımı
- Alkol kullanımı
- Çeşitli ilaçlar (antikoagülan, antikonvülzan, antineoplastik)
- Narkotik kullanımı
- Düşük sosyoekonomik durum

Fetal

- Yapısal kromozom anomalileri
- Otozomal monozomiler, trizomiler ve delesyonlar
- Metabolizma bozuklukları
- Viral, bakteriyel ya da paraziter enfeksiyonlar
- Kardiyovasküler bozukluklar
- Gastrointestinal bozukluklar
- Genitoüriner bozukluklar
- İskelet displazileri

Plasental

- Plasenta anomalileri
 - Kromozom anomalileri
 - Enfarkt, fokal lezyon
 - Anormal yerleşim (plasenta previa gibi)
 - Azalmış plasental kan akımı
 - Plasentanın ayrılması (abruptio placentae)
 - Plasental hemanjiom
-

2.1.4. Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığının Sınıflandırılması

Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı bebekler simetrik veya asimetrik büyüme geriliği gösterebilirler (27).

Simetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı, boy ve baş çevresi 10. Persantilin altında olan bebeklerdir. Simetrik büyüme geriliği gebeliğin erken dönemlerini etkileyen faktörlere bağlıdır. Genetik hastalıklar, fetal enfeksiyonlar, konjenital sendromlar ve toksik madde maruziyeti bu faktörlere örnek gösterilebilir. Hücre büyümesi ve bölünmesi sınırlıdır; yeterli besin kaynağına rağmen azalmış hücre sayısı mevcuttur. Simetrik SGA'lıların ponderal indeksi normaldir.

Asimetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı 10. Persantilin altında olup boy ve baş çevresi normal sınırlarda olan bebeklerdir. Asimetrik büyüme geriliği gebeliğin son trimesterinde olup fetusa yeterli oksijen veya besin sağlanamamasından kaynaklanmaktadır. İskelet ve beyin büyümesi daha az etkilenmiş olup baş çevresi normale yakındır. Bu bebeklerin boyları genelde normaldir ancak doğum kiloları belirgin olarak azalmıştır. Asimetrik SGA'lıların ponderal indeksi düşüktür.

2.2.5 Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığının Erken Dönem Komplikasyonları

1. Polisitemi
2. Hipoglisemi
3. Hipokalsemi
4. Perinatal asfiksi ve/veya fetal distres
5. Mekonyum aspirasyon sendromu
6. Konjenital anomali
7. Timik atrofi ve kemik gelişiminde gerilik
8. Hipotermiye eğilim

2.2.1. Makrozomi Tanımı

Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak doğum ağırlığının 4000 gram üzerinde olmasıdır (28-29).

Gebelik haftasına göre büyük ağırlıkta doğan bebekler (LGA) ise doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 90. Persantilin üzerinde olmasıdır (28-30).

2.2.2 Makrozomi Nedenleri

Gebelik yaşı, maternal ağırlık, multiparite, makrozomik bebek doğurma öyküsü, cinsiyet, annenin kendisinin doğumundaki ağırlığı ve maternal diabet, fetüsün ağırlığı üzerinde etki eden faktörlerdir (31). Postterm gebelik , makrozomi için bir risktir. Tüm makrozomik bebeklerin %10-20'si 42. haftanın üzerindeki bebeklerdir. Gebelik öncesinde anne ağırlığına bağlı olarak da bebek ağırlığı artmaktadır. Makrozomik bebek doğuran annelerin %15-35'i 90 kg'dan daha ağırdır (31-32). Gebelik sırasında annenin kilo alımı da fetal makrozomi riskini arttırmaktadır (31). Parite ve anne yaşı yükseldikçe iri bebek doğum oranı artmaktadır (31). Daha önce 4000 gr ve üzeri bebek doğurmuş annelerin 4000 gr'ın üzerinde bebek doğurma olasılığı 5-10 kat fazladır. Tüm makrozomik doğanları %60-70'inin erkek olması cinsiyetin de bu konuda rol aldığını düşündürmektedir (32). Maternal diabet ise ister pregestasyonel ister gestasyonel olsun fetal makrozomi riskini arttırmaktadır.

2.2.3 Makrozomi Erken Dönem Komplikasyonları

- Omuz distozileri
- Fraktürler (klavikula ve humerus)
- Perinatal asfiksi, düşük 5. dakika APGAR skorları
- Mekonyum aspirasyonu.
- Brachial plexus yaralanmaları. (Özellikle C5 veya C6 yaralanması sonucunda Erb-Duchenne paralizi.)
- Yenidoğanın metabolik komplikasyonları: hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi.

Omuz distozileri, makrozomilerdeki en önemli komplikasyonlardır. 4500 gr'ın üzerinde görülme riski %9.2 ile % 24 arasında belirtilmiştir (33). Burada önemle belirtmekte fayda vardır ki; omuz distozileri her ne kadar makrozomik bebeklerde görülse de normal doğum kilolulara da rastlanabilir. Omuz distozilerinin %50 si 4000 gr'ın altındaki bebeklerde görülür. Doğum kilosundan bağımsız olarak diabetli annelerin bebekleri omuz distozisi, klavikula kırıkları ve brachial plexus yaralanmaları açısından risk altındadırlar (34). Bu yüzden maternal diabetin önceden bilinmesi bile fetal morbiditeyi olumlu yönde etkilemektedir.

2.3 İnsülin Direnci

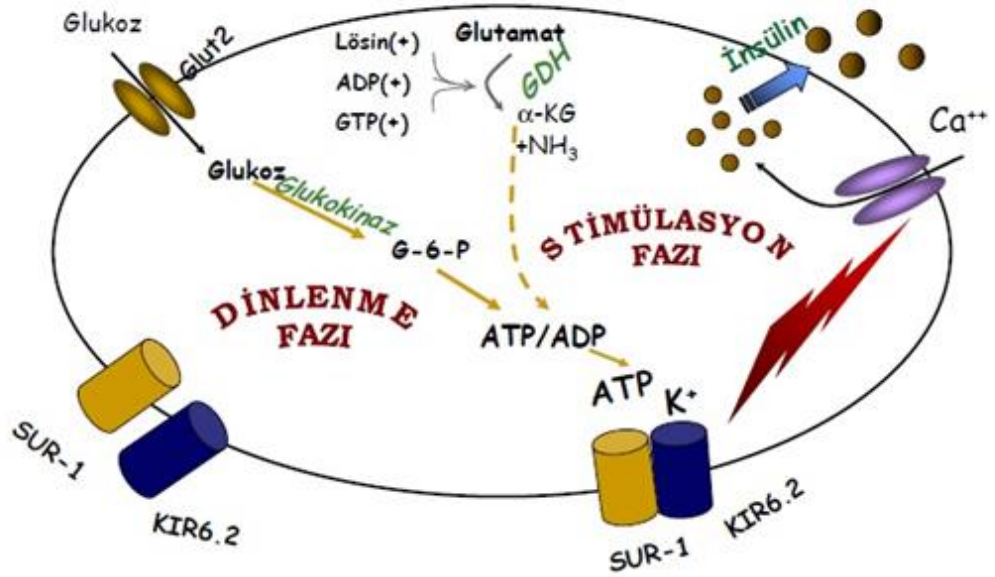
2.3.1 İnsülin Direnci Tanımı ve Önemi

İnsülin direnci; hücre ve dokuların fonksiyonlarını yapabilmesi için normalden daha fazla insüline ihtiyaç duyması veya dolaşımdaki insülinin yeterince etkili olamaması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin etkisi yetersiz olduğundan periferik glukoz kullanımı sağlanamaz ve karaciğerden glukoz çıkışı baskılanamaz. Puberte, gebelik ve yaşlanma döneminde fizyolojik olarak insülin direnci ortaya çıkar. Hem endojen hem de ekzojen insüline karşı direnç gelişebilir (35-36). İnsülin direnci genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmakta ve çocukluk döneminde başlayabilmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları, obezite, hiperandrojenemi, polikistik over sendromu, metabolik sendrom gibi sağlık sorunlarının ortaya çıkışında insülin direncinin temel rolü oynadığını göstermektedir. İnsülin direnci, Amerika Birleşik Devletleri'nde koroner kalp hastalıklarında; tip 2 diyabetlilerde %46.8, tip 2 dışı diyabetiklerde %62 ve genel popülasyonda ise %12.5 bulunmuştur (37).

2.3.2 İnsülinin Sentezi ve Etkileri

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salınan, enerji metabolizmasında önemli role sahip olan, anabolizan polipeptid bir hormondur (38). İnsülin geni 11. kromozomun kısa kolu (11p15) üzerindedir. Preproinsülin β hücrelerinde endoplazmik retikülüm içinde sentez edilir, mikrozomlarda peptidazlar ile

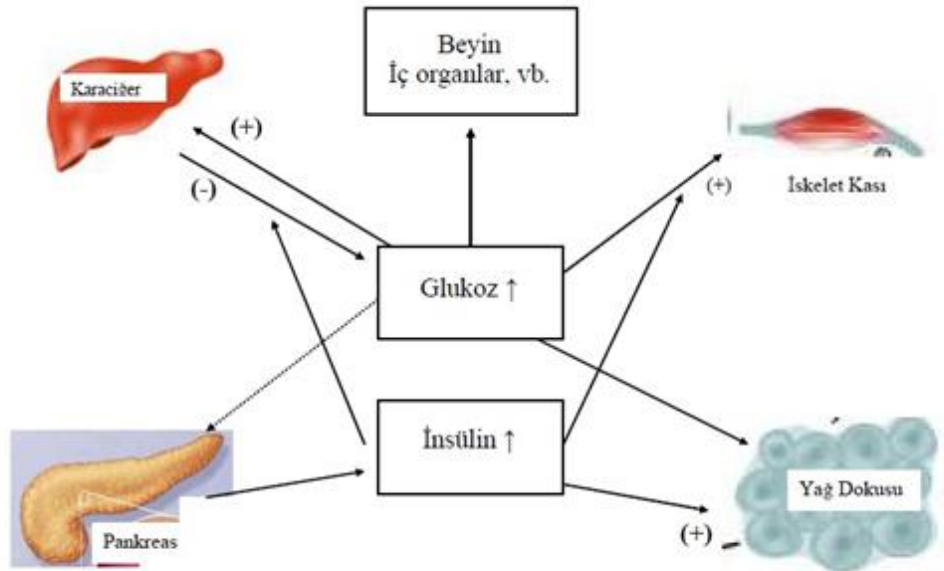
proinsüline dönüştürülür, proinsülin depolanmak üzere golgi aygıtına taşınır. Golgi aygıtında 86 aminoasitli proinsülin proteazlarla A (21 aa) ve B (30 aa) zincirinden oluşan insüline, yaklaşık 30-35 aminoasit taşıyan, A ve B zincirini bağlayan C-peptide parçalanır. İnsülin salınımının esas uyararı glukoz olup, diğer besinlerin de alınması insülin sekresyonuna yol açar (39-40). Yemekten sonra β hücrelerinden insülin salınımı başlar. Glukoz, glukoz taşıyıcısı tip 2 (GLUT-2) aracılığı ile β hücresi içine taşınır. Glukoz glukoz-6-fosfata fosforillenir, adenosin trifosfat (ATP) artışı olur. Adenosin trifosfat, ATP'ye duyarlı potasyum (K^+) kanallarını kapatır. Beta hücresi membranı depolarize olur. Depolarizasyon kalsiyum kanallarını uyarır, hücre içine kalsiyum girer ve insülin salınımı gerçekleşir (Şekil 2).



Şekil 2. Pankreas β hücresinin insülin salınımı (40)

Glukoz ve besin maddeleri dışında hormonlar, otonom sinir sistemi insülin salınımını artırır. Hormonlar içinde kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibe edici peptid, glukagon benzeri polipeptid-1 sayılabilir. Parasempatik sistemin uyarılması ile asetilkolin salınır ve asetilkolin insülin salınımını artırır. Stres, egzersiz sırasında sempatik sistem aktive olur. Adrenal medulladan epinefrin

salınımı, pankreas adacık hücrelerindeki sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımı sonucunda β hücrelerinden insülin salınımı baskılanır, glukagon salınımı uyarılır. Epinefrin ve norepinefrin β hücrelerinde α_2 adrenerjik reseptörler üzerinden etki göstererek insülin salınımını engeller, β adrenerjik reseptör aracılığı ile de alfa hücrelerinden glukagon salınımı artar. Pankreas delta hücreleri tarafından yapılan somatostatin hem insülin hem de glukagon yapımını parakrin etki ile baskılar. Kortizol, büyüme hormonu, tiroid hormonlarının da düzenleyici mekanizmalar üzerinde etkisi bilinmektedir. Etkilerini esas olarak pankreas dışı etkiler ile yapmaktadırlar; ancak yine de adacık hücresi üzerinde de etkileri vardır. Kortizol özellikle karaciğerde glukoneojenik kapasiteyi, glukoneogenezde rol oynayan enzimlerin sentezini uyararak insülin salınımını artırır (38). İnsülin vücutta yakıt olarak kullanılan maddelerin depolandığı yağ dokusu, karaciğer ve kas dokusu üzerinde etkilerini gösterir (41) (Şekil 3).



Şekil 3. İnsülin salınımı ve insülinin hedef dokuları (41)

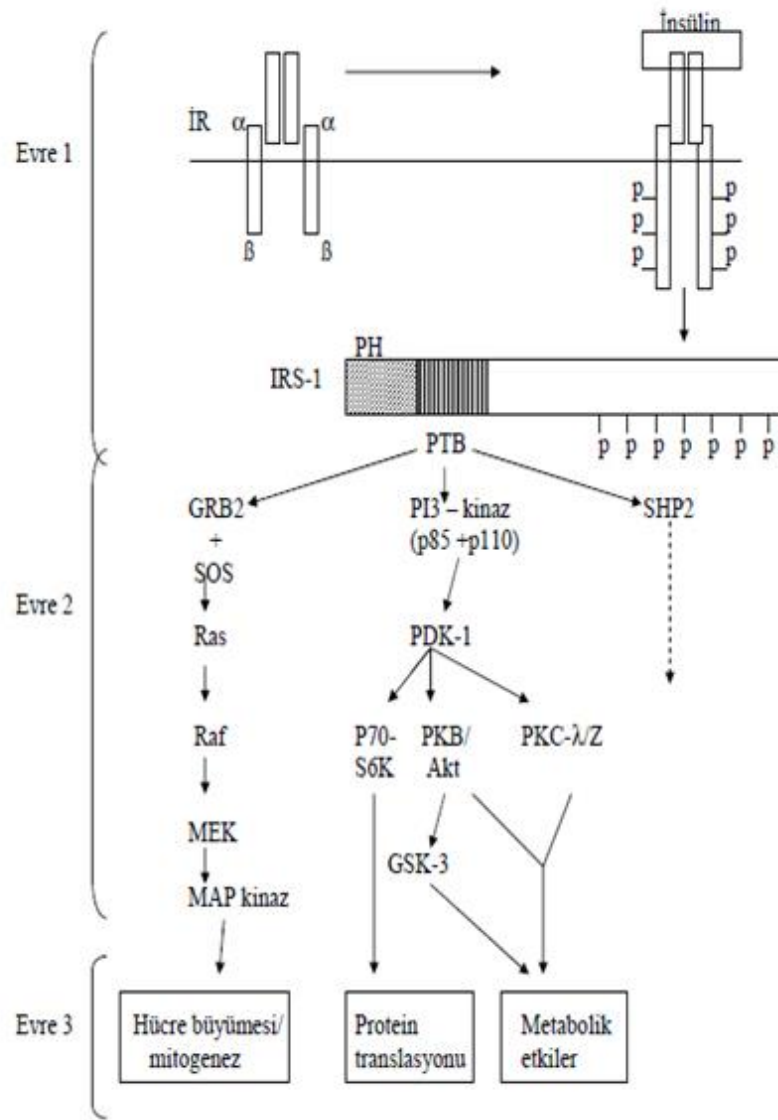
Dolaşımdaki insülin benzeri immunoreaktif maddelerin %20'sini oluşturan proinsülin, biyolojik etkisi insülinin %10'u kadardır. Proinsülin dolaşımda insüline

dönüşemez. Pankreastan insülin ve C-peptid eş miktarda salınır. C-peptid biyolojik olarak aktif değildir, insanlarda karaciğerde metabolizma edilmez. Bu nedenle C-peptid pankreasın periferik dokulara insülin salınımının iyi bir göstergesidir. İnsülinin %60'ı karaciğerde, %30'u böbreklerde, %10'u da barsaklarda ve kaslarda metabolizma edilir (42). İnsülin dokular üzerindeki etkilerini insülin reseptörleriyle yapar.

2.3.3 İnsülin Reseptörleri

İnsülin reseptörleri insülinin etkilediği esas hedef dokular olan hepatosit, yağ hücreleri, kas hücreleri, beyin, gonad hücreleri ve ilave olarak eritrosit ve monosit gibi hücrelerin yüzeyinde yer alır ve glikoprotein yapısındadır. İnsülin reseptörü geni 19. kromozomun kısa kolu üzerinde (19p13.2 –p13.3), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör geninin yanında yer alır. Yirmi iki ekzondan oluşur, 150 kilobazdan daha büyük bir gendir (41,43). 1985 yılında iki ayrı grup tarafından insan insülin reseptör geni kolonlanmıştır (44,45). İnsülin reseptör geni 300 – 400 kilo dalton büyüklüğündedir ve 2 alfa (α) ve 2 beta (β) 4 alt ünitelerden oluşur. Alt üniteler birbirlerine sülfid bağları ile bağlıdır. Alfa alt üniteleri hücre dışında ve insülin bağlayan bölgedir. Beta alt üniteleri ise hücre içinde yer alır ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin etkisi yolağı 3 evreye ayrılır. İnsülinin etkisi, insülin reseptörünün ekstrasellüler parçasına, α alt birimine bağlanması ile başlar. İnsülin reseptör substratı IRS-1, 2, 3 ve 4 gibi substratların fosforillenmesini temin eden protein tirozin kinaz aktivite olur. İkinci evrede kinazların aracılık ettiği bir takım reaksiyonlar dizisi aktivite olur. Bu reaksiyonlar içinde fosfoinosid kinaz-1 (PDK-1), protein kinaz B (PKB/Akt), protein kinaz C (PKC- λ /Z), p70S6 kinaz, Raf / MEK / MAP kinaz yer alır. SH-2 ihtiva eden fosfotirozin fosfataz-2 (SHP2) bu evrede yer alır. Üçüncü evre insülinin son evre biyolojik etkileri içine alan evredir. İnsülinin biyolojik etkileri hücre büyümesi/mitogenez, protein translasyonu ve metabolik etkileri olmak üzere üç ana grup içinde gerçekleşir. Glukozun taşıyıcı GLUT-4 ile plazma membranından hücre içinde taşınması önemli metabolik işlevidir. Böylece glukojen, protein ve trigliserid sentezi aktivite olur, glukoneojenez, glukojenoliz, lipoliz ve protein yıkımı inhibe olur. Fosfoenol pirüvat karboksikinaz gen transkripsiyonu inhibe olur. Bu etkiler insülinin metabolik

etkileridir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasını da uyaran etkileri mevcuttur. Ras yolağının uyarılması esas olarak büyüme / mitogenezi ortaya çıkarırken PK-3 kinaz yolağının uyarılması protein yapımı ve metabolik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. İnsülinin etki mekanizmaları Şekil 4’de özetlenmiştir (41,43).

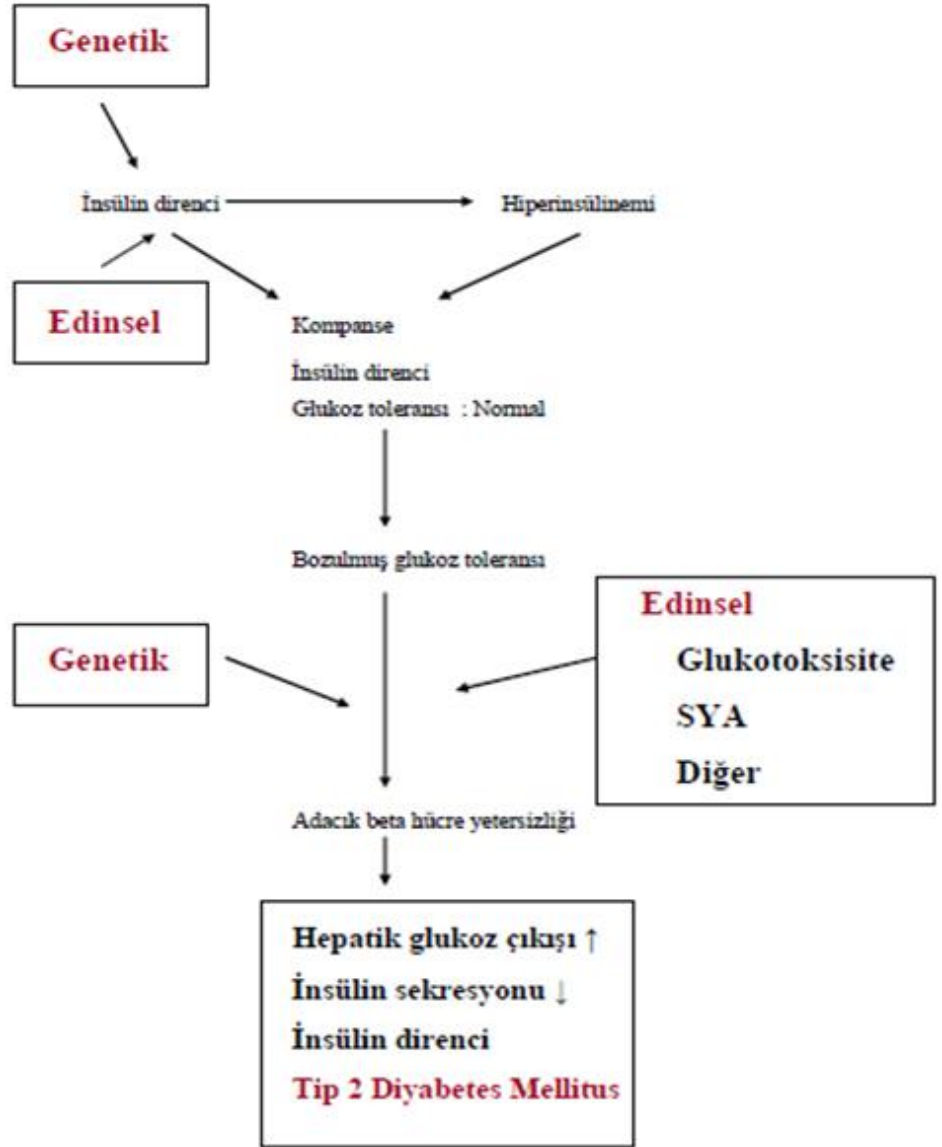


İR : İnsülin reseptörü, IRS : İnsülin reseptör substratı, PTB : Fosfotirozin bağlayan parça,
PI3 : Fosfoinozitol -3, PH : plekstrin homoloji (pleckstrin homology, fosfoinozitolleri bağlayan bölge)

Şekil 4. İnsülinin etki mekanizmaları (kaynak 41-43)

2.3.4 İnsülin Direncinin Nedenleri

Genetik yatkınlığın yanında karbonhidratlı, yağlı besinlerin aşırı tüketimi, fiziksel aktivitenin azalması gibi çevresel faktörlerin etkisi ile enerji metabolizması bozulur. Harcanandan çok enerji alınması tartı artışına, yağ dokusunun fazlaşmasına neden olur. Enerji dengesinde rol oynayan insülin reseptör ileti yolağı, lipid metabolizması, sitokinler, serin proteaz inhibitörleri (SERPINS) ve diğer proteaz düzenleyicilerindeki bozukluklar insülin direnci, obezite ve lipodistrofinin gelişmesinde rol oynar (Şekil 5).



Şekil 5. Tip 2 diabetes mellitus gelişimi

İnsülin direnci kalıtsal veya edinsel nedenlerle ortaya çıkmaktadır (37) (Tablo 2).

Tablo 2. İnsülin direncinin fizyolojik, kalıtsal ve edinsel nedenleri (37)

I- Fizyolojik nedenler

1. Ergenlik dönemi
2. Yaşlanma
3. Gebelik

II- Kalıtsal nedenler

1. İnsülin reseptör ileti yolağındaki bozukluklar :

Tip A insülin direnci sendromu, Löproşönizm (Leprechaunism), Rabson Mendenhall sendromu, plazma hücre membran glukoprotein-1 (PC-1) polimorfizmi

2. Lipid metabolizması yolağındaki bozukluklar

Konjenital generalize distrofi (Seip-Berardinelli sendromu), Dunnigan sendromu (lamin mutasyonu), Kobberling sendromu (PPAR- γ gen mutasyonu), PPAR- α gen mutasyonu, β 2- β 3 adrenerjik reseptör polimorfizmleri, lipoprotein lipaz gen mutasyonu, v.b.

3. Hipotalamik seviyede leptin-POMC-MCR4 yolağındaki bozukluklar

- POMC, MC4R, MC3R mutasyonları
- Leptin mutasyonları
- Leptin reseptör mutasyonları
- Ghrelin, NPY, kolesistokinin A reseptör bozuklukları
- Prader Willi, Alström, Bardet-Biedle, Cohen, Beckwith

Wiedemann sendromu

III- Edinsel nedenler

1. Tip B otoimmün insülin direnci (insülin reseptör ileti sisteminde bozukluk)

2. Yağ dokusu düzeyinde bozukluklar (HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörlerinin yol açtığı lipodistrofi, edinsel yaygın lipodistrofi, edinsel parsiyel lipodistrofi)

3. Diğer

- Cushing sendromu
- Glukokortikoid tedavi
- Akromegali
- Hiperparatiroidi
- Ağır hastalık (ağır enfeksiyonlar, sepsis, üremi, siroz, ketoasidoz)
- Ekzojen obezite
- Feokromositoma
- Hipertiroidi – Tirotoksikoz
- İnsulinoma
- Glukagonoma
- Büyüme hormonu tedavisi (geçici)
- Fiziksel aktivite azlığı
- Uzun süre açlık

2.3.5 Spesifik Dokularda İnsülin Direnci

İskelet kasında insülin direnci : Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının yaklaşık % 80'i iskelet kasına aittir. Kas dokusunda insülin direnci durumunda glukozun oksidatif ve nonoksidatif kullanımı ve insülinin glikojen sentaz enzim aktivitesini artırıcı etkisi azalmıştır. İnsülin direnci nedeniyle lipoliz sonucu serbest yağ asitleri (SYA) artar. Hem karaciğer, hemde kas hücre mitokondrisinde β oksidasyona uğramadan önce acil-CoA sentaz enzim aktivitesi ile yağ asidi-CoA deriveleri ortaya çıkar. Bunların kas hücresinde birikimi glukoz transportunu, insülin reseptör ileti sistemini, glukozun fosforilasyonu ve okside olmasını, glikojen sentaz aktivitesini bozmaktadır. Kas dokusunda GLUT-4'ün sentezi ve translokasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Yağ asidi-CoA ve açıl-CoA artışı kas dokusunda IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu ve PI-3 kinaz iletişimini bozarak glukoz alımını engellemektedir. Kas hücresinde kullanılamayan glukoz, laktata parçalanır ve laktat da karaciğerde glukoz yapımında kullanılır ve hiperglisemiye yol açar (37,46).

Karaciğerde insülin direnci: Hiperinsülinemi özellikle karaciğer ve yağ dokusunda serbest yağ asidi sentezinin artmasına neden olur. Kompansatuar olarak glukoz oksidasyonu ve malonil koenzim A (CoA) artar. Bunun sonucunda karaciğerde uzun zincirli CoA ve trigliserid sentezi de artmaktadır. Kanda trigliserid yükselmesi intrasellüler hepatik uzun zincirli CoA birikiminin ve VLDL sentezinin arttığının iyi bir göstergesidir. Artan malonil CoA yağ asidi oksidasyonunu bloke eder, kas ve karaciğerde trigliserid birikimine yol açar. IRS-1 serin fosforilasyonu bozulur, GLUT-4 translokasyonu azalır ve sonuç olarak glukoz oksidasyonu azalır. Bu durum adacık hücrelerinde kaspaz enzimlerinin aktivasyonuna ve seramid düzeylerinin artmasına yol açar. Seramidler β hücrelerinde apoptoza neden olur. İlerleyici β hücre harabiyeti ile insülin eksikliği ve sonunda diabetes mellitus gelişir (37). İnsülin direncinde karaciğerde glukoneogenez ile glukoz yapımı artmıştır ve glukoz yapımı baskılanamaz. Hepatik glukoz yapımında glukoneogenetik SYA, laktat vb. substratların artışının rolü vardır. Glukoz yapımının artması hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır (37,46).

Yağ dokusunda insülin direnci : Normalde trigliseridlerin yıkımı hormona duyarlı lipaz tarafından kontrol edilir. Bu enzim aktivitesi katekolaminler ile artar, insülin ile ise baskılanır. İnsülin direnci durumunda, insülin yağ dokusunda lipolizi baskılayamadığından SYA'leri yağ dokusunda trigliserid sentezinde kullanılamaz ve dolaşımda SYA artar. Yağ hücrelerinden dolaşıma yalnızca trigliseridlerin yıkımından kaynaklanan SYA ve gliserol dışında, leptin, adiponektin, resistin, tümör nekroz faktörü - α (TNF- α) ve interlökin - 6 (IL-6) gibi bazı sitokinler de salınır (46,47).

2.3.6 İnsülin Direncinin Bulguları

İnsülin direnci çocukluk döneminden itibaren başlayabilmektedir. Genetik yatkınlığın yanında aşırı karbonhidrat ve yağdan zengin beslenme, sedanter yaşam insülin direncinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Tablo 3'te sistemlere göre bulgular ve patolojiler sınıflanmıştır (37).

Tablo 3. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin aracılık ettiği organa spesifik bulgular ve patolojiler

Deri: Hiperkeratotik akantozis nigrikans, striae, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, akne

Yağ Dokusu: Obezite, intraabdominal yağ artışı, kas, karaciğer ve pankreasta yağ infiltrasyonu

Kardiyovasküler sistem: Arteriyel duvar kalınlığı artışı, endotelial disfonksiyon, erken ateroskleroz, inme, hipertansiyon

Böbrekler: Fokal segmental glomeruloskleroz

İmmün sistem: Hücrel immünite bozukluğu, astım, egzema

Psikolojik: Depresyon, kendini kontrol etme zayıflığı, zihinsel bozukluklar

Solunum sistemi: Hipoventilasyon sendromu, uyku-apne sendromu

Gastrointestinal sistem: Karaciğer yağlanması Non-alkolik hepatosteatoz

Gonadlar: Virilizasyon, Menstrüel bozukluklar İnfertilite, erken pubarş

Adrenal: Prematür adrenarş, Kortizol yapım ve atılımının artışı Adrenal androjenlerin ve DHEA'nın artışı

Büyüme hormonu aksı: Psödoakromegali, kemik yaşının ilerlemesi, lineer büyümenin hızlanması, BH salınımının azalması IGFBP-1 düşüklüğü

Nörolojik bulgular: İnme, psadotümör serebri

Kas- iskelet sistemi: Koksartroz, femur başı, epifiz kayması, dejeneratif artrit Blount hastalığı, gut, kas krampları

2.3.7 İnsülin Direncinin Çocuklarda Klinik Fenotipi

Çocuklarda insülin rezistansının klinik fenotipi iyi tanımlanmış olmakla beraber,metabolik sendroma ait net tanı kriterleri bulunmamaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. İnsülin Direncinin Çocuklarda Klinik Fenotipi

- Ailede diyabet, obesite, hipertansiyon, KAH ve inme hikayesi
- Maternal gestasyonel diabet hikayesi
- SGA (Small for Gestasyonel Age) (sıklıkla), makrozomi
- Astım/alerjik rinit
- Prematür pubarş
- Adrenarştan kaynaklanan kırmızı (yeni) ve beyaz (eski) strialar
- Adrenarş sırasında obesite oluşması veya artması
- İstirahatta enerji kullanımının azalması
- İstirahatta yağ/karbonhidrat oksidasyon oranının düşük olması
- Akantozis nigrikans
- Uzun boy/yalancı akromegali (psödoakromegali)
- Hirsutizm/ergenlikte PKOS (Polikistik over sendromu)
- Adipomasti/jinekomasti
- Akut pankreatit
- Prematür ateroskleroz
- Hipertansiyon/glomerulonefrit
- Tip 2 diyabet

2.4.1 Metabolik Değişikliklerin Fetal Kökenleri

Düşük doğum ağırlığı ile metabolik risklerin ortaya çıkışı arasındaki bağlantı ve sorumlu mekanizmalar hakkında halen yeterli bilgi elde edilememiş olup çeşitli hipotezler öne sürülmektedir.

1-‘Thrifty fenotipi’ hipotezi

‘Thrifty fenotipi’ hipotezi 1992’de Hales ve Barker tarafından ortaya atılmıştır (48). Bu hipoteze göre büyümekte olan fetüs yetersiz besin kaynağına maruz kaldığında pankreas, karaciğer, kas gibi organların gelişimini ve vücut büyümesini ikinci plana atmakta; kısıtlı kaynaklarını beyin gibi hayati organlara

yönlendirmekte ve sağkalımı hedeflemektedir. Ancak fetüs uygun veya aşırı beslenme şartları olan bir ortama doğduğunda intrauterin dönemde avantajlı olan bu yeniden programlanma devam etmekte; insülin direnci, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabete yol açabilmektedir. Gelişmekte olan dokuların hızlı proliferasyonu ile karakterize olan embriyolojik ve fetal dönem yeniden programlanmanın gerçekleştiği kritik evrelerdir.

2- ‘Fetal salvage’ hipotezi

‘Fetal salvage’ hipotezi, iyi beslenemeyen fetüsün periferik insülin direnci geliştirerek glukoz gibi besin kaynaklarının hayati organlara yönlendirilmesini sağladığını öne sürmektedir (49). Bu da iskelet kasında bulunan glukoz taşıyıcılarının hem sayısının hem de fonksiyonunun kalıcı olarak azalmasına yol açmaktadır. İnsülin direnci nedeniyle pankreatik β hücreleri, glukoz dengesini sağlayabilmek amacıyla daha fazla insülin salgılayacak ve sonunda da tükenecektir.

3- ‘Fetal insülin’ hipotezi

Bu modele göre de düşük doğum ağırlığı ile insülin direnci arasındaki bağ genetik kökenlidir. Genetik olarak belirlenmiş insülin direnci hem insülin bağımlı fetal büyümenin geri kalmasına hem de çocukluk ve erişkin dönemde insülin direncinin devamına neden olmaktadır (50,51). Düşük doğum ağırlığı, insülin direnci, glukoz intoleransı, diyabet ve hipertansiyon aynı insülin direnci genotipinin değişik fenotipleri şeklinde yorumlanmaktadır.

4- ‘Büyüme yakalaması’ hipotezi

Intrauterin dönemde görülen malnütrisyon, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) salınımının azalmasına yol açmaktadır (52-53). Bu hipoteze göre erken post-natal dönemde yeterli besin mevcudiyeti sonucunda periferik dokular aniden bu iki hormonun yüksek miktarlarına maruz kalınca, insülin direnci ortaya çıkmaktadır. Dokular insülin ve IGF-1’in artmış insülin benzeri etkisi ile ancak bu şekilde başa çıkmaktadır (54). Düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerin doğumda insülin, IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinin düşük; büyüme hormonu, IGFBP-1 ve IGFBP-2 düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir.

5- ‘Kök hücre’ hipotezi

İntrauterin malnütrisyon dokulardaki kök hücre miktarının azalmasına ve erişkin dönemde ihtiyaçlar arttığında organ fonksiyonlarının erkenden tükenmesine neden olmaktadır. Pankreas, epitel doku, beyin azalmış kök hücre rezervi sonucunda artmış biyolojik ihtiyaçları karşılayamamaktadır (55).

2.5.1 Metabolik Sendrom (Sendrom X) (MS)

İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından şişman, tip 2 diyabeti, hipertansiyonu ve lipid metabolizmasında bozukluğu ortaya konan erişkinlerde tanımlanmıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmakta olup bu sendromun oluşumdan insülin direncinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (56). Metabolik sendrom tanısı erişkinlerde ATPIII (Adult Treatment Panel III) kriterlerine göre beşkriterden en az 3’ü bulunmalıdır (Tablo 5) (57,58). Halen çocuklarda metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterler tam olarak belirlenememiştir. Weiss ve arkadaşları DSÖ kriterlerini modifiye ederek metabolik sendrom tanı skalasını düzenlemişlerdir (Tablo 5). Bulgulardan en az 3’ünün olması ile çocuk ve adolesanlara metabolik sendrom tanısını koymuşlardır.

Tablo 5. Erişkinlerde (ATP III) (174) ve çocuklarda (DSÖ) metabolik sendrom tanı kriterleri (58).

Erişkinlerde (ATP III kriterleri)

- 1- Obezite : VKİ ≥ 30 Bel çevresi : (♀) ≥ 88 cm, (♂) ≥ 102 cm
- 2- Hipertansiyon : Sistolik ≥ 130 mmHg Diastolik ≥ 80 mmHg
- 3- Hipertrigliseridemi ≥ 150 mg/dl
- 4- HDL düşüklüğü ♀ < 50 mg/dl , ♂ < 40 mg/dl
- 5- Açlık kan şekeri yüksekliği veya bilinen diyabet (≥ 126 mg/dl)

Çocuklarda (Modifiye DSÖ kriterleri)

- 1- VKİ (yaşa ve cinse göre) z skoru > 2 SD (>97 .p)
- 2- Hipertansiyon : Sistolik ve diastolik kan basıncı ≥ 95 p
- 3- Trigliserid ≥ 95 p
- 4- HDL – kolesterol < 5 p
- 5- Bozulmuş glukoz toleransı

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 15/04/2012-15/05/2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerinde yapıldı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenerek gerçekleştirildi (Proje No: T-541).

3.1 Örneklem Seçimi

Çalışma için gerekli güç ve örneklem büyüklüğü hesaplanması için InStat paket programı kullanıldı. Çalışmada %80 güç, alfa: 0,05 yanılma düzeyi ve 0.20 etki genişliğinde üç grup için toplam 60 hasta alınmasının yeterli olduğu görüldü. Her üç grup için ikişer yedek denek ile 66 hasta üzerinde çalışma planlandı.

3.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran miadında doğmuş, 2,5 – 5,5 yaşları arasındaki gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) 22 çocuk ve 4000 gr üzerinde doğmuş (makrozomik) 22 çocuk olmak üzere 44 çocuk alındı. Kontrol grubuna gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlıklı (AGA) doğan 22 çocuk alındı. Bu kriterleri sağlayan olguların kendilerine ve ailelerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildi, çalışmaya katılımları için Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından 04/04/2013 tarihinde onay alınan aydınlatılmış onam formları imzalatılarak izin alındı.

3.3 Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Nörolojik problemi olanlar, 37 gebelik haftasından küçük doğanlar, 42 gebelik haftasından büyük doğanlar, kromozom anomalileri olanlar, glukoz mekanizmasını etkileyecek hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar ve annesinde gebelik esnasında diyabet (tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet), hipertansiyon (kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi) olanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.4 Ölçümler

Ağırlık ölçümü sabah aç, ayakkabılar çıkartılmış ve iç çamaşırı ile yapıldı (BMI SECA, 0.1 kg ölçme duyarlıklı terazi ile). Boy ölçümü için Harpender Stadiometresi (0.1 cm ölçme duyarlıklı) kullanıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ)=Ağırlık (kg) / Boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Baş çevresi ölçümü önde kaşların üzerinden arkada oksipital çıkıntısına uzanan aralığın mezür ile ölçülmesiyle yapıldı. Orta kol çevresi ölçümü yapılırken sol kol dirsekten 90 derece bükülüp akromion (omuz) ve olekranon (dirsek) çıkıntıları arasında kalan orta nokta bulunup işaretlenerek mezür ile çevresi ölçüldü. Triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yaparken sol kol dirsekten 90 derece bükülüp akromion (omuz) ve olekranon (dirsek) çıkıntıları arasında kalan orta nokta bulunup işaretlendi. Katman sol elin işaret ve baş parmağı ile tutulup sağ elle kaliper ile işaretli yerden ölçüm yapıldı. Göğüs çevresi ölçümü solunumun ekspiryum fazında iken meme ucundan geçen yatay çizgi ölçülerek, toraks çıkışı çapı onuncu torakokosta uçlarından geçen yatay çizgi hizasından mezür ile ölçüldü. Bel çevresi ölçülürken iliokrest ve en alt kosta arasındaki orta nokta işaretlendi ve mezür ile ölçüm yapıldı. Kan basıncı ölçümü civalı sfingomanometre ile uygun manşon kullanılarak, en az 10 dakikalık istirahat sonrası yapıldı. Hastalarda en az 12 saat açlık sonrası kan şekeri (AKŞ), lipid profili (Trigliserit, LDL, HDL, Total Kolesterol) ve insülin düzeylerinin tespiti için kan alındı. AKŞ ve lipid profili ölçümü için Olympus AU 2700 cihazı kullanıldı. İnsülin düzeyi ise Roche Modular Analytics E-170 immunoassay analizöründe (Roche Diagnostics, ABD) elektrokemilüminens yöntemi ile ölçüldü.

3.5 Tanımlamalar

Kan basıncı eşik değerleri için Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu tarafından 2004 yılında çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı. Yaş, cinsiyet ve boya göre yapılan değerlendirme ile kan basıncının 95 persentil ve üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi. İnsülin direncini değerlendirmek için 'Homeostatic Model Assesment' (HOMA-IR) indeks olarak alındı ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı: $HOMA-IR = \frac{Açlık\ insülin\ (\mu U/ml) \times (Açlık\ glukoz/18) (mg/dl)}{22.5}$. 'Homeostatic Model Assesment' prepubertal çocuklarda 2,5 üzerinde ise insülin direnci olarak kabul edildi (13).

Hastalarda en az 12 saat açlık sonrası kan şekeri (AKŞ), lipid profili (Trigliserit, LDL, HDL, Total Kolesterol) ve insülin düzeylerinin tespiti için kan alındı. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı. LDL kolesterol >130 mg/dL, HDL kolesterol <35 mg/ dL, total kolesterol>200 mg/ dL ise dislipidemi olarak kabul edildi. Trigliserit değeri yaş ve cinsiyete göre yapılan değerlendirmede 95 persentilin üzerinde ise hipertrigliseridemi olarak değerlendirildi.

3.6 Bilgilerin Toplanması

Çocukların doğumdaki kilo, boy, baş çevreleri, doğum şekilleri, kaç haftalık doğdukları, anne sütü alıp almadıkları, anne sütü aldıysa kaç ay aldıkları, çalışmaya katıldığı dönemdeki kilo, boy, baş çevreleri, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, kan basınçları, açlık kan şekeri düzeyleri, insülin düzeyleri, lipid profilleri, vücut kitle indeksleri çalışma formuna kaydedildi.

3.7 İstatistiksel İnceleme

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver:14,0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Chhikare testi kullanıldı. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı çocukların ortalama doğum ağırlığı 2330 ± 157 gram, normal doğum ağırlıklı çocukların ortalama doğum ağırlığı 3400 ± 279 gram, makrozomik doğan çocukların ortalama doğum ağırlığı 4350 ± 458 gram bulundu. Her 3 grup arasında doğum ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0.005$).

Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların 11 tanesi normal spontan vajinal yol ile 11 tanesi de sezeryan ile doğmuştu. Normal doğum ağırlıklı doğan çocukların 15 tanesi normal spontan vajinal yol ile 7 tanesi de sezeryan ile doğmuştu. Makrozomik doğan çocukların 7 tanesi normal spontan vajinal yol ile 15 tanesi de sezeryan ile doğmuştu. Her 3 gruptaki bireyler doğum şekline göre incelendiğinde farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.005$).

Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların 11 tanesi kız 11 tanesi de erkek idi. Normal doğum ağırlıklı doğan çocukların 9 tanesi kız 13 tanesi de erkek idi. Makrozomik doğan çocukların 5 tanesi kız 17 tanesi de erkek idi. Her 3 gruptaki bireyler cinsiyet yönünden incelendiğinde farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.005$).

Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların gestasyon hafta ortalaması $38,32 \pm 1,17$ idi, normal doğum ağırlıklı doğan çocukların gestasyon hafta ortalaması $39,23 \pm 1,23$ idi, makrozomik doğan çocukların gestasyon hafta ortalaması $39,82 \pm 0,73$ idi. Her 3 gruptaki bireyler gestasyon yaşları yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.005$). Gruplara ait gestasyon yaşları ikişerli karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlığı ile normal doğum ağırlığı ve düşük doğum ağırlığı ile makrozomik doğum arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0.005$), normal doğum ağırlığı ile makrozomik doğum arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.005$).

Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların güncel yaşları $49,54 \pm 13,43$ ay idi, normal doğum ağırlıklı doğan çocukların güncel yaşları $48,54 \pm 9,15$ idi, makrozomik

doğan çocukların güncel yaşları $48,81 \pm 11,62$ idi. Her 3 gruptaki bireyler güncel yaşlarına göre incelendiğinde farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.005$).

Çalışmaya dahil edilen vakaların genel özellikleri (cinsiyetleri, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, gestasyon haftaları, güncel yaşları) Tablo 6'da gösterilmiştir:

Tablo 6. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar, normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar, makrozomik doğan çocukların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Düşük doğum ağırlıklı doğanlar n : 22	Normal doğum ağırlıklı doğanlar n : 22	Makrozomi n : 22	P değeri
Cinsiyet (K:E)	11:11	15:7	7:15	$\chi^2:5,81$ P:0,055
Doğum Şekli (NSVY:C/S)	11:11	9:13	5:17	$\chi^2:3,60$ P:0,165
Doğum Ağırlığı (kg)	2,33 (2,26-2,40)	3,40 (3,24-3,49)	4,35 (4,15-4,55)	
Gestasyon Haftası	38,2 (37,8-38,8)	39,2 (38,7-39,8)	39,8 (39,5-40,1)	KW:16,41 P:0,001
Güncel Yaşları (ay)	49,55 (43,59-55,50)	48,55 (44,49-52,60)	48,82 (43,66-53,97)	KW:0,01 P:0,994

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar güncel kiloları yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.005$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar ile makrozomik doğan çocuklar arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0.005$), diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar güncel boyları yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar güncel baş çevreleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar vücut kitle indeksi (VKİ) yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.005$). Gruplara ait VKİ'leri ikişerli karşılaştırıldığında normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar ile makrozomik doğan çocuklar arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.005$), diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar triseps deri kalınlıkları yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar orta kol çevreleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar göğüs çevreleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar bel çevreleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Tablo 7. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar, normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar, makrozomik doğan çocukların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Düşük doğum ağırlıklı doğanlar n : 22	Normal doğum ağırlıklı doğanlar n : 22	Makrozomi n : 22	P değeri
Güncel Tartısı (kg)	16,32 (15,3-17,3)	17,1 (15,8-18,4)	18,8 (17,6-20,0)	F:2,07 P:0,01
Güncel Boy (cm)	101,6 (97,9-105,4)	105,7 (102,8-108,7)	105,9 (102,2-109,6)	F:2,07 p:0,134
Güncel Baş Çevresi (cm)	49,6 (48,7-50,6)	50,1 (49,4-50,8)	50,00 (49,2-50,8)	Kw:0,91 p:0,632
VKİ (kg/m ²)	15,8 (15,1-16,6)	15,2 (14,5-15,9)	16,8 (16,0-17,5)	Kw:8,06 P:0,018
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı	10,9 (9,9-11,8)	11,3 (10,2-12,5)	11,2 (10,0-12,5)	Kw:0,11 P:0,942
Orta Kol Çevresi (cm)	16,2 (15,8-16,7)	16,4 (15,6-17,1)	16,6 (15,8-17,3)	Kw:0,67 P:0,715
Göğüs Çevresi (cm)	52,6 (51,4-53,7)	54,4 (52,8-56,0)	54,4 (52,5-56,3)	F:2,03 P:0,139
Bel Çevresi (cm)	50,8 (49,5-52,1)	52,0 (50,0-54,0)	52,5 (50,5-54,5)	Kw:1,68 P:0,431

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar sistolik kan basıncı yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar diastolik kan basıncı yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar açlık kan şekeri yönünden karşılaştırıldığında

farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.005$). Gruplara ait açlık kan şekerleri ikişerli karşılaştırıldığında normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar ile makrozomik doğan çocuklar arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.005$), diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar insülin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar HOMA-IR yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar kolesterol yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar LDL yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.005$). Gruplara ait LDL ikişerli karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar ile normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar ve normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar ile makrozomik doğan çocuklar arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.005$), düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar ile makrozomik doğan çocuklar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar HDL yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar trigliserit yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Tablo 8. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklar, normal doğum ağırlıklı doğan çocuklar, makrozomik doğan çocukların kan basınçları, açlık kan şekerleri, insülin düzeyleri, lipid profilleri yönünden karşılaştırılması

	Düşük doğum ağırlıklı doğanlar n : 22	Normal doğum ağırlıklı doğanlar n : 22	Makrozomi n : 22	P değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	89,3 (84,5-94,2)	91,8 (86,1-97,6)	90,9 (86,4-95,4)	Kw:0,57 P:0,752
Diastolik Kan Basıncı (mmHg))	55,0 (51,6-58,4)	56,1 (51,3-61,0)	55,9 (52,7-59,1)	Kw:0,25 P:0,882
AKŞ (mg/dL)	85,3 (80,0-90,6)	79,6 (74,7-84,5)	87,2 (82,3-92,1)	Kw:6,50 P:0,039
İnsülin (mIU/mL)	6,93 (3,70-10,17)	5,25 (3,19-7,32)	4,50 (3,15-5,86)	Kw:1,33 p:0,513
HOMA-IR	1,53 (0,69-2,44)	1,02 (0,49-3,08)	1,01 (0,56-1,23)	Kw:1,67 p:0,433
Kolesterol (mg/dL)	112,5 (99,0-125,9)	122,8 (105,8-139,9)	109,5 (94,3-124,6)	Kw:1,19 P:0,551
LDL Kolesterol (mg/dL)	43,0 (32,6-55,2)	67,07 (55,5-78,4)	40,1 (33,0-47,1)	Kw:14,98 P:0,001
HDL Kolesterol (mg/dL)	33,2 (28,6-37,8)	32,8 (28,3-37,2)	29,6 (23,3-36,0)	Kw:2,28 P:0,319
Trigliserit (mg/dL)	80,1 (55,3-105,0)	82,3 (67,5-97,1)	93,9 (70,5-117,2)	Kw:1,67 P:0,434

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar anne sütü alma süreleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar anne sütü alma süreleri yönünden 6 ay altında

anne sütü alanlar ve 6 ay üstünde anne sütü alanlar olmak üzere ikiŖer gruba ayrıldı ve iki grup güncel kilo, güncel boy, güncel baŖ çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, VKİ, sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, lipid profilleri (kolesterol, LDL, HDL, trigliserit), insülin düzeyleri ve HOMA-IR yönünden karŖılaŖtırıldı. Her 3 grupta anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanlar tüm parametreler yönünden karŖılaŖtırılmıŖ; ancak farklılık önemsiz bulunmuŖtur ($p>0.005$).

Tablo 9. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması

Düşük Doğum Ağırlıklı Doğan Çocuklar			
	Anne sütünü 6 aydan az alanlar n : 14	Anne sütünü 6 aydan fazla alanlar n : 8	P değeri
Güncel Tartısı (kg)	16,65 ±2,35	15,75 ±2,10	0,245
Güncel Boy (cm)	101,93 ±9,46	101,13 ±7,22	0,733
Güncel Baş Çevresi (cm)	49,68 ±2,10	49,50 ±2,07	0,945
VKİ (kg/m ²)	16,10 ±1,90	15,38 ±1,05	0,375
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı	10,64 ±2,20	11,25 ±2,31	0,581
Orta Kol Çevresi (cm)	16,29 ±1,20	16,13 ±0,83	0,832
Göğüs Çevresi (cm)	52,86 ±2,82	52,00 ±3,02	0,470
Bel Çevresi (cm)	51,21 ±2,45	50,00 ±3,66	0,147
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	90,71 ±10,89	86,88 ±11,31	0,779
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	56,43 ±6,63	52,50 ±9,25	0,312
İnsülin (mIU/mL)	6,62 ±8,45	7,47 ±5,16	0,448
HOMA-IR	1,57 ±2,29	1,46 ±0,93	0,306
Kolesterol (mg/dL)	110,00 ±32,22	116,75 ±28,29	0,633
LDL Kolesterol (mg/dL)	40,21 ±27,33	50,37 ±21,74	0,232
HDL Kolesterol (mg/dL)	31,14 ±10,58	36,75 ±9,42	0,289
Trigliserit (mg/dL)	62,00 ±23,75	111,87 ±81,05	0,129

Tablo 10. Normal doğum ağırlıklı doğan çocukların anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması

Normal Doğum Ağırlıklı Doğan Çocuklar			
	Anne sütünü 6 aydan az alanlar n : 19	Anne sütünü 6 aydan fazla alanlar n : 3	P değeri
Güncel Tartısı (kg)	17,12 ±3,06	17,00 ±2,17	0,886
Güncel Boy (cm)	105,32 ±6,79	108,33 ±5,68	0,533
Güncel Baş Çevresi (cm)	50,11 ±1,66	50,00 ±1,00	0,767
VKİ (kg/m ²)	15,33 ±1,62	14,43 ±0,47	0,315
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı	11,32 ±2,81	11,33 ±1,52	0,734
Orta Kol Çevresi (cm)	16,32 ±1,97	16,67 ±0,57	0,622
Göğüs Çevresi (cm)	54,26 ±3,66	55,000 ±2,64	0,664
Bel Çevresi (cm)	51,95 ±4,77	52,000 ±2,64	0,923
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	91,05 ±13,70	96,67 ±5,72	0,461
Diastolik Kan Basıncı (mmHg))	56,58 ±11,06	53,33 ±11,54	0,655
İnsülin (mIU/mL)	5,65 ±4,90	2,74 ±0,76	0,729
HOMA-IR	1,09 ±0,92	0,54 ±0,11	0,962
Kolesterol (mg/dL)	127,73 ±38,32	91,66 ±24,90	0,076
LDL Kolesterol (mg/dL)	69,98 ±25,63	48,66 ±18,76	0,213
HDL Kolesterol (mg/dL)	34,18 ±10,08	23,66 ±3,78	0,051
Trigliserit (mg/dL)	82,21 ±34,97	83,00 ±30,04	1,00

Tablo 11. Makrozomik doğan çocukların anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması

Makrozomik Doğan Çocuklar			
	Anne sütünü 6 aydan az alanlar n : 17	Anne sütünü 6 aydan fazla alanlar n : 5	P değeri
Güncel Tartısı (kg)	18,58 ±2,81	19,46 ±2,74	0,566
Güncel Boy (cm)	105,24 ±7,41	108,20 ±11,49	0,722
Güncel Baş Çevresi (cm)	50,29 ±1,60	49,00 ±2,12	0,243
VKİ (kg/m ²)	16,76 ±1,75	16,70 ±1,70	1,00
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı	11,12 ±2,99	11,80 ±2,49	0,663
Orta Kol Çevresi (cm)	16,53 ±1,80	16,60 ±0,89	0,935
Göğüs Çevresi (cm)	53,94 ±4,45	56,00 ±3,16	0,156
Bel Çevresi (cm)	52,82 ±4,95	51,40 ±2,30	0,552
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	90,00 ±10,00	94,00 ±10,84	0,380
Diastolik Kan Basıncı (mmHg))	55,00 ±7,70	59,00 ±5,47	0,248
İnsülin (mIU/mL)	4,54 ±3,38	4,37 ±1,79	0,742
HOMA-IR	1,05 ±0,92	0,91 ±0,32	0,505
Kolesterol (mg/dL)	111,88 ±30,33	101,20 ±48,42	0,724
LDL Kolesterol (mg/dL)	39,58 ±14,85	41,80 ±20,89	0,969
HDL Kolesterol (mg/dL)	32,23 ±14,19	20,60 ±11,58	1,00
Trigliserit (mg/dL)	89,82 ±48,31	107,60 ±69,94	0,695

Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar insülin direnci olanlar (HOMA-IR > 2,5) ve insülin direnci olmayanlar (HOMA-IR < 2,5) olmak üzere ikiye gruba ayrıldı ve iki grup güncel kilo, güncel boy, güncel baş çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, VKİ, sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, lipid profilleri (kolesterol, LDL, HDL, trigliserit) yönünden karşılaştırıldı. Her 3 grupta insülin direnci olanlar ve insülin direnci olmayanlar tüm parametreler yönünden karşılaştırılmış; ancak farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Tablo 12. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların insülin direnci olanlar ile insülin direnci olmayanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması

Düşük Doğum Ağırlıklı Doğan Çocuklar			
	İnsülin direnci olmayanlar (HOMA-IR<2,5) n : 18	İnsülin direnci olanlar (HOMA-IR>2,5) n : 4	P değeri
Güncel Tartısı (kg)	16,11 ±2,33	17,25 ±1,84	0,417
Güncel Boy (cm)	100,61 ±8,54	106,25 ±7,89	0,233
Güncel Baş Çevresi (cm)	49,25 ±2,06	51,25 ±0,97	0,063
VKİ (kg/m ²)	15,96 ±1,72	15,31 ±1,37	0,444
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı	10,51± 2,22	12,50 ±1,29	0,093
Orta Kol Çevresi (cm)	16,06 ±1,05	17,00 ±0,81	0,102
Göğüs Çevresi (cm)	52,50 ±2,77	52,75 ±1,07	0,764
Bel Çevresi (cm)	50,39 ±2,42	52,50 ±4,65	0,322
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	90,00 ±11,11	86,25 ±11,80	0,693
Diastolik Kan Basıncı (mmHg))	55,56 ±8,20	52,20 ±5,00	0,292
Kolesterol (mg/dL)	108,44 ±29,90	130,00 ±29,09	0,307
LDL Kolesterol (mg/dL)	39,22 ±20,41	65,00 ±37,79	0,173
HDL Kolesterol (mg/dL)	33,22 ±10,64	33,00 ±10,23	0,864
Trigliserit (mg/dL)	79,94 ±60,97	81,00 ±30,40	0,443

Tablo 13. Normal doğum ağırlıklı doğan çocukların insülin direnci olanlar ile insülin direnci olmayanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması

Normal Doğum Ağırlıklı Doğan Çocuklar			
	İnsülin direnci olmayanlar (HOMA-IR<2,5) n : 19	İnsülin direnci olanlar (HOMA-IR>2,5) n : 3	P değeri
Güncel Tartısı (kg)	16,83 ±2,94	18,84 ±2,46	0,179
Güncel Boy (cm)	105,32 ±6,97	108,33 ±3,21	0,415
Güncel Baş Çevresi (cm)	50,05 ±1,64	50,33 ±1,15	0,805
VKİ (kg/m ²)	15,08 ±1,46	16,05 ±2,13	0,363
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı	10,89 ±2,44	14,00 ±2,64	0,053
Orta Kol Çevresi (cm)	16,16 ±1,83	17,67 ±1,52	0,168
Göğüs Çevresi (cm)	54,11 ±3,41	56,00 ±4,35	0,499
Bel Çevresi (cm)	51,47 ±4,32	55,00 ±5,29	0,268
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	90,00 ±12,42	103,33 ±11,54	0,106
Diastolik Kan Basıncı (mmHg))	55,53 ±11,16	60,00 ±10,00	0,551
Kolesterol (mg/dL)	123,36 ±41,44	119,33 ±6,65	1,000
LDL Kolesterol (mg/dL)	39,68 ±15,97	42,66 ±18,44	0,702
HDL Kolesterol (mg/dL)	26,84 ±11,95	47,00 ±18,19	0,599
Trigliserit (mg/dL)	89,26 ±48,60	123,00 ±79,56	0,598

Tablo 14. Makrozomik doğan çocukların insülin direnci olanlar ile insülin direnci olmayanların antropometrik özelliklerinin, kan basınçlarının, insülin düzeylerinin, lipid profillerinin karşılaştırılması

Makrozomik Doğan Çocuklar			
	İnsülin direnci olmayanlar (HOMA-IR<2,5) n : 19	İnsülin direnci olanlar (HOMA-IR>2,5) n : 3	P değeri
Güncel Tartısı (kg)	18,87 ±2,74	18,23 ±3,40	0,810
Güncel Boy (cm)	106,16 ±8,14	104,33 ±10,97	0,772
Güncel Baş Çevresi (cm)	49,79 ±1,75	51,30 ±1,53	0,432
VKİ (kg/m2)	16,75 ±1,69	16,66 ±2,17	0,962
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı	11,16 ±3,00	12,00 ±1,73	0,439
Orta Kol Çevresi (cm)	16,53 ±1,74	16,67 ±0,57	0,729
Göğüs Çevresi (cm)	54,42 ±4,28	54,33 ±4,61	0,810
Bel Çevresi (cm)	52,21 ±4,26	53,33 ±6,42	0,468
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	91,58 ±10,00	86,67 ±11,54	0,962
Diastolik Kan Basıncı (mmHg))	56,05 ±7,42	55,00 ±5,00	0,330
Kolesterol (mg/dL)	102,73 ±31,35	152,00 ±16,82	0,724
LDL Kolesterol (mg/dL)	39,68 ±15,97	42,66 ±18,44	0,738
HDL Kolesterol (mg/dL)	26,84 ±11,95	47,00 ±18,19	0,069
Trigliserit (mg/dL)	89,26 ±48,60	123,00 ±79,56	0,444

Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklarda insülin direnci görülme sıklığı %18, AGA'lı doğan çocuklarda insülin direnci görülme sıklığı %13, makrozomik doğan çocuklarda insülin direnci görülme sıklığı %13 idi. İnsülin direnci gelişimi açısından doğum ağırlığının anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. Ancak SGA'lı doğanlarda insülin direnci görülme sıklığı daha yüksekti.

5. TARTIŞMA

Gebelik haftasına göre düşük ağırlıkta doğmak ve makrozomik doğmak yenidoğan dönemini ilgilendiren artmış morbidite ve mortalitenin ötesinde uzun dönemde ortaya çıkan metabolik ve endokrinolojik sorunlar nedeniyle de önem kazanmaktadır (2-4). Erişkin hayatta gözlenen insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertansiyon dolayısı ile kardiyovasküler mortalitenin artışı ile düşük doğum ağırlığının birlikteliği uzun yıllardır bilinmekteydi (59-60). Erişkin dönemini ilgilendiren bu hastalıkların temelini çocukluk hatta yenidoğan döneminden itibaren atıldığı, yıllar içinde gelişen bir süreç olduğu son 15 yıldır yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (6-8). Ancak geri dönülmez metabolik değişikliklerin başlama zamanı konusundaki bilgiler henüz netleşmemiş olup çalışmalar bu konuda yoğunlaşmıştır. Metabolik değişikliklerin erken saptanması ortaya çıkacak komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir. Alınabilecek önlemlerle hastalıkların ortaya çıkmasını engellemeyi hedef alan modern tıpta, düşük doğum ağırlıklı ve makrozomik doğan çocukların doğumdan sonraki izlemleri ve izlemlerinde hangi göstergelerle takip edileceğine dair fikir birliği oluşturulmaya çalışılmaktadır.

Modern yaşam tarzında giderek azalan egzersiz, yağ ve karbonhidrat oranı artmış yüksek kalorili beslenme şekli ile uzamış yaşam süresi eskiden avantaj olan bu genotipi dezavantaj haline getirmektedir. Çevresel faktörlerin etkisiyle insülin direnci giderek ağırlaşmakta, beta hücre yetmezliğine ve sonunda tip 2 diyabete yol açmaktadır (61). Jaquet ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada da belirttiği gibi etiyolojisi multifaktöriyel olan pek çok hastalıkta, genetik yatkınlığı arttıran genler aslında direkt olarak hastalığın oluşumundan çok diyet, fiziksel egzersiz ve patolojik durumlar gibi tetikleyici faktörler karşısında artmış yanıtı sorumlu gibi gözükmektedir. Sonuç olarak bu gen polimorfizmleri çevresel faktörlerin de varlığı ile tetiklenmektedir .

İntrauterin dönemde fetüsün beslenmesini engelleyen bir durum karşısında, belirlenmiş genetik faktörler devreye girerek yaşamsal organların korunmasını sağlamak üzere periferik glukoz alımını önlemekte, glukozu yaşamsal organlara yönlendirmektedir. Ancak fetal büyümenin kritik dönemlerinde gerçekleşen bu yeniden programlanma kalıcı hale gelmekte, çevresel faktörlerin besin açısından aşırı zenginleşmesiyle de koruyucu olan bu mekanizma tersine işleyerek erişkin dönemde insülin direncine yol açmaktadır (48,49).

İlk kez Barker ve arkadaşları tarafından 64 yaşındaki erişkin erkeklerde yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ile kardiyovasküler hastalıklar ya da tip 2 diyabet gelişimi arasında sıkı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (63). Yine Lithell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50-60 yaşları arasındaki erkekler incelenmiştir. Düşük doğum ağırlıklı ve makrozomik doğanlarda tip 2 diyabet gelişimi ve insülin konsantrasyonları arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir (64).

Çalışmamızda insülin direncini araştırmak için bazal insülin düzeyi ile HOMA-IR indeksi kullanıldı, düşük doğum ağırlıklı doğanlar, makrozomik doğanlar ile normal doğum tartılı doğanlar arasında bazal insülin ve HOMA-IR indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak SGA'lı doğan çocukların insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri AGA'lı ve makrozomik doğan çocuklara göre yüksek olarak bulundu; ancak bu parametreler insülin direncinin gösterilmesinde yeterince sensitif olmayabilir. İnsülin direncinin gösterilmesinde altın standart hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğidir (2). Andres ve ark tarafından ilk kez 1966 yılında glukoz klemp teknikleri kullanılmaya başlanmıştır (65). Bu glukoz klemp teknikleri iki çeşit olup; öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği daha çok insülin duyarlılığını, hiperglisemik klemp tekniği ise β hücre fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır (66). Hiperinsülinemik öglisemik klemp testinin ana ilkesi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, glukoz düzeyinin normal sınırlarda tutulmasını sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Ancak her iki teknik de invazif olup çocuklarda uygulanması çok zordur. Bu nedenle açlık serum insülin ve glukoz düzeyi ile HOMA-IR indeksi kullanılan alternatif yöntemlerdir (67-69).

Tenhola ve arkadaşları 12 yaşındaki SGA'lı 55 çocuk ile, cinsiyet ve yaşça eşleştirilmiş 55 AGA çocuğu vaka-kontrollü olarak çalışmışlar, insülin sensitivitesi için de bazal insülin düzeyi ile HOMA-IR'i kullanmışlardır (70). Bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup yazarlar tarafından HOMA-IR ve bazal insülin değerlerinin insülin sensitivitesini göstermede yeterince sensitif olmadığı tartışılmıştır. Veening ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaşları $9,1 \pm 1,1$ olan 29 SGA ve 24 AGA çocuk oral glukoz tolerans testi ve hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile incelenmiş; oral glukoz tolerans testinde glukoz toleransı ya da β hücre fonksiyonları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Literatürdeki verilere bakıldığında SGA olan doğan erişkinlerde (71) ilerde insülin direnci ve tip 2 DM riskinin arttığına dair çok çalışma olmakla beraber, çocukluk çağındaki çalışmalar görece azdır. Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların insülin direnci açısından değerlendirildiği bazı çalışmalar olup (72), makrozomik doğan çocuklar ile ilgili çalışmalar daha azdır. Bunların dışında farklı çalışmalarda 5- 9 yaşları arasında incelenen term SGA olanların (49) insülin düzeyleri term AGA olanlara göre yüksek ve insülin duyarlılıklarının düşük olduğu saptanmıştır.

İnsülin direnci yağ dokusunda lipolizi uyarak serbest yağ asitlerinin ortaya çıkışını artırır. Yağ asitleri oksidasyona uğramak yerine karaciğere taşınır. Karaciğere taşınan serbest yağ asitleri de artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimine neden olur. Endotelial lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak serumdaki VLDL dolayısıyla da trigliserid düzeyini artırır. Artmış trigliserid düzeyi insülin direncinin önemli göstergelerinden biridir. Ayrıca lipoprotein lipaz aktivitesi azaldığından LDL'e dönüşüm de azalmaktadır (73). Çalışmamızda makrozomik doğan grupta trigliserid düzeyi AGA'lı ve SGA'lı gruba göre yüksekti; ancak anlamlı oranda yüksek değildi.

Thenola ve arkadaşları tarafından 12 yaşındaki SGA'lı çocukların lipid profilleri incelenmiş, serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin SGA'lı çocuklarda AGA'lı çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (74). Çalışmamızda lipid profili bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Evagelidou ve arkadaşları (75)

tarafından yapılan bir çalışmada da doğum ağırlığının düşüklüğü ile insülin direnci gelişimi ve eşlik eden dislipidemi arasında ilişki olduğu saptanmıştır .

Düşük doğum ağırlıklı ve makrozomik doğan çocukları bekleyen bir diğer sorun hipertansiyondur (76), ancak çalışmamızda SGA'lı doğan ve makrozomik doğan çocuklar ile AGA'lı doğan çocukların arasında sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden anlamlı bir farklılık yoktu.

Antropometrik ölçümler bireylerin beslenme durumlarının saptanmasında önem taşır. Çocukların sağlık durumlarının değerlendirilmesinde en güvenilir göstergelerden birisi antropometrik ölçümlerdir (77). Sıklıkla kullanılan ölçümler arasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, orta kol çevresi, baş çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı yer almaktadır. Yağ dokusu fazlalığını gösteren en basit yöntem vücut ağırlığının ölçülmesidir. Ancak obezite değerlendirilirken boy da dikkate alınmalıdır. Boy ve ağırlık ilişkisi içinde en çok kabul gören yöntem VKİ'dir (78). VKİ değerleri ayrıca malnütrisyon tanısı için de kullanılmaktadır (78,79). Yapılan çalışmalarda VKİ değerlerinin yaş, cinsiyet, ergenlik durumunun yanı sıra ırka özgü özelliklerden de etkilenebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle birçok araştırmacı VKİ referans değerlerinin ülkeden ülkeye değişebileceğini kabul etmektedir ve özellikle klinik uygulamalarda ulusal standartların kullanılmasını önermektedir (79). Şimdiye kadar yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada VKİ ve obezite ilişkili hastalıklar hatta mortalite oranları arsında direkt ilişki gösterilmiş ve böylece riski belirlemek için altın standart olarak kabul edilmiştir (80). Ancak VKİ sadece vücut yağı değil yağsız vücut komponenti ile de ilişkilidir ve kas ile kemik dokusundan da etkilenir (81). Yaklaşık 10-15 yıldır total vücut yağından ziyade yağ dağılımının obezite ilişkili hastalıklar için daha önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (82). Bu fikir ilk olarak 1956 yılında Vague tarafından ortaya atılmış ve hastalıkların yağ dağılımı ile korelasyon gösterdiğine dikkat çekmiştir (83). Daha sonraki çalışmalarda bunu destekler nitelikte vücudun üst bölümünde özellikle abdominal bölgede yağ birikiminin kardiyometabolik hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir (84). Genellikle VKİ ve bel çevresi arasında korelasyon yüksektir; ancak bel çevresi hem subkutan hem de visseral abdominal doku volümlerini yansıtır (85). Bel çevresi subkutan ve intraabdominal yağ kitesiyle

korele ve kardiyometabolik hastalıklarla ilişkilidir (86). Üstelik bel çevresi vücut yağı arasındaki ilişki bazı pediatrik çalışmalarında VKİ ve vücut yağı arasındaki ilişkiden daha fazla bulunmuştur (87). Bel çevresinin VKİ'den daha güçlü bir şekilde diyabet tahmin ettirici olduğu sonucuna varılmıştır (88). Birçok çalışmada bel çevresinin diyabet, kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin önemli bir tahmin ettiricisi olduğu gösterilmiştir (88). Viseral yağın insülin direncini göstermesi açısından önemli olduğu bilinmektedir (89-91). Bu açıdan bu çalışmada çocukların viseral yağın bir göstergesi olan bel çevresi, VKİ, orta kol çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlıkları kullanıldı (92). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, doğum ağırlığı ile çocukluk ve erişkin VKİ arasında kuvvetli bir bağ bulunduğunu göstermektedir (93). Makrozomi, erişkin dönemde yüksek VKİ düzeyleri ile ilişkiliyken, düşük doğum ağırlığı santral obezite ile ilişkili bulunmuştur (94). Çalışmamızda SGA'lı doğan ve makrozomik doğan çocuklar ile AGA'lı doğan çocukların arasında triseps deri kıvrım kalınlığı, orta kol çevresi ve bel çevresi yönünden anlamlı bir farklılık yoktu; ancak makrozomik doğan çocuklar ile AGA'lı doğan çocuklar arasında VKİ açısından anlamlı bir farklılık vardı. Bu çocukların erken çocukluk döneminde bile metabolik sendrom açısından riskli olabileceğini ve mutlaka izlenmeleri gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda SGA'lı doğan, makrozomik doğan ve AGA'lı doğan çocuklar güncel tartı, güncel boy ve güncel baş çevresi yönünden karşılaştırıldı; ancak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Anne sütü alma süresi ile insülin direnci gelişimi ve obezite ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (95,96). Brezilya'da 1273 çocukta yapılan prospektif çalışmada, 11 aydan fazla anne sütü alanların insülin direnci insidansı %6,5 iken, 3 aydan kısa anne sütü alanların insülin direnci insidansı %9,5 bulunmuştur (96). Owen ve arkadaşları yaptığı çalışmada anne sütü ile beslenen bireylerin VKİ'ini daha düşük bulmuş (97). Çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar anne sütü alma süreleri yönünden 6 ay altında anne sütü alanlar ve 6 ay üstünde anne sütü alanlar olmak üzere ikiye ayrıldı ve iki grup güncel kilo, güncel boy, güncel baş çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, VKİ, sistolik kan

basınçları, diastolik kan basınçları, lipid profilleri (kolesterol, LDL, HDL, trigliserit), insülin düzeyleri ve HOMA-IR yönünden karşılaştırıldı; ancak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklarda insülin direnci görülme sıklığı %18, AGA'lı doğan çocuklarda insülin direnci görülme sıklığı %13, makrozomik doğan çocuklarda insülin direnci görülme sıklığı %13 idi. İnsülin direnci gelişimi açısından doğum ağırlığının anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. Ancak SGA'lı doğanlarda insülin direnci görülme sıklığı daha yüksekti. Wolf ve arkadaşları makrozomik doğumu insülin direnci ile ilişkili bulmuş (98). Fernando Guerrero-Romero ve arkadaşları ise makrozomik doğan, AGA'lı doğan ve SGA'lı doğan çocuklarda HOMA-IR ve insulin düzeylerine bakmışlar (99). Makrozomik doğan çocuklarda hiperinsülinemi ve HOMA-IR yüksekliği açısından diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı farklılık bulmuşlar ve SGA doğumu da hiperinsülinemi ve HOMA-IR yüksekliği açısından yüksek ilişkili bulmuşlar.

Makrozomik doğum ve düşük doğum ağırlığı ile doğum insülin direnci, metabolik sendrom gelişimi açısından risk oluşturabileceği bunun erken çocukluk çağında bile ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Böylelikle yaşam süresini ve konforunu azaltan, ülkemize çok ciddi ekonomik yük getiren diabet, hipertansiyon ve obezite gibi kronik hastalıkların erken tanısı mümkün olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Doğum şekli, cinsiyet açısından SGA'lı doğan, makrozomik doğan ve AGA'lı doğan çocuklar arasında fark saptanmadı.
2. Güncel kilo makrozomik doğan çocuklarda SGA'lı doğan çocuklara göre yüksek saptandı. Makrozomik doğan çocukların doğumda fazla kilolu oldukları gibi erken çocuklukta da fazla kilolu oldukları tespit edildi. Makrozomik doğan çocukların kiloları belirli aralıklarla ölçülmeli, fazla kilolu olanlara tespit edilerek gerekli beslenme, diyet ve medikasyon önerilerinde bulunulmalıdır. Bu sayede obezite, hipertansiyon, diyabet gibi komplikasyonların önüne geçilebilir.
3. Güncel boy ve güncel baş çevreleri yönünden SGA'lı doğanlar, makrozomik doğanlar ve AGA'lı doğanlar arasında fark saptanmadı.
4. Triseps deri kıvrım kalınlıkları, göğüs çevreleri, bel çevreleri yönünden SGA'lı doğanlar, makrozomik doğanlar ve AGA'lı doğanlar arasında fark saptanmadı.
5. Vücut kitle indeksi makrozomik doğanlarda AGA'lı doğanlara göre yüksek saptandı. Vücut kitle indeksi diyabet, kardiyovasküler hastalık, intraabdominal yağ kitlesinin önemli bir belirteci olduğu düşünüldüğünde makrozomik doğan çocukların prepubertal dönemden itibaren antropometrik ölçümlerinin takip edilmesi önerilebilir.
6. Sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden SGA'lı doğanlar, makrozomik doğanlar ve AGA'lı doğanlar arasında fark saptanmadı.
7. İnsülin düzeyleri, HOMA-IR yönünden SGA'lı doğanlar, makrozomik doğanlar ve AGA'lı doğanlar arasında fark saptanmadı.
8. Açlık kan şekeri AGA'lı doğan çocuklarda makrozomik doğanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu.
9. Trigliserit, HDL kolesterol, total kolesterol yönünden SGA'lı doğanlar, makrozomik doğanlar ve AGA'lı doğanlar arasında fark saptanmadı. Çalışma grupları erken çocukluk yaş grubunda oldukları için lipid profili açısından

anlamli farklılık bulunmamış olabilir, daha ileri yaş grubunda anlamli farklılık ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastalar erişkin yaşa kadar takip edilmelidir.

10. LDL kolesterol AGA'lı doğan çocuklarda makrozomik doğan çocuklar ve SGA'lı çocuklara göre yüksek bulundu.
11. Düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar anne sütü alma süreleri yönünden 6 ay altında anne sütü alanlar ve 6 ay üstünde anne sütü alanlar olmak üzere ikişer gruba ayrıldı ve iki grup güncel kilo, güncel boy, güncel baş çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, VKİ, sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, lipid profilleri (kolesterol, LDL, HDL, trigliserit), insülin düzeyleri ve HOMA-IR yönünden karşılaştırıldı. Her 3 grupta anne sütünü 6 aydan az alanlar ile anne sütünü 6 aydan fazla alanlar tüm parametreler yönünden karşılaştırıldı; ancak fark saptanmadı.
12. Çalışmaya dahil edilen düşük doğum ağırlıklı doğan, normal doğum ağırlıklı doğan ve makrozomik doğan çocuklar insülin direnci olanlar ($HOMA-IR > 2,5$) ve insülin direnci olmayanlar ($HOMA-IR < 2,5$) olmak üzere ikişer gruba ayrıldı ve iki grup güncel kilo, güncel boy, güncel baş çevreleri, triseps deri kıvrım kalınlıkları, orta kol çevreleri, göğüs çevreleri, bel çevreleri, VKİ, sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, lipid profilleri (kolesterol, LDL, HDL, trigliserit) yönünden karşılaştırıldı. Her 3 grupta insülin direnci olanlar ve insülin direnci olmayanlar tüm parametreler yönünden karşılaştırıldı; ancak farklılık önemsiz bulundu.
13. İnsülin direnci sıklığı SGA'lı olanlarda daha yüksek bulundu. SGA'lı doğan bebekler daha önceden yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar olduğundan metabolik sendrom açısından mutlaka takibe alınmalıdırlar.
14. Sonuç olarak SGA'lı ve makrozomik doğan çocukların erken çocukluk döneminde bile metabolik sendrom açısından riskli olabileceğini ve mutlaka izlenmeleri gerektiğini önermekteyiz. Ayrıca sonuçlar normal olsa bile metabolik sendrom riski devam ettiğinden hastalar erişkin yaşa kadar takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Lee PA, Steven D, Anita C, et al. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement. Management of short children born small for gestational age. Pediatrics. 2003; 111, 1253-1261.
- 2- Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). Clinica Chimica Acta. 2006; 364, 113-123.
- 3- Dunger D, Ong K. Endocrine and metabolic consequences of intrauterine growth retardation. Endocrinol Metab Clin N Am. 2005; 34, 597-615.
- 4- Levy Marchal C, Jaquet D. Long term metabolic consequences of being born small for gestational age. Pediatric Diabetes. 2004; 5, 147-153.
- 5- Gluckman P, Hanson M. The consequences of being born small-an adaptive perspective. Horm Res. 2006; 65(suppl 3), 5-14.
- 6- Bavdekar A, Yajnik C, Fall C, et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children, small at birth, big at 8 years or both? Diabetes. 1999; 48, 2422- 2429.
- 7- Ibanez L, Ong K, Dunger D, Francis de Zegher. Early development of adiposity and insulin resistance following catch-up weight gain in small-for-gestational- age children. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(6), 2153-2158.
- 8- Veening M, Van Weissenbruch M, Delemarre-Van De Waal H. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87, 4657-4661.
- 9- Soto N, Bazaes R, Pena 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(8), 3645-3650.

- 10- Veening M, Mirjam M. Van Weissenbruch, Delemarre-Van De Waal H, et al. β - Cell capacity and insulin sensitivity in prepubertal children born small for gestational age. *Diabetes*, 2003; 52,1756-1760.
- 11- Geremia C, Cianfarani S. Insulin sensitivity in children born small for gestational age (SGA). *Rev Diabetic Stud.* 2004; 1, 58-65
- 12- Berhman R.E., Shiono P.H. (2002) : Neonatal risk factors. In: Fanaroff A, Martin RJ (eds) : Neonatal – Perinatal Medicine, United States of America, Mosby, pp.17- 26
- 13- Kliegman M.R., Das U.G. (2002) : Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff A, Martin RJ (eds) : Neonatal – Perinatal Medicine, United States of America, Mosby, pp.228- 262
- 14- Bakketeig L.S.(1998): Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation, *Eur J Clin Nutr Suppl* 1, 1-4
- 15- Kramer MS. (1987): Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 67, 663 – 737
- 16- Usher R., McLean F.(1969) : Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level : Standarts obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation, *J Pediatr*, 74(6), 901-910
- 17- Lubchenco L.O., Hansman C., Dressler M., Boyd E. (1963) : Intrauterine growth as estimated from live-born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation, *Pediatrics*, 17-32, 793- 800
- 18- Lubchenco L.O., Hansman C., Boyd E. (1966) : Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks, *Pediatrics*, 37, 403- 408
- 19- Niklasson A., Ericson A., Fryer J.G., Karlberg J., Lawrence C., Karlberg P.(1991) : An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977- 1981), *Acta Paediatr Scand* 80, 756 – 762

- 20- Lissauer T. (2002) : Physical examination and care of the Newborn. In : Fanaroff A, Martin RJ (eds) : Neonatal – Perinatal Medicine, United States of America, Mosby, pp.441-459
- 21- Lee PA., Chernausek SD., Hokken-Koelega CS., Czernichow P., for the International SGA Advisory Board. (2001): International small for gestational age advisory board consensus development conference statement : Management of short children born small for gestational age, Pediatrics, 111(6), 1253-1261
- 22- Usher R., McLean F.(1969) : Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level : Standarts obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation, J Pediatr, 74(6), 901-910
- 23- Degani S. (2001) : Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations, Obstet Gynecol Surv, 56, 159-167
- 24- Hokken-Koelega A.C.S. (2001) : Intrauterine growth retardation, Int Growth Monitor, 11, 2-8
- 25- Lee PA., Chernausek SD., Hokken-Koelega CS., Czernichow P., for the International SGA Advisory Board. (2001): International small for gestational age advisory board consensus development conference statement : Management of short children born small for gestational age, Pediatrics, 111(6), 1253-1261
- 26- Bereket A, Büyükgebiz A, Özkan B, ve ark. Gestasyon yaşına göre küçük doğan bebeklerde (SGA) tanı ve tedavi önerileri. Endokrinolojide Yönelişler. 2007; 16, 193-196.
- 27- Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). Clinica Chimica Acta. 2006; 364, 113-123.
- 28- Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-Fetal medicine. 5th ed. Philadelphia: WB S aunders Company, 1023-1061, 2004
- 29- Blayo A, Mandelbrot L: Screening and diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Metab:30(6):575-80, 2004

- 30- Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, et al: Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 16:241-249, 1997
- 31- Modanlou HD, Porchester WL, Thorosian A et al. Macrosomia-maternal fetal and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 55:420 1980
- 32- Spellacy WN, Miller S, et al. Macrosomia maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 66: 158 1985
- 33- Bükülmez O, Zeyneloğlu HB ve ark. İri bebek annelerinde postpartum glukoz tolerans testleri. X. Jinekopatoloji Kongresi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Serbest Bildiri No: 49 26-28 Mayıs 1993. Jinekopatoloji
- 34- Larson G, Spjuth J, Ransom J, et al. Prognostic significance of birth of large infant for subsequent development of maternal non-insulin dependent diabetes mellitus: A prospective study over 20-27 years. *Diabetes Care* 9:359 1986.
- 35- Tritos N.A., Mantzoros C. (1998): Syndromes of severe insulin resistance, *J Clin Endocrinol Metab*, 83(9); 3025-3030
- 36- Moller D.E., Flier J.S.(1991): Insulin resistance: mechanisms, syndromes, and implications, *N Engl J Med*, 325; 938-948
- 37- Ten S., Maclaren N.(2004): Insulin resistance syndrome in children, *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 2526-2539
- 38- Foster D.W., McGarry J.D. (2000): Glucose, lipid and protein metabolism. In Griffin JE, Ojeda SR(eds): *Textbook of Endocrine Physiology*, 4th edition, Oxford University Press, Oxford, pp.393-419
- 39- Steiner D.F., Bell G.I., Rubenstein A.H. (2001): Chemistry and biosynthesis of the islet hormones: Insulins, islet amyloid polypeptide (amylin), glucagon, somatostatin, and pancreatic polypeptide. In: DeGroot LJ, and Jameson JL(eds): *Endocrinology* , 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 667-696.

- 40- Kahn S.E., Porte D.(2001): β cell dysfunction in type 2 diabetes: Pathophysiological and genetic bases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (eds): The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition, McGraw-Hill, Newyork, pp. 1407-1431
- 41- Taylor SI.(2001): Insulin action, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (eds): The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition, McGraw- Hill, Newyork, pp. 1433-1469
- 42- Polonsky K.S., O'Meara N.M. (2001): Secretion and metabolism of insulin, proinsulin, and C-peptide. In: DeGroot LJ, and Jameson JL(eds): Endocrinology, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 697-711
- 43- White M.F., Myers M.G.(2001): The molecular basis off insulin action. In: DeGroot LJ, and Jameson JL(eds): Endocrinology, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp.712-727
- 44- Ullrich A., Bell J.R., Chen E.Y., et al. (1985): Human insulin receptor and relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes, Nature, 13; 756-761
- 45- Krieg P.A., Melton D.A. (1987): K/RT sequencing System Manual, Madison, WI, Promega
- 46- Hawkins M., Rosetti L. (2005): Insulin resistance and its role in the pathogenesis of type 2 diabetes. In: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith
- 47- Anderwald C., Roden M.(2004): Adipotoxicity and the insulin resistance syndrome,Ped Endocrinol Rev, 1(3);310-319
- 48- Hales CN, Barker DJP. Type 2 (noninsulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia. 1992; 35, 595-601.
- 49- Hoffman PL, Cutfield WS, Robinson EM, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82, 402-406.

- 50- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet*.1999; 353, 1789-1792.
- 51- Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus results in reduced birth weight. *Nat Genet*. 1998; 19, 268-270.
- 52- Leger J, Noel M, Limal KM, et al. Growth factors and intrauterine growth retardation. Serum growth hormone, insulin-like growth factor I and IGF- binding protein-3, levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. *Pediatr Res*. 1996; 40, 101-107.
- 53- Cianfarani S, Germani D, Rossi p, et al. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF) related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF- binding protein -3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res*. 1998; 44, 374-380.
- 54- Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birth weight and adult insulin resistance: the 'catch-up growth hypothesis'. *Arch Dis Child*. 1999; 81, F71-73.
- 55- Cianfarani S. Fetal origins of adult diseases: just a matter of stem cell number? *Med Hypoth*. 2003; 61, 401-404.
- 56- Reaven G.M.(1988): Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, 37; 1595-1607
- 57- The Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: (Adult Treatment Panel III) (2001): *JAMA*, 285; 2486-2497
- 58- Weiss R., Dziura J. Burgert T.S., Tamborlane W.V., Taksali S.E., Yockel C.W., Allen K., Lopes M., Savoye M., Morrison J., Sherwin R.S., Caprio S.(2004): Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Eng J Med*,350; 2362-2374

- 59- Rich-Edwards J, Stampfer M, Manson J, et al. Birthweight and cardiovascular diseases in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ*. 1997; 315, 396-400.
- 60- Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311, 171-174.
- 61- Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the ('not-so') thrifty genotype. *Diabetologia*. 1998; 41, 482-484.
- 62- Jaquet D, Tregouet D, Godefroy T, Nicaud V, et al. Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. *Diabetes*. 2002; 51, 3473-3478.
- 63- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991; 303, 1019-1022.
- 64- Lithell HO, Mackeigue PM, Berglund L, et al. Relation of size at birth to non- insulin dependent diabetes and insulin concentration in men aged 50-60 years. *BMJ*. 1996; 312, 406-410.
- 65- De Fronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.(1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance, *Am J Physiol Endocrinol Metab*,237; E214-E223
- 66- Pacini G., Mari A. (2003) : Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*,17(3); 305-322
- 67- Jaquet D, Tregouet D, Godefroy T, Nicaud V, et al. Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. *Diabetes*. 2002; 51, 3473-3478.
- 68- Gungor N, Saad R, Janosky J, et al. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 144,47-55.
- 69- Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, et al. Indices of insulin action, disposal and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002; 25(11), 2081-2087.
- 70- Tenhola S, Halonen P, Jaaskelainen J, et al. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152, 335-340.

- 71- Hales C.N., Barker D.J.P., Clark P.M.S., Cox L.J., Fall C., Osmond C., Winter P.D. (1991) : Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64, *BMJ*, 303,1019-1023
- 72- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432
- 73- Colle E., Schiff D., Andrew G., Bauer C.B., Fitzhardinge P. (1976) : Insulin responses during catch up growth of infants who were small for gestational age, *Pediatrics*, 57, 63-71
- 74- Gluckman P.D. (1995): The endocrine regulation of fetal growth in late gestation : the role of insulin-like growth factor, *J Clin Endocrinol Metab*, 80(4), 1047 – 1050
- 75- Thieriot-Prevost G., Boccara J.F., Francoual C., Badoual J., Job J.c. (1998): Serum insulin-like growth factor 1 and serum growth promoting- activity during the first postnatal year in infants with intrauterine growth retardation, *Pediatr Res*,24, 380-383
- 76- Barker D.J.P., Osmond C., Golding J., Kuh D., Wadsworth M.E.J. (1989) : Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease, *BMJ*, 298, 564- 567
- 77- Hall DMB. Growth monitoring. *Arch Dis Child* 2000;82(1):10-5.
- 78- Cole TJ, Flegal KM; Nicholis D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescent: international survey. *BMJ* 2007;335(7612):194.
- 79- Relly JJ, Kelly J and Wilson Dc. Accuracy of simple clinical and epidemiological definitions of childhood obesity: systematic review and evidence appraisal. *Obes Rev*. 2010;11(9):645-55.
- 80- Colditz GA. Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122(7):481-6.
- 81- Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(5):482-6.

- 82- Kuk JL, Katmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14(2):336-41.
- 83- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes; atherosclerosis; gout, and uric calculous disease. 1956. *Nutrition* 1999;15(1):89-90.
- 84- Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96(1):88-98.
- 85- Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Burke V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *Qjm* 2003;96(6):441-7.
- 86- Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(2):254-60.
- 87- Moore SC. Waist versus weight: which matters more for mortality? *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1003-4.
- 88- Bray GA. Don't Throw the baby out with the bath water. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):347-9.
- 89- Daniel M., Marion S.A., Sheps S.B., Hertzman C., Gamble D. (1999) : Variation by body mass index and age in waist-to-hip ratio associations with glycemic status in an aboriginal population at risk for type 2 diabetes in British Columbia, Canada, *Am J Clin Nutr*, 69, 455-460.
- 90- Cruz M.L., Bergman R.N., Goran M.I.(2002) : Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese hispanic children with a family history of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 25 (9), 1631 – 1636
- 91- Wagenknecht L.E., Langefeld C.D., Scherzinger A.L., Norris J.M., Haffner S.M., Saad M.F., Bergman R.N. (2003) : Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat. *Diabetes*, 52, 2490 – 2496
- 92- Goran M.I., Gower B.A. (1998) : Abdominal obesity and cardiovascular risk in children. *Coron Artery Dis*, 9, 483- 487

- 93- Silva KS, Wickramasinghe VP, Gooneratne IN. Metabolic consequences of childhood obesity--a preliminary report. *Ceylon Med J*. 2006; 51: 105-109.
- 94- Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*.2003;11;496-506
- 95- Arajua CL, Victora CG, Hallal PC, Gigante DP. Breastfeeding and overweight in childhood:evidence from the pelotas 1993 birth cohort study.abstract *Nt J Obes (Lond)*. 2005:176-187.
- 96- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey-Smith G, Gillman MW, Cook DG. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr*. 2005;82: 1298-1307.
- 97- Braddon FE,Rodgers B, Wadsworth ME, Davies JM. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *Br Med J (clin Res Ed)*. 1986;293:299-303.
- 98- Birth weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term. Biomedical Research Unit, Mexican Social Security Institute, Prédio Canoas 100, Col.Los Angeles, Durango, Dgo 34067, Mexico
- 99- Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O, Bodner J, Lechleitner M, Föger B, Patsch JR, Desoye G: Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur J Endocrinol* 2000, 142:623–629.