

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİYATRİK ENDOKRİNOLOJİ VE BÜYÜME-GELİŞME BİLİM DALI**

**PRETERM DOĞAN ÇOCUKLARDA BÜYÜMEDE YAKALAMA VE
İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER

Yandal Uzmanlık Tezi

Tez danışmanı: Prof. Dr. Hülya Günöz

**İSTANBUL
2009**

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİYATRİK ENDOKRİNOLOJİ VE BÜYÜME-GELİŞME BİLİM DALI**

**PRETERM DOĞAN ÇOCUKLARDA BÜYÜMEDE YAKALAMA VE
İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

Prof.Dr.Feyza DARENDELİLER

Yandal Uzmanlık Tezi

Tez danışmanı: Prof. Dr. Hülya Günöz

**İSTANBUL
2009**

Önsöz

Tezimin oluşması ve gerçekleşmesinde öncelikle bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm çocuklara ve ailelerine,

Çocukların çağrılmasında ve iletişim kurmada en büyük desteği veren sevgili arkadaşım Yenidoğan Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr Asuman Çoban’a,

Büyük desteği, katkısı ve özverili yardımları nedeni ile sevgili çalışma arkadaşım Doç. Dr. Firdev Baş’a,

Özellikle tezin son aşamasında bilgi ve desteği için sevgili arkadaşım Prof. Dr Rüveyde Bundak’a,

Tezin laboratuvar çalışmalarında bana özveri ile yardımcı olan Laborant Nükhet Kapdağ ve Muammer Cangar’a, ölçümlerde yardımını esirgemeyen Oksolog Mine Şükür’e, kan örneklerinin alınmasında her zaman yardımcı olan Hemşire Saliha Yılmaz’a, tezin yazımında özveri ve her zaman güleryüzle çalışan Sekreter Kader Nokta’ya sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Sadece tezim sırasında değil, tüm akademik yaşamımda benim her zaman yanımda olan eşim Emin Darendeliler’in sabrı, katkısı ve desteğini ise hiç unutmayacağım. Teşekkür ederim.

Feyza DARENDELİLER, 2009

İçindekiler:

I – Özet

II – Summary

III - Giriş

IV - Genel Bilgiler

- A.** Preterm ve SGA tanımı
- B.** Preterm ve SGA nedenleri
- C.** Preterm ve SGA doğan çocuklarda büyüme
- D.** İntrauterin ve postnatal dönemde büyümeye etki eden hormonlar ve etkileri
- E.** İntrauterin dönem ve ileri yaşlarda görülen insülin direnci ve diğer sorunlar
- F.** İnsülin direnci ve değerlendirilmesi
- G.** Preterm doğan çocuklarda ileri yaşlarda görülen insülin direnci ve diğer sorunlar
- H.** Vücut yağı ve yağ dağılımının değerlendirilmesi

V – Gereç ve Yöntem

VI - Sonuçlar

VII - Tartışma

VIII – Sonuç ve Öneriler

IX - Kaynaklar

X – Ekler

XI – Özgeçmiş

Tablolar, şekiller, grafikler dizini

Şekiller

Şekil 1 - Standart sapma(deviyasyon)(SD) ve persantil değerleri arası ilişki

Şekil 2 - İnsülin duyarlılığı ve insülin salınımı arasındaki ilişki

Şekil 3 - Doğum tartısı ve/veya boyunun 10. persantil altında veya üstünde olmasına göre çocukların gruplandırılması

Şekil 4 - Delta boy SDS ve IGF-I ve HOMA %B arası korelasyon

Şekil 5 - Delta tartı SDS ve IGF-I, leptin, HOMA-IR ve HOMA %B arası korelasyon

Şekil 6 - VKİ SDS ve 120. dakika insülin, HOMA%B, IGFBP-1 ve IGF-I arası korelasyon

Şekil 7 - İnsülin ve IGF-I ve IGFBP-1 arası korelasyon

Şekil 8 - IGF-I ve HOMA%B ve HOMA-IR arası korelasyon

Şekil 9 - IGFBP-1 ve HOMA%B ve HOMA-IR arası korelasyon

Şekil 10 - Leptin ve HOMA%B ve HOMA-IR arası korelasyon

Tablolar

Tablo 1 - Preterm bebeklerin doğum tartı ve boy değerleri

Tablo 2 - Preterm bebeklerin inceleme sırasında antropometrik değerleri

Tablo 3 - Preterm çocukların anne ve baba boy ve tartı değerleri

Tablo 4 - Preterm bebeklerin bazı antropometrik verilerinin dağılımı

Tablo 5 - Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların doğumda ve inceleme sırasında antropometrik verileri (ortalama $\pm$ SD)

Tablo 6 - İnceleme sırasındaki tartı ve boy değerleri ile doğum tartı ve boy değerleri arasındaki farkların dağılımı (%)

Tablo 7 - Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların anne ve babalarına ait antropometrik veriler (ortalama $\pm$ SD)

Tablo 8 - Preterm çocukların biyokimyasal değerleri

Tablo 9 - Preterm çocukların hormonal değerleri

**Tablo 10 - Preterm AGA ve preterm SGA çocukların biyokimyasal verileri
(ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 11 - Preterm AGA ve preterm SGA çocukların hormonal verileri
(ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 12 - Preterm AGA ve preterm SGA çocukların OGTT sonuçları
(ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 13 - Preterm AGA ve preterm SGA çocukların insülin direnci açısından
değerlendirilen verileri (ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 14 - Preterm AGA ve preterm SGA çocukların β hücre fonksiyonu
açısından değerlendirilen verileri (ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 15 - Boyda yakalama yapan (Δ boy SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ boy SDS $\leq$
0.67) pretermilerin antropometrik verileri (ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 16 - Boyda yakalama yapan (Δ boy SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ boy SDS ≤ 0.67)
pretermilerin laboratuvar verileri (ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 17 - Tartıda yakalama yapan (Δ tartı SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ tartı SDS $\leq$
0.67) pretermilerin antropometrik verileri (ortalama $\pm$ SD)**

**Tablo 18 - Tartıda yakalama yapan (Δ tartı SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ tartı SDS $\leq$
0.67) pretermilerin laboratuvar verileri (ortalama $\pm$ SD)**

Tablo 19 - Gestasyon haftası ve VKİ'nin hormon düzeyleri ile korelasyonu

Tablo 20 - Bazal insülinin diğer hormon düzeyleri ile korelasyonu

**Tablo 21 - Bel çevresi ve deri altı kalınlıklarının birbirleri ve insülin düzeyleri
arasındaki korelasyon**

Tablo 22 - Bazal hormonlar ve IR ve BHF için türetilen indeksler arası korelasyon

Tablo 23 - Bazal hormonlar ve IR ve BHF için türetilen indeksler arası korelasyon

Tablo 24 - Δ Boy SDS ve Δ Tartı SDS ile hormonlar arası korelasyon

Tablo 25 - HOMA-IR ve HOMA $\% \beta$ 'nin diğer türetilmiş indeksler ile korelasyonu

Tablo 26 - IR için bazal ve OGTT'den elde edilmiş indeksler arası korelasyon

Tablo 27 - BHF için bazal ve OGTT'den elde edilmiş indeksler arası korelasyon

Tablo 28 - IR için OGTT'den elde edilmiş indekslerin birbirleri ile korelasyonu

Tablo 29 - Δ Boy SD'yi etkileyen faktörler

Tablo 30 - Δ Tartı SD'yi etkileyen faktörler

Sembol Listesi: sık kullanılanlar (alfabetik olarak)

AA	- Amino asit
AGA	- Gestasyon yaşına göre uygun “appropriate for gestational age”
AP	- Alkali fosfataz
BH	- Büyüme hormonu
BHF	- β hücre fonksiyonu
BT	- Bilgisayarlı tomografi
Ca	- Kalsiyum
DAK	- Deri altı kalınlığı
DDA	- Düşük doğum ağırlığı
DEXA	- Dual enerji X ray absorpsiyometri
Dİ	- Dispozisyon indeksi
DM	- Diyabetes mellitus
EHC	- Öglisemik hiperinsülinemik klem
FGIR	- Açlık glükoz insülin oranı
FIRI	- Açlık glükoz rezistans indeksi
G	- Glükoz
GDİ	- Glükoz dizpozisyon indeksi
HDL	- Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	- Homeostatik model assessment – insülin resistansı
HOMA-% B	- Homeostatik model assessment – β hücre yüzdesi
HT	- Hipertansyon
I	- İnsülin
IGF-I ve II	- İnsuline benzer büyüme faktörü I ve II
IGFBP -1-6	- IGF bağlayıcı proteinler 1-6
IGI	- İnsülinojenik indeks
IR	- İnsülin rezistansı (direnci)
IS	- İnsülin sensitivitesi (duyarlılığı)
İVGTT	- İntravenöz glükoz tolerans testi
KKH	- Koroner kalp hastalığı

LDL	- Düşük dansiteli lipoprotein
LGA	- Gestasyon yaşına göre büyük bebek “large for gestational age”
MRI	- Manyetik rezonans incelemesi
MS	- Metabolik sendrom
OGTT	- Oral glüköz tolerans testi
P	- Fosfor
PAGA	- Preterm AGA
Pİ	- Ponderal indeks
PSGA	- Preterm SGA
SD	- Standart deviyasyon
SDS	- Standart deviyasyon skor
SGA	- Gestasyon yaşına göre küçük “small for gestational age”
SYA	- Serbest yağ asidi
VKİ	- Vücut kitle indeksi
VLDL	- Çok düşük dansiteli lipoprotein
QUICKI	- HOMA-IR’nin logaritmik transformasyonu

I - Özet

Düşük doğum ağırlığı ile doğan çocuklarda ileri yaşlarda insülin direnci ve metabolik sendromun diğer bulgularının daha sık olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada preterm doğan çocukların çocukluk döneminde büyümede yakalama özellikleri, insülin direnci ve insülin direncini etkileyebilecek etkenlerin incelenmesi planlandı. En az 3 yaşını dolduran ve büyümede yakalama döneminin çoğunluğunun tamamlandığı varsayılan 96 (42 K, 54 E) prepubertal preterm doğmuş çocuk çalışmaya alındı. İnceleme yaşı 4.7 ± 1.1 yıl olan çocukların doğum ve yenidoğan dönemine ilişkin öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve antropometrik ölçümleri (boy, tartı, baş çevresi, deri altı kalınlıkları (DAK), bel ve kalça çevresi) alındı. Sabah açlık sonrası bazal ve oral glukoz tolerans testi ile uyarılmış glukoz ve insülin düzeyleri alınarak insülin direnci ve β hücre fonksiyonun göstergesi olan insülin sekresyonu değerlendirildi. Ayrıca insülin direnci ile ilişkili olabilecek kan lipidleri ve bazı hormon [insüline benzer büyüme faktörü (IGF)I, IGF bağlayıcı protein (BP) 3 ve 1, leptin, ghrelin, adiponektin ve C-peptid] düzeyleri denetlendi. Pretermiler gestasyon yaşına göre küçük doğanlar (preterm SGA)(PSGA) ve uygun doğanlar (preterm AGA)(PAGA) olarak ve ayrıca büyümede yakalama yapan ve yapmayan gruplara ayrılarak incelendi.

Büyümede yakalama tanımı olarak pretermilerin inceleme sırasında tartı ve boy değerlerinin doğumdaki değerlerine göre (Δ tartı ve Δ boy) 0.67 SD üzeri artması kabul edildi.

Preterm doğan çocukların inceleme yaşı olan 4.7 ± 1.1 yaşında ortalama boy ve tartılarının normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Ancak çocukların toplam % 20'sinin boylarının 3. persantil (-2 SD) ve/veya hedef boylarından 1 SD'den daha fazla altında olduğu saptandı. PAGA ve PSGA olan çocukların inceleme sırasında tartı ve boyları arasında fark olamamakla beraber, PSGA olanların Δ tartı (1.3 ± 1.1) ve Δ boy (1.4 ± 1.5) SDS'leri PAGA olanların değerlerine göre (sırasıyla, -0.2 ± 1.0 ve -0.3 ± 1.4) anlamlı yüksek bulundu.

Tüm preterm grubunda tartıda yakalama oranı % 28.7, boyda yakalama oranı % 39.6 idi. PSGA olanlarda bu oranlar sırasıyla % 67.6 ve % 65.8 idi. Boyu kısa ve hedef boya göre kısa olan çocukların çoğunu PAGA olanlar oluşturuyordu (% 87 ve % 66'sı).

Tartıda ve boyda yakalama üzerine etkili faktörler incelendiğinde özellikle anne boyu, gestasyon yaşı, doğumda vücut kitle indeksi ve ayrıca SGA olma ve anne tartısı etkiliydi.

Preterm çocuklarda viseral yağın göstergesi olan subskapuler DAK periferik yağ dokusuna göre artmıştı. Subskapuler DAK ve viseral yağın göstergesi olan bel çevresi insülin direnci ve sekresyonu ile korelasyon gösteriyordu. Ortalama düzeyler normal olmasına rağmen metabolik sendromun göstergeleri olan hipertansyon ve hiperkolesterolemi % 12.5 ve % 13.6 çocukta mevcuttu.

PSGA olan çocukların bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri PAGA olan çocuklara göre artmış olup insülin direnci ve β hücre fonksiyonunun göstergesi olan insülin sekresyonu artmıştı. Büyümede yakalama yapanlarda da benzer şekilde insülin direnci ve insülin sekresyonu artmış bulundu. Ailesinde koroner kalp hastalığı olan pretermilerin bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri ailesinde bu öykü olmayanlara göre anlamlı yüksekti.

PSGA olanlarda PAGA olanlara göre serum IGF-I, büyümede yakalama yapanlarda yapmayanlara göre IGF-I ve IGFBP-3 yüksekti. Bu bulgu artan insülin düzeylerinin IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerini arttırarak çocukların büyümelerini sağladığını gösteriyordu. İnsülin ve IGF-I arasında anlamlı bir korelasyon vardı (p: 0.002). Her ikisi de vücut tartısı ile korele idi. IGFBP-1 insülin duyarlılığı ile ters korelasyon göstermekte olup olup insülin duyarlılığı veya direncinin bir göstergesi olarak ele alınabilir.

Leptin PSGA olanlarda PAGA olanlara göre ve büyümede yakalama yapanlarda yapmayanlara göre yüksekti ve VKİ, tartı ve insülin direnci parametreleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu.

Gruplar arasında ghrelin düzeyi farklı olmamasına rağmen, VKİ ve insülin direnci arttıkça ghrelinin düşmesi çocukları daha ileri şişmanlık ve insülin direncinden iştahı azaltarak koruyan bir mekanizmanın sonucu olabilir.

İnsülin direnci ve insülin sekresyonunu etkileyen faktörler irdelendiğinde özellikle insülin direncinin in utero faktörlerden, insülin sekresyonunun ise postnatal faktörlerden kaynaklandığını düşündüren bulgular gözlemlendi.

Preterm çocukların insülin direnci ve insülin sekresyonu ile ilgili bozuklukların erken tanısı için yakından izlenmesi gerekir.

II – Summary

It is known that children and adults born with low birth weight have greater risk for insulin resistance (IR) and other signs of metabolic syndrome (MS). The aim of this study was to analyze the growth characteristics, IR and potential influencing factors on IR in prepubertal children born premature. Ninety six (42F, 54M) premature born children who should have completed most of their catch up growth by 3 years of age were included in the study. The mean age of the children at entry to the study was 4.7 ± 1.1 years. History related to birth and neonatal period was taken followed by physical examination and anthropometric measurements including weight, height, head circumference, waist and hip circumference and skin fold measurements on triceps and subscapular region. Basal and stimulated glucose and insulin on oral glucose tolerance test after on overnight fast were measured to evaluate parameters for IR and insulin secretion.

Serum lipids and other related hormones to IR ie. insulin like growth factor (IGF)I, IGF binding protein (IGFBP) 1 and 3, leptin, ghrelin, adiponectin and C-peptide were also measured at basal samples.

The premature born children were analyzed in two groups as those who were small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA) and in a further analysis as those who have shown catch up (CUG) growth or not. CUG in weight and height were defined as an increase > 0.67 SD in weight (Δ weight) and height (Δ height) at investigation with respect to weight and height SD at birth.

At age 4.7 ± 1.1 , the mean weight and height of premature born children were in normal ranges. However 20 % of the children had height $< - 2$ SD and/or were < 1 SD below midparental height SD. There was no difference in the mean weight and height of premature AGA and SGA children either. However Δ weight SDS (1.3 ± 1.1) and Δ height SDS (1.4 ± 1.5) of premature SGA children were significantly higher than the respective values of premature AGA children ($- 0.2 \pm 1.0$ and $- 0.3 \pm 1.4$). CUG in weight was 28.7 % and in height 39.6 % in all premature children. These rates were 67.6 % and 65.8 % in premature SGA children. AGA children constituted 87 % of the short children and 66 % of the short children for parental height. Analysis of confounding factors on catch-up growth yielded that mother's height, gestational age, body mass index at birth and also being an SGA and mother's weight had an impact on CUG.

Subscapular skin fold thickness and waist circumference, indicators of visceral adipose tissue were in normal ranges and showed correlations with parameters of IR and insulin secretion compared to triceps skinfold thickness of peripheral adipose tissue which was below the mean values. Hypertension (12.5%) and hypercholesterolemia (13.6%), indicators of MS, were present in a group of children.

Basal and post glucose insulin levels were higher in premature SGA children than that in AGA children and in those with CUG than with no CUG indicating to higher IR and insulin secretion in these groups. Those children with a family history of coronary heart disease had higher basal and post glucose insulin levels. IGF-I was higher in premature SGA's than in AGA's and in those with CUG (and IGFBP-3) than in those without CUG pointing to the interaction between the IGF-axis and the insulin sensitivity. Insulin and IGF-I levels showed a positive correlation ($p: 0.002$) both with body mass index and weight.

IGFBP-1 showed a negative correlation with markers of insulin sensitivity. Leptin was higher in premature SGA's and in those with CUG compared to AGA's and to those with no CUG and showed positive correlation with weight and indices of IR. There was no difference in ghrelin levels between the groups however, the more the weight and IR increased, the more the ghrelin levels decreased. This may be a compensatory mechanism to protect the children from becoming more overweight and IR by decreasing their appetite.

The confounding factors that had an effect on IR and insulin secretion suggested that IR was mainly affected by adverse intrauterine environment and insulin secretion mainly by postnatal factors in premature children.

The premature children should be followed closely to be able to detect the abnormalities at an early phase.

III- Giriş

Düşük doğum ağırlığı ile ve özellikle gestasyon yaşına göre küçük doğan (SGA) çocuklarda erişkin yaşlarda hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, obezite ile giden metabolik sendromun daha sık olduğu bilinmektedir (1,2). Bu bozuklukların daha ilk yıllarda çocukluk döneminde başladığı gösterilmiştir. Özellikle intrauterin dönemin son üç ayında nutrisyonel kısıtlamanın küçük doğuma ve ileride görülen yan etkilere yol açtığı düşünülmektedir. Küçük doğan ve ileride tartı ve boyda yakalama yapan ve özellikle fazla tartılı olan çocuklarda bu bozukluklar daha sık görülmektedir (2).

Preterm bebeklerin doğumdan sonraki ilk hafta ve aylarında nutrisyonel dengesizlik veya diğer olumsuz etkenlere maruz kalma olasılığı yüksektir. Dolayısıyla, son üç ayda in utero olumsuz etkiler SGA doğum ve beraberinde yan etkilere yol açıyorsa, preterm doğan bebeklerin de ilk aylardaki olumsuz etkilere maruz kalması sonucu benzer yan etkiler görülebileceği varsayımına dayanarak ve bu konuda yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeni ile, preterm doğan çocuklarda çocukluk döneminde insülin direncini araştırmayı amaçladık. Bu bağlamda, en az 3 yaşını doldurmuş ve büyümede yakalama sürecinin çoğunun tamamlandığı varsayılan 96 (42 K, 54 E) prepubertal preterm doğmuş çocuk çalışmaya alındı. Çocuklar İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim dalında preterm nedeniyle yatmış ve/veya ayaktan izlenen çocuklardı. İnceleme yaşı 4.7 ± 1.1 yıl olan çocuklarda boy, tartı, deri altı kalınlıkları, bel ve kalça çevresi ve baş çevresini içeren antropometrik ölçümler yapıldıktan ve gebelik, doğum ve erken çocukluk dönemlerine ilişkin öykü ile ilgili anket doldurulduktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Karbonhidrat metabolizması bazal glükoz ve insülin ve oral glükoz tolerans testinde (OGTT) uyarılmış glükoz ve insülin düzeyleri ile denetlendi. Elde edilen değerler insülin direnci ve β hücre fonksiyonunun göstergesi olan insülin sekresyonu açısından değerlendirildi.

Çalışmaya alınan pretermelerde birincil amaç olan insülin direncinin ve insülin sekresyonunun değerlendirilmesinin yanı sıra ikincil olarak aşağıdaki amaçlar hedeflendi:

- 1- Geniş serili bu preterm grubunda büyümede yakalama oranını ve büyümede yakalamayı etkileyen etkenleri değerlendirmek

- 2- Gestasyon yaşına göre küçük (SGA) ve uygun (AGA) olarak gruplandırılan pretermilerin büyüme farklılıklarını saptamak ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili verileri iki grup arasında karşılaştırmak
- 3- Boy ve tartıda yakalama yapmanın insülin direnci ve insülin sekresyonu üzerine olumsuz etkilerinin olup olmadığını saptamak
- 4- İnsülin direncine yol açan olumsuz etkenin in utero dönem veya postnatal dönemden mi kaynaklandığını irdelemek
- 5- Karbonhidrat metabolizması ile yakın ilişkide olan ve etkileyen bazı biyokimyasal parametreleri (kan lipidleri) ve hormon olarak insüline benzer büyüme faktörü-I (IGF-I), IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP-1 ve 3), leptin, ghrelin, adiponektin ve C-peptid düzeylerini denetleyerek pretermelerde insülin düzeyleri ile ilişkilerini değerlendirmek.
- 6- İnsülin direnci ve β hücre fonksiyonu açısından bazal ve OGTT'den elde edilmiş glükoz ve insülin düzeylerinden türetilmiş çeşitli parametrelerin karşılaştırmasını yapmak

IV – Genel Bilgiler

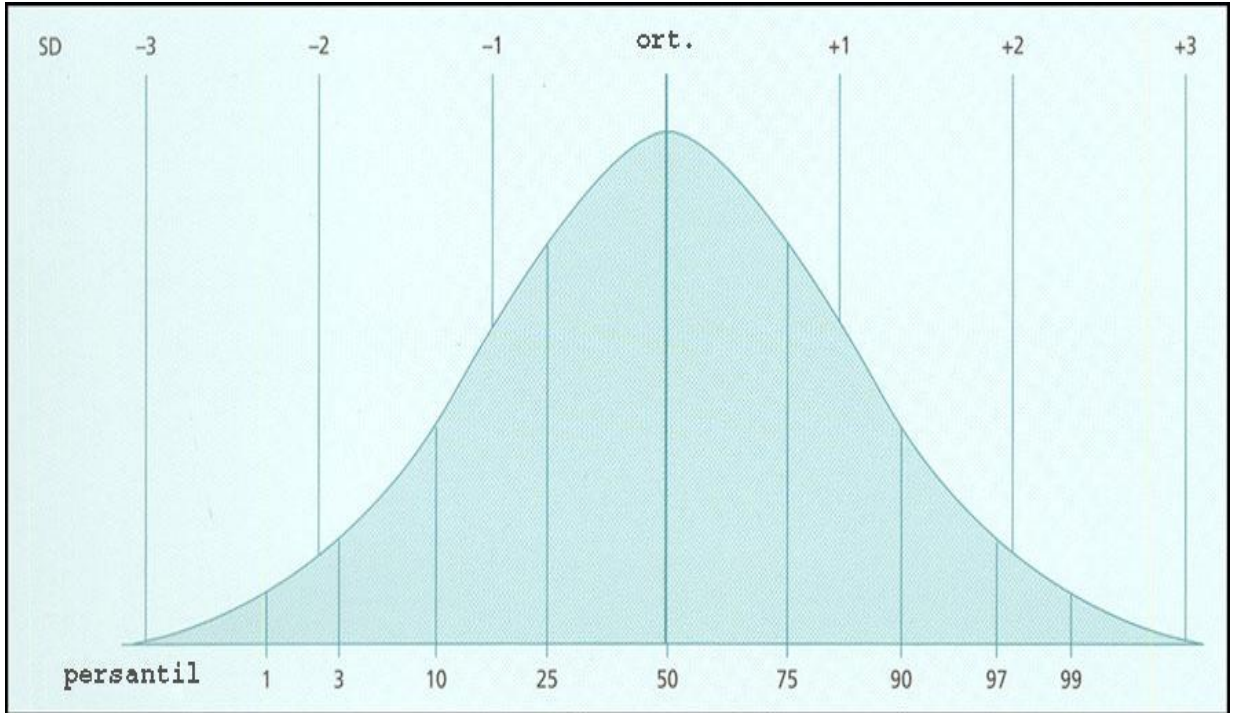
A- Preterm ve Gestasyon Yaşına Göre Küçük Bebek (SGA) tanımı

Otuz yedi gestasyon haftasından daha erken doğan canlı bebekler preterm bebeklerdir (1,2). Gestasyon yaşına göre küçük bebek ise İngilizce tanımı olan “small for gestational age” adının baş harflerinden kısaltma ile SGA olarak adlandırılmaktadır. SGA tanım olarak gestasyon yaşına göre bebeğin küçük olmasını ifade eder (2) ve birkaç şekilde tanımlanmaktadır:

- 1- Gestasyon yaşına göre doğum tartı ve/veya boyunun < -2 standart sapma (deviyasyon) (SD) olması (3- 5)
- 2- Gestasyon yaşı > 37 hafta bebeklerde doğum tartısının < 2500 g olması (6)
- 3- Doğum tartı ve/veya boyunun gestasyon yaşına göre 3.persantil veya 5. persantil veya 10.persantil altında olması (6)
- 4- Doğumda ponderal indeksin (PI) = $\frac{\text{tartı (gr)} \times 100}{\text{Boy (cm)}^3} < -2$ SD olması (7)

SGA tanımı olarak hangi kriterleri alırsak, SGA grubumuzun da buna göre değişeceğini bilmek gerekir. 3.persantil ~ -1.8 SD'ye, 10.persantil -1.5 SD'ye eş gelmektedir. Dolayısıyla kullandığımız tanıma göre SGA olarak tanımlayacağımız bebek sayısı da değişmektedir (Şekil 1).

Şekil 1- Standart sapma (deviyasyon) (SD) ve persantil değerleri arası ilişki



Kullandığımız kriter ne olursa olsun, ölçümleri karşılaştırabileceğimiz toplumdan elde edilmiş normal standartların olması gerekir. A.B.D’de sıklıkla doğum tartı ve boyu için 1969 yılında hazırlanan ve ortalama ± 2 SD değerlerinin verildiği Usher McLean eğrileri kullanılmaktadır (8). Bunların dışında özellikle Türkiye’de sık kullanılan yine A.B.D. kaynaklı Lubchenco eğrileri (9,10), İsveç gibi ülkelerde ise kendi hazırladıkları eğri ve standartlar kullanılmaktadır (11).

SGA tanımında diğer bir sorun ise gestasyon yaşının tanımlanmasıdır. Gestasyon yaşı, son adet tarihine (SAT) göre hesaplanabilir (12). İntrauterin dönemde ultrason ile ölçümleri yapılabilen fetuslarda ilk üç ayda baş-popo(crown-rump) uzunluğu doğum boyu ile ilişkilidir (7,13). 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 (12). Diğer yöntemler doğumda bebeklerin fiziksel, yapısal ve nörolojik bazı özelliklerinin değerlendirilmesi ve puanlaması esasına dayanan skorlama sistemlerinin kullanılmasıdır (12).

Gestasyon yaşına göre uygun bebek (appropriate for gestational age) AGA olarak, gestasyon yaşına göre büyük bebek (large for gestational age) LGA bebek olarak tanımlanır (1) .

Preterm bebekler gestasyon yaşlarına göre tartı ve boyları değerlendirilerek preterm AGA veya preterm SGA veya çok nadiren preterm LGA olarak ayrılabilir.

Düşük doğum ağırlığı (DDA) ise gestasyon yaşına bakılmaksızın doğum ağırlığının 2500g altında olmasıdır. Bu çocukların içinde pretermiler olduğu gibi term bebekler de vardır(1). İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) ise SGA ile eş anlamda kullanılmakla beraber SGA tanım olarak sadece doğumdaki ölçütleri ele alırken, İUBG, 26. gestasyon haftasından önce yapılan en az 2 ultrasonda fetal büyümenin yavaşlandığının gösterilmesi demektir (14). Her SGA, İUBG olmayabileceği gibi, her İUBG de SGA ile sonlanmayabilir(7).

Fetusun intrauterin dönemde olumsuz etkene maruz kalma dönemine göre doğum tartı ve boyu farklı şekillerde etkilenir. Doğum boyu ve tartısı < -2 SD olanlar gebeliğin ilk dönemlerinde olumsuz etkilenmiş olup simetrik SGA’dırlar. Genellikle bu çocukların baş çevreleri de küçüktür. Doğum tartısı < -2 SD olup doğum boyu > -2 SD olanlar sıklıkla olumsuz etkene gebeliğin son üç ayında maruz kalmış olup zayıf asimetric bebeklerdir. Doğum tartısının > -2 SD, doğum boyunun < -2 SD olduğu bebekler de ayrı bir grup oluşturur (3. grup) (2). Geniş bir seride İsveç’te simetrik SGA olanlar, doğumların % 1.5’unu,

zayıf asimetrik SGA olanlar doğumlarının % 1.6'sını ve 3. grup da % 2.4'ünü oluşturmuştur(4).

Türkiye'de SGA sınırı ile ilgili geniş kapsamlı tek çalışmada Türkiye'nin 4 yöresinde 1305 yenidoğanın muayenesinde 38 – 40 haftalık term bebeklerde SGA sınırı doğum tartısı - 2 SD veya 3.persantil alındığında 2300 gr, 10.persantil alındığında ise 2700 gr bulunmuştur. Bu çalışmada gestasyon haftası Dubowitz skorlama ile saptanmıştır (15).

SGA sıklığı alınan tanıma göre değişmekle beraber Batılı ülkelerde % 3 – 5 olarak verilmektedir(4,16). Bu çalışmalarda tanım olarak doğum tartı ve/veya boyunun < - 2 SD olması alınmıştır. A.B.D'de 1975 yılında sıklık siyahlarda % 21, beyazlarda % 12 iken, 2000'de siyahlarda % 16, beyazlarda % 9 bulunmuştur (17). Yine ABD'de yeni nüfus istatistik sonuçlarında sıklık % 7.6 bulunmuştur(18). Bu çalışmalarda SGA sınırı olarak term bebeklerde doğum tartısının 2500 gr (10.persantil) altında olması alınmıştır. Türkiye'de bu konuda yapılan çalışmalarda 1294 yenidoğanda, gestasyon yaşına bakmaksızın düşük doğum tartı oranı % 5.6 bulunmuştur. Bunların arasında term SGA oranı % 2.4'dür. Görüldüğü gibi düşük doğum tartılarının oldukça büyük oranı pretermelere aittir (19).

B. Preterm ve SGA Nedenleri

Genel olarak preterm, SGA veya düşük doğum ağırlığına neden olan etkenler benzerdir ancak bazı etkenler daha ziyade preterm doğuma, bazı etkenler ise SGA doğuma neden olur (2).

Neden olan faktörler çok çeşitli olup genel olarak anneye ait, fetusa ait, plasentaya ait etkenler ve bunların dışında demografik etkenler olarak ayrılabilir.

Anneye ait etkenler olarak, annede hipertansyon, diyabet, böbrek ve kalp hastalıkları; sigara ve alkol kullanımı, geçirdiği enfeksiyonlar (rubella, HIV vb.), malnütrisyon ve anemi gibi hastalıkları sayılabilir. Placenta ile ilgili olarak placenta yetersizliğine yol açabilecek plasentada infarkt, vasküler bozukluklar vb. durumlar sayılabilir.

Fetal nedenler arasında ise fetusun Turner, Down sendromu gibi genetik hastalıkları, konjenital malformasyonları, enfeksiyonları, metabolik hastalıkları sayılabilir. Bunların dışında anne yaşının ileri veya küçük olması, anne boyu ve tartısının düşük olması gibi nedenler SGA doğumla sonlanabilir. Ancak vakaların % 32 – 40'ında neden bilinmemekte ve bu vakalar idiyopatik olarak adlandırılmaktadır(2).

Fizyopatolojik olarak SGA'nın en önemli nedeni fetusa yeterli derecede besin maddesi ve O₂ gitmemesidir.

C- Preterm ve SGA doğan çocuklarda büyüme

Bu konuda bildirilen geniş serili ve uzun süreli bir izlemde, AGA veya SGA preterm olarak ayırım yapılmayan çok düşük doğum ağırlıklı bir preterm grubunda (n :242), 20'li yaşlarda 3.persantil altında boy oranı kızlarda % 11, erkeklerde % 8 oranında bulunmuştur (20). Ancak pretermilerin postnatal büyümesi ile ilgili veriler çelişkilidir. 1970-80'li yıllarda pretermilerin büyük oranda büyümede yakalama yaptığı gösterilmiştir (21). Ancak bu veriler 34-36 haftalık pretermlere ait verilerdir. Son yıllarda iki büyük çalışmada 330 düşük doğum tartılı ve AGA olan pretermilerin orta çocuklukta boyları -0.5 ve -1.0 SD bulunmuştur (22,23). Doğum tartısı < 1000 g altında olanlarda 3 yaşında -0.8 SD'lik bir sapma gösterilmiştir(24). Ancak bu bahsolunan çalışmalarda çocuğun boyunun değerlendirilmesinde anne – baba boyu ele alınmamıştır. Yeni bir çalışmada (25), pretermilerin hedef boy persantiline varmadıkları ve hedef boylarından 0.6 SD geri kaldıkları bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle preterm SGA çocuklar daha fazla etkilenmiştir. Çok düşük ağırlıklı pretermelerde ise boyda sapma -0.82 SD bulunmuştur.

Preterm SGA çocukların % 85- 90'ı ilk 2 yaş içinde büyümede yakalama yaparlar (4,16). Geniş kapsamlı bir çalışmada(16) preterm SGA olanların term SGA olanlara göre biraz daha gecikmeli olsa da ilk 6 ayda % 40, ilk 12 ayda % 65 ve 24 ayda % 82.5'nun büyümede yakalama yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, büyüme geriliği için altta yatan kromozom bozukluğu, sendromlar, ağır malformasyonlar, yenidoğan döneminde veya sonrasında komplikasyonları olanlar alınmamıştır. Ancak bu rakamlar Batı Avrupa için söz konusu olup, örneğin Hong Kong'da SGA olanlarda 8 yaşında büyümede yakalama oranı % 42'dir (3). Amerika ve Kanada'da eski yıllarda büyümede yakalama oranı % 60 -70 dolaylarında bildirilmiştir (26 -29). Kanada'da ~ 1980'lerde yapılan bir çalışmada 18 aylıkta pretermilerin % 44'ünün tartıları 5.persantil altında olup büyümede yakalama yapamamıştır (28). Dolayısıyla büyümede yakalama için çevre şartlarının ve beslenmenin uygun olması çok önemlidir.

Türkiye'de büyümede yakalama oranı ile ilgili bir veri yoktur.

Büyümede yakalama boy veya tartının ayrı ayrı 3.persantil (-2 SD) üzerine çıkması veya boyun hedef boy persantiline ulaşması ve büyüme hızı SDS'nin 0'ın (50.persantil) üzerinde olması olarak tanımlanır (7,16).

Büyümede yakalamayı etkileyen faktörler tam bilinmemekle beraber doğum boyu ne kadar uzunsa, doğum tartısı ne kadar yüksekse, anne- baba boyu ne kadar uzunsa büyümede yakalama o kadar iyidir. Ayrıca ilk 6 ay tartı alımı çok önemli olup, büyümede yakalama

yapanların çoğu ilk 6 ayda yakalama yapar (3,16,30).Kanada’da yapılan pretermle ilgili çalışmada büyümede yakalama doğum tartısı ve 3.aydaki boy değerleri ile ilişkili bulunmuştur(28).

Özellikle preterm SGA olanlarda doğum boyu büyümede yakalamayı etkileyen önemli bir faktördür(16). Bir çalışmada doğumda ponderal indeksi normal (simetrik SGA olanlar) olanların büyümede yakalama olasılığı düşük iken, ponderal indeksi düşük (asimetrik SGA olanlar) olanların yakalaması daha fazla bulunmuştur(27). Ancak başka geniş denekli bir çalışmada doğumda vücut kitle indeksi (VKİ) büyümede yakalamada etkisiz bulunmuş ve özellikle anne baba boyunun belirlediği hedef boy ve ilk 6 aydaki tartı alımının SGA olanların nihai boyları üzerine etkili olduğu bulunmuştur (30).

Özellikle malnütrisyonun görüldüğü ülkelerde ek gıdalara başlama zamanı olan 6 – 18 ay arası beslenme de büyüme yakalama açısından çok önemlidir(3). Ancak geniş serili başka bir toplum çalışmasında doğum tartısı, boyu, baş çevresi, doğumda ponderal indeks, gebelikte annenin tartı artışı, annenin boyu, sigara, toksemi ve hipertansiyon gibi birçok faktörün büyümede yakalama üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir(31). Bu da çevresel faktörlerden çok genetik bazı etkenlerin büyümede yakalamayı etkilediğini göstermektedir. Büyümede yakalama yapamayan çocuklar kısa oldukları gibi zayıftır ve iştahları azdır. İştahın merkezi yoldan programlanmasında genetik bir mekanizma büyümede yakalamadan sorumlu olabilir(32).

Büyümede yakalama yapamayan % 10-15 çocuk çocukluk dönemi boyunca kısa kalır. 2-3 yaşlarında yakalama yoksa nihai boy kısa kalacak demektir(4,16,33,34). Özellikle SGA çocukların pübertelerinin nispeten erken ve hızlı, pübertal büyümelerinin az ve orta çocukluk döneminden itibaren kemik yaşı ilerlemelerinin hızlı olması nihai boylarının kısa kalmasına katkıda bulunur(35). Büyümede yakalama yapamayan SGA erişkinlerin nihai boyları toplum ortalamasından ~ 12 cm kısa olup, kısa erişkinlerin % 14 – 22’sini bu bireyler oluşturur(4,7,34). Nihai boyu en iyi gösteren verinin doğum boyu olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır(16). Değişik çalışmalarda SGA çocuklarda nihai boy - 3.4 SDS (36), başka bir çalışmada erkeklerde 161.9 ± 8.0 cm, kadınlarda 147.6 ± 7.2 cm (37), yine başka bir çalışmada büyümede yakalama yapmayanlarda - 1.8 SDS, ve yakalama yapanlarda - 0.5 SDS (4) ve geniş bir kohort çalışmasında - 0.7 SDS (34) bulunmuştur. Son çalışmalardan birisinde, kısa boylu erişkin SGA olanların boylarının sıklıkla -2 ve - 2.5 SD arasında değişmekte olduğu, - 2.5 SD altında olan oranın tüm SGA grubunun % 3.7’si olduğu gösterilmiştir(34). Ayrıca bu çocukların sıklıkla anne ve/veya babaları da kısadır. Anne ve/veya babanın kısa olması, SGA durumunun antenatal başlayan ailevi bir boy kısalığı

olabileceğini düşündürmektedir (33). Maternal boyun, nihai boyu paternal boya göre daha çok etkilediği gösterilmiştir.

D - İntrauterin ve postnatal dönemde büyümeye etki eden büyüme hormonu, insüline benzer büyüme faktörleri ve etkileri

Fetusun büyümesi karmaşık bir süreç olup, genetik, nütrisyonel, hormonal ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gerçekleşmektedir(2).

Büyüme hormonu (BH)

İnsan BH hipofizin adenohipofiz bölgesinin ~ % 50'sini oluşturan somatotrop hücrelerden salgılanan 191 aminoasit içeren peptid yapısında bir hormondur. Salınımı hipotalamusdan salınan BH salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin (BH salınımı inhibe eden hormon)'in kontrolü altındadır(38-40). GHRH hipotalamusta arkuat nukleusdaki nöronlar tarafından salgılanan peptid yapısında bir hormondur. Bu nöronlar median eminense açılır ve GHRH hipofizin portal dolaşımına verilir. GHRH somatotropları uyarak BH'nin pulsatil salınımına neden olur. Somatostatin yine peptid yapısında olup hipotalamik periventriküler ve arkuat nöronlarda sentezlenir, hipofiz portal dolaşımı ile ön hipofize gelir ve BH'nin pulsatil salınımını inhibe eder.

BH gestasyonunun 10. haftasından itibaren dolaşımda bulunmaktadır (41). Onikinci gestasyon haftasından itibaren BH artarak orta gestasyonda doruk yapmakta ve terme doğru düşmektedir(42,43). Hayvan çalışmaları BH'nin hipofizden pulsatil olarak salgılandığını ve hipotalamusun kontrolü altında olduğunu göstermektedir (44). BH aynı zamanda dolaşımdaki insüline benzer büyüme faktör I'nin (IGF-I) negatif geribildirimini altındadır(45,46). Miada doğru BH düzeyinin düşmesi, miada doğru IGF-I'nin artışına bağlı olabilir.

Büyüme hormonunun fetal büyümede rolü kısıtlıdır. Konjenital BH eksikliği (BHE) veya BH reseptör bozukluğuna bağlı BH direnci olan vakaların doğum tartıları normal olup doğum boyları hafif geridir (~ - 1 SDS gibi)(47-49). Bu veriler BH'nin in utero büyümede rolünün kısıtlı olduğunu göstermektedir. Fakat, hipofiz dışında diğer dokular da BH genine sahiptir ve erken embriyogeneizde BH'nin parakrin/otokrin rolü ve metabolik etkileri olabilir(50).

Doğumda, BH düzeyleri yüksek ve pulsatildir. Bu patern, hem term, hem preterm bebeklerde görülür. Pretermelerde amplitudlar daha yüksek fakat salınım frekansı term bebeklerinki ile aynıdır. İki günden sonra hem frekans, hem amplitud , hem de bazal

düzeylerde düşme olur (51-55). İlk 3 ayda BH salınımı uyku ve uyanıklıkta aynıdır. 3 aydan sonra uykuda BH düzeyleri, uyanıklığa göre yüksektir (56). Yenidoğan dönemindeki yüksek BH düzeyleri, göreceli düşük IGF-I düzeylerinin negatif geri bildiriminin az olmasına bağlı olabilir(45). İlk günlerdeki BH salınımındaki değişiklik BH'nin GHRH ve somatostatin kontrolündeki değişikliklere bağlı olabilir. Somatostatin ve GHRH doğumda hipotalamusta mevcuttur ancak yenidoğan hipofizinin eksojen GHRH'ya yanıtı kuşkuludur(57).

Yenidoğanda BH pulsatil salınımı, beslenme ve insülin salınımı arasında kuvvetli bir ilişki vardır(54). Postprandial BH pulslarının artışı ve birlikte insülin artışı, her iki hormon için uyarının beslenme olduğunu düşündürmektedir. Bu uyarı insülinin dolaysız etkisi olabileceği gibi, besinle alınan aminoasit (AA), serbest yağ asidi (SYA) gibi maddelere de bağlı olabilir. Özellikle preterm bebeklerde daha bariz olarak ilk 6 günde hiperglisemide BH artar. Bu da protein sentezi için bir uyarı olur (58).

İlk 2-8 haftada BH düzeyleri hızla düşer ve 6 -12 aylarda erişkin düzeylerine iner(59). Postnatal dönemde, BH reseptör ekspresyonu birçok dokuda artar. BH reseptörü, sınıf 1 hematopoetik sitokin ailesinden olup, 10 ekson içerir ve 90kb'tir. BH reseptörleri, karaciğer, yağ, kas dokuları ve böbrek gibi birçok dokunun hücre yüzeyinde bulunur (38,39). Yenidoğan döneminde ve ilk 3 ayda reseptör ekspresyonu düşük olup 6 ayda hızla artar ve 6 yaşında yenidoğan dönemindeki değerlerin iki misline çıkar (60).

BH hücre bölünmesini ve büyüklüğünü arttırarak büyümeyi sağlar. Anabolik ve büyüme üzerine etkilerini yapımını karaciğerde ve periferik dokularda uyardığı IGF-I yolu ile gösterir (61). BH ayrıca 'fibroblast growth factor' (FGF) ve 'epidermal growth factor' (EGF) gen ekspresyonunu ve pankreasda β hücre proliferasyonunu uyarır (62,63).

Metabolik etkileri ise, akut veya erken insülin benzeri etkilerinin yanı sıra daha önemlisi uzun süreli veya geç insülin karşıtı etkileridir. İnsülin karşıtı etkisi ile BH, hiperglisemi, hiperinsülinemi, lipoliz artışı (64) ve vücut yağını azaltması, azalmış glukoz transportu ve SYA'nın artışına yol açar (65). BH, periferik dokularda glukoz alımını azaltarak ve lipolizi arttırarak insülin duyarlılığını azaltır (66) ve insülin direnci oluşturur.

Fetus ve erken süt çocukluğu döneminde yüksek BH düzeylerinin rolü açık değildir. BH reseptörleri fetusda olmasına rağmen (60) BH'nin fetal büyümede primer rolü yoktur. BH'nin metabolik etkileri bu dönemde ön planda olabilir (67). BH, periferik dokularda insülin direnci oluşturarak glukozun periferik dokulardan daha vital organlara yönelmesini sağlar ve fetusun beynini hipoglisemiden korur. Lipolitik etkisi ile yağ dokusundan açığa çıkan alterne yakıtların beyinde kullanılmasını sağlar(67).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri

Fetal dönemde büyümeyi etkileyen en önemli hormonlar insülin, IGF-I, IGF-II, IGF bağlayıcı protein (BP) 3'dür (68- 73). IGF'ler evrimde benzer bir öncüden oluşan IGF-I, IGF-II ve proinsülin'den oluşan bir polipeptid ailesinin üyeleridir. Gerek IGF-I gerek IGF-II'nin karmaşık bir gen yapıları vardır. IGF-I geni 12.kromozomun uzun bacağında ve 95 kb; IGF-II geni ise 1.kromozomun kısa bacağında ve 35kb'dir. IGF-I 70, IGF-II ise 67 aminoasit içerir. IGF-ler DNA sentezini uyarır ve hücre büyümesi ve farklılaşması için gerekli olup IGF- reseptörleri tüm hücre tiplerinde bulunur. IGF-I reseptörü 2 tiptir (tip 1 ve 2) ve yapı olarak insülin reseptörlerine benzerlik gösterir. IGF-I reseptörlerine (tip1) öncelikle IGF-I olmak üzere, sırasıyla IGF-II ve insülin; insülin reseptörlerine ise öncelikle insülin olmak üzere sırasıyla IGF-I ve IGF-II bağlanabilir. Tip 2 IGF- reseptörü aynı zamanda mannoz-6-fosfat reseptör görevini görür. Bir de yapısı insülin ve IGF-I tip 1 reseptörüne benzeyen hibrid reseptörler vardır ve gerek insülin gerek IGF-I'e afinite gösterir(46).

IGF-I ve IGF-II'yi proinsülin ve insülin'den ayırt eden en önemli özellikleri yüksek afinite ile IGFBP'lere bağlanmalarıdır. Yüksek afiniteli IGFBP'ler altı üyeli bir aile olup IGF-I ve II'e yüksek afinite ile bağlanırlar. Görevleri IGF'lerin transportu, ekstrasvasküler alana geçişlerini kontrol etme, yarı ömürlerini denetleme, reseptörlerine ulaşmalarını denetleme ve bu yolla biyoyararlılığını kontrol etmektir(46).

IGF-I'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır ve IGFBP-3 dolaşımında en yüksek düzeyde olan IGFBP'dir. Asit labil subunit (ALS) denilen 3.bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluştururlar. IGFBP-3 düzeyleri BH tarafından kontrol edilir. Tiroksin (T4) ve androjenler de IGFBP-3 düzeyini artırır. Plasmada 2.sırada yer alan IGFBP-2 olup düzeyi BH ile ters orantılıdır. IGFBP-2'nin IGF-I'e afinitesi IGFBP -3'e göre daha düşüktür. IGFBP-2 ALS'ye bağlanmaz; bu nedenle IGF-I'e bağlandığında yarı ömrü kısadır. 3.sırada gelen IGFBP-1, IGF-I & II'e aynı oranda bağlanır. IGFBP-1 insülin tarafından regüle edilir. İnsülin eksikliğinde IGFBP-1 artar. IGFBP-1 satüre olmadığı için, dolaşımdaki serbest IGF-I'in önemli bir modülatörüdür. IGFBP-4 düzeyleri kemik fizyolojisindeki değişiklikler ile paralellik gösterir. IGFBP-5 düzeyleri çok düşüktür. Serum dışında çeşitli doku ve sıvı kompartmanlarında bulunurlar(46).

IGFBP proteaz denen bir enzim grubu da IGFBP'leri parçalayarak potansiyel olarak IGF etkisini düzenlerler.

Plasma IGF-I düzeyini kontrol eden en önemli faktör BH'dir. IGF-I hipofizde geribildirim ile BH salgısını baskılar. IGF-I'in % 80'i karaciğer tarafından yapılır, ancak kemik, böbrek ve diğer bir çok dokuda da sentezlenir. Serum IGF-I düzeylerini kontrol eden

bir diğerk hormon tiroksin (T4)dir. T4 düşüklüğünde IGF-I de düşüktür. Bir diğerk faktör de beslenmedir. Yeterli kalori ve protein alımı normal IGF-I düzeyi için gereklidir. 10 günlük bir açlık plasma IGF-I düzeyinde % 70 azalmaya neden olur. İnsülin de IGF-I düzeyine etki eder. Örneğink kötü kontrollü diyabetiklerde IGF-I düşüktür ve insülin tedavisi ile normal düzeye gelir(46).

IGF-I'in BH'den bağımsız olarak otokrin ve parakin etkileri vardır.

Hayvanlarda IGF-I, IGF-II ve reseptör genlerinin yok edilmesiyle ortaya çıkan sonuçlar, IGF-I ve IGF-II'nin embriyo ve fetusun farklılaşma ve büyümesinde etkili olduğunu kanıtlamaktadır. IGF-I veya IGF-II üretiminin yok olması, doğum ağırlığında % 40 azalmaya neden olur. IGF-I reseptör geninin yok olması büyümei daha da olumsuz etkiler (% 45). IGF-I ve II reseptörünün yok olması ise normal doğum ağırlığının % 30'u ile sonlanır. Bu veriler IGF-I ve II'nin etkisinin birbirini kuvvetlendirici olduğunu düşündürmektedir(74,75). IGF-I eksikliği olan farelerde postnatal büyüme de yetersizdir. İnsanda da IGF-I geninde homozigot delesyon olan bir vakada ağır in utero ve postnatal büyüme geriliği olup, IGF-I'in BH'den bağımsız olarak pre- ve postnatal dönemde etkili olduğunu göstermektedir(76). IGF-I reseptöründe mutasyon gösterilen iki çocukta ağır pre-ve postnatal retardasyon gösterilmiştir (77).

İUBG olan çocuklar araştırıldığında, IGF-I reseptör gen mutasyonları ve IGF-tip 1 reseptör ligand bağlanma bozuklukları bildirilmiştir(78).

IGF-I düzeyleri doğuma doğru artar (79) ve doğumdaki düzeyleri gestasyon haftası ile korelasyon gösterir. IGF-I düzeyleri ayrıca fetal ağırlık ve kemik uzunluğu ile korelasyon gösterir(80). Doğumda, doğum tartısı ile IGF-I düzeyleri arasında gestasyon haftasından bağımsız olarak korelasyon vardır (54,69,71,72,81).

Fetal dönemde, IGF-I üretimini kontrol eden BH'den ziyade insülin ve besin alımıdır(82). Fetal büyümenin esas belirleyicisi besi maddesi alımı olduğu için, büyüme geriliği gösteren ovin fetusu, İUBG nedeninden bağımsız olarak düşük IGF-I düzeyleri gösterir(82). İUBG olan insan fetusunda da IGF-I düşüktür(83,84). Doğumda, IGF-I düzeyleri erişkin düzeylerinin yarısı kadardır. Birinci günde % 25 daha düşer ve 1.haftanın sonunda doğum düzeylerine erişir. İlk 15-18 ayda düşük seyreder ve daha sonra artmaya başlar (85).

Fetal IGF-II düzeyleri de gestasyon yaşı ile artar (71,81,84,86). IGF-II düzeyleri doğum tartısı ve boyu ile ilişkili değildir ve IGF-II'nin fetal büyümede rolü tam belli değildir (80,84).

IGF'lerin bağlayıcı proteinleri (IGFBP'ler) fetal dokularda gösterilmiştir (87). Fetal serumda IGFBP-3 düzeyleri erişkine göre dört misli düşüktür. IGFBP-3 düzeyleri gestasyon

yaşı arttıkça artar (88). Doğumdan sonra da IGFBP-3 düzeyleri ilk 2 yaşta yavaşça artar(59). IGFBP-1 düzeyleri fetusda IGF-I düzeyleri ile ters ilişkilidir ve yüksek değildir(85). IGFBP-1'in düşük olması nedeniyle IGF-I'in fetal dönemde dokulara etkinliği daha fazla olur. Doğum kordonu IGFBP-1 düzeyleri doğum tartısı ile ters orantılıdır(85,89). Doğumda IGFBP-1 düzeyleri yüksek ve değişkendir (86) ve bu durum doğumdan hemen sonra IGF-I transport ve yararlılığının düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, yenidoğanı hipoglisemiden koruyucu bir mekanizma olabilir. Doğumdan sonraki ilk aylarda IGFBP-1 düzeyleri düşer (90).

IGFBP-2 ise fetusda erişkine göre üç misli yüksektir(88). Böylece, IGF düşük afiniteli IGFBP-2'e (IGFBP-3'e göre) daha fazla bağlanacak ve bioyararlılığı artacaktır.

İnsülin

İnsülin pankreas β hücrelerinden salgılanan proinsülin prekürsöründen oluşur. İnsülin ile birlikte proinsülinde bir peptid fragman ayrılır ki buna da C-peptid denir. Proinsülin 86 AA içeren A ve B zincirleri ve bunları bağlayan polipeptid (C-peptid)'den oluşur. C-peptid (30-35 AA) insülin ile beraber ve benzer miktarda portal dolaşıma geçer; hepatik ekstraksiyona uğramadığı için insülin sekresyonunun önemli bir göstergesidir. Proinsülin de dolaşıma az miktarda geçer ve dolaşan insülin benzeri immunoreaktivitelerinin % 20'sini oluşturur(91). İnsülin geni 11.kromozomun kısa kolunda yer alır. İnsülin salınımını kontrol eden en önemli uyarı glükozdur ve bu uyarı doza bağlı olur. Oral glükoka yanıt, IV verilen glükoka yanıttan daha fazladır. Bu da, çeşitli gastrointestinal peptidlerin kolaylaştırıcı etkileri ile olur. Aminoasitler (özellikle arginin, lösin ve lizin) ve daha az oranda lipidler insülini uyarır. Glukagon, BH, glükokortikoidler, prolaktin, cins hormonları insülin sekresyonunu uyarırken, somatostatin ise baskılar. Sempatik sistem (epi-ve norepinefrin) insülini baskılarken parasempatik sistem uyarır(91). Memelilerin insülin sinyal sistemi üç önemli ligand içerir: insülin, IGF-I ve IGF-II. Bu ligandlar hücre yüzeyindeki insülin reseptörüne ve hedef dokudaki IGF-I reseptörüne bağlanırlar. Nöronal dokuda ayrıca insülin reseptör ile ilgili(related) reseptör(IRR) de vardır. İnsülin en yüksek afinite ile insülin reseptörüne, IGF-I, IGFIR'e bağlanır. Ancak daha önce açıklandığı gibi her üçü de resptörlere bağlanabilir. İnsülin veya IGF-I, reseptörlerin intrasellüler kısmında tirozin kinazı aktive eder ve bu da çeşitli protein ve lipid fosforilasyonunu başlatarak hücresel yanıtı uyarır(91). İnsülin anabolizan bir hormon olup, glükozun karaciğer ve kasda glükojen olarak, AA'lerin kas proteini olarak ve trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasını sağlar. İnsülin reseptörleri

en sık karbonhidrat metabolizması için etkili olmakla beraber, genel olarak insülin reseptör ailesi üyeleri evrimde büyüme, gelişme ve yaşam için gereklidir(92).

IGFIR'ler normal β hücre gelişmesi için gereklidir. Sadece nöronal dokuda bulunan IRR muhtemelen yaşam için önemlidir. IRR aynı zamanda β hücrelerinde bulunur ve insülin sekresyonu için önemlidir(92).

İnsülinin fetal büyümede etkisi çok çalışmada gösterilmiştir. Doğum tartısı, fonksiyon yapan pankreas dokusu ile bağlantılı olup, hiperinsülinemik bebekler iri doğum tartılıdır; SGA olanlarda ise pankreas dokusu azdır (93). İnsülin reseptör gen mutasyonu olan hayvanların doğum tartısı düşüktür. İnsülin, IGF-I ve IGF-II'nin üretimini arttırarak fetal büyümeyi arttırır (94,95). İnsülin ile ters korelasyon gösteren IGFBP-1 ise insülin düzeyleri düşük SGA'da artmıştır ve kordon kanı IGFBP-1 ile doğum tartısı arasında negatif korelasyon vardır (85,89). Ayrıca, insülinin dolaysız anabolik ve büyümeyi arttırıcı etkileri vardır(91). Doğum tartısı ve umbilikal ven insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır(83). Ayrıca, daha önce yazıldığı gibi, tip 1 IGF reseptör ve insülin reseptörü benzerlik gösterir ve hem insülin hem IGF-I her iki reseptöre bağlanabilir(91). Postnatal dönemde, büyüme üzerine insülinin rolü azalmakla beraber beslenme önemli rolünü korumaktadır.

Hayvan modellerinde intrauterin malnütrisyon durumunda fetal dönemde ve doğumda insülin, IGFBP-3, IGF-I ve IGF-II düzeylerinin düşük olduğu, BH ve IGFBP-1'in ise yüksek olduğu saptanmıştır(84,96). Büyümesi kısıtlanmış bir fetusda artmış BH, insülin direncine ve lipoliz artışına yol açarak glükoz kullanımının kastan beyne geçmesine neden olur. Bu da fetal beyni hipoglisemiden koruyan bir mekanizmadır (32).

SGA olan yenidoğanların endokrin profili de intrauterin malnütrisyonlu hayvan modellerinin profiline benzemektedir. BH ve IGFBP-1 artmış, insülin, IGF-I, IGF-II ve IGFBP-3 düşüktür (59,96). Özellikle doğumda düşük ponderal indeks varlığında serum IGF-I ve IGFBP-3 daha düşüktür(59). BH bazal ve salınım frekansı artmıştır (54). Bu durum açlıkta görülen hormonal değişikliklere benzer(97). BH'nin hipersekresyonu ve oluşan insülin direnci daha önce değinildiği gibi fetusun beynini korumaya yöneliktir.

Postnatal dönemde, yaşın ve boyun IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerini hem sağlıklı hem de SGA çocuklarda etkilediği bilinmektedir(59,98). Ayrıca beslenme durumu da IGFBP-3 düzeylerini pozitif yönde etkilemektedir(98). İnsülin düzeyleri ve IGF-I düzeyleri malnütrisyonlu çocuklarda düşüktür ve birbirleri ile korelasyon gösterirler(99). Beslenme IGF-II düzeylerini de etkilemektedir ve en yüksek düzeyler fazla tartılılarda, en düşük düzeyler de malnütrisyonlu olanlarda görülür(99).

Fetal malnütrisyonu izleyerek doğumdan sonra çocukların büyük kısmı büyümede yakalama yapar(3,16,100). Postnatal erken dönemde beslenme, insülin ve IGF-I'in büyüme üzerine etkisi devam etmektedir(54). BH'nin büyüme üzerine etkisi ancak postnatal 18.ayda ortaya çıkmaktadır. Postnatal dönemde IGF-I'in esas düzenleyicileri BH ve beslenme olmakla beraber IGF-I'in biyoetkinliğini bağlayıcı proteinleri de kontrol eder. IGF-I'in çoğu IGFBP-3'e bağlıdır. Yenidoğanda özellikle SGA olanlarda IGFBP-3'ün düşüklüğü ve IGFBP- 2'nin artışı IGF-I'e daha az afinitesi olması nedeniyle IGF-I'in biyoyararlılığını arttırır. IGFBP-1'in SGA yenidoğanda artmış olması insülin düzeylerinin düşüklüğüne bağlıdır. Artmış IGFBP-1, IGF-I biyoyararlılığını azaltır.

Büyümede yakalamanın hormonal olarak nasıl gerçekleştiği tam bilinmemektedir. Tartı artışı ve serum IGF-I düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır(59). Büyümede yakalama yapanlarda glukoz yüküne karşı daha fazla bir insülin yanıtı olmaktadır (101). Yakalama yapanlarda IGF-I düzeyleri normalleşmektedir(102). İnsülin sekresyonunun bir göstergesi olan C-peptid ve SGA çocukların büyüme hızı arasında korelasyon vardır(103). Dolayısıyla SGA olanlarda azalan insülin duyarlılığına yanıt olarak artan insülin salınımı hem glukoz dengesini korumakta hem de SGA çocukların büyümelerini sağlamaktadır(32).

Bunların dışında büyümede yakalama üzerine iştah ve besin alımını kontrol eden leptin ve adiposit kaynaklı hormonlar etki edebilir. Büyümede yakalama yapanların tartı alımı ve yağ dokuları daha fazladır(104). Bu büyüme paterni erken ergenlik (105), erişkin dönemde obesite(106), tip 2 diyabetes mellitus (DM)(107) ve kardiyovasküler hastalıkların öncüsü (108) olabilir.Bu çocuklarda adrenarş daha sık (109) olmaktadır.

Büyümede yakalama yapamayan SGA çocuklarda sıklıkla ağır intrauterin gerilik, genetik ve kromozomal bozukluklar vardır (32). Yakalama yapamayanların anne – babaları daha kısa olup genellikle simetrik SGA olanlardır(32).

Büyümede yakalama yapmayan kısa boylu SGA olan çocuklarda BH-IGF-I eksenini ve insülin düzeyleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır :

Kısa boylu SGA çocukların ~ % 25'inde BH uyarı testlerinde doruk BH düzeyi düşük bulunmuştur (110). Çocukların % 60'ında BH doruk düzeyleri normal olmasına karşın fizyolojik BH salınımı yetersiz ve IGF-I ve IGFBP-3 değerleri düşük bulunmuştur(111-113). Kısa boylu SGA çocuklardaki IGF-I düzeyleri çocukların boyları ile ve fizyolojik BH salınımı ile korelasyon gösterir (112). Bunların dışında özellikle 2-6 yaş arasında çocuklarda bazal BH değeri yüksek bulunmuştur(112). Ancak bu çocuklarda yüksek BH düzeylerine rağmen IGF-I , IGF-II, IGFBP-3 düşük bulunmuştur. Bu da BH veya IGF-I duyarsızlığını

göstermektedir(111- 113). Açlık insülin düzeylerinin de BH salınımı ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir(103).

BH düzeyleri ile SGA olanların büyümeleri arasında net bir ilişki olmamakla beraber şöyle bir hipotez ileri sürülebilir : özellikle küçük çocuklarda görülen yüksek BH düzeyleri insülin direncine ve bu da kompensatuar hiperinsülinemiye yol açmaktadır. Bu hiperinsülinemi IGFBP-1 düzeylerini düşürerek IGF-I biyoyararlılığını arttırmakta ve böylece BH ve IGF-I direncinin varlığına rağmen büyüme sağlanmaktadır. Biyoyararlılığı artmış IGF-I düzeyleri sonunda BH düzeylerini baskılamakta ve daha büyük çocuklarda görülen BH baskılanmasına yol açmaktadır (111- 113).

E- İntrauterin dönem ve ileri yaşlarda görülen insülin direnci ve diğer sorunlar

İlk kez 1986 yılında, İngiltere ve Galler’de koroner kalp hastalıklarından (KKH) ölenlerin oranlarının yüzyılın başında doğan düşük doğum ağırlıklı yenidoğan oranlarına paralellik gösterdiği bildirildi(114). Bu bulgu, intrauterin dönemdeki büyüme geriliğinin, ileri yaşlarda KKH’a yol açabileceğini düşündürmüştür (115).

Hayvan çalışmalarında intrauterin dönemde farklı organların farklı kritik dönemlerde hızlı hücre bölünmesi gösterdiği ve bu kritik dönemin her doku için farklı olduğu gösterilmiştir(116). Büyüme besin ve O₂ ile sağlandığına göre, eğer besin ve O₂ yeterli gelmezse, fetusun yanıtı buna uyum sağlamak için hücre bölünme hızını azaltmaktır. Bu da o sırada en hızlı büyüme gösteren organları etkilemektedir. Bu etki ya doğrudan ya da muhtemelen hormonal yoldan ve büyük olasılıkla BH ve insülin düzeyleri ve bunlara karşı duyarlılık aracılığı ile olmaktadır (117). İntrauterin dönemdeki bu beslenme bozukluğunun etkileri kalıcıdır; değişik zamanlarda değişik etkileri vardır ve bu etkiler hücre sayısının azalması, organ yapısının değişmesi, metabolik aktivitenin değişmesi ve hormonal eksenin yeniden düzenlenmesi şeklindedir. Hızlı büyüme gösteren organ /sistem malnütrisyonundan daha çok etkilenir. Çeşitli memeli türleri arasında bu kritik dönem gestasyonun farklı zamanlarında gelişir. Örneğin domuzda, hücreler doğumdan sonra hızla çoğalır. Farelerde ise, doğumdan 3-6 hafta sonra malnütrisyon kalıcı bir küçüklüğe neden olurken, 9 – 12 hafta arası malnütrisyon ileriye yönelik kalıcı zarar bırakmamaktadır(115). Malnütrisyon sırasında iyi gelişmiş organlar önceliğini korumakta ve diğer organların büyümesi kısıtlanmaktadır.

Bahsedilen çalışmaların ışığında fetal büyümenin bir göstergesi olan doğum tartısı ve doğumdaki oranlarla ilerideki KKH arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bu

konuda yürütülen en geniş çalışmada İngiltere’de 3 bölgedeki kayıtlar (Hertfordshire, Preston, Sheffield) değerlendirilmiştir. Bu kayıtlardan 1911 – 1930 arası doğan ve doğumdan itibaren kayıtları tam tutulan 16000 erkek ve kadının verileri değerlendirildiğinde ileri yaşlarda KKH’dan ölüm oranının doğum tartısı 5.5lb (2.5 kg)’dan küçük ve 9.5lb (4.3 kg)’dan büyük olanlarda arttığı gösterilmiştir (118). Benzer ilişki erkeklerde 1 yaşındaki tartı için de geçerli idi, ancak kadınlarda 1 yaş tartı ve KKH riski arasında bağlantı yoktu. Tam tersi kadınlarda en büyük risk doğum tartısı düşük, 1 yaş tartısı ortalamanın üzerinde olanlarda idi. Sheffield kohortunda tartı ve boyun yanı sıra doğumda vücut oranları da kayıtlı idi ve bu veriler doğumdaki karın çevresi ile ilerdeki KKH hastalıkları arasında yine U-şekilli bir ilişki olduğunu göstermiştir (119). Doğum tartısı ve karın çevresi düşük olanlarda ve doğum tartısı ve karın çevresi artmış olanlarda KKH riski yüksekti.

KKH dışında yine bu serilerde doğum tartısı ve/veya 1 yaş tartısı ile erişkin hipertansiyonu (HT) arasında ters bir korelasyon saptandı (120). Gestasyonun herhangi bir dönemindeki malnütrisyon erişkin dönemde hipertansiyona neden olabilir, çünkü HT zayıf asimetrik ve simetrik küçük doğanlarda eş oranda bulunmuştur. Preston serisinde erişkin dönemde HT plasenta ağırlığı ile de ilişkili bulundu(121). Plasenta ağırlığı arttıkça, ki bu besinlerin fetusdan ziyade plasentaya gittiğini gösterir, erişkin HT sıklığı artmakta idi. HT’nin olası mekanizması damar yatağındaki kalıcı değişiklikler, damar duvarlarında elastisite kaybı ve glukokortikoid hormonların etkileri olabilir (117). Hayvan modellerinde in utero glukokortikoidlere maruz kalma ilerde HT’ya yol açmıştır. Bu glukokortikoid artışı strese bağlı olabileceği gibi plasentadaki annenin glukokortikoidlerine maruz kalmayı önleyen enzim bariyerinin yıkılması yolu ile de olabilir(122). Sheffield kohortunda, erişkin total serum kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri ve doğumda karın çevresi arasında ilişki saptandı(123). Karın çevresi küçüldükçe bu değerlerin yüksek olma sıklığı artıyordu. Doğumdaki karın çevresi karaciğer büyüklüğünü ve karın duvarının yağını yansıtmaktadır. Gebeliğin geç döneminde malnütrisyon sonucu fetus kan akımını uyum yanıtı olarak gövdeden beyine yönlendirmektedir. Böylece boyda hafif bir duraklama ve yanında abdominal organların büyümesi azalmaktadır. Bu dönemde karaciğerin az büyümesi LDL kolesterol metabolizmasında kalıcı değişikliklere yol açmaktadır. Hayvan çalışmalarında in utero malnütrisyonun karaciğer enzimlerinden fosfoenol piruvat karboksikinas ve glukokinazın dengesini bozduğu gösterilmiştir. Birinci enzim glukoz yapımı, ikincisi ise glukoz yıkımında sorumludur. İn utero malnütrisyon birinci enzim aktivitesinde kalıcı bir artış etkisi ile sonlanmaktadır(124). Hertfordshire serisinde, 1 yaşındaki tartı ile erişkin dönemdeki fibrinojen düzeyleri arasında ve doğumda karın çevresi ile ters bir korelasyon

mevcuttu(125). Doğum tartısı ve diğer parametrelerle ileri yaşlarda görülen hastalıklar arası ilişki sosyoekonomik durum, sigara ve alkol kullanımından bağımsız idi.

Doğum tartısı ve bir yaş tartısı düşük olanlarda, ileri yaşlarda bozuk glüköz tolerans sıklığı, insülin direnci ve hiperinsülinemi daha sık bulundu(126). Zayıf yenidoğanda yağ dokusu yanında kas da azdır. Kas dokusu intrauterin dönemde hücre bölünmesini arttıran insülinin en önemli periferik etki yeridir. Gebeliğin orta-geç döneminde malnütrisyona maruz kalan fetus buna yanıt olarak kasda insülin direnci geliştirmekte, kas büyümesini önlemekte, buna karşın daha gerekli olan beyin büyümesi sağlanmaktadır. Gerçekten doğumda zayıf olan erişkinlerin kaslarında glükoliz oranı az bulunmuştur(127). Özellikle doğumda küçük olup ilerde şişman olanlarda bu ilişki daha kuvvetli bulunmuştur. İntrauterin malnütrisyon ve ileri yaş hastalıkları arasındaki ilişki her sosyal sınıfta olup, Batı ülkelerinde de olması ilişkinin geçerliliğini göstermektedir(117).

Bu çalışmalar fetal dönemdeki malnütrisyonun erişkin dönemdeki ölüm oranlarını etkilediğini ve intrauterin dönemdeki etkilenme zamanına göre ileri yaşlardaki sorunların farklılık gösterdiğini göstermiştir. Erken gebelikte malnütrisyon doğumda simetrik küçüklük ile sonlanır ve genellikle bu yenidoğanlar çocuklukta da küçüktür. Bu çocuklarda ileri yaşlarda hipertansiyon ve inme sık olup KKH azdır. Orta gestasyonda malnütrisyon sonucu boyu iyi ama tartısı az doğan zayıf çocuklar genelde büyümede yakalama yapmakta ve ilerde DM, HT ve KKH görülebilmektedir. Geç gestasyonda malnütrisyon baş büyüklüğüne göre görece boyu kısa ve normal doğum tartılı yenidoğan ile sonuçlanmakta ve bu çocuklar süt çocukluğunda yavaş büyümektedir. Bu çocukların erişkin dönemde kolesterol ve fibrinojen düzeyleri yüksek olup KKH ve inme eğilimi fazladır(115). Doğum tartısı azaldıkça gelecekteki riskler arttığı gibi doğum tartısı arttıkça da riskler, özellikle DM ve KKH riski artmaktadır. Yüksek doğum tartısının uzun dönemdeki etkisi muhtemelen annenin diyabetine bağlı yüksek doğum tartısı ve çocuklarındaki diyabet riskini yansıtmaktadır (117). Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada hem yüksek hem de düşük doğum tartılı olanlarda tip 2 DM riski artmış bulunmuştur (128).

İn utero malnütrisyona maruz kalanların postnatal dönemde gösterdikleri büyüme de ileri yaşlardaki hastalık sıklığını etkilemektedir.

Hertforshire çalışmasında gösterildiği gibi küçük doğup bir yaşında zayıf olanların KKH olma olasılığı bir yaşında tartılı olanlara göre 3 misli yüksekti ve bunun beslenme cinsi ile ilişkisi yoktu. Bu durumun bir nedeni şöyle açıklanabilir ; tartı alamayan SGA olanların BH'ye direnç gösterdikleri gösterilmiştir. Bu direnç nedeniyle gelişen BH artışı damarlarda ateroskleroz oluşturabilir(117).

Buna karşın doğumda küçük olup bir yaşında tartı alımı fazla olanlarda DM ve glukoz tolerans bozukluğu, insülin direnci ve hiperinsülinemi ileri yaşlarda yüksek bulunmuştur(117).

Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. 236 SGA çocuk 20 yaşında incelendiğinde bu genç erişkinlerin boylarının kısa, glukoz toleranslarının normal ancak, açlık ve glukoz yüklemesi ile uyarılmış insülin düzeylerinin, normal doğum tartılırlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır(129). Bu çalışmada gestasyon yaşı küçüldükçe bu ilişki daha bariz olmaktadır.

Büyümede yakalama yapmayan ve kısa kalan ancak, VKİ'leri normal doğum tartılı genç erişkinlere benzer olan grupta, 20'li yaşlarda insülin direncinin geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada lipid ve fibrinojen düzeyleri ve hipertansiyon açısından gruplar arası fark bulunmamıştır(130).

Yine İsveç'te incelenen 50 – 60 yaşlarında kadın ve erkeklerde ve diğer çalışmalarda azalmış fetal büyüme ve insülin direnci ve tip 2 DM arasında ters bir korelasyon saptanmıştır(131-133).

İkizlerdeki çalışmalar halen tam aydınlatıcı değildir ve ikizliğe bağlı küçük doğmanın ötesinde ikizlerin doğumda simetrik veya asimetrik küçük olmalarının gelecek açısından etkili olduğu düşünülmektedir.

Patogenezi

Fetal malnütrisyon ve ileri yaşlarda görülen insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi ve KKH arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek “tekrar programlanma” hipotezi ortaya atılmıştır. İntrauterin dönemde yetersiz beslenme kritik dönemdeki organları kalıcı olarak etkilemekte ve özellikle endokrin bezlerin yapı ve işlevinde kalıcı bozukluklar oluşmakta ve bir tekrar programlama gerçekleşmektedir(134). Tekrar programlanmayı açıklayabilmek için bazı hipotezler ortaya atılmıştır.

“Thrifty” genotip hipotezi

‘Thrifty genotip’ hipotezi ilk kez 1962’de Neel tarafından ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre, erken malnütrisyonunda “yaşam” için öncelik taşıyan bazı genetik polimorfizimler aşırı beslenme ile zarar verici bir duruma gelmektedir(135).

1992’de Barker ve ekibi tarafından bu hipotez yeniden canlandırılmıştır (136). Bu hipoteze göre intrauterin malnütrisyon sonucu fetus az miktarda besini beyin gibi vital organlara yönlendirilmek için kas gibi insülinin etki ettiği dokularda insülin direnci oluşturmaktadır. Beyine glukoz geçişi için insülin gerekli değildir. Ayrıca besinin vital

organlara gitmesi ile bazı organlar hipoplazik kalır; örneğin pankreas β hücre kitlesi azalır. Pankreas β hücreleri besinlere ve proteinlere çok duyarlıdır. Pankreas β hücreleri BH'ye de duyarlıdır. İntrauterin malnütrisyonunda görülen β hücre azlığı IGF-I düşüklüğüne veya BH direncine bağlı olabilir. Böylece ileri yaşlarda periferdeki insülin direnci hiperinsülinemiye yol açmakta ve azalmış β hücre kitlesi dolayısıyla insülin sekresyonu giderek azalmakta ve bu nedenle tip 2 DM gelişmektedir(134).

Ancak son yapılan çalışmalarda SGA olan çocukların normal doğum tartılı çocuklara göre insülin yanıtlarının daha fazla olduğu ve böylece β hücre hipoplazisinin olmadığı gösterilmiştir(137). Bu bulgular nedeniyle fetal kurtarma hipotezi öne sürülmüştür (138).

Fetal kurtarma hipotezi

Fetal kurtarma hipotezine göre fetal malnütrisyon sonucu fetus kasda insülin direnci geliştirmekte ve sonucunda glukoz gibi esansiyel besinleri beyin gibi vital organlara yönlendirmektedir. Bu, kasda kalıcı olarak glukoz transporter sayı ve işlevinde azalmaya neden olur. Periferik insülin duyarlılığının azalması β hücrelerini uyarmakta ve daha fazla insülin salgılanmaktadır. Ancak bu durum uzun dönemde β hücre tükenmesine (exhaustion) yol açmaktadır ve Tip 2 DM gelişmektedir. Hayvan çalışmalarında İUBG'li olan fetuslarda kasda glukoz transporter düzeyleri düşük, beyinde ise normal bulunmuştur(139).

Büyümede yakalama hipotezi

İUBG olan çocuklarda doğumda görülen IGF-I, insülin, IGFBP-3 düşüklüğü ve BH, IGFBP-1 ve IGFBP-2 yüksekliği doğumdan sonra ilk 3 ay içinde düzelir(59). Fetal dönemde insülin ve IGF-I etkisinden yoksun olan dokular doğumdan sonra beslenme ile birlikte artan bu iki hormonun etkisine maruz kalmaktadır. Bu iki hormon insülin – benzeri etkilerini birleştirerek organizmanın hipoglisemiden korunabilmesi için koruyucu bir mekanizma ile bir insülin direnci oluşturmaktadır. Bu insülin direncinin oluşması için kritik dönem de postnatal büyümede yakalamanın olduğu ilk 1-2 yıldır(140).

Hayvan çalışmalarında fetal malnütrisyonu izleyerek postnatal büyümede yakalama olmuşsa, hayvanların ömrü daha kısa bulunmuştur. Ayrıca, büyümede yakalama yapan çocuklarda, yakalama yapamayanlara göre glukozla bağlı insülin salınımı daha fazla bulunmuştur (141). İleri yaşlarda en büyük risk doğumda düşük tartı ve ileri yaşlarda obesite gelişmesidir. Malnütrisyonlu etnik toplumların malnütrisyonları düzelince, örneğin yerli Amerikalılar ve Amerika'daki İspanyollarda, Avusturalya'daki Aborjinlerde veya Batıya göç etmiş Asyalı kişilerde obezite ve Tip 2 DM riski yüksektir(142). Epidemiyolojik çalışmalar düşük doğum

tartısı ve erken tartı alımının ileri yaşlarda görülen obezite ve anormal yağ dağılımına neden olduğunu göstermektedir(140). 1944 – 1945 arası açlığa mahkum olan Hollandalı genç erişkinler arasında, anneleri gebeliğin ilk üç ayında açlığa mahkum olanlarda obezite riski 2 misli daha yüksek bulunmuştur(143). Gale ve ark.nın çalışmasında(144) incelenen 70 – 75’li yaşlardaki erişkinlerde SGA doğanların kas kitlelerinin az ve vücut tartılarına göre yağ dokularının fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle santral yağlanma ve insülin direnci bu olaya neden olmaktadır. Düşük doğum tartısı ve insülin direnci arasındaki ilişki sadece o sırada VKİ yüksek olanlar için geçerli bulunmuştur(140).

İntrauterin büyüme geriliği sonucu çocukluk döneminde görülen değişiklikler

İngiltere’de yapılan geniş bir kohort çalışmasında(145) doğumdan sonra longitudinal izlenen 1335 çocuğun verilerinde SGA doğan bebeklerin ~ % 25’nin hızlı büyümede yakalama gösterdiği gösterilmiştir. Bu çocukların genelde doğum boyları uzun, baş çevreleri büyük ve tartı/yag dokuları az olup gebeliğin son üç ayında olumsuz etkilendikleri düşünülmektedir. Doğumda artmış yağ dokusu olanlar (% 25) ise izlemde büyümede düşme göstermiştir. Geri kalan % 50’si doğumdan itibaren aynı persantil eğrisinde büyümüştür. Büyümede yakalama ve düşme genellikle tartı açısından bariz olup sıklıkla ilk 12 ayda, ancak ilk 2 yaşa dek uzayarak, tamamlanmaktadır. Genellikle bu süreç sonunda çocuklar ebeveynlerin belirlediği boy ve tartı persantil eğrilerine girmişlerdir (145) .

Bu çalışmada erken büyümede yakalama yapanların 5 yaşında en fazla obezite riski gösterdiği gözlenmiştir(146). Bu tartı artışının 8 yaşına dek devam ettiği gözlenmiştir. Bu bulgular A.B.D. ve diğer ülke çalışmalarında da gösterilmiştir (147,148). VKİ artışı yanı sıra bu çocukların karın çevreleri de artmış bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da düşük doğum tartısı ve santral yağlanma arasında ilişki saptanmıştır. Bunun bir nedeni in utero malnütrisyonun yağ dağılımında değişiklik yaratmasıdır. Bu çocukların kas dokusu az olup, vücut yağ oranları fazladır(140). Benzer bulgular diğer çalışmalarda da saptanmıştır(149-151).

Hintli çocuklarda yapılan bir çalışmada SGA doğanların 8 yaşında insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(152). İspanya’da bir çalışmada SGA doğan çocukların VKİ’lerinin normal olmasına rağmen santral yağlanmalarının fazla olduğu ve insülin direnci gösterdikleri saptanmıştır(153).Yine başka bir çalışmada 12 IUGR ve 11 kontrol vakası ~ 8 yaşlarında incelediklerinde anlamlı oranda insülin direnci gösterdikleri saptanmıştır(154).

Kısa 28 SGA çocukta prepubertal yaşlarda yapılan intravenöz glukoz tolerans testinde(İVGTT),insülin duyarlılığının düşük, insülin sekresyonunun yüksek olduğu

saptanmıştır(155). Avusturalya'dan yapılan bir çalışmada 15 İUBG ve 12 normal çocuk ~ 7 yaşlarında değerlendirilmiş ve yine İVGTT testinde İUBG'de insülin duyarlılığı düşük, insülin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalarda büyümede yakalama yapmayan çocuklarda da insülin direnci olduğu gösterilmektedir(156). Yine başka bir çalışmada SGA ve AGA olan çocuklar ~ 9 yaşlarında karşılaştırıldığında SGA olup büyümede yakalama yapmayanlar ile, SGA olup büyümede yakalama yapan ancak obez olmayan çocuklarda insülin direnci hemen hemen aynı iken, SGA olup büyümede yakalama yapan ve obez olanlarda insülin direnci olduğu saptanmıştır(157).

SGA doğan ve erken büyümede yakalama gösteren çocukların bir yaşında bile insülin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır(158). Bu çalışmada 85 SGA ve 23 AGA olan çocuk doğumdan bir yaşa dek izlenmiş ve İVGTT ile incelemede bir yaşda SGA çocukların, özellikle tartıda yaklama yapanların, açlık insülin düzeyleri büyümede yakalama yapmayan SGA ve AGA çocuklarına göre yüksek bulunmuştur. SGA çocukların lipid düzeyleri de AGA çocuklarına göre yüksek bulunmuştur. Ellibeş SGA olan çocukta yapılan bir çalışmada 12 yaşında incelendiklerinde çocukların % 50'sinin kolesterol düzeylerinin AGA olanlara göre yüksek olduğu ve en yüksek değerlerin büyümede yakalama yapmayan grupta olduğu gösterilmiştir(159).

İnsülin direncine etki eden diğer hormonlar ve büyüme faktörleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir.

İnsülin duyarlılığına etki eden hormonlar arasında adiponektin üzerinde durulmuştur. Adiponektin adipositlerden salgılanan ve insülin duyarlılığını arttıran ve antiaterojenik özellikleri olan bir hormondur (160). Adiponektin geni 3 nolu kromozomda yer alır,30 kDa olup 247 AA içerir. Tip 2 DM ve ateroskleroz başlangıcında adiponektin düzeyleri düşer (161). SGA olan 51 çocukta adiponektin değerleri incelendiğinde, SGA olanlarda adiponektin düzeylerinin kısa normal ve obez çocuklara göre düşük olduğu ve özellikle büyümede yakalama yapanlarda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu da bu çocukların tip 2 DM'ye eğilimli olduklarını göstermektedir(162). Yine başka bir çalışmada serum adiponektin düzeylerinin düşmesinin SGA çocuklarda yağ dokusu artışı ve tartı alımı ile ilişkili olduğu ancak insülin duyarlılığı ile ilişkili olmadığı(163), başka bir çalışmada ise ilintili olduğu gösterilmiştir (164).

BH sekreatogog reseptörünün doğal ligandı olan ghrelin iştah arttırıcı bir hormondur(165). Midenin enteroendokrin hücreleri ghrelinin esas sentez yeri olmakla birlikte hipotalamus, hipofiz,duodenum ve akciğerde de sentezlenir(166). Ghrelin iştahı arttırır ve vücut ağırlığı ile ters orantılıdır(167). SGA çocuklarda yapılan bir çalışmada büyümede

yakalama yapan ve tartı alım hızı yüksek olanlarda daha yüksek ghrelin düzeyleri saptanmıştır(168). Bu da bu hormonun postnatal büyümeyi iştahı arttırarak sağladığını düşündürmektedir. Büyümede yakalama gösterenlerde iştahla ilgili bir diğer hormon olan leptinin kordon düzeyleri ile postnatal tartı alımı arasında da ilişki saptanmıştır(169). Leptin 16 kDa ağırlığında bir proteohormon olup(170) diferansiye olmuş adipositlerden salgılanır. Hipotalamusa etki ederek,iştahı azaltır ve enerji kullanımını arttırır(171). Leptin düzeyini belirleyen en önemli faktör vücut yağ kütesidir ve yağ dokusunun oranını yansıtır (172). İnsulin, glükokortikoidler ve BH kısa dönemde leptini uyarır.

Kısa boylu SGA çocuklarda ~ 8 – 9 yaşlarında yapılan bir çalışmada SGA olan çocukların serum IGF-I, IGF-II, ve IGFBP-3 düzeylerinin kısa normal çocuklara göre yüksek ancak normal boylu sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu ve BH düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır(156). Bu çocukların insülin düzeyleri de yüksek olup insülin direnci göstermektedir. Bu çocuklardaki insülin direncinin kompensatuar hiperinsülinemiye yol açtığı ve bunun da dolaşan IGF-I ve IGFBP-3'ü arttırdığı düşünülmektedir. Açlık insülin ve açlık IGF-I düzeyleri arasındaki ilişki bunu desteklemektedir. İnsulin, BH'nin karaciğerde BH reseptörüne bağlanmasını düzenleyerek IGF-I düzeylerini düzenler(173). Ayrıca, insülin hepatositlerde IGF-I mRNA üretimini de arttırmaktadır(174). İnsulin, IGFBP-3 düzeylerini; IGFBP-3 degradasyonunu azaltarak arttırır(175).

Buna karşın başka bir çalışmada ~ 5-6 yaşlarında incelenen kısa SGA çocuklarda yine insülin düzeylerinin yüksek, insülin duyarlılıklarının düşük ve insülin direncinin artmış olduğu gözlenmiştir(103).Bu çocukların IGFBP-1 düzeyleri düşük ve IGF-I düzeyleri normal bulunmuştur. BH düzeyleri yüksek bulunmuştur. İnsülin düzeyleri BH düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Bu çalışmada SGA olan çocuklarda BH ve IGF-I'e direncin insülin direncine yol açtığı öne sürülmektedir. Yüksek insülin düzeylerinin IGFBP-1 düzeylerini düşürerek, IGF-I bioyararlılığını arttırdığı öne sürülmüştür(103).Başka bir çalışmada 12 yaşında incelenen 55 SGA çocukda,IGF düzeyleri yüksek, leptin düzeyleri ise düşük bulunmuştur.Bu çalışmada insülin duyarlılığı SGA çocuklarda normal bulunmuştur(176).

Obesite ve tip 2 DM dışında, İUBG olan çocukları erişkin dönemde bekleyen başka bir sorun osteoporozdur(177).

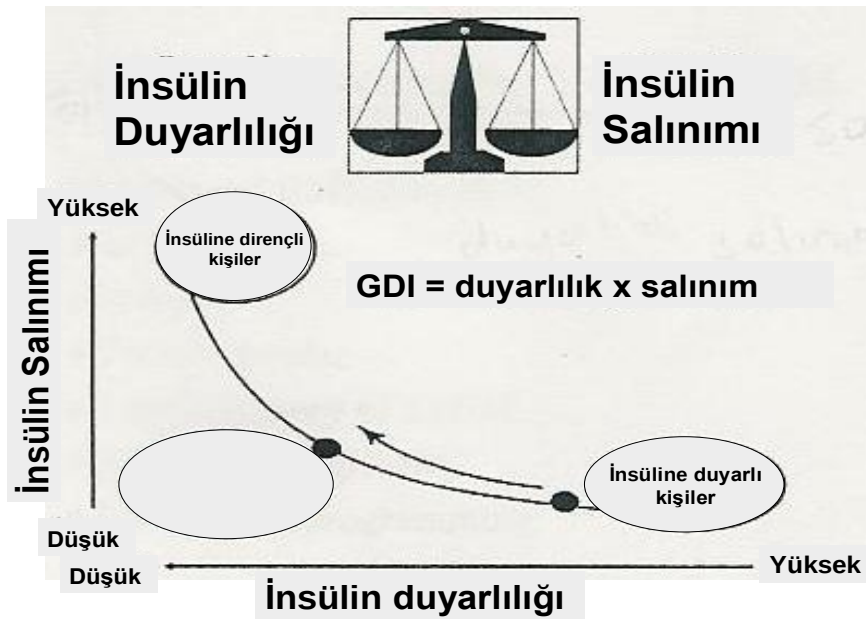
LGA ve ileri yaşlarda sorunları irdeleyen çalışmalar değerlendirildiğinde, gestasyonel DM(GDM)'li annelerin LGA çocuklarında 11 yaşındaki incelemede insülin direncinin yüksek olduğu saptanmıştır(178).GDM olmayan ancak gebelikte obez olan annelerin LGA'lı çocukları da insülin direnci açısından riskli bulunmuştur.

F. İnsülin direnci ve değerlendirilmesi

Glüköz toleransı, insülin duyarlılığı (sensitivity) (IS) ve insülin sekresyonu arasındaki dengeye bağlıdır. IS, insülinin glüköz alımını (uptake) arttırarak ve yapımını azaltarak kan şekerini düşürme etkisidir. İnsülinin normal düzeylerde periferik glüköz kullanımını sağlayamadığı, karaciğerden glüköz çıkışını baskılayamadığı duruma ise IS'nin azalması veya insülin direncinin (IR) gelişmesi denir. İnsülin sekresyonu ise β hücre fonksiyonunun (BHF) bir göstergesidir (179).

IS ve BHF birbiriyle ilişkili olaylardır. Birinde azalma/artma diğerindeki artma / azalma ile kompanse edilir. BHF, IS ile ters korelasyon gösterir; şöyle ki IS azalıp, insülin direnci artarsa pankreasdan insülin salınımı artar. BHF x IS sabit bir sayıdır ve glüköz dispozisyon(disposition) indeks (GDİ) denir(180). IS ve BHF'nunun 2.faz insülin salınımı arasındaki ilişki bir hiperbol eğrisi şeklindedir (Şekil 2) (180). İnsülin duyarlılığı azaldıkça insülin sekresyonu artar. Kompansasyon yeterli ise, yani GDİ normal ise, glüköz tolerans normaldir. İnsülin sekresyonu, insülin direncine göre düşükse, GDİ düşer ve sonunda glüköz intoleransı ve tip 2 DM gelişir. Dolayısıyla glüköz dengesi değerlendirilirken her iki parametrenin de değerlendirilmesi ve hiperbolde işaretlenmesi gerekir (181).

Şekil 2 - İnsülin duyarlılığı ve insülin salınımı arasındaki ilişki



IS ve BHF ölçme yöntemleri

Glükoz Klemp

İlk kez 1966 yılında tanımlanmıştır ve iki çeşidi vardır. Öglisemik hiperinsülinemik klemp (EHC) IS'yi, hiperglisemik klemp ise BHF'yi ölçer. Testin ilkesi, glükoz infüzyonu ile artan insülin düzeylerine karşın kan glükoz düzeylerinin sabit tutulması amacına dayanır. Kan glükozu sık aralıklarda ölçülür ve glükoz infüzyon hızı kan glükoz düzeyini sabit tutacak şekilde düzenlenir (182).

Klempin altında yatan prensip maksimum düzeyde insülinin uyardığı glükoz uptake'in, ki bu primer olarak kasda olmaktadır, öglisemi sağlayacak düzeydeki glükoz infüzyon hızına eş olmasıdır. Yüksek insülin düzeylerinde karaciğerden glükoz çıkışının tümüyle baskılandığı ve ihmal edilebilecek düzeyde olduğu ve idrar glükoz atılımı ve insüline bağımlı olmayan glükoz uptake'inin de ihmal edilebilecek düzeyde düşük olduğu varsayılır(183).

EHC'de 10-12 saatlik açlık sonrası hastaya 40-80 mU/m²/dk (1 mU/kg/dk) dozunda insülin infüzyonu bir koldan verilmeye başlanır. Aynı anda % 20'lik dekstrozu aynı yerden verilmeye başlanır. Kan örnekleri karşı el veninden alınır. Bu kan alınan el ısıtmalı bir kutu veya örtü ile > 40 °C üstüne ısıtılır. Böylece kan arteriyelize olur. Kan 5 dk.da bir alınır ve kanül yıkanır.

Kan şekeri hemen hasta başında ölçülür ve belirlenen formüllerle glükoz infüzyon hızı öglisemiye sağlayacak düzeyde tutulur (4-7 mmol/L = 72 – 126 mg/dl). İnfüzyon genellikle 3st sürer ve genellikle son 30 dk.da denge sağlanır ve glükoz infüzyon hızı ve kan şeker düzeyleri stabil olur (183).

IS, dengeli dönemdeki glükoz klirens hızı (Gdi), yani glükoz infüzyon (Ginf) hızı olarak verilir (mg/kg/dk veya mg/m²/dk) (Gdi =Ginf) ve daha sonra yağsız vücut kitlesine oranlanır(183).

Hiperglisemik klempde, glükoz bolusu verilerek glükoz düzeyleri artırılır ve daha sonra glükoz infüzyonu bu glükoz düzeyini (225 mg/dl) devam ettirmek üzere ayarlanır. Plasma glükoz konsantrasyonu sabit tutulduğu için, verilen glüközün infüzyon hızı glükoz metabolizmasının bir indeksidir. Hiperglisemi bifazik insülin sekresyonunu uyarmaktadır. Birinci faz insülin salınımı ilk 6 – 8 dk.da olmakta, bunu daha yavaş artan 2.faz insülin salınımı izlemektedir. Oluşan hiperinsülinemi glükoz uptake'ini arttırmaktadır. 2-3 st

sonunda denge sağlanır ve kişinin BHF cevabına bağlı olarak değişen insülin düzeyleri değerlendirilir.

Öglisemik klempde, insülin ve glükoz düzeyleri için kan bazal dönemde ve testin son 40 – 60 dakikasinda alınır. Hiperglisemik klempde ise ara dönemlerde de insülin sekresyonunu değerlendirmek için kan alınır.

BHF sadece hiperglisemik klemp ile saptanır. Glükoz konsantrasyonunun uyardığı insülinin mutlak veya bazale göre artışı BHF'yi gösterir. 1.faz insülin indeksi, ilk 8 – 10 dakikadaki insülin salınım alanı olarak hesaplanır. 2.faz insülin indeksi ise insülinin doruk yaptıktan sonraki 15-120 dk arası değerleridir(183).

Klemp tekniği IS ve BHF için altın standarttır. Ancak, test karmaşık ve uzun sürelidir. Çocukluk döneminde klemp ile yapılan çalışmalar azdır. Polikistik over sendomu (PCO) olan adolesanlarda yapılan bir çalışmada hiperinsülinemik öglisemik klemp ile hepatik glükoz üretimi ve glükoz uptake; hiperglisemik klemp ile 1. ve 2.faz insülin salınım değerlendirildiğinde, bozulmuş glükoz toleransının a) azalmış 1. faz insülin salınımı, b) azalmış GDİ ve c) artmış karaciğer glükoz üretimi ile ilintili olduğu bulunmuştur(184). Yine klemp ile yapılan bir çalışmada zenci çocuklarda görülen hiperinsülineminin hem insülin klirensinde azalmaya hem de artmış insülin salınımına bağlı olduğu gösterilmiştir(185). Yine, 11- 15 yaş arası 256 çocukta öglisemik – hiperinsülinemik klemp çalışmalarında ebeveynlerinde IR olan çocuklarda IR ve obesite görölme olasılığının ailelerinde IR olmayanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır(186). Prepubertal 22 sağlıklı zenci çocukta yapılan bir çalışmada aile öyküsü DM için pozitif olanlarda insülin direncinin yüksek olduğu saptanmıştır (187).Beyaz çocuklarda da benzer bulgular elde edilmiştir(188). Klemp ile yapılan çalışmalarda değerlerin açlık değerleri ile karşılaştırıldığı diğer çalışmalar ilerde bahsedilecektir.

İVGTT (İntervenöz Glükoz Tolerans Testi)

Hem IS hem de BHF için ideal bir testtir. Bir glükoz bolus enjeksiyonunu takiben, glükoz, insülin ve bakılabilirse C-peptid ölçölür. IS, direkt olarak ölçölemediği için, 'minimal model' bilgisayar programı ile indirekt yoldan hesaplanabilir(189). Test 12 st.lık açlık sonrası uygulanır(183).

Genellikle sık örneklı İVGTT (FSİVGTT) (frequently sampled İVGTT) uygulanır. Protokol olarak regöler ve modifiye İVGTT yapılabilir. Regöler olanda, glükoz (0.3 g/kg) IV 30 – 60 sn.de verilir ve kan örnekleri 3 – 4st boyunca alınır. Modifiye olanda, 20.dk.da insülin enjeksiyonu yapılır. İnsülin uyarısı yerine tolbutamid de uygulanmıştır. Kan örnekleri

0, 2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 50, 70, 90 ve 180.dakikada alınır. Alınan kan örneklerinin sayısı orijinal testte 30, modifiye olanlarda 12'dir. Her örnekte glukoz, insülin ve gerekirse C-peptid bakılır(179,183).

Minimal model ile IS indeks (S_1) ve glukoz etkinliği (S_G) hesaplanır. S_1 , insülinin glukoz uptake'i arttırıcı ve karaciğerden glukoz üretimi önleyici etkisini ölçer. S_G ise, bazal insülin düzeyinde glukozun plazmadan kaybolma hızını ölçer. Hangi protokol kullanılırsa kullanılsın, S_1 altın standarttır ve normoglisemik ve diyabetli kişilerde klempe eşdeğerdir(189).

İVGTT'de BHF'yi gösteren en iyi ölçüt test süresince hesaplanan insülin alanıdır.Ancak bu yöntem modifiye İVGTT'de dışardan insülin verilmesi nedeni ile kullanılamaz. Hem modifiye hem regüler testte BHF için en sık kullanılan ΔAIR_G (akut insülin response to glucose) olup ilk dorukdaki (2- 10 dk) bazale göre insülin artışını gösterir ve 1.faz insülin salınımı için iyi bir kriterdir.

Modifiye İVGTT, klempden daha kolay olmakla beraber yine de yapımı zordur. İVGTT'nin, insülin sekresyonu düşük olan kişilerde (örn.diyabet) yorumu zor olabilir ve ayrıca İVGTT'nin yorumlanmasında sistematik hatalar olabilir. Tanner evre 1-3 olan çocuklarda İVGTT ile hesaplanan GDİ beyaz çocuklarda 0.29 ± 0.07 bulunmuştur(190).

Bazal ölçümler

Hiçbir ön hazırlığa gerek yoktur. Açlık kan örneklerinde glukoz ve insülin ölçülür (190,191). İnsülin düzeylerini ideal olarak stres ve salınımındaki varyasyonların etkisini en aza indirmek için 15 dk içinde 3 kez almak gerekir(192).

A. IS veya IR için değerlendirilebilecek parametreler :

1. HOMA-IR: Glukoz (mmol/L) x insülin (μ U/ml) / 22.5 (192).

Eğer glukoz mg/dl ve insülin μ U/ml olarak ifade edilirse çarpım 405 sabitesine, glukoz mmol/L ve insülin pmol/L olarak ifade edilirse çarpım 135 sabitesine bölünür. HOMA-IR'nin normal insülin ve glukoz değerlerinde değeri 1'dir. HOMA-IR ,IS'den çok insülin direncini gösterir ve klemp ile korelasyonu ters korelasyondur(179).

HOMA – IR ve klempin korelasyonu farklı çalışmalarda değişken bulunmuştur (179,192,193). Bazı çalışmalarda HOMA ve klemp arası korelasyon çok yüksek ($r : 0.79 - 0.83$) bulunmuştur. Üstelik bu korelasyon obez ve obez olmayanlar, diyabetik ve diyabetik olmayanlarda benzer ölçüde anlamlı bulunmuştur (194). Bazı çalışmalarda ise FSİVGTT ile yorumlanan minimal modelden elde edilen IS, HOMA ve açlık insülin düzeyleri ile % 50 korelasyon göstermektedir(193).

$$2. \text{ QUICKI : } \frac{1}{\log \text{ Glükoz} + \log \text{  ns lin}}$$

 ns lin ( U/ml), glükoz (mg/dl)

QUICKI (kantitatif IS indeksi) aslında özgün bir indeks değildir ve HOMA'nın nonlinear bir transformasyonudur. Bazı çalışmalarda erişkinlerde QUICKI ve klemp ile obezlerde (r: 0.89), nonobezlerde (r: 0.49) ve diyabetlilerde (r: 0.70) kuvvetli ilişki bulunmuştur (195). Başka bir çalışmada nonobez erişkinlerde bu korelasyon daha zayıftır (r: 0.27) (196). Nonobez kişilerde QUICKI'nin IS'yi göstermedeki duyarlılığının azalması nonobez kişilerde insülin düzeylerinin düşük olması, sağlıklı kişilerde insülin salınımında periyodik osilasyonların olması veya klempde kullanılan insülin infüzyonunun fizyolojinin üzerinde çok yüksek olması olarak açıklanabilir. Prematür adrenarşlı 25 çocukta yapılan bir çalışmada OGTT'den elde edilen IS değerleri ile QUICKI arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur (0.80)(197).

HOMA ve QUICKI iyi korelasyon gösterir. QUICKI'nin hesaplanmasının arkasında yatan ilke açlık insülin düzeylerinin dağılımının normal bir dağılım eğrisi göstermeyip kayma göstermesidir.

$$3. \text{ FGIR(açlık glükoz insülin oranı): glükoz (mg/dl) /insülin ( U/ml)}$$

Açlık glükoz insülin oranının (FGIR) IS için iyi bir gösterge olduğu ve FS VGTT'de minimal model ile elde edilen IS ile % 73 oranında korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (198). FGIR'nin < 4.5 olması 18 yaş  zeri PCO'lu kadınlarda insülin direncini % 95 duyarlılık ve % 84 özgünlük ile  ng rm ştur (198). Bu çalışmada açlık insülin düzeylerinin minimal model ile elde edilen IS ile korelasyonu % 50 bulunmuştur. Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise açlık insülin düzeylerinin özellikle normoglisemik kişilerde klemp çalışmasında elde edilen IR ile yüksek bir korelasyon gösterdiği gösterilmiştir(199). Prematür adrenarşlı kız  ocuklarında FS VGTT ile elde edilen IS ile karşılaştırıldığında FGIR ile IS arasında (r:0.76) ve yine başka bir çalışmada (n:25) OGTT'den elde edilen IS ile FGIR arasında (r:0.82) kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur ve sınır değer olarak < 7 alınmıştır (197). Yine prematür adrenarşlı prepubertal kızlarda (n:33) yapılan çalışmalarda  VGTT ile elde edilen IS, FGIR (r : 0.76) ve IGFBP-1 ile (r : 0.59) anlamlı korelasyon gösteriyordu. FGIR'nun < 7 olması % 87 sensitivite ve % 89 spesifite ile IR'yi gösteriyordu (200).

$$4. \text{ FIRI : insülin ( U/ml) x glükoz (mmol/L) / 25}$$

Açlık insülin direnci indeksinin (FIRI) minimal modeldeki IS ile arasında % 79 korelasyon bulunmuştur(201). FIRI ve HOMA arasında da kuvvetli korelasyon

bildirilmiştir(192,201). Prematür adrenarşlı kızlarda (n:25) yapılan çalışmada FGIR ve QUICKI'nin FIRI(r:0.60) ve bazal insülin düzeylerine (r:0.62) göre OGTT'den elde edilen IS değerleri ile daha kuvvetli korelasyon gösterdiği saptanmıştır(197).

HOMA indeksleri özellikle klemp ve FSİVGTT'nin yapılmasının zor olduğu epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır ancak kısıtlılıklarının olduğu göz önünde bulundurulmalıdır(202). Ayrıca bazal değerlere stresin etkisi tam bilinmemektedir.

Bazal insülin ve FGIR'nin açlık hiperglisemisinde değerlendirilmesi hatalı olabilir ancak HOMA bunu kompanse etmektedir (202). QUICKI normo ve hiperglisemik kişilere uygulanabilir (202). Ancak unutmamalıdır ki HOMA-IR sadece bazal glükoz ve insülin ölçümüne dayanmaktadır oysa obezitedeki insülin direnci sıklıkla periferik glükoz alımını arttırmak için uyarılmış insülin düzeylerinin yetersizliğine bağlıdır. Prepubertal 79 çocukta HOMA ve QUICKI'nin klemp IS sonuçları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada HOMA ve klemp IS arası ilişki, açlık insülin ve klemp IS arası korelasyondan daha yüksek bulunmamıştır. QUICKI ise klempden elde edilen IS ile zayıf korelasyonlu bulunmuştur. Bu çalışmada HOMA veya QUICKI'nin obesite veya BH tedavisinde IS'deki değişikliği yansıtmadığı savunulmuştur (203).

B. BHF için değerlendirilebilecek parametreler:

1. Açlık insülin düzeyleri ($\mu\text{U/ml}$)
 2. İnsulinojenik indeksi : açlık insülin ($\mu\text{U/ml}$)/ açlık glükoz (mg/dl)
 3. HOMA % B : $\frac{20 \times \text{İnsülin}}{\text{Glükoz} - 3.5}$
- İnsülin : $\mu\text{U/ml}$, Glükoz : mmol/L

Pediyatrik yaş grubunda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 44 prepubertal, 42 nonobez pubertal, 45 obez pubertal ve 25 PCOS'lu çocukta klemp ile elde edilen IS ve BHF, bazal değerlerden elde edilmiş parametrelerle karşılaştırılmış ve nonobez çocuklarda hem IS ve hem BHF için bazal değerlerin kullanılabileceği gösterilmiştir(204). QUICKI ve klemp IS arası (r:0.78) ve HOMA-IR ve klemp IS arası korelasyon kuvvetli bulunmuştur (r :0.91). HOMA % B'nin klempde elde edilen BHF için erişkinlerde korelasyonu 0.59 iken, bu çalışmada çocuklarda HOMA % B ile 1. ve 2. faz insülin salınımı arasındaki korelasyon r: 0.82 ve r: 0.85 bulunmuştur. Ancak açlık insülin ile açlık insülin / açlık glükoz oranı ve klemp BHF arasındaki korelasyonlar da benzerdir. (1.faz insülin salınımı ile r: 0.77 ve r: 0.80 ve 2. faz insülin salınımı ile r: 0.83 ve 0.85). PCO'lu obez adolesanlarda HOMA % B 1.faz

insülin salınımı ile ilişkisi olan tek parametre (r : 0.60) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bozulmuş glukoz toleransı veya DM'si olanlarda bazal BHF'yi gösteren değerlerin anlamlı olmadığı savunulmuştur (204).

Yine Tanner I-II evresindeki 156 çocukta (9.7 ± 1.8 yaş) yapılan bir çalışmada HOMA-IR'nin prediktif değeri (r :0.63) FSİVGTT ile karşılaştırıldığında yüksek ancak açlık insülin değerlerine eş bulunmuştur (205). Başka bir çalışmada(206) 6.2 – 11.3 yaş arasında Tanner I-III evreli % 81'i obez olan 31 çocukluk bir seride klemp IS ile karşılaştırıldığında QUICKI'nin (r : 0.67 – 0.69) HOMA-IR (r : 0.51 – 0.56) ve FGIR'a göre (r : 0.37 – 0.42) en iyi metod olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada HOMA % B ve 1. ve 2. faz insülin salınımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (r : 0.69 - 0.72). Yine BHF'yi gösteren insülinojenik indeks ve klemp arası korelasyon 0.86'dır. Açlık insülin değerleri ile klemp arası korelasyon da 0.79 – 0.85 arasında bulunmuştur (206). Bu konuda son yapılan bir çalışmada 18 obez ve çocuk ve adolesanda (12.2 ± 2.4 yaş), IS ve BHF parametreleri FSİVGTT ile elde edilen değerlerle karşılaştırılmış ve İVGTT'de elde edilen IS ile HOMA-IR, QUICKI, FGIR ve açlık insülinin iyi korelasyon gösterdiği (sırasıyla r : 0.89, 0.89, 0.91, 0.90); HOMA-B %'nin ise AIR ile korelasyonunun çok kuvvetli olmadığı gösterilmiştir (r :0.60). Obez çocuklarda IS için bazal parametrelerin kullanılabileceği vurgulanmıştır (207).

IS prepubertal yaşlarda farklılık göstermemekte, pubertal yaşlarda ise azalmaktadır(208).

OGTT (Oral glukoz tolerans testi)

OGTT hem IS hem BHF ölçmek için yararlıdır. OGTT'de 1.75 mg/kg glukoz (maks 75 gr) verilir ve 2-3 saat boyunca kan alınır. 0., 30., 60., 90 ve 120. dk'da glukoz ve insülin bakılır. C-peptid de ölçülürse yararlı olur. Glukoz ve insülinin ölçümlerinin çeşitli şekillerde analizi ile IS hesaplanmaya çalışılmıştır.

A. IS ölçümü

OGTT'de ölçülen glukoz ve insülin değerlerin değişik matematiksel formülleri ile hesaplanabilir. Tüm formüllerde glukoz G, insülin ise I ile gösterilmiş olup, sağ alttaki sayı OGTT'nin hangi dakikasındaki değer olduğunu göstermektedir.

1. OGTT'de 0., 30., 60., 90 ve 120.dk. insülin toplamının $> 300 \mu\text{U/ml}$ olması insülin direnci ve hiperinsülinemiyi gösterir(209).

2. OGTT'de doruk insülin değerinin ≥ 150 ve/veya 2.st.te > 75 olması IR'yi gösterir(190).

3. Tüm vücut insülin duyarlılık indeksi (the whole body insülin sensitivity index (WBISI)(Matsuda indeks) (210) = $\frac{10\,000}{\sqrt{G_0 \times I_0 \times G_m \times I_m}}$

G_m ve I_m : OGTT'deki ortalama glüköz ve insülin düzeyleridir.

Glüköz mg/dl, insülin μ U/ml

4. MCRest yöntemi (Stumwoll) (211):

$$\text{MCRest} : 18.8 - 0.271 \times \text{VKİ} - 0.0052 \times I_{120} - 0.27 \times G_{90}$$

5. OGTT SİM (212) : $\frac{(0.137 \times \text{Sib}) + \text{Si}_{120}}{2}$

$$\text{Sib} : \frac{100,000,000}{1 (\mu\text{U/ml}) \times G (\text{mg/dl}) \times 150 (\text{ml}) \times \text{kg} (\text{ağırlık})}$$

$$\text{Si}_{120} : \frac{100,000,000}{I_{120} (\mu\text{U/ml}) \times G_{120} (\text{mg/dl}) \times 150 (\text{ml}) \times \text{kg} (\text{ağırlık})}$$

VD : dağılım hacmi (150 cc/kg)

6. ISI (Comp) (Soonthornpun)(190): $[1.9 / 6 \times \text{tartı (kg)} \times \text{açlık plasma glüköz (mmol/Lt)} + 520 - 1.9 / 18 \times \text{tartı} \times \text{glüköz için AUC (mmol/h.lt)} - \text{idrar glüköz (mmol/1.8)}] / [\text{AUC for insülin (pmol/h.lt)} \times \text{tartı}]$

AUC : area under curve (eğri altındaki alan)

7. Belfore (190) : $\frac{2}{(\text{AUC insülin} \times \text{AUC glüköz}) + 1}$

8. Gutt (213) : $\frac{75\,000 + G_0 - G_{120}}{120 \times \log ([I_0 - I_{120}] / 2) \times [G_0 + G_{120}] / 2} \times 0.19 \times \text{VA}$

OGTT'de elde edilen IS, klemp ve FSİVGTT sonuçları ile uyum gösterir (210,212). Avignon ve ark., bazal ve 2 st.lık insülin ve glüköz değerlerinin ortalama ölçümü ile elde ettikleri SiM değerleri ile FSİVGTT'de minimal model ile elde edilen IS değerlerinin tam uyum (0.90) gösterdiğini göstermiştir(212). Yine total vücut insülin sensitivite indeksinin, klemp eşdeğer ($r:0.73$) bulunduğu gösterilmiştir(210).

OGTT'de elde edilen insülin duyarlılığının klemp ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada OGTT'de 0. 2 ve 3 st'te elde edilen glüköz ve insülin düzeylerinden hesaplanan OGIS kullanılarak IS'nın klemp ile eşdeğer olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada HOMA ve klemp arası ve MCRest ve klemp arası ilişki bulunurken, ISI (comp) ve klemp arası ilişki bulunmamıştır(214).

OGTT’de 2.saat glüköz insülin oranının minimal model ile elde edilen IS ile kuvvetli korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (r : 0.74). Obez çocuk ve adolesanlarda OGTT (n:368) ile elde edilen IS değerlerinin klemp (n:38) ile elde edilen değerlerle karşılaştırıldığı yeni bir çalışmada OGTT ile elde edilen indekslerin klemp sonuçları ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği ve HOMA-IR’ye göre üstün olduğu gösterilmiştir(215).

B. BHF ölçümü

$$1. \text{ İnsulinojenik indeks (IGI) : } \frac{I_{30} - I_0}{G_{30} - G_0} = \frac{\Delta I_{30}}{\Delta G_{30}}$$

İnsulinojenik indeks hiperglisemik klempde elde edilen erken insülin yanıtı ile iyi bir korelasyon gösterir.

Diyabetik olmayan 104 gönüllüde klemp ve OGTT karşılaştırılmasında BHF için kullanılan $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ oranının önemli olmadığı, açlık ve 120.dk insülin düzeylerinin de insülin direncini göstermede yararlı olmadığı gösterilmiştir(211).

Pubertal 57 obez çocukda OGTT ile elde edilen insülin direncinin açlık değerleri ile elde edilen insülin direnci ile karşılaştırıldığı bir çalışmada obez ve insülin direnci olanlarda FGIR < 7’nin altında bulunmuştur ancak geniş bir varyasyon göstermektedir (216). Buna karşın IR için HOMA-IR daha spesifik bulunmuş olup IR için eşik değer 3.16 olarak verilmektedir (216). HOMA-IR bazı çalışmalarda da adolesanlar için 4 (217), erişkinler için 2.5 bulunmuştur(192). HOMA-IR’nin 4 sınır değer alınmasının nedeni HOMA-IR < 4 altında olanların tip 2 DM geliştirme oranlarının çok düşük olması ve normal tartılı kişilerde dağılımın en düşük değerinin 4’ün altında olmasıdır (217).

Bunların dışında IS ve BHF için daha kompleks ve ayrıntılı yöntemler de kullanılmıştır(179).

İnsülin direncinin önemi ve bulguları

Riskli olan çocuklarda çevresel faktörler ve beslenmenin etkisiyle glüköz intoleransı ve tip 2 DM gelişir. Glüköz intoleransı ve DM gelişmeden uzun yıllar önce başlayan ve devam eden insülin direnci ve kompensatuar olarak hiperinsülinemi oluşmaktadır. Bu nedenle insülin direncinin ve hiperinsülineminin erken saptanması son derece önemlidir. İnsülin direncini izleyerek β hücrelerinin disfonksiyonu ve insülin salınımının azalması ile glüköz intoleransı ve tip 2 DM gelişmektedir(218).

IR'nin pediatrik bulguları (190)

Ailede DM, obezite, hipertansiyon, KKH/inme öyküsü

Çocukda

- Gestasyonel DM öyküsü
- SGA doğum veya LGA doğum (az sıklıkla)
- Astım / Allerjik rinit
- Prematür pubarş
- Strialar
- Obezite
- Akantozis nigrikans
- Uzun boy /psödoakromegali
- Hirsutizm /PCO
- Adipo / jinekomasti
- Akut pankreatit
- Prematür ateroskleroz
- Hipertansiyon / glomerulonefrit
- Tip 2 DM

IR'nin laboratuvar bulguları (190)

Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile başlayan insülin direnci kompensatuar olarak hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi özellikle karaciğer ve yağ dokusunda YA sentezini arttırır. Kompensatuar olarak artan glükoz oksidasyonu ve artan malonil CoA iletimi, artmış YA'nın β oksidasyon yerine uzun zincirli CoA ve trigliserid (Tg) sentezine yöneltir. Kas ve karaciğerde Tg birikir. Gelişen bir dizi olay sonucu β hücre apoptozu başlar. Böylece insülin sekresyonu azalınca DM gelişir.

IR'li çocuklarda önce glükoz toleransı normaldir. Daha sonra, postprandial glükoz artar ve 1.faz insülin sekresyonu azalır. Daha sonra açlık glükoz düzeyleri de yükselir. Son aşamada DM gelişir.

Her IR DM ile sonlanmayabilir ancak DM gelişmese de hiperinsülinemi ateroskleroz, akantozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, PCOS, karaciğer yağlanması ve artmış kanser riskine neden olur.

Viseral yağ dokusu, insülinin hepatik karaciğer üretiminin önemli bir modülatörüdür. Yağın santral depolanması, ki bel çevresi bunun iyi bir göstergesidir, artmış inme riski ile beraberdir. Mutlak yağa göre abdominal yağ daha iyi bir göstergedir. Yağ dağılımının insülin

direnci açısından önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(219-221). Viseral abdominal yağın minimal model ile elde edilen IS ile iyi korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Viseral yağ dokusu, portal drenajı nedeni ile önemli bir SYA kaynağıdır ve hepatik lipogenezi artırır ve glukoz oksidasyonunu azaltır.

Hiperinsülinemi kan basıncını renal Na absorpsiyonunu artırarak, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, adrenarjik uyarılara SYA'nın indüklediği duyarlılığı artırarak ve nitrik oksit vazorelaksasyonunu antagonize ederek artırır.

Bağlayıcı proteinlerin de hiperinsülinemiye bağlı gelişen komplikasyonların oluşmasında rolü vardır. İnsülin direncinde insülin düzeyi yüksek ve IGFBP-1 çok düşük olup, serbest IGF-I artmıştır. IGFBP-1'in azalması ile bioyararlılığı artan IGF-I insülinin glukoz düşürücü etkisini kuvvetlendirir. IGF-I artışı mikrovasküler komplikasyonlar ve psödoakromegaliye neden olur. IR olan adölesanlarda IGFBP-1'in düşüklüğü önemli bir parametredir. Hatta IGFBP-1'in bu konuda bir işaretleyici olabileceği öne sürülmüştür.

İnsülin rezistansı ve birlikte görülen metabolik bozukluklara metabolik sendrom (MS) tanımı kullanılmaktadır. MS'nin çocukluk dönemi için tanımı konusunda kesin bir fikir birliği olmamakla beraber bir raporda aşağıda belirtilen bulgulardan en az 3'nün olması gerektiği vurgulanmıştır: a) serum trigliserid düzeylerinin > 95 .persantil b) HDL kolesterolün < 5 .persantil c) sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının > 95 .persantil ve d) bozulmuş glukoz toleransı(222). Başka bir ulusal sağlık araştırmasında (NHANES III) MS tanısı için aşağıdaki bulguların hepsinin olması gerektiği vurgulanmıştır: a) serum trigliserid ≥ 110 mg/dl b) serum HDL kolesterol ≤ 40 mg/dl c) abdominal şişmanlığın belirtisi olarak bel çevresinin ≥ 90 .persantil d) açlık plasma glukozunun ≥ 110 mg/dl ve e) kan basıncının ≥ 90 .persantil olması(223).

Çocuklarda obezite ve buna bağlı olarak MS sıklığı giderek artmaktadır(224,225). Orta-ağır obezitede MS % 39 – 50 oranında görülmektedir. IR arttıkça MS prevalansı artmaktadır(226). Obezite arttıkça kardiyovasküler risk faktörleri olan serum C-reaktif protein artmakta ve adiponektin azalmaktadır(227). Başka bir çalışmada MS sıklığı VKİ ≥ 95 persantil olanlarda % 29, 85- 95 persantil arası olanlarda % 6.8 ve 85 altı olanlarda % 0.1 bulunmuştur(223). Tartı kaybı ile IR'nin ve aterojenik risk faktör profilinin düzeldiği gösterilmiştir.

G- Preterm çocuklarda ileri yaşlarda görülen insülin direnci ve diğer sorunlar

Bu konuda yapılan çalışmalar son derece azdır. Barker'in ilk serilerinde pretermilerin SGA olanlar gibi etkilenmediği bildirilmişse de (117), preterm ve düşük doğum tartılı bebeklerde ayrı bir grup olarak yapılan çalışmalar yeni bildirilmektedir.

SGA olanlarda gebeliğin son üç ayında olumsuz etkenlere bağlı olarak ileri dönem sorunlar oluşabildiği gibi erken doğan bebeklerin de ilk haftalarında olumsuz etkilere maruz kalması sonucu benzer uzun vadeli sorunların oluşabileceği hipotezi ile yapılan çalışmalarda 5-10 yaşlarında incelenen 17 AGA preterm ve 7 SGA preterm term kontrolleri ile karşılaştırılmıştır (25). Preterm SGA olan çocuklarda preterm AGA olanlara göre IGF-I ve IGFBP-3 daha düşük bulunmuştur. IGF-I ve IGFBP3 preterm AGA olanlarda term AGA olanlara göre düşüktür. IGF II değerleri ise pretermelerde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, ister AGA, ister SGA olsun, pretermelerde BH direnci olduğunu göstermektedir. Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada(228) 38 AGA preterm ve 12 SGA preterm 4-10 yaşlarında incelendiğinde, her 2 preterm grubunda da insülin duyarlılığının azaldığı ve kompensatuar bir hiperinsülinemi gösterdikleri saptanmıştır. Bu veri de bu çocukların tip 2 DM açısından riskli olduklarını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada (229) ise preterm SGA olanların, preterm AGA olanlara göre daha yüksek insülin düzeyleri gösterdikleri bildirilmiştir.

H- Vücut yağı ve yağ dağılımının değerlendirilmesi

Vücut yağı dağılımının, IR açısından önemli olması nedeniyle, yağ dağılımının değerlendirilmesi önemlidir (230).

Değerlendirme Yöntemleri

1- Antropometri :

Çocukluk ve adolesan döneminde vücut yağı ve yağ dağılımını değerlendirmede önemli bir parameterdir. Kolay, basit ve güvenlidir. Antropometrik değerlendirmede kullanılan yöntemler :

a) Tartı, boy ve tartı-boy ölçütleri :

Tartı ve boy ayrı ayrı vücut büyüklüğü hakkında fikir verir ancak vücut kompozisyonu için fikir vermez. Boy ve tartının birlikte değerlendirilmesi ile edilen çeşitli parametreler vücut kompozisyonunun saptanmasında kullanılabilir.

(1) Boya-göre-tartı: Fazla ve az tartılı çocukları değerlendirmede önemlidir. Çocuğun tartısı, aynı boydaki çocuğun tartısı ile karşılaştırılır. 5-11 yaşları arasında geçerlidir. 2 yaş

altı ve pübertede kullanılmaz. Boya-göre-tartının Dual Enerji X ray Absorbsiyometre (DEXA) ile elde edilmiş vücut yağı ile karşılaştırılmasında fazla ve az tartıyı saptamada duyarlılığının VKİ ile benzer olduğu gösterilmiştir(231).

(2) Yaşa göre tartı : Klinikde sık kullanılır. Persantil eğrilerine işaretlenerek, yine boy persantili ile aynı bandda olup olmadığı değerlendirilir. Sıklıkla tartı ve boy persantili aynı değerdedir.

2- Vücut Kitle İndeksi (VKİ) :

Çocukluk döneminde sık kullanılır (232). VKİ'nin, vücut yağını DEXA veya diğer ileri yöntemlerle ölçen yöntemlerle karşılaştırılmasında, total vücut yağını % 60 – 87, ve % vücut yağını % 39-87 oranında öngördüğü gösterilmiştir(231, 233). VKİ'nin vücut yağı ile ilişkisini bozan çeşitli faktörler olabilir. Mutlaka yaş ve cinse göre normal değerlerin kullanılması gerekir. Püberte evresine göre VKİ değerlerinin değişebileceğini bilmek gerekir(234). VKİ hesaplanmasında boy hesaba katılmakla beraber kısa boylu çocukların VKİ'leri uzun boylu olanlarınkine göre düşüktür (235). Ayrıca bazı ırklarda benzer VKİ'de vücut yağ oranı farklı olabilir (236). Ayrıca kaslı çocuklarda VKİ hatalı olarak yüksek çıkabilir (230).

VKİ çocukluk döneminde obezite taraması için sık kullanılır (231,232). VKİ'nin obesite için yüksek spesifite ancak düşük sensitivite gösterdiği saptanmıştır (231, 237). VKİ için yaşa ve cinse göre hazırlanmış uluslararası standartlar (238) veya varsa ulusal standartlar kullanılır. VKİ'nin > % 95 olması obezite, % 85 – 95 arası ise fazla tartıllılığı gösterir (232). Zayıf çocuklarda VKİ ve vücut yağı arasındaki ilişkinin güvenilirliği konusunda kanıt daha azdır ve korelasyon daha zayıftır (0.46) (239). Ancak 2-19 yaş arası az tartılı çocukları ayırd etmede kullanılabilir.

2- Deri Altı Kalınlıkları (DAK) :

Klinik ortamda rahat ölçülebilen deri altı kalınlıkları biceps, triseps, subskapular, suprailak bölgelerde ve karında ölçülebilir. Kolay ve ucuz bir yöntemdir ve aynı oksolog tarafından yapıldığında ölçümler arası hata payı azdır.

Özellikle triseps, biceps ve subskapuler DAK, DEXA veya MRI'dan elde edilmiş değerlerle % 73 – 85 korelasyon gösterir. DAK'dan vücut yağ yüzdesini öngören çeşitli

formüller de vardır (240- 242). Bu formüller DEXA ile karşılaştırıldığında genelde uyumlu (243) fakat bazılarında uyumsuz (244) bulunmuştur.

Obezite taramasında, DAK'ın sensitiviteleri düşük, spesifiteleri yüksektir (237,245).

DAK ve bel çevresi viseral yağın iyi bir göstergesidir (246). Yapılan bir çalışmada (247) BT ile saptanan yağ ile karın DAK ($r:0.88$), subskapular DAK ($r :0.85$) ve bel çevresi ($r : 0.84$) korelasyon göstermiştir. En iyi viseral yağ göstergesi gövde DAK'ıdır (248). Erişkinlerde sık kullanılan gövde/ ekstremité DAK ve bel/karın çevresi oranları çocukluk döneminde çok değerli değildir. Tek başına bel çevresi daha iyi bir göstergedir (246, 247). Gövde DAK'ları veya bel çevresi ile saptanan viseral yağ ve lipid düzeyleri, kan basıncı ve açlık insülin düzeyleri ile VKİ'ye göre daha yüksek korelasyon gösterilmiştir (249).

3- Görüntüleme Yöntemleri:

a. DEXA:

Hızlı, kolay, düşük radyasyon veren ve bölgesel ve total kompozisyonu ölçebilen bir yöntem olup, "altın standart" olarak kabul edilebilir (237,250). DEXA'da 2 farklı enerji düzeyinde X ışını verilerek, yağ, yağsız kitle ve kemik mineral içeriği ölçülür(230). DEXA'nın diğer ileri yöntemlerle karşılaştırılmasında (su altı tartma, total potasyum, izotop dilüsyonu ve 4-kompartman modeli gibi) DEXA'nın öngörüsünün iyi olduğu anlaşılmıştır (230).

3- BT ve MRI:

BT ve MRI yağ ve yağ dağılımının saptanmasında kullanılan tek invivo yöntemlerdir.

a) BT: viseral yağı MRI'a göre daha iyi gösterir ancak radyasyon dozu fazladır.

b) MRI: Çocuk ve adolesanlarda yağ ve yağ dağılımını araştıran incelemelerde kullanılmıştır. Ancak zor ve pahalı bir yöntemdir (247).

V- Gereç ve Yöntem

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalında preterm tanısı ile yatan, başka hastanelerden bu üniteye yatış için sevk edilen ve/veya ayaktan izleme alınmış olan çocuklar arasından 3 yaşını (en fazla 3 ay küçük) tamamlamış ve prepubertal yaş döneminde olanlar dosya kayıtlarındaki telefon ve adreslerinden yararlanılarak çalışma için çağrıldı. Ayrıca Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinden preterm nedeniyle büyümeleri izlenen ve yine en az 3 yaşını doldurmuş olan çocuklar çalışmaya alındı. Nörolojik hasarı, ağır sistemik hastalıkları veya malformasyonları olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Tüm preterm vakaların yenidoğan döneminde hipotiroidi açısından taramaları ve/veya incelemeleri yapılmış olup hipotiroidi saptanmamıştı.

Çalışmaya toplam 96 (42 K, 54 E) preterm doğmuş çocuk alındı. Gelmeyi kabul eden ancak daha sonra çalışmaya katılmayan çocuk sayısı 4, adreslerine ulaşılamayan çocuk sayısı ise 34 idi. Antropometrik ve klinik değerlendirme 96 çocukta yapıldı. Sekiz çocuk ve/veya ailesi onaylamadığı için biyokimyasal ve hormonal tetkikler 88(38 K, 50 E) çocukta yapıldı. Çalışmaya katılan vakalar arasında 11 ikiz ve 1 üçüz preterm mevcuttu.

A- Öykü ve Fizik Muayene

Çalışmaya alınan tüm çocukların öncelikle gestasyon haftaları, doğum ve yenidoğan döneminde ilişkin bilgileri hastane kayıtlarına dayanılarak; süt çocukluğu ve soygeçmişlerine yönelik bilgileri aileden öykü alınarak alındı ve hazırlanmış olan formlar dolduruldu (Ek 1).

Gestasyon yaşı hafta, doğum tartısı gr, doğum boyu cm olarak kaydedildi. Tüm çocukların gestasyon yaşları annenin son adet tarihine göre belirlenmiş idi. Gestasyon yaşı 2 çocukta tam bilinmiyordu. Doğum boyu 72 çocukta mevcuttu. Doğum tartısı ve boyunun gestasyon yaşına göre değerlendirilmesinde Lubchenco eğrileri kullanıldı (9,10).

Çocuğun doğum tarihi muayene tarihinden çıkarılarak desimal yaş tablosundan yararlanılarak kronolojik yaşı desimal yıl olarak hesaplandı (251).

Tüm çocukların kan basınçları ölçüldü, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı ve puberte evreleri kaydedildi. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının yorumunda Türk çocuklarının normal değerleri gözönüne alındı (252).

Çalışmaya alınan çocukların gestasyon yaşlarının ortalama $\pm 2SD$ (sınırlar) değerleri 32.6 ± 2.9 hafta (24.5-36.9), doğum tartıları 1814.6 ± 667.7 gr (670.0 – 3250), doğum boyu 42.7 ± 5.1 cm (32-54) idi. İnceleme sırasında çocukların yaş ortalaması 4.7 ± 1.1 yıl olup 2.9 yaş'dan, 7.1 yaşa dağılım gösteriyordu.

B- Antropometrik Ölçümler

Çocukların boy, tartı, oturma yüksekliği, deri altı kalınlıkları, bel ve kalça çevresi, baş çevresini içeren antropometrik ölçümleri standard yöntem ve aletler kullanılarak yapıldı (245,251).

Boy ölçümü çocuk iç çamaşırları ile, ayakta dik durumda mm'e duyarlı Harpenden Stadiometer ile ölçüldü. Vücut ağırlığı çocuk iç çamaşırı ile iken 100 gr'a duyarlı baskül ile ölçüldü. Baş çevresi ölçümü için mm'e duyarlı esnemeyen şerit mezura kullanıldı. Deri altı kalınlık ölçümleri (DAK), subskapuler ve triseps bölgelerinden ölçüldü. Oturma yüksekliği (OY) için mm'e duyarlı Harpenden oturma yüksekliği aleti ile çocuk iç çamaşırı ile ölçüm yapıldı. Bel çevresi esnemeyen şerit mezura ile kalça çevresi yine aynı mezura ile ölçüldü(245). Anne ve/veya babanın boyları Harpenden Stadiometre ile, vücut ağırlıkları yine baskül ile ölçüldü. Boy, baş çevresi, oturma yüksekliği, bel ve kalça çevresi, anne – baba boyları cm, ağırlık, anne ve baba ağırlıkları kg, deri altı kalınlıkları ise mm olarak kaydedildi. Anne boyu 89 çocukta, baba boyu 53 çocukta ölçüldü.

İnceleme sırasında çocukların sol el ve el bileği grafisi çekilerek kemik yaşı hesaplandı.

C- Oral Glüköz Tolerans Testi (OGTT) ve Bazal Kan Testleri

Antropometrik ölçümleri ve fizik muayeneleri tamamlanan çocuklar 3 günlük yüksek karbonhidrat içeren beslenmeyi izleyerek OGTT ve bazal kan örnekleri alınması için hastaneye çağrıldı.

10-12 st açlığı izleyen test sabahında çocuklara 22 no.lu anjiokat takılarak bazal tetkikler için kan alındı (0.dk) ve 1.75 gr/kg (en fazla 75 gr) şekerli su içirilerek standart yöntemlere uygun olarak OGTT başlatıldı (183) ve 30 ve 120.dk'da tekrar kan örneği alındı. Bazal kanda kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (AP), trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, VLDL kolesterol, total protein, albumin ve glüköz ölçüldü. Hormonal olarak IGF-I, IGFBP-3, IGFBP-1, leptin, ghrelin, adiponektin, C-peptid ve insülin bakıldı. OGTT'de 30 ve 120.dk'da sadece glüköz ve insülin ölçüldü.

Bazal biyokimya ve hormon tetkikleri (ghrelin ve adiponektin hariç) için 4-5 cc venöz kan, adiponektin ve ghrelin için 3-4 cc EDTA'lı tübe kan alındı. OGTT'de 30 ve 120.dk'da sadece glükoz ve insülin için 3 cc venöz kan alındı. Glükoz ölçümü hemen yapıldı. Hormon tetkikleri için serum ve plasma örnekleri – 80 °C'de, biyokimya tetkikleri için – 20 °C'de derin dondurucuda ölçümler yapılana dek saklandı.

D- Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

1- Boy ve tartı değerleri standart sapma (deviyasyon) skor (SDS) olarak hesaplandı ve Türk çocuklarından elde edilmiş ve cins, yaşa göre hesaplanmış normal değerler kullanıldı (251).

$$SDS = \frac{\text{Çocuğun ölçüm değeri} - \text{o ölçüm için yaş ve cinse uygun ortalama toplum değeri}}{\text{toplum SD değeri}}$$

- 2- Baş çevresi değerleri Tanner standartları kullanılarak (253) SDS olarak ifade edildi
- 3- Doğum tartı ve doğum boyu Niklasson standartlarına (11)göre SDS olarak, anne ve baba boyları Neyzi standartlarına(251) göre SDS olarak ifade edildi.

SDS olarak ifade edildiğinde normal değer 0 olup, alt ve üst sınırlar – 2 ve + 2'dir.

E- Antropometrik Ölçümlerden Türetilmiş İndeksler Ve Değerlendirilmesi

- 1- Vücut kitle indeksi (VKİ) tartı (kg) / boy (m²) olarak hesaplandı ve SDS olarak ifade edildi (238).
- 2- Anne ve baba boylarından hedef boy ortalaması hesaplandı ve SDS olarak ifade edildi (251).

$$\text{Hedef boy (kızlar için)} : \frac{\text{Anne boy (cm)} + \text{baba boy (cm)} - 13}{2}$$

2

$$\text{Hedef boy (erkek için)} : \frac{\text{Anne boy (cm)} + 13 + \text{baba boy (cm)}}{2}$$

2

Anne ve babanın VKİ'leri hesaplanarak SDS olarak ifade edildi (238).

- 3- Oturma yüksekliği değerleri (cm) boya (cm) oranlanarak gövde oranı (%) olarak ifade edildi ve normal değerlerle karşılaştırıldı(251).
- 4- Bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ayrı ayrı ve oranlanarak bel-kalça oranı (%) olarak ifade edildi ve normal değerlerle karşılaştırıldı (254).Deri altı kalınlıkları mm ve SDS olarak ifade edildi ve normal değerlerle karşılaştırıldı (255).

F- Karbonhidrat Metabolizmasının Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler (179)

Karbonhidrat metabolizmasının değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen bazal ve türetilmiş indeksler değerlendirildi:

İnsülin duyarlılığı (IS) /İnsulin direnci (IR) için:

Bazal değerlendirmeler:

- 1- Bazal insülin ($\mu\text{U/ml}$)
- 2- HOMA – IR : $\text{glükoz (mg/dl)} \times \text{insülin (}\mu\text{U/ml)} / 405$
- 3- FGIR : $\text{glükoz (mg/dl)} / \text{insülin (}\mu\text{U/ml)}$
- 4- QUICKI : $1 / \log \text{glükoz (mg/dl)} + \log \text{insülin (}\mu\text{U/ml)}$
- 5- $1/\text{İnsülin (}\mu\text{U/ml)}$
- 6- FIRI : $\frac{\text{İnsülin (}\mu\text{U/ml)} \times \text{Glükoz (mmol/L)}}{25}$

25

OGTT’de değerlendirilenler:

Değerlendirmelerde glükoz G, insülin I olarak gösterilmiş olup, sağ alt yandaki sayılar hani dakika değerinin olduğunu göstermektedir.

$$1 \text{ -OGTT SİM (212)} : \frac{(0.137 \times \text{Sib}) + \text{Si}_{120}}{2}$$

$$\text{Sib} : \frac{100,000,000}{1 (\mu\text{U/ml}) \times G (\text{mg/dl}) \times 150 (\text{ml}) \times \text{kg (ağırlık)}}$$

$$\text{Si}_{120} : \frac{100,000,000}{\text{I}_{120} (\mu\text{U/ml}) \times G_{120} (\text{mg/dl}) \times 150 (\text{ml}) \times \text{kg (ağırlık)}}$$

- 2- İnsülin 120.dk ($\mu\text{U/ml}$)
- 3- GUTT formülü (213) : $(m/\text{MPG}) / \log \text{MSI}$
 $m : (75000 \text{ mg} + (G_0 - G_{2 \text{ st}}) \times 0.19 \times \text{kg}) / 120 \text{ dk}$
 $\text{MPG} : G_0 \text{ ve } G_{120} (\text{mg/dl}) \text{ ortalaması}$
 $\text{MSI} : I_0 \text{ ve } I_{120} (\mu\text{U/ml}) \text{ ortalaması}$
- 4- $G_{120}/I_{120} (\text{mg/dl} / \mu\text{U/ml})$

Beta hücre fonksiyonu (BHF) için :

Bazal değerlendirmeler:

- 1- Bazal insülin ($\mu\text{U/ml}$)
- 2- FIGR : $\text{İnsulin (}\mu\text{U/ml)} / \text{Glükoz (mg/dl)}$

$$3- \text{HOMA \% B} : \frac{20 \times \text{insülin } (\mu\text{U/ml})}{\text{Glüköz (mmol/L)} - 3.5}$$

OGTT'de değerlendirilenler:

$$1- \text{İnsülinojenik indeks (IGI)} : \frac{\Delta I_{30} \text{ (pmol/L)}}{\Delta G_{30} \text{ (mmol/L)}}$$

ΔI_{30} : OGTT'de 30 ve 0.dk insülin farkı

ΔG_{30} : OGTT'de 30 ve 0.dk glüköz farkı

İnsülin, HOMA-IR, FIRI, G_{120}/I_{120} 'nin artması; FGIR, QUICKI, $1/\text{insülin}$, OGTT SİM ve GUTT'un azalması insülin direnci lehinedir. BHF açısından FIGR, HOMA%B ve IGI'nin artması insülin sekreyonunun artması lehinedir.

G. Çalışma Grubu Çocukların Gruplandırılması

Çocukların doğum tartı ve/veya boylarının Lubchenco eğrilerindeki normal değerlerle karşılaştırılması ile çocuklar gruplandırıldı. Doğum tartı ve boyu 10.persantil üstünde olanlar preterm AGA (PAGA), doğum tartı ve /veya boyu 10.persantil altında olanlar ise preterm SGA (PSGA) olarak kabul edildi. Şekil 3'de vakaların doğum boyu veya tartısına göre 10. persantil altında veya üstünde olanların 4 grup (Grup 1, 2, 3, 4) olarak sayıları verilmektedir. Sadece doğum tartısı bilinen ve boyu bilinmeyen vakalar arasında, tartı değeri 10. persantil altında (n:5) olanlar SGA grubuna, tartısı 10. persantil üzerinde olanlar ise (n:17) AGA grubuna alındı. Analiz için Grup 1, 2 ve 3 ve doğum tartısı 10. persantil altında olanlar (n:5) birleştirilerek PSGA olarak alındı (n:31; 16 K, 15 E) ve verileri doğum tartısı 10. persantil üstünde olanlar (n:17) ve Grup 4'ün birleştirilmesi ile oluşturulan PAGA (n:63; 26 K, 37 E) verileri ile karşılaştırıldı. Gestasyon yaşı tam bilinmeyen 2 vaka bu analize dahil edilmedi.

I – Biyokimyasal ve hormonal tetkiklerin yöntemleri

Biyokimyasal ölçümler standart alet ve yöntemle (Cobas Integra kitleri) (Roche Diagnostics) yapıldı.

Ghrelin için UNCO Research radyoimmunoassay (RIA) Kit kullanıldı. Duyarlılık sınırı 93 pg/mL olup, ölçümler arasında varyasyon (% CV =coefficient of variation) % 14.7-16.7; ölçüm içi varyasyon ise % 4.4-10.0 arasındır.

Adiponektin için LINCO Research RIA Kit kullanıldı. Duyarlılık sınırı 1 ng/ml olup ölçümler arası varyasyon (% CV) % 1.78-6.21, ölçüm içi varyasyon (% CV) % 6.90-9.25'dir.

C-peptid RIA yöntemi (DSL-7000) ile ölçüldü. Duyarlılık sınırı 0.01 ng/ml olup ölçümler arası varyasyon (% CV) % 3.3-7.9; ölçüm içi varyasyon (% CV) % 2.4-5.3'dür.

Leptin IRMA yöntemi ile (immunoradyometrik assay) (DSL-23100i) ölçüldü. Duyarlılık sınırı 0.10 ng/ml olup, ölçümler arası varyasyon (% CV) % 2.6-4.9; ölçüm içi varyasyon ise (% CV) % 3.7-6.6'dır.

IGF-I ekstraksyonlu IRMA yöntemi ile (DSL-5600) ölçüldü. Duyarlılık sınırı 0.80ng/ml olup, ölçümler arası varyasyon (% CV) %1.5-3.4, ölçüm içi (% CV) % 1.5-8.2'dir.

IGFBP-3 IRMA yöntemi (DSL-6600) ile ölçüldü. Duyarlılık sınırı 0.5 ng/ml dir.

Ölçümler arası varyasyon (% CV) %1.8-3.9, ölçüm içi varyasyon ise (% CV) % 0.5-1.9'dur.

IGFBP-1 IRMA yöntemi ile ölçülmüş olup (DSL-7800), duyarlılık sınırı 0.33 ng/ml'dir. Ölçümler arası varyasyon (% CV) %2.7-5.2, ölçüm içi varyasyon (% CV) % 3.5-6.0'dır.

İnsülin RIA (DSL-1600) yöntemi ile ölçülmüş olup duyarlılık sınırı 1.3 µU/ml'dir. Ölçümler arası varyasyon (% CV) % 4.5-8.3, ölçüm içi varyasyon için bu değerler % 4.7-12.2'dir.

J – Biyokimyasal ve hormon ölçümleri için alınan normal değerler :

Biyokimyasal tetkiklerin normal değerleri olarak kitlerin belirlediği normal değerler alındı: Ca için 8.4-9.7 mg/dl, P için 2.7-4.5 mg/dl, AP için 35-129 U/l, total protein için 6.4-8.3 g/dl, albumin için > 4 g/dl. Lipidler için yaş grubuna göre önerilen normal değerler alındı (256): kolesterol için 4-6 yaşda 100-189 mg/dl, 6-9 yaşda 75.persantil değeri 172 mg/dl; LDL kolesterol için 1-9 yaş için 60-140 mg/dl, HDL kolesterol için > 35 mg/dl, VLDL kolesterol için 8-35 mg/dl, trigliserid için 0-5 yaş 30-86 mg/dl, 6-11 yaş için 31-108 mg/dl.

IGF-I ve IGFBP-3 için kitin yaş ve cinse göre belirlediği normal değerler alındı ve hem mutlak değer, hem de SDS olarak ifade edildi. IGFBP-1 için prepubertal çocuklarda açlık için bildirilen 30-1000 ng/mL alındı (257).

C- peptid için prepubertal çocuklarda açlık için bildirilen 0.4-2.2 ng/ml alındı (257). Açlık glükozu için normal değer <100 mg/dl, bozulmuş açlık glükozu için 100-125 mg/dl ve diyabetes mellitus için ≥ 126 mg/dL alındı. OGTT’de 2.st glükoz değerinin < 140 mg/dl olması normal, 140-199 mg/dl olması bozulmuş glükoz toleransı ve ≥ 200 mg/dl olması diyabetes mellitus olarak kabul edildi (258). İnsülin için sabah açlık düzeyinin 95.persantil sınırı olarak 3-6 yaş arası için 10 μ U/ml alındı (259).

Leptin, ghrelin ve adiponektin vücut tartısı ve yağ kitlesi ile ilişkili olduğu için çocukluk çağında her üç hormonun geniş serilerde farklı yaş gruplarında normal değerleri bildirilmemiştir. Leptin prepubertal dönemde kız ve erkeklerde benzer ve nispeten düşüktür. Geniş serili bir çalışmada ortalama 8 yaşlarındaki normal tartılı prepubertal kızlarda leptin düzeyleri 5.47 ± 0.28 ng/ml, erkeklerde ise 4.38 ± 0.22 ng/ml bulunmuştur (260). Prepubertal normal İspanyol çocuklarında ortalama değer ~ 5 ng/ml olduğu gösterilmiştir (261). Ghrelinin ortalama değerleri ise prepubertal normal tartılı çocuklarda 250 – 426.0 pg/ml olarak bildirilmiştir (262-264). Adiponektin normal tartılı adolesanlarda ~ 14.000 ng/ml olarak bildirilmiştir (265). Bu nedenle bizim çalışmamızda bu hormonların değerleri diğer çalışmalarla ve gruplar arasında karşılaştırmalı olarak sunulacaktır.

Karbonhidrat metabolizması için türetilmiş indeksler için de literatürde erken çocukluk dönemi için normal değerler yoktur. Bu indeksler de karşılaştırmalı olarak verilecek ve tartışılacaktır.

İnceleme sırasında çekilen sol el ve elbileği grafisi Greulich- Pyle yöntemi (266) ile okunarak kemik yaşı hesaplandı ve yıl olarak ifade edildi.

J. İstatistik hesaplamalar

İstatistik değerlendirmede SPSS 10.0 programı kullanıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında t-testi, gruplar arası oranların karşılaştırılmasında ki-kare, değişkenler arası lineer korelasyonlar için Pearson korelasyonu kullanıldı.

Bağımlı bir değişken üzerine farklı bağımsız değişkenlerin etkisini araştırmak için çoklu lineer regresyon ve lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Tartıda yakalama ve boyda yakalamaya neden olan faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi. Bağımlı değişkenler olarak Δ boy SDS ve Δ tartı SDS’nin 0.67 SD üzerine çıkması alındı. İnsülin direnci ve

insülin sekresyonunu etkileyen faktörler çoklu lineer regresyon analizi ile incelendi. Bağımlı değişkenler olarak ayrı ayrı modellerde HOMA-IR, 120.dk insülin, bazal insülin, HOMA % B, IGI ve FGIR kullanıldı. Bağımsız değişkenler olarak 1) Δ boy, Δ tartı, IGF-I, IGFBP -3, leptin, C-peptid, 2) 1 ve gestasyon yaşı, 3) 1, 2 ve doğum tartısı ve doğum boyu arka arkaya analiz edildi.

Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ alındı. Değerler ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Tüm grubu ilgilendiren verilerde ayrıca alt ve üst sınırlar verildi.

K. Etik Onay

Çalışma etik kurul tarafından onaylandı. Tüm ailelerden çalışma için uygun onam alındı.

VI – Sonuçlar

Çalışmaya alınan tüm preterm bebeklerin gestasyon yaşları ve doğum tartı ve boyları ile ilgili veriler Tablo 1’de görülmektedir. Görüldüğü gibi bebeklerin gestasyon yaşları ve buna paralel olarak doğum tartı ve boyları geniş bir dağılım gösteriyordu. Doğum boyu +2 SD üzerinde olan 3 vakanın boyları gestasyon yaşlarına göre uzundu. Doğum tartısı + 2 SD üzerinde olan vaka yoktu. Doğum tartısı – 2 SD altında olan bebek oranı % 15.3 (n:13), doğum boyu - 2 SD altında olan bebek oranı ise % 12.6 (n: 9) idi (Tablo 4) . Doğum baş çevresi doğum boyu ile aynı oranda geri idi.

Tablo 1- Preterm bebeklerin doğum tartı ve boy değerleri

	Tüm Preterm Grubu		
	Ortalama	SD	Alt – Üst sınır
Gestasyon yaşı (hafta)	32.6	2.9	24.5 – 36.9
Doğum tartı (gr)	1815	668	670 – 3250
Doğum tartı SDS	- 0.8	1.0	- 4.5 – 1.4
Doğum boy (cm)	42.7	5.1	32 – 54
Doğum boy SDS	- 0.6	1.3	- 3.4 – 3.2
Doğum baş çevresi SDS	-0.7	1.1	-3.2- 1.7
Doğum VKİ	9.6	1.8	6.2 -14.7
Doğum Pİ	2.2	0.3	1.6- 3.13

Preterm çocukların inceleme sırasındaki antropometrik verileri Tablo 2’de görülmektedir. İnceleme yaşı ortalama $\pm$ SD olarak 4.7 ± 1.1 yıl idi ve 2.9 ve 7.1 arasında dağılım gösteriyordu. Tüm çocuklar prepubertal idi. Tartı, boy ve başçevresi ortalama değerleri, SDS değerlerinden görüldüğü gibi, normal sınırlarda ancak ortalamanın hafif altında idi. Gövde oranları normaldi. VKİ SDS ortalama değeri (- 0.7) çocukların hafif zayıf olduğunu gösteriyordu. Kemik yaşları kronolojik yaşlarına uygundu. Vakalar ayrı ayrı incelendiğinde tartı SDS, boy SDS, baş çevresi SDS ve VKİ SDS’leri - 2 altında olanların oranı sırasıyla % 4 (n: 4), % 9 (n: 9), % 12 (n: 12), % 14 (n: 14); + 2 SD üstünde olanların oranı da sırasıyla % 2 (n: 2), % 1 (n: 1), %0 ve % 3 (n:3) idi (Tablo 4). Boyu -2 SD altında

olan vakaların 3'ü kız,6'sı erkekti. Boyu kısa çocukların %87'i preterm AGA olan çocuklardı. Bu dağılım vakaların büyük kısmının antropometrik değerlerinin normal sınırlar içinde, ancak bir kısmının değerlerinin alt sınırın da altında olduğunu gösteriyordu. Δ boy ve Δ tartı SDS 0'ın üzerinde olup, genel olarak pretermilerin doğumdan inceleme yaşlarına kadar büyümede yakalama yaptığını gösteriyordu. Bel çevresi ortalama değerleri normal sınırlar içinde idi. Triseps ortalama DAK 3.persantilin (-2SD) altında, subskapular DAK ise ~ 10.persantilde idi. Vakalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, %69'unun triseps DAK'nın, %12'sinin ise subskapuler DAK'ının -2SD altında olduğu saptandı. Triseps DAK SDS'si +2SD üzeri olan hiç vaka yokken, subskapuler SDS'i +2 SD üzerinde olan sadece bir vaka vardı (Tablo 4).

Tablo 2 – Preterm bebeklerin inceleme sırasında antropometrik değerleri

	Tüm Preterm Grubu		
	Ortalama	SD	Alt – Üst sınır
Kronolojik yaş (yıl)	4.7	1.1	2.9 – 7.1
Tartı (kg)	16.2	3.6	9.9 – 28.5
Tartı SDS	- 0.6	0.9	- 2.5 – 3.2
Boy (cm)	104.1	9.0	85 – 129.1
Boy SDS	- 0.5	1.0	-3.8 – 2.8
Baş çevresi (cm)	49.9	1.8	43.8 – 54.2
Başçevresi SDS	- 0.8	1.2	- 4.6 – 1.9
Oturma yüksekliği (cm)	59.0	4.5	48.5 – 72.5
Oturma yüksekliği/boy (%)	56.7	0.0	53 – 61
VKİ	14.8	1.7	11.1 – 20.0
VKİ SDS	- 0.7	0.9	- 4.1 – 3.8
Bel çevresi (cm)	51.2	4.3	42.8 – 63.4
Kalça çevresi (cm)	54.4	4.8	44.5 – 67.1
Triseps DAK (mm)	5.2	1.9	2.2 – 13.5
Triseps DAK SDS	-3.2	2.2	-9.7- 1.7
Subskapuler DAK (mm)	4.9	1.4	2.4 – 13.2
Subskapuler DAK SDS	-0.7	1.3	-5.5- 3.6
Bel / Kalça çevresi	0.9	0.1	0.8 – 1.1
Kemik yaşı (yıl)	4.3	1.4	2 – 8
Δ Boy SDS	0.3	1.6	- 4.0 – 4.3
Δ Tartı SDS	0.3	1.3	- 2.3 – 3.4

Preterm çocukların anne ve baba boy ve tartı değerleri Tablo 3’de görülmektedir. Anne ve babaların ortalama boy ve tartı değerleri normal sınırlar içinde olmakla beraber anne VKİ SDS ortalama değerinin 1.8 ve baba VKİ SDS ortalama değerinin 1.0 olması özellikle annelerin VKİ değerlerinin ortalamanın üzerinde olduğunu gösteriyordu. VKİ’leri 2 SD üzerinde olan anne oranı % 49.3, baba oranı % 10.6 iken VKİ’leri - 2 SD altında olan anne ve baba yoktu (Tablo 4).

Anne ve babanın belirlediği ortalama hedef boy normal sınırlarda olup, preterm çocukların boy SDS’si ile hedef boy farkı (SDS) ortalaması -0.2 ± 1.0 idi. Fark -2.8 ’den 3.0 ’e kadar bir dağılım gösteriyordu. Hedef boydan farkı 1 SD içinde olan vakaların oranı % 73.6 iken, - 1 SD’den daha fazla fark olanların oranı % 16.5, + 1 SD’den fazla fark olanların oranı ise % 9.9 idi. Hedef boydan boy SDS değerleri geri olan vakaların 9’u kız, 6’sı erkekti (n:17). Bu çocukların %66’ı preterm AGA olan çocuklardı. Boyu -2SD altı veya hedef boyda göre geri olan çocukların toplamı 20 idi (%20).

Bazı antropometrik parametrelerin dağılım özellikleri Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 3- Preterm çocukların anne ve baba boy ve tartı değerleri

	Tüm Preterm Grubu		
	Ortalama	SD	Alt – Üst sınır
Anne tartı (kg)	65.1	12.4	44 – 97.5
Anne tartı SDS	1.4	1.9	-1.9 – 6.4
Baba tartı (kg)	81.7	13.5	55.5 – 118.0
Baba tartı SDS	1.5	1.3	-1.1 – 5.1
Anne boy (cm)	156.6	5.5	145.1 – 168.3
Anne boy SDS	- 0.7	0.9	- 2.5 – 1.4
Baba boy (cm)	173.4	5.9	160.7 – 182.1
Baba boy SDS	0.06	0.9	- 2.0 – 1.37
Hedef boy (cm)	165.7	8.1	149.1 – 179.5
Hedef boy SDS	- 0.3	0.8	- 1.8 – 1.1
Anne VKİ	26.7	5.1	19.4 – 40.0
Anne VKİ SDS	1.8	1.7	-1.1 – 5.3
Baba VKİ	26.9	4.1	20.1 – 35.9
Baba VKİ SDS	1.0	1.0	-0.9 – 2.6
Hedef boy – çocuk boy (SDS)	- 0.2	1.0	-2.8 – 3.0

Tablo 4 - Preterm bebeklerin bazı antropometrik verilerinin dağılımı (%)

	< - 2 SD	- 2 – (+ 2SD)	> +2 SD
Doğum tartı SDS	15.3	84.7	0.0
Doğum boy SDS	12.6	83.4	4.0
Doğum baş çevresi SDS	12.0	88.0	0.0
Tartı SDS	4.0	94.0	2.0
Boy SDS	9.0	90.0	1.0
Baş çevresi SDS	12.0	88.0	0.0
VKİ SDS	14.0	83.0	3.0
Triseps DAK SDS	69.0	31.0	0.0
Subskapuler DAK SDS	12.0	86.9	1.1
Anne VKİ SDS	0.0	50.7	49.3
Baba VKİ SDS	0.0	89.4	10.6
Hedef boy – çocuk boy (SDS)	16.5	73.6	9.9
	(<-1 SD)	(- 1 + 1 SD)	(> 1 SD)

Preterm bebeklerin gestasyon yaşlarına göre tartı ve boylarının değerlendirilmesi ile prematür AGA (PAGA) ve prematür SGA (PSGA) olarak iki gruba ayrılan çocukların (Bkz gereç ve yöntem) doğumda ve inceleme sırasındaki antropometrik verileri Tablo 5’de görülmektedir. PAGA ve PSGA bebeklerin ortalama gestasyon yaşları arasında fark yoktu. Tanıma uygun olarak doğum tartı ve boyu PSGA grubunda anlamlı olarak düşüktü. Doğumdaki VKİ PSGA grubunda düşüktü ve bu çocukların zayıf asimmetrik SGA olanlar olduğunu gösteriyordu. İnceleme sırasında iki grubun yaşları benzerdi. Tartı ve boy SDS değerleri arasında fark yoktu. Baş çevresi PSGA’da anlamlı düzeyde düşüktü. Her iki grubun da VKİ’leri hafif düşüktü ancak gruplar arasında fark yoktu. Bel ve kalça çevresi açısından gruplar arası fark yoktu; deri altı kalınlıkları açısından subskapüler DAK SDS, PSGA’da anlamlı olarak düşüktü.

Doğum tartısı ve inceleme sırasındaki tartı arasındaki fark (Δ tartı SDS) ve doğum boyu ve inceleme sırasındaki boy arasındaki fark (Δ boy SDS) PSGA grubunda PAGA’ya göre anlamlı olarak yüksekti. Tablo 6’da Δ tartı ve Δ boy SDS değerlerinin dağılımı verilmiştir. Görüldüğü gibi her iki grupta da hiç büyümede yakalama yapmayanlar olduğu gibi 0.67 SD üzerinde yakalama yapanlar da vardı. Ancak hem tartı, hem de boyda 0.67 SD

üzerinde yakalama yapanların oranı PSGA'da PAGA'ya göre çok yüksekti (sırasıyla, $X^2 = 31.589$, $p:0.000$ ve $X^2 = 11.564$, $p:0.001$).

Tablo 5- Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların doğumda ve inceleme sırasında antropometrik verileri (ortalama $\pm$ SD)

	PAGA (n: 63)	PSGA (n : 31)	P
Gestasyon yaşı (hafta)	32.6 $\pm$ 3.1	32.6 $\pm$ 2.5	AD*
Doğum tartı (kg)	1991.7 $\pm$ 669.5	1411.3 $\pm$ 473.9	0.000
Doğum boy (cm)	44.4 $\pm$ 4.9	39.7 $\pm$ 4.1	0.000
Doğum tartı SDS	- 0.3 $\pm$ 0.6	- 1.9 $\pm$ 0.9	0.000
Doğum boy SDS	0.03 $\pm$ 1.1	- 1.8 $\pm$ 0.8	0.000
Doğum baş çevresi SDS	-0.2 $\pm$ 0.9	-1.6 $\pm$ 0.9	0.000
Doğum VKİ	10.0 $\pm$ 1.7	8.8 $\pm$ 1.6	0.02
Doğum Pİ	2.6 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.3	AD
Kronolojik yaş (yıl)	4.8 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 1.3	AD
Tartı (kg)	16.5 $\pm$ 3.6	15.8 $\pm$ 3.7	AD
Boy (cm)	104.5 $\pm$ 9.1	103.8 $\pm$ 8.6	AD
Tartı SDS	- 0.5 $\pm$ 1.0	- 0.6 $\pm$ 1.0	AD
Boy SDS	- 0.5 $\pm$ 1.1	- 0.5 $\pm$ 1.1	AD
Baş çevresi (cm)	50.2 $\pm$ 1.7	49.4 $\pm$ 2.0	0.038
Baş çevresi SDS	- 0.6 $\pm$ 1.1	- 1.1 $\pm$ 1.4	AD
VKİ	14.9 $\pm$ 1.6	14.5 $\pm$ 1.7	AD
VKİ SDS	- 0.6 $\pm$ 1.4	- 1.0 $\pm$ 1.5	AD
Oturma yüksekliği /boy (%)	56.6 $\pm$ 0.01	56.9 $\pm$ 0.02	AD
Bel çevresi (cm)	51.4 $\pm$ 4.0	50.7 $\pm$ 4.5	AD
Kalça çevresi (cm)	54.4 $\pm$ 4.8	54.6 $\pm$ 5.1	AD
Bel/kalça çevresi	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.0	AD
Triseps (mm) DAK	5.3 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 2.0	AD
Triseps DAK SDS	-3.1 $\pm$ 2.0	-3.6 $\pm$ 2.6	AD
Subskapuler (mm) DAK	5.1 $\pm$ 1.5	4.5 $\pm$ 1.2	AD
Subskapuler DAK SDS	-0.5 $\pm$ 1.1	-1.2 $\pm$ 1.6	0.046
Kemik yaşı (yıl)	4.3 $\pm$ 1.4	4.4 $\pm$ 1.4	AD
Δ Boy SDS	- 0.3 $\pm$ 1.4	1.4 $\pm$ 1.5	0.000
Δ Tartı SDS	- 0.2 $\pm$ 1.0	1.3 $\pm$ 1.1	0.000

Tablo 6- İnceleme sırasındaki tartı ve boy değerleri ile doğum tartı ve boy değerleri arasındaki farkların dağılımı (%)

	PAGA	PSGA	Tüm preterm grubu
Δ tartı SDS			
< -1.34	16.0	3.5	11.0
-1.34 – (-0.67)	20.5	0.0	13.2
-0.67 – (+0.67)	52.5	28.9	47.1
0.67 – 1.34	8.0	28.9	14.3
> 1.34	3.0	38.7	14.4
Δ boy SDS			
< -1.34	19.9	3.8	14.0
-1.34 – (-0.67)	13.6	0.0	8.6
-0.67 – (+0.67)	41.9	30.4	37.8
0.67 – 1.34	15.7	11.6	14.2
> 1.34	8.9	54.2	25.4

Tablo 7’de görüldüğü gibi iki grubun anne ve babalarının tartı, boy, hedef boy ve VKİ’leri açısından farkı yoktu. Her iki grubun inceleme sırasındaki boy SDS değerleri ve hedef boy SDS değerleri arasındaki fark benzerdi (-0.2 ± 0.9 ve -0.2 ± 1.0).

Tablo 7- Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların anne ve babalarına ait antropometrik veriler (ortalama $\pm$ SD)

	PAGA	PSGA	p
Anne tartı (kg)	65.3 $\pm$ 12.7	64.8 $\pm$ 12.3	AD*
Anne tartı SDS	1.4 $\pm$ 2.0	1.4 $\pm$ 1.9	AD
Baba tartı (kg)	82.9 $\pm$ 13.5	79.0 $\pm$ 13.7	AD
Baba tartı SDS	1.7 $\pm$ 1.3	1.3 $\pm$ 1.4	AD
Anne boy (cm)	156.1 $\pm$ 5.1	157.7 $\pm$ 6.0	AD
Anne boy SDS	- 0.8 $\pm$ 0.9	- 0.5 $\pm$ 1.1	AD
Baba boy (cm)	174.3 $\pm$ 5.8	172.0 $\pm$ 6.1	AD
Baba boy SDS	0.1 $\pm$ 0.9	- 0.2 $\pm$ 0.9	AD
Hedef boy (cm)	165.9 $\pm$ 8.1	165.4 $\pm$ 8.3	AD
Hedef boy SDS	- 0.3 $\pm$ 0.7	- 0.3 $\pm$ 0.9	AD
Anne VKİ	26.9 $\pm$ 5.2	26.3 $\pm$ 5.0	AD
Anne VKİ SDS	1.9 $\pm$ 1.7	1.7 $\pm$ 1.7	AD
Baba VKİ	27.1 $\pm$ 4.1	26.2 $\pm$ 4.0	AD
Baba VKİ SDS	1.0 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 0.9	AD
Hedef boy-çocuk boy (SDS) –	0.2 $\pm$ 0.9	- 0.2 $\pm$ 1.0	AD

*AD : anlamlı değil

Antropometrik ölçümlerin dışında öykü ve fizik muayene ile ilgili veriler değerlendirildiğinde 40 vakanın (% 41.7) ailesinde obezite (12'si PSGA), 45 vakanın (% 46.9) ailesinde tip 2 diyabetes mellitus (15'i PSGA), 36 vakanın (% 37.5) ailesinde koroner kalp hastalığı (KKH) (11'i PSGA) mevcuttu. Ailesinde hipertansiyon olan % 27.4 vaka vardı. Ailesinde obezite olanların (n : 40) 16'sında Δ boy ve/veya Δ tartı SDS $>$ 0.67 üzerinde idi. Ailesinde DM olanların (n : 45) 18'inde Δ boy ve/veya Δ tartı SDS $\geq$ 0.67 üzerinde idi. Ailesinde KKH olanların (n:36) 12'sinde Δ boy ve/veya Δ tartı SDS $>$ 0.67 üzerinde idi. Gebelik ve doğum özellikleri ayrıntılı olarak 51 vakada mevcuttu. Bu vakalar içinde preterm etiyojisine yönelik sorgulamada 1 vakada gestasyonel DM, 4 vakada hipertansiyon, 12 vakada çoğul gebelik, 7 vakada preeklampsi, 1 vakada uzamış membran rüptürü, 1 vakada

plesanta dekolmanı, 4 annede sigara kullanımı ve 1 vakada koriyoamnionit saptandı. 25 vakada (% 49.0) gebelikte bir özellik yoktu.

Pretermilerin 17'si mekanik ventilasyon, 23'ü CPAP almıştı. Antenatal steroid kullanımı ile bilgi yetersizdi. Postnatal steroid 3 vakada kullanılmıştı. Asfiksi öyküsü sorgulanan vakaların % 84'ünde asfiksi tanımlanmıyordu. 17 çocuk total parenteral nütrisyon almıştı. (2 gün – 20 gün arası, median : 6-5 gün). Enteral beslenmeye geçiş için median süre 48 vakada 9 gündü (1.gün – 27 gün arası). 4 vakada süre tam bilinmiyordu. Bu veriler açısından PAGA ve PSGA grupları arasında bir fark yoktu.

Tüm preterm grubunda anne sütü alma süresi 8.3 ± 8.8 ay, formül mamaya başlama zamanı 3.1 ± 3.4 aydı. Preterm AGA olanlarda anne sütü alma süresi 9.9 ± 10.0 ay, preterm SGA olanlarda ise 5.2 ± 4.3 aydı. Formül mamaya başlama ise sırasıyla 3.2 ± 3.2 ay ve 3.1 ± 4.0 aydı. Farklar PAGA ve PSGA grupları arasında anlamlı bulunmadı.

Genel olarak pretermilerin sistem bulgularında belirgin ve kayda değer patoloji yoktu. Sistolik kan basıncı ortalaması PAGA'da 94.9 ± 9.9 mmHg, PSGA'da 95.2 ± 12.5 mmHg (AD), diyastolik kan basıncı PAGA'da 58.1 ± 8.7 mmHg, PSGA'da 60.6 ± 8.6 mmHg (AD) idi. Ortalama değerler normal sınırlar içinde idi. Vakalar ayrı ayrı incelendiğinde 12 vakanın sistolik ve/veya diyastolik kan basınçlarının yaş ve cinse göre 90.persantilde veya üzerinde olduğu saptandı. Bu vakalardan 5'i PAGA, 7'si PSGA idi.

Biyokimyasal ve hormonal değerlendirme

Preterm çocukların biyokimyasal değerleri Tablo 8'de görülmektedir. Serum fosfor ve AP ortalama değerleri dışındaki ortalama değerler normal sınırlar içinde idi. Bireysel incelendiğinde bazı patolojik değerler saptandı. 12 çocuğun (% 13.6) kolesterol düzeyi, 4'ünün (% 4.5) LDL değeri, 7'sinin (% 8.6) HDL değeri ve 1'inin (% 1.1) VLDL değeri, 16'sının (% 18.2) trigliserid değeri patolojik idi. Ca düzeyi 46 çocukta yüksek, 8 çocukta düşük idi. Bu 8 çocuğun hepsinin albumin düzeyleri düşüktü. Total protein 4 çocukta yüksek, 15 çocukta düşük, albumin 13 çocukta düşük değerlerde idi.

Tablo 8 – Preterm çocukların biyokimyasal değerleri**Tüm Preterm Grubu (n : 88)**

	Ortalama	SD	Alt – Üst sınır
Ca (mg/dl)	9.6	0.9	6.8 – 12.6
P (mg/dl)	4.9	0.6	3.6 – 6.4
AP (IU/L)	244.5	171.6	67 – 945
Total protein (g/dl)	7.0	0.9	4.4 – 9.1
Albumin (g/dl)	4.5	0.5	3.1 – 5.7
Trigliserid (mg/dl)	69.9	26.3	28 – 144
Kolesterol (mg/dl)	158.7	35.4	81 - 262
LDL (mg/dl)	90.2	28.2	43 – 185
HDL (mg/dl)	51.4	13.3	20 – 89
VLDL (mg/dl)	16.1	6.7	6 – 43

Tüm preterm bebeklerin hormonal değerleri Tablo 9’da görülmektedir. IGF-I SDS ortalama değerinin – 1.9 olması, bu değer normal sınırlar içinde ancak alt sınırdaki olduğunu gösteriyordu. Ortalama IGFBP-3 SDS ise üst sınıra yakındı. IGF-I SDS 44 çocukta (% 50) - 2 SD’de veya altında idi. + 2 SD üzerinde değer yoktu. IGFBP-3 SDS değeri ise sadece 2 çocukta – 2 SDS altında, 26 çocukta (% 29.5) + 2 SD üzerinde idi. IGFBP-1 ve C-peptid ortalama değeri normal sınırlar içinde idi. C-peptid değeri 18 çocukta (% 20.5) düşük, 13 çocukta (% 14.8) yüksekti.

Genel olarak OGTT’de ortalama glukoz değerleri normaldi. Ayrı ayrı değerlendirildiğinde açlık glukozu bir vakada > 100 – 125 mg/dl arasında olup bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirildi. Bir vakada OGTT’de 120.dk glukoz > 140 mg/dl olup, bozulmuş glukoz tolerans olarak değerlendirildi. Bazal insülin düzeyi 10 µU/ml üzerinde vaka yoktu. Bazal glukoz ve insülin ölçümüne dayanan ve OGTT’den türetilen indeksler kendi bölümünde değerlendirilecektir.

Tablo 9 – Preterm çocukların hormonal değerleri

Tüm Preterm Grubu (n :88)			
	Ortalama	SD	Alt – Üst sınır
IGF-I (ng/ml)	51.4	38.8	11.9 – 177.4
IGF-I SDS	- 1.9	0.4	- 2.57 – (-0.59)
IGFBP-3 (ng/ml)	3455.9	1175.5	1277.5 – 9426.8
IGFBP-3 SDS	1.3	1.8	-4.19 – 7.79
IGFBP-1 (ng/ml)	91.7	28.8	35.6 – 150.0
Leptin (ng/ml)	3.2	3.8	0.6 – 24.3
Ghrelin (pg/ml)	1822.4	808.2	527.9 – 4795
Adiponektin (ng/ml)	10468.3	5915.9	2064.6 – 37121
C-peptid (ng/ml)	1.4	1.5	0.08 – 9.9
OGTT			
0.dak Glükoz (mg/dl)	81.1	12.6	48 – 128
30.dak Glükoz(mg/dl)	110.1	17.1	70 – 147
120.dak Glükoz(mg/dl)	91.9	20.7	44 – 179
0.dak İnsülin (µU/ml)	1.8	2.1	0.1 – 7.8
30.dak İnsülin(µU/ml)	27.0	24.8	1.7 – 78.8
120.dak İnsülin(µU/ml)	11.2	18.0	0.1 – 133.4

Preterm AGA ve preterm SGA çocukların ayrı ayrı biyokimyasal verileri Tablo 10’da verilmiştir. Görüldüğü gibi PAGA ve PSGA olan çocukların ortalama biyokimyasal verileri arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 10 – Preterm AGA ve preterm SGA çocukların biyokimyasal verileri
(ortalama $\pm$ SD)

	PAGA (n : 56)	PSGA (n : 29)	P AD*
Ca (mg/dl)	9.7 $\pm$ 0.9	9.5 $\pm$ 1.0	AD
P (mg/dl)	4.8 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 0.6	AD
AP (IU/L)	249.4 $\pm$ 188.3	222.0 $\pm$ 128.9	AD
Total protein (g/dl)	7.0 $\pm$ 0.8	7.0 $\pm$ 0.9	AD
Albumin (g/dl)	4.5 $\pm$ 0.5	4.5 $\pm$ 0.6	AD
Trigliserid (mg/dl)	70.3 $\pm$ 27.8	68.9 $\pm$ 23.8	AD
Kolesterol (mg/dl)	159.6 $\pm$ 35.7	156.1 $\pm$ 36.1	AD
LDL (mg/dl)	90.6 $\pm$ 28.8	90.1 $\pm$ 27.9	AD
HDL (mg/dl)	51.0 $\pm$ 12.8	51.1 $\pm$ 13.7	AD
VLDL (mg/dl)	16.4 $\pm$ 7.2	15.0 $\pm$ 5.4	AD

* AD : Anlamlı değil

Tablo 11’de ise PAGA ve PSGA gruplarının ortalama hormon düzeyleri verilmiştir. Görüldüğü gibi PSGA grubunun IGF-I ve leptin düzeyleri PAGA grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. PSGA grubunun bazal ve OGTT’de 120.dk insülin düzeyleri de PAGA grubunun değerlerine göre yüksekti (Tablo 12). Ayrıca PSGA grubunun 30. dak. glükoz düzeyleri PAGA grubuna göre düşüktü. Tablo 13 ve 14’de görüldüğü gibi insülin direnci açısından değerlendirilen parametrelerden her 2 grup arasında fark yoktu; β hücre fonksiyonu açısından ise FIGR, PSGA’da anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 11 – Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların hormonal verileri
(ortalama $\pm$ SD)

	PAGA (n: 56)	PSGA (n: 29)	P
IGF-I (ng/ml)	47.5 $\pm$ 33.5	58.0 $\pm$ 46.0	0.04
IGF-I SDS	- 1.9 $\pm$ 0.3	- 1.8 $\pm$ 0.5	AD*
IGFBP-3(ng/ml)	3498.3 $\pm$ 1218.2	3433.3 $\pm$ 1091.7	AD
IGFBP-3 SDS	1.4 $\pm$ 1.6	1.1 $\pm$ 2.2	AD
IGFBP-1 (ng/ml)	89.2 $\pm$ 25.3	95.4 $\pm$ 34.2	AD
Leptin (ng/ml)	2.8 $\pm$ 2.3	4.2 $\pm$ 5.7	0.006
Ghrelin (pg/ml)	1798.0 $\pm$ 785.1	1909.2 $\pm$ 869.4	AD
Adiponektin (ng/ml)	10291.2 $\pm$ 6383.4	10797.6 $\pm$ 5181.7	AD
C-peptid(ng/ml)	1.3 $\pm$ 1.2	1.5 $\pm$ 1.9	AD

* AD : Anlamlı değil

Tablo 12 - Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların OGTT sonuçları
(ortalama $\pm$ SD)

	PAGA (n:56)	PSGA (n: 29)	PAGA (n: 56)	PSGA (n: 29)
	Glükoz (mg/dl)	Glükoz (mg/dl)	İnsülin(μU/ml)	İnsülin (μU/ml)
0.dak	82.1 $\pm$ 13.0	79.2 $\pm$ 12.0	1.7 $\pm$ 1.8 [☆]	2.1 $\pm$ 2.5
30. dak	116.3 $\pm$ 15.0*	92.3 $\pm$ 15.6	28.0 $\pm$ 23.8	29.1 $\pm$ 36.1
120.dak	93.2 $\pm$ 17.3	89.0 $\pm$ 27.0	9.0 $\pm$ 9.4 ^{☆☆}	16.0 $\pm$ 28.5
☆0.05	* 0.014			
☆☆0.008				

Tablo 13- Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların insülin direnci açısından değerlendirilen verileri (ortalama $\pm$ SD)

	PAGA (n : 56)	PSGA (n : 29)	P AD*
HOMA-IR	0.4 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.5	AD
FGIR	344.9 $\pm$ 378.1	335.5 $\pm$ 372.5	AD
QUICKI	0.7 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.4	AD
OGTT SİM	565.4 $\pm$ 1103.1	696.8 $\pm$ 1386.4	AD
OGTT GUTT	27.5 $\pm$ 6.3	26.9 $\pm$ 6.4	AD
OGTT G _{2 st} / I _{2 st}	52.6 $\pm$ 130.4	62.4 $\pm$ 159.2	AD
1/İnsülin	4.3 $\pm$ 4.7	4.4 $\pm$ 4.8	AD
FIRI	0.3 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.5	AD

* AD : Anlamlı değil

Tablo 14 – Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların β hücre fonksiyonu açısından değerlendirilen verileri (ortalama $\pm$ SD)

	PAGA (n:56)	PSGA (n: 29)	P AD*
HOMA % B	31.3 $\pm$ 62.1	48.7 $\pm$ 58.7	AD*
OGTT IGI	30.6 $\pm$ 25.6	37.0 $\pm$ 44.9	AD
FIGR	2.0 $\pm$ 2.2	2.6 $\pm$ 2.9	0.04

- AD : Anlamlı değil

Aile öyküsü ve insülin direnci açısından ilişki değerlendirildiğinde ailesinde KKH olanların hem bazal insülin ($2.5 \pm 2.3 \mu\text{U/ml}$) hem OGTT’de 120.dk insülin ($11.9 \pm 10.9 \mu\text{U/ml}$) değerleri, ailesinde KKH olmayanların bazal insülin ($1.4 \pm 1.8 \mu\text{U/ml}$) ve insülin 120 dk. ($10.8 \pm 21.6 \mu\text{U/ml}$) değerlerinden yüksekti (sırasıyla p: 0.008 ve p.0.04).

Preterm çocuklar Δ tartı SDS’leri (doğum tartı ve inceleme sırasındaki tartı SDS farkı) ve Δ boy SDS’leri (doğum boy ve inceleme sırasındaki boy SDS farkı) açısından gruplara ayrıldığında (Bkz. gereç ve yöntem), Δ değerleri 0.67 SD üzerinde olanlar (büyümede yakalama yapanlar) ve 0.67 SD altında olanlar (büyümede yakalama yapmayanlar) olarak iki grup oluşturuldu. Boy açısından yakalama yapan ve yapmayan

grupların antropometrik verileri ve karşılaştırmaları Tablo 15’de, laboratuvar verileri ve karşılaştırmaları Tablo 16’da görülmektedir.

Boyda yakalama yapan grubun doğum tartı ve boyları, yakalama yapmayan gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Yakalama yapan grubun inceleme sırasındaki tartı ve boy SDS’leri, yakalama yapmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Baş çevresi yakalama yapanlarda doğumda düşük iken, inceleme sırasında yakalama yapmayanlardan bir farkı yoktu. Yakalama yapanların anne boy, tartı ve VKİ’leri yakalama yapmayanlara göre yüksekti. Baba boy, tartı ve hedef boy açısından gruplar arası fark yoktu. Boy yakalaması yapanların Δ tartı SDS’si de anlamlı olarak yüksekti.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında, insülin direncini ve β hücre fonksiyonlarını gösteren tüm bazal ve OGTT’den türetilmiş indekslerin (sınırdan IGI hariç) boyda büyüme yapanlarda anlamlı olarak farklı ve insülin direnci ve artmış insülin sekresyonu lehine olduğu görüldü. Sadece GUTT uyumlu bir ilişki göstermiyordu. OGTT’de 0 ve 120 dk. insülin bu grupta yüksekti. Diğer hormonlardan IGF-I ve leptin boyda büyüme yapanlarda yapmayanlara göre yüksekti.

Tartı açısından yakalama yapan ve yapmayan pretermelerin antropometrik verileri Tablo 17’de, laboratuvar değerleri ise Tablo 18’de görülmektedir. Tartıda yakalama yapanların doğum tartı, boy, VKİ ve baş çevreleri yakalama yapmayanlara göre anlamlı olarak düşüktü.

İnceleme sırasında boy ve tartıları, yakalama yapmayanlara göre yüksekti. Baş çevresi açısından farkları yoktu. Boyda yakalama yapanlardan farklı olarak kalça çevresi tartıda yakalama yapanlarda yapmayanlara göre yüksekti. Yine anne tartı, boy ve VKİ yakalama yapanlarda, yapmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Baba verileri ve hedef boy açısından farkları yoktu.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında, tartıda yakalama yapanların insülin direnci ve β hücre fonksiyonunu gösteren bazal ve OGTT’de de türetilmiş bazı parametreleri (HOMA-IR, Quicki, HOMA%B, IGI ve FIRI hariç) yakalama yapmayanlara göre anlamlı olarak farklı idi ve insülin direnci ve artmış insülin sekresyonu lehine idi. Tartıda yakalama yapanların yine IGF-I, IGFBP-3 (sınırdan), leptin ve C-peptid düzeyleri yakalama yapmayanlara göre yüksekti. OGTT’de 120 dk. glukoz düzeyleri yakalama yapanlarda yapmayanlara göre anlamlı olarak düşüktü.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı tartıda ve boyda yakalama yapan ve yapmayanlar arasında farklı değildi.

Tablo 15 – Boyda yakalama yapan (Δ boy SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ boy SDS ≤ 0.67) pretermilerin antropometrik verileri (ortalama $\pm$ SD)

	Δ boy SDS ≤ 0.67 (n: 43)	Δ boy SDS > 0.67 (n: 28)	P
Gestasyon yaşı (hafta)	32.8 $\pm$ 3.2	32.4 $\pm$ 2.2	AD*
Doğum tartı (gr)	1977.2 $\pm$ 706.1	1536.4 $\pm$ 521.0	0.009
Doğum tartı SDS	- 0.5 $\pm$ 0.8	- 1.3 $\pm$ 1.1	0.003
Doğum boyu (cm)	44.2 $\pm$ 5.4	40.1 $\pm$ 3.6	0.001
Doğum boy SDS	- 0.01 $\pm$ 1.1	-1.6 $\pm$ 1.0	0.000
Doğum VKİ	9.7 $\pm$ 1.8	9.3 $\pm$ 1.7	AD
Doğum Pİ	2.2 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.3	AD
Doğum baş çevresi SDS	- 0.3 $\pm$ 1.0	- 1.4 $\pm$ 1.0	0.001
Kronolojik yaşı	4.8 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 1.2	AD
Tartı SDS	- 0.6 $\pm$ 0.8	0.1 $\pm$ 1.0	0.001
Boy SDS	- 0.7 $\pm$ 0.8	0.3 $\pm$ 0.9	0.000
Baş çevresi SDS	- 0.8 $\pm$ 1.3	- 0.6 $\pm$ 1.1	AD
VKİ SDS	- 0.5 $\pm$ 1.4	- 0.3 $\pm$ 1.6	AD
Bel çevresi	51.1 $\pm$ 3.4	52.7 $\pm$ 4.9	AD
Kalça çevresi	54.4 $\pm$ 4.6	56.3 $\pm$ 5.5	AD
Bel/kalça çevresi	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.0	AD
Triseps DAK	5.3 $\pm$ 2.1	5.6 $\pm$ 2.0	AD
Triseps DAK SDS	-3.1 $\pm$ 2.0	-2.9 $\pm$ 2.2	AD
Subskapuler DAK	4.8 $\pm$ 1.0	5.3 $\pm$ 2.0	AD
Subskapuler DAK SDS	-0.6 $\pm$ 1.1	-0.5 $\pm$ 1.7	AD
Anne boy SDS	- 0.7 $\pm$ 0.9	- 0.1 $\pm$ 0.8	0.008
Baba boy SDS	0.0 $\pm$ 0.8	0.3 $\pm$ 0.9	AD
Anne tartı SDS	1.1 $\pm$ 2.0	2.4 $\pm$ 1.7	0.009
Baba tartı SDS	1.6 $\pm$ 1.3	1.7 $\pm$ 1.5	AD
Δ tartı SDS	- 0.1 $\pm$ 0.9	1.5 $\pm$ 1.1	0.000
Anne VKİ SDS	1.5 $\pm$ 1.7	2.4 $\pm$ 1.6	0.05
Baba VKİ SDS	1.0 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 0.9	AD
Hedef boy SDS	- 0.4 $\pm$ 0.7	0.0 $\pm$ 0.7	AD

Tablo 16 - Boyda yakalama yapan (Δ boy SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ boy SDS ≤ 0.67) pretermilerin laboratuvar verileri (ortalama $\pm$ SD)

	Δ boy SDS ≤ 0.67 (n: 38)	Δ boy SDS > 0.67 (n :25)	p
HOMA – IR	0.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.5	0.05
FGIR	405.5 $\pm$ 397.4	214.3 $\pm$ 332. 7	0.02
QUİCKİ	0.8 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.3	0.05
OGTT SIM	672.1 $\pm$ 1183.8	431.2 $\pm$ 1225.1	0.008
GUTT	27.3 $\pm$ 6.1	30.1 $\pm$ 6.6	0.04
G _{2 st} /I _{2 st}	79.1 $\pm$ 182.3	33.0 $\pm$ 86.5	0.02
I/insülin	5.8 $\pm$ 4.7	2.7 $\pm$ 4.2	0.03
HOMA % B	19.5 $\pm$ 61.4	62.7 $\pm$ 61.8	0.05
IGI	23.9 $\pm$ 20.5	47.9 $\pm$ 43.1	0.056
FIGR	0.02 $\pm$ 2.2	0.03 $\pm$ 0.02	0.02
FIRI	0.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.4	0.05
Trigliserid (mg/dl)	64.6 $\pm$ 22.8	74.3 $\pm$ 29.6	AD*
Kolesterol (mg/dl)	156.5 $\pm$ 33.3	153.3 $\pm$ 38.6	AD
LDL (mg/dl)	87.0 $\pm$ 26.7	88.5 $\pm$ 28.6	AD
HDL (mg/dl)	51.4 $\pm$ 12.5	47.6 $\pm$ 13.2	AD
VLDL (mg/dl)	15.0 $\pm$ 6.2	17.2 $\pm$ 7.8	AD
IGF-I (ng/ml)	42.8 $\pm$ 26.4	76.2 $\pm$ 45.4	0.001
IGFBP-3 (ng/ml)	3359.0 $\pm$ 874.6	3955.3 $\pm$ 1510.2	AD
IGFBP-1(ng/ml)	94.0 $\pm$ 28.7	82.5 $\pm$ 28.9	AD
Leptin (ng/ml)	2.0 $\pm$ 2.5	4.9 $\pm$ 6.0	0.02
Ghrelin (pg/ml)	1771.9 $\pm$ 700.0	1621.4 $\pm$ 551.7	AD
Adiponektin(ng/ml)	9313.3 $\pm$ 5104.5	10786.4 $\pm$ 5731.8	AD
C-peptid (ng/ml)	1.1 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 2.0	AD
OGTT			
0.dk glükoz (mg/dl)	82.4 $\pm$ 13.4	80.0 $\pm$ 9.8	AD
30.dk glükoz(mg/dl)	116.8 $\pm$ 20.5	94.5 $\pm$ 16.4	AD
120.dk glükoz(mg/dl)	93.4 $\pm$ 21.7	87.6 $\pm$ 21.2	AD
0.dk insülin(μ U/ml)	1.5 $\pm$ 1.9	2.5 $\pm$ 2.0	0.03
30.dk insülin(μ U/ml)	23.0 $\pm$ 21.8	37.8 $\pm$ 34.8	AD
120.dk insülin(μ U/ml)	7.6 $\pm$ 7.7	19.5 $\pm$ 30.5	0.04

Tablo 17 - Tartıda yakalama yapan (Δ tartı SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ tartı SDS ≤ 0.67) pretermilerin antropometrik verileri (ortalama $\pm$ SD)

	Δ tartı SDS ≤ 0.67 (n: 66)	Δ tartı SDS > 0.67 (n: 28)	p
Gestasyon yaş (hafta)	32.5 $\pm$ 3.2	32.9 $\pm$ 2.1	AD*
Doğum tartı (gr)	1905.2 $\pm$ 687.5	1538.6 $\pm$ 554.3	0.01
Doğum tartı SDS	- 0.5 $\pm$ 0.8	- 1.7 $\pm$ 1.1	0.000
Doğum boyu (cm)	43.4 $\pm$ 5.2	41.0 $\pm$ 4.7	0.05
Doğum boy SDS	- 0.2 $\pm$ 1.1	- 1.5 $\pm$ 1.4	0.000
Doğum VKİ	9.8 $\pm$ 1.8	9.1 $\pm$ 1.7	0.05
Doğum Pİ	2.3 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.4	AD
Doğum baş çevresi SDS	- 0.5 $\pm$ 1.0	- 1.3 $\pm$ 1.3	0.008
Kronolojik yaş	4.8 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 1.2	AD
Tartı SDS	- 0.9 $\pm$ 0.8	0.1 $\pm$ 1.2	0.000
Boy SDS	- 0.8 $\pm$ 1.0	0.2 $\pm$ 1.0	0.000
Baş çevresi SDS	- 0.8 $\pm$ 1.3	- 0.8 $\pm$ 1.2	AD
VKİ SDS	- 0.9 $\pm$ 1.2	- 0.2 $\pm$ 1.8	0.03
Bel çevresi	50.5 $\pm$ 3.2	52.2 $\pm$ 5.7	AD
Kalça çevresi	53.7 $\pm$ 3.9	56.1 $\pm$ 6.2	0.05
Bel/kalça çevresi	1.0 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.04	AD
Triseps DAK	5.1 $\pm$ 1.8	5.3 $\pm$ 2.2	AD
Triseps DAK SDS	- 3.2 $\pm$ 1.9	- 3.4 $\pm$ 2.8	AD
Subskapuler DAK	4.8 $\pm$ 1.0	5.2 $\pm$ 2.1	AD
Subskapuler DAK SDS	- 0.7 $\pm$ 1.0	- 0.7 $\pm$ 1.9	AD
Anne boy SDS	- 0.7 $\pm$ 0.9	- 0.2 $\pm$ 0.8	0.07
Baba boy SDS	- 0.01 $\pm$ 1.0	0.2 $\pm$ 0.9	AD
Anne tartı SDS	1.0 $\pm$ 1.9	2.3 $\pm$ 1.8	0.005
Baba tartı SDS	1.5 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 1.5	AD
Δ boy SDS	- 0.5 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 1.2	0.000
Anne VKİ SDS	1.6 $\pm$ 1.7	2.3 $\pm$ 1.6	0.06
Baba VKİ SDS	1.0 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 1.0	AD
Hedef boy SDS	- 0.5 $\pm$ 0.8	- 0.1 $\pm$ 0.8	AD

Tablo 18 – Tartıda yakalama yapan (Δ tartı SDS > 0.67) ve yapmayan (Δ tartı SDS $\leq$ 0.67) pretermilerin laboratuvar verileri (ortalama $\pm$ SD)

	Δ tartı SDS $\leq$ 0.67 (n : 60)	Δ tartı SDS > 0.67 (n: 26)	P
HOMA – IR	0.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.5	0.067
FGIR	387.5 $\pm$ 379.8	235.9 $\pm$ 344.4	0.03
QUICKİ	0.8 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.3	0.07
OGTT SIM	677.3 $\pm$ 1197.0	452.8 $\pm$ 1205.9	0.05
GUTT	26.3 $\pm$ 5.0	29.9 $\pm$ 8.1	0.03
G _{2 st} / I _{2 st}	65.9 $\pm$ 157.6	33.0 $\pm$ 84.7	0.06
I/insülin	4.9 $\pm$ 4.8	3.0 $\pm$ 4.3	0.04
HOMA % B	29.0 $\pm$ 34.6	56.0 $\pm$ 96.9	0.06
IGI	30.0 $\pm$ 25.9	43.1 $\pm$ 49.6	AD
FIGR	0.02 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.02	0.03
FIRI	0.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.5	0.06
Trigliserid (mg/dl)	69.4 $\pm$ 27.3	70.7 $\pm$ 24.7	AD
Kolesterol (mg/dl)	161.7 $\pm$ 34.0	51.0 $\pm$ 39.1	AD
LDL (mg/dl)	92.4 $\pm$ 27.8	86.0 $\pm$ 29.7	AD
HDL (mg/dl)	51.7 $\pm$ 12.8	49.5 $\pm$ 13.8	AD
VLDL (mg/dl)	16.1 $\pm$ 7.2	15.6 $\pm$ 5.4	AD
IGF-I (ng/ml)	42.8 $\pm$ 31.7	70.0 $\pm$ 45.4	0.002
IGFBP-3(ng/ml)	3351.3 $\pm$ 1176.6	3764.9 $\pm$ 1127.4	0.056
IGFBP-1(ng/ml)	93.3 $\pm$ 27.4	87.0 $\pm$ 31.2	AD
Leptin (ng/ml)	2.4 $\pm$ 1.6	5.2 $\pm$ 6.1	0.03
Ghrelin (pg/ml)	1876.1 $\pm$ 783.5	1744.7 $\pm$ 880.6	AD
Adiponektin (ng/ml)	10626.0 $\pm$ 6238.0	10096.2 $\pm$ 5425.3	AD
C-peptid (ng/ml)	1.2 $\pm$ 1.2	1.8 $\pm$ 2.0	0.05
OGTT			
0.dk glükoz (mg/dl)	82.3 $\pm$ 13.4	78.5 $\pm$ 10.5	AD
30.dk glükoz(mg/dl)	112.7 $\pm$ 15.3	101.0 $\pm$ 30.1	AD
120.dk glükoz (mg/dl)	95.4 $\pm$ 20.8	85.5 $\pm$ 18.8	0.003
0.dk insülin (μ U/ml)	1.5 $\pm$ 1.8	2.6 $\pm$ 2.5	0.04
30.dk insülin (μ U/ml)	26.7 $\pm$ 23.9	35.6 $\pm$ 39.1	AD
120.dk insülin (μ U/ml)	8.6 $\pm$ 9.2	17.4 $\pm$ 29.4	AD

Korelasyon incelemeleri :

Hiperinsülinemi açısından en önemli parametre olarak insülin düzeyleri olduğundan ve hiperinsülinemi üzerine etki edebilecek en önemli parametreler doğum tartısı, gestasyon haftası ve çocuğun VKİ değerleri olduğundan bu parametreler ile ilgili korelasyonların bazıları Tablo 19 ve Tablo 20’de gösterilmiştir.

Doğum tartısı ile bazal hormonlar arasında korelasyon yoktu. Doğum tartısı sadece 120 dk glükoz ile sınırda bir anlamlılıkta ilişkiliydi($r:0.209$, $p:0.052$). Tablo 19’da gösterildiği gibi gestasyon yaşı büyüdükçe, insülin direncini gösteren indeksler küçülüyor dolayısıyla insülin direnci artıyordu. Çocuğun VKİ’si IGF-I,IGFBP-3,leptin ve C-peptid düzeyleri ile pozitif; IGFBP-1 ile negatif korelasyon gösteriyordu. VKİ arttıkça insülin direncini ve insülin sekresyonunu gösteren parametreler artıyordu. Vücut ağırlığı benzer parametrelerle benzer şekilde korelasyon gösteriyordu. Ayrıca ağırlık ve gherelin arasında negatif korelasyon vardı($r:-0.291$, 0.006).

Tablo 20’de görülen en önemli korelasyonlar insülinin IGFBP-1 ile negatif korelasyonu ve IGF-I ve leptin ile pozitif korelasyonu idi. Ghrelin insülin, IGF-I, IGFBP-3 ve leptin ile negatif, IGFBP-1 ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Adinopektin sadece leptin ile korele idi.

Tablo 19 – Gestasyon haftası ve VKİ’nin hormon düzeyleri ile korelasyonu

		r	p
Gestasyon haftası ve	FGIR	- 0.229	0.034
	QUICKI	-0.230	0.033
	G_{2st}/I_{2st}	- 0.245	0.024
	I/insülin	-0.230	0.033
	OGTT SİM	-0.235	0.030
VKİ SDS ve	IGF-I	0.235	0.028
	IGFBP-3	0.242	0.023
	IGFBP-1	-0.362	0.001
	Leptin	0.465	0.000
	C-peptid	0.232	0.031
	Ins_{2st}	0.343	0.001
	HOMA % β	0.209	0.05

Tablo 20 – Bazal insülinin diğer hormon düzeyleri ile korelasyonu

		r	p
İnsülin ve	IGF-I	0.331	0.002
	IGFBP-3	0.316	0.003
	IGFBP-1	- 0.242	0.024
	Leptin	0.292	0.006
	Ghrelin	- 0.241	0.025
IGF- I ve	IGFBP-3	0.615	0.000
	IGFBP-1	- 0.428	0.000
	Leptin	0.431	0.000
	Ghrelin	- 0.271	0.011
IGFBP-3 ve	IGFBP-1	- 0.381	0.000
	Leptin	0.255	0.017
	Ghrelin	- 0.190	0.077
IGFBP-1 ve	Leptin	- 0.303	0.004
	Ghrelin	0.220	0.04
Leptin ve	Adiponektin	0.211	0.05

Bel çevresi ve DAK'ın korelasyonu Tablo 21'de görülmektedir. Genel olarak bel çevresi, DAK ve vücut ağırlığı birbirleri ile korele idi ve her üçü de arttıkça insülin direnci artıyordu (I_{2st} ile pozitif korelasyon). Ayrıca diğer insülin direncini gösteren parametreler ile de korelasyon gösteriyorlardı. Subskapüler DAK SDS ve bel çevresi arttıkça, insülin sekresyonu da artıyordu (HOMA%B ile korelasyon). Bel/kalça çevresi oranı diğer parametrelerle korelasyon göstermiyordu.

Tablo 21- Bel çevresi ve deri altı kalınlıklarının birbirleri ve insülin düzeyleri arasındaki korelasyon

		r	p
Bel çevresi ve	VKİ	0.656	0.000
	Tartı SDS	0.716	0.000
	Triseps DAK	0.391	0.000
	Subskapuler DAK	0.599	0.000
	I _{2st}	0.379	0.000
	HOMA %B	0.234	0.030
Triseps DAK ve	VKİ	0.490	0.000
	Tartı SDS	0.383	0.000
	Subskapuler DAK	0.777	0.000
	I _{2st}	0.239	0.032
Subskapuler DAK ve	VKİ	0.596	0.000
	Tartı SDS	0.458	0.000
	I _{2st}	0.328	0.003
	HOMA %B	0.269	0.014

Tablo 22 ve 23’de bazal hormonların IR ve BHF için türetilen indeksler ile korelasyonu görülmektedir. Genel olarak IGF-I ve leptin arttıkça insülin direnci artmakta ve aynı zamanda β hücrelerinden insülin sekresyonu da artmaktadır. IGFBP-3 (OGTT SIM ve IGI hariç) ve C-peptid (OGTT SIM, GUTT ve IGI hariç) ve bu parametreler arasında benzer şekilde korelasyon vardı. IGFBP-1 ve ghrelin ile IR ve BHF parametreleri arasında ise tam tersi korelasyon vardı; dolayısıyla IGFBP-1 ve ghrelin düştükçe insülin direnci ve insülin sekresyonu artmaktadır. Adinopektin arttıkça IR artış göstermektedir.

Tablo 22 – Bazal hormonlar ve IR ve BHF için türetilen indeksler arası korelasyon

		r	p
IGF-I ve	I _{2st}	0.402	0.000
	HOMA-IR	0.298	0.005
	FGIR	- 0.298	0.005
	QUICKI	-0.321	0.002
	OGTTSIM	-0.210	0.05
	I/insülin	-0.309	0.003
	HOMA %β	0.286	0.007
	IGI	0.708	0.001
	FIGR	0.351	0.001
	FIRI	0.298	0.005
IGFBP-1 ve	I _{2st}	- 0.227	0.036
	HOMA-IR	-0.228	0.034
	QUICKI	0.272	0.011
	OGTTSIM	0.272	0.011
	1/insülin	0.214	0.046
	HOMA %β	-0.318	0.003
	IGI	-0.536	0.027
	FIGR	-0.250	0.019
	FIRI	-0.228	0.034

Tablo 23 – Bazal hormonlar ve IR ve BHF için türetilen indekler arası korelasyon

		r	p
Leptin ve	I _{2st}	0.471	0.000
	HOMA-IR	0.321	0.002
	QUICKI	-0.235	0.027
	1/insülin	-0.217	0.043
	HOMA %β	0.257	0.015
	IGI	0.564	0.015
	FIGR	0.261	0.014
	FIRI	0.321	0.002
Ghrelin ve	HOMA-IR	-0.232	0.030
	FGIR	0.334	0.002
	QUICKI	0.351	0.001
	1/insülin	0.352	0.001
	FIGR	-0.244	0.023
	FIRI	-0.232	0.030
Adiponektin ve	HOMA-IR	0.234	0.029
	FIRI	0.234	0.029

Tablo 24’de ise Δ boy ve Δ tartı SDS ile hormonlar arası korelasyon görülmektedir. Boyda yakalama IGF-I , IGFBP-3 , C-peptid ve insülin ile pozitif korelasyon göstermektedir. Boyda yakalama arttıkça insülin direnci ve insülin sekresyonu artmaktadır. Sadece GUTT uyumlu değildi. Tartıda yakalama da benzer parametrelerle korelasyon göstermektedir.

Tablo 24 – Δ Boy SDS ve Δ Tartı SDS ile hormonlar arası korelasyon

	Δ Boy SDS		Δ Tartı SDS	
	r	p	r	p
IGF-I	0.482	0.000	0.387	0.000
IGFBP-3	0.253	0.046	-	AD
IGFBP-1	-	AD	- 0.281	0.009
Leptin	0.308	0.014	0.442	0.000
Ghrelin		AD		AD
Adiponektin		AD		AD
C-peptid	0.363	0.004	0.361	0.001
I ₀	0.264	0.036	0.261	0.015
I ₁₂₀		AD	0.262	0.015
HOMA-IR		AD	0.232	0.032
QUICKI		AD	-0.217	0.045
GUTT	0.279	0.028	0.424	0.000
HOMA % β	0.296	0.018	0.296	0.006
FIGR	0.299	0.017	0.284	0.008
FIRI		AD	0.232	0.032

Kronolojik yaş ile korelasyonlar:

Kronolojik yaş ile 120 dk insülin arasında pozitif korelasyon mevcuttu (r:0.224, p:0.037).

IR ve BHF için kullanılan indekslerin birbirleri ile korelasyonu

Bazal indekslerden elde edilen ve IR için önemli bir gösrege olan HOMA- IR en çok bazal insülin ve FIRI düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (Tablo 25). Bazal indekslerden elde edilen ve insülin sekresyonu için önemli bir gösterge olan HOMA%B , bazal insülin ve FIGR ile korelasyon göstermektedir , ancak OGTT'den elde edilen insülin sekresyonunun parametreleri ile korelasyon yoktur.

IR için hesaplanan bazal indeksler ve IR için kullanılan OGTT indeksleri arasında en iyi korelasyon QUICKI ve OGTT SIM arasında idi (Tablo 26). GUTT'un bazal indekslerle hiçbir korelasyonu yoktu. BHF için kullanılan bazal indekslerin OGTT ile hesaplanan indekslerle korelasyonu yoktu (Tablo 27).

IR için OGTT'den elde edilmiş parametrelerin birbirleri ile korelasyonu değerlendirildiğinde OGTT SIM ile G_{2st} / I_{2st} arası korelasyon çok yüksek bulunmuştur (Tablo 28).

Tablo 25 – HOMA-IR ve HOMA % B'nin diğer türetilmiş indeksler ile korelasyonu

	r	p
HOMA-IR ve		
I_0	0.983	0.000
FIGIR	- 0.676	0.000
QUICKI	-0.733	0.000
OGTTSIM	-0.325	0.002
G_{2st} / I_{2st}	-0.257	0.016
1/insülin	-0.693	0.000
FIRI	1.000	0.000
HOMA % B ve		
I_0	0.629	0.000
FIGR	0.662	0.000

Tablo 26 – IR için bazal ve OGTT’den elde edilmiş indeksler arası korelasyon

IR için OGTT indeksleri		IR için bazal indeksler					
		I ₀	HOMA-IR	FGIR	QUICKI	1/insülin	FIRI
OGTT SIM	r	- 0.336	- 0.325	0.431	0.510	0.476	-0.325
	p	0.001	0.002	0.000	0.000	0.000	0.002
I ₁₂₀	r	0.216	AD	- 0.294	- 0.298	-0.301	AD
	p	0.044		0.006	.005	0.005	
GUTT	r	AD	AD	AD	AD	AD	AD
	p						
G _{2st} / I _{2st}	r	0.269	- 0.257	0.398	0.362	0.375	-0.257
	p	0.012	0.016	0.000	0.001	0.000	0.016

Tablo 27 – BHF için bazal ve OGTT’den elde edilmiş indeksler arası korelasyon

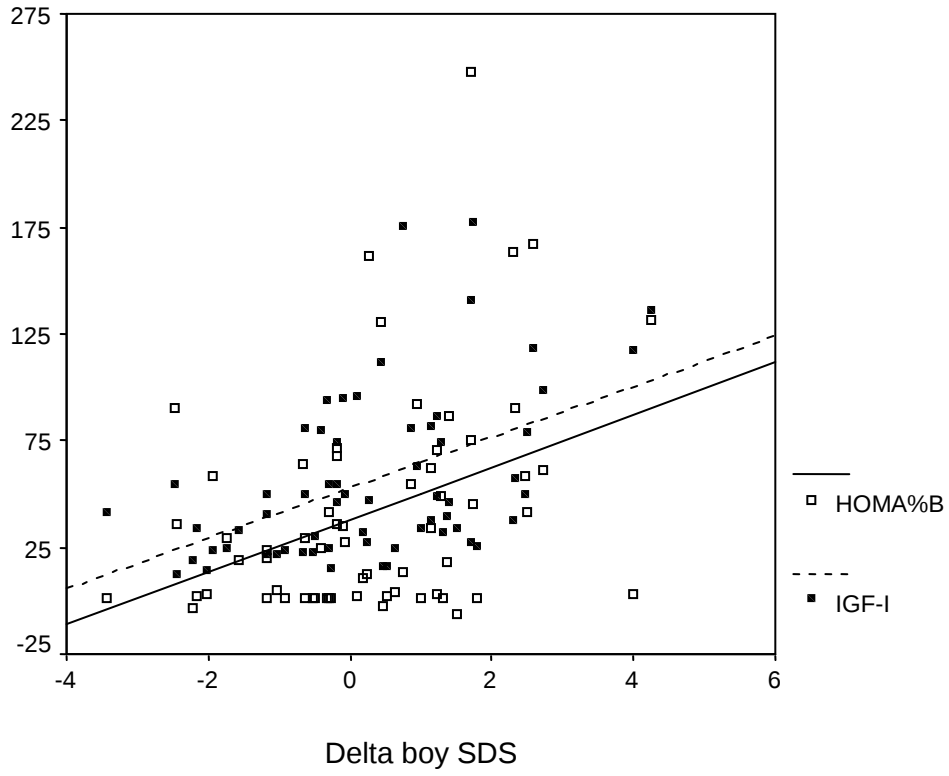
BHF için OGTT indeksleri	BHF için bazal indeksler		
	I ₀	FIGR	HOMA % β
IGI	AD	AD	AD

Tablo 28 – IR için OGTT’den elde edilmiş indekslerin birbirleri ile korelasyonu

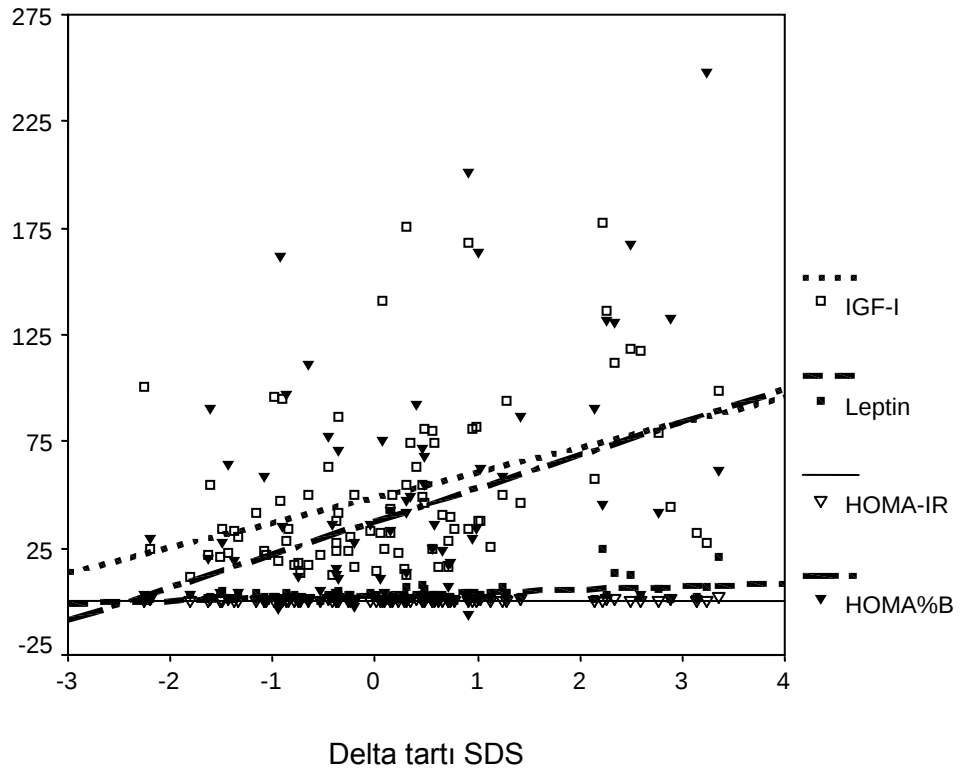
IR için OGTT indeksleri		OGTT SIM	I ₁₂₀	GUTT	G _{2st} / I _{2st}
OGTT SIM	r	-	- 0.217	AD	0.877
	p		0.043		0.000
I ₁₂₀	r	AD	-	AD	- 0.215
	p				0.046
GUTT	r	AD	AD	-	AD
	p				
G _{2st} / I _{2st}	r	0.877	- 0.215	AD	-
	p	0.000	0.046		

Bazı önemli korelasyonlar Şekil 4-10'da görülmektedir.

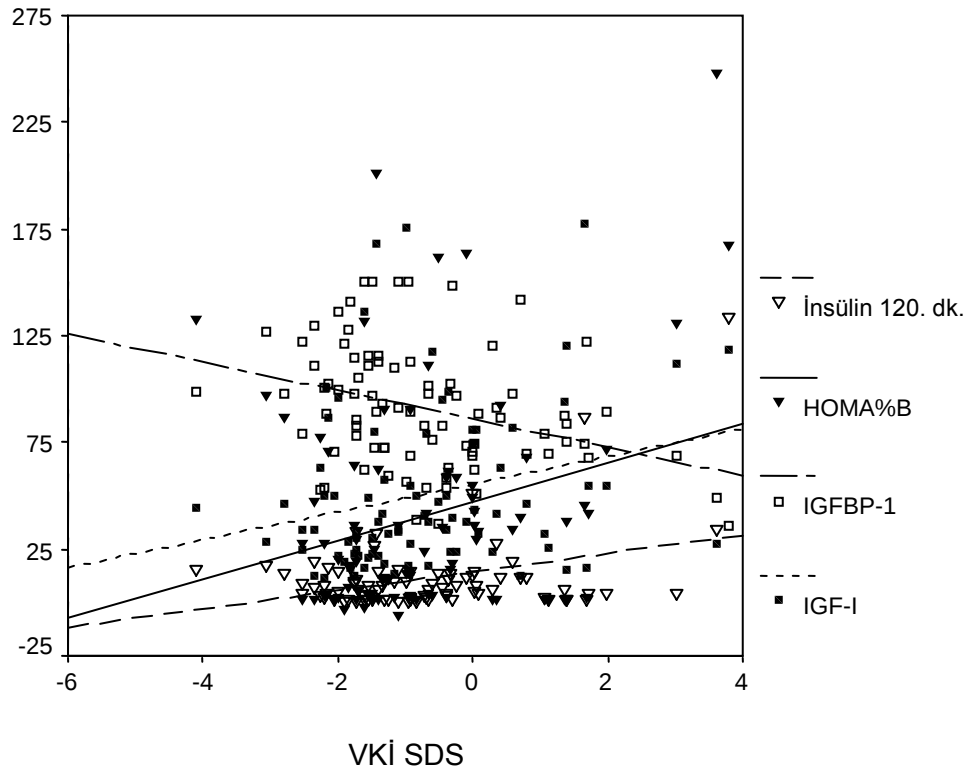
Şekil 4: Delta boy SDS ve IGF-I ve HOMA %B arası korelasyon



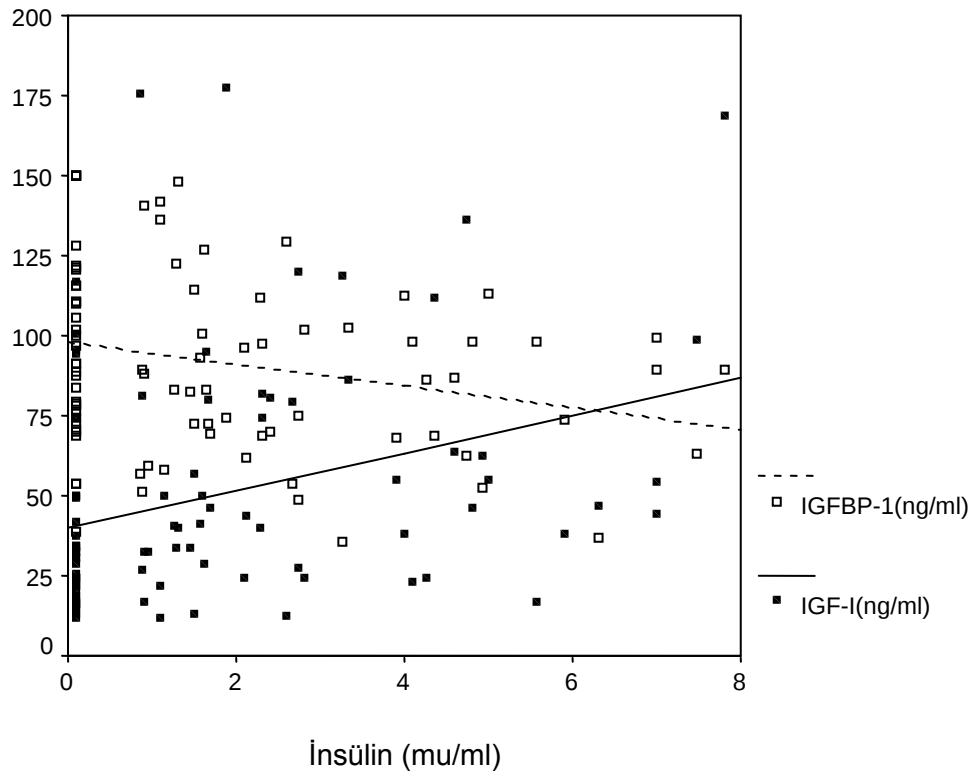
Şekil 5: Delta tartı SDS ve IGF-I, leptin, HOMA-IR ve HOMA %B arası korelasyon



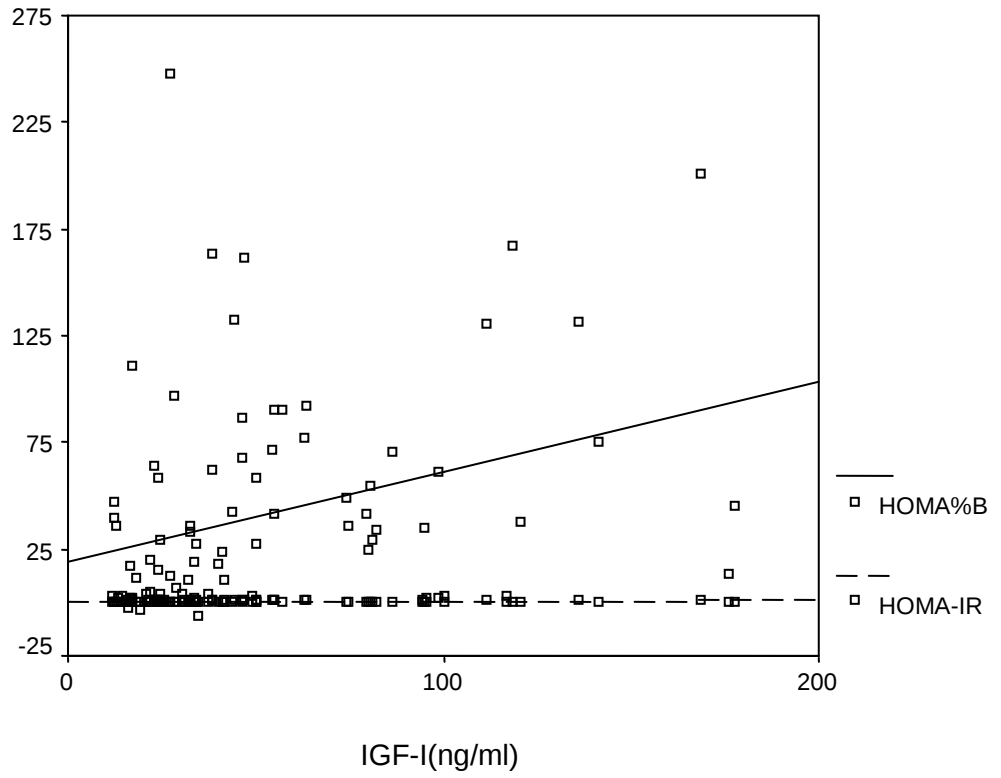
Şekil 6: VKİ SDS ve 120. dakika insülin, HOMA%B, IGFBP-1 ve IGF-I arası korelasyon



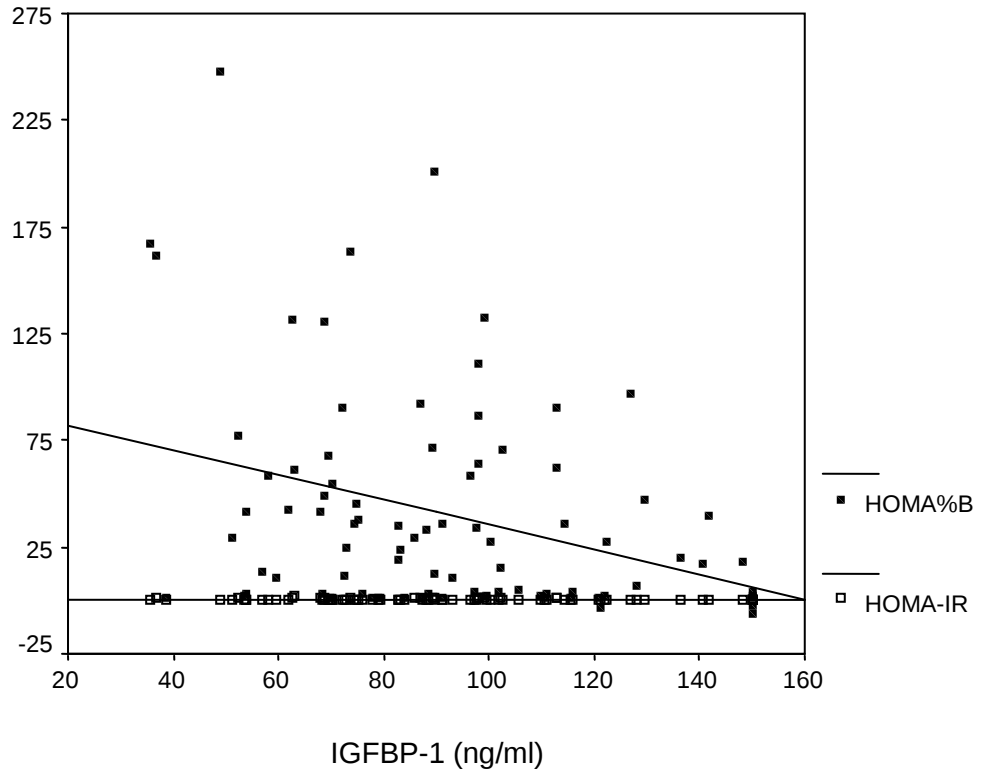
Şekil 7: İnsülin ve IGF-I ve IGFBP-1 arası korelasyon



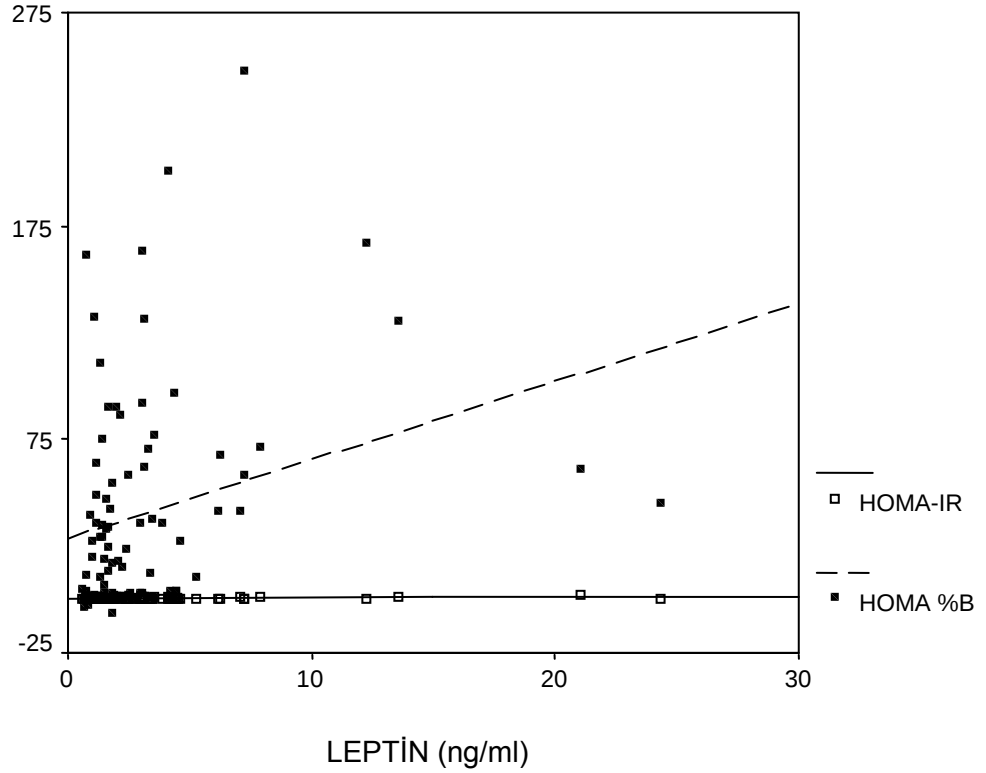
Şekil 8: IGF-I ve HOMA%B ve HOMA-IR arası korelasyon



Şekil 9: IGFBP-1 ve HOMA%B ve HOMA-IR arası korelasyon



Şekil 10: Leptin ve HOMA%B ve HOMA-IR arası korelasyon



Regresyon Analizleri

Tartıda yakalama ve boyda yakalamaya neden olan faktörler multipl lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tüm pretermliyer arasında boyda yakalama en çok doğum VKİ, anne boyu ve gestasyon yaşı ile ilintiliydi. Doğum tartısı, doğum boyu, doğum baş çevresi ve anne tartısının büyümede yakalamada katkısı azdı. Tablo 29’da analiz sonuçları görölmektedir.

Tablo 29 - Δ Boy SD’yi etkileyen faktörler

Değişken	B	p	OR	% 95 GA*
Doğum VKİ	8.210	0.034	3678.022	1.8 – 7393123.4
Anne boy SDS	4.953	0.021	141.613	2.1 – 9508.3
Gestasyon yaşı	3.184	0.008	24.140	2.3 – 255.9
Sabite	- 154.186	0.028		

* GA : güven aralığı OR: odds ratio

Modelden gestasyon yaşı çıkarıldığında ancak doğum boyu (p: 0.046), doğum tartısı (p: 0.01), anne tartısı (p: 0.059, sınırda) anlamlı oluyordu. Doğum VKİ ve anne boyunun anlamlılıkları devam ediyordu. Modele SGA olma eklendiğinde, boyda yakalamayı etkileyen en önemli faktörler SGA olma (p: 0.001) ve anne tartısı (p: 0.008) idi.

Tartıda yakalamayı etkileyen faktörler Tablo 30'da görülmektedir.

Tablo 30 : Δ Tartı SD'yi etkileyen faktörler

Değişken	B	p	OR	% 95 GA*
Anne boy SDS	1.901	0.019	6.690	1.4 – 32.7
Gestasyon yaşı	1.386	0.005	3.999	1.5 – 10.5
Sabite	- 43.923	0.046		

* GA : güven aralığı OR: odds ratio

Gestasyon yaşı ve anne boyu yine ön planda geliyordu. Ancak gestasyon yaşı kaldırıldığında doğum tartısı anlam kazanıyordu. SGA olma durumu modele eklendiğinde, tek anlamlı faktör SGA olma ve anne tartısı idi. (p: 0.001 ve p:0.011, sırasıyla).

İnsülin direnci ve insülin sekresyonunu etkileyen faktörler regresyon analizi ile incelendi. Bağımlı değişkenler olarak ayrı ayrı modellerde HOMA-IR, 120.dk, insülin, bazal insülin, HOMA % B, IGI ve FGIR kullanıldı. Bağımsız değişkenler olarak 1) Δ boy, Δ tartı, IGF-I, IGFBP-3, leptin, C-peptid, 2) 1 ve gestasyon yaşı, 3) 1, 2 ve doğum tartısı ve doğum boyu arka arkaya analiz edildi.

En iyi model insülin direnci için 120.dk insülin ve BHF için IGI alındığında elde edildi. İnsülin direncini % 59.6 oranında (R^2 : 0.596), IGFBP -3 (p: 0.000), gestasyon haftası (p: 0.004), doğum boyu (p: 0.038, negatif korelasyon), doğum tartısı (p:0.049) ve leptin (p:0.06, sınırda) açıklıyordu. IGI ile ise (R^2 : 0.969) en iyi IGF-I korelasyon gösteriyordu (p: 0.017). BHF için bir diğer gösterge olan FGIR, Δ boy (p: 0.026) ve Δ tartı (p: 0.041, negatif korelasyon) ile en yüksek korelasyona sahipti (R^2 : 0.308).

İnsülin rezistansı için bazal insülin ve HOMA-IR ile modeller benzer olup insülin direncini en fazla % 42.7 oranında açıklıyordu ve etkileyen faktörler Δ tartı SDS (p: 0.006), Δ boy SDS (p: 0.034) ve C-peptid idi. Doğum tartısı ve boy eklenince Δ tartı ve Δ boyun anlamlılıkları kalmıyordu.

VII. Tartışma

Çalışmaya alınan preterm çocukların gebelik öykülerine göre % 49.0’unda altta yatan prematürite için bir neden yoktu ancak gebelik öyküsü tüm pretermelerde ayrıntılı alınamadı. Genellikle düşük doğum ağırlığında % 30–40 dolaylarında neden bulunamamaktadır (2). Çok iyi öykü alma ve verilerin eksiksiz doldurulması ile etioloji daha iyi aydınlatılabilir.

Preterm çocukların ailelerinde oldukça yüksek oranda obezite (% 41.7), tip 2 DM (% 46.9) ve KKH (% 37.5) olması kaydedeğerdi. Bu öykü pretermelerin büyümede yakalama oranlarını etkilememişti. Ancak ailesinde KKH olan pretermelerin hem bazal hem OGTT’de insülin düzeylerinin yüksek olması özellikle riskli çocuklarda patolojik bulguların bu yaşta bile var olduğunu göstermektedir. Aile öyküsünün insülin direnci ve beraberindeki bir çok sorun için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülürse (186- 188), zaten riskli olan bu grubun ileride izlenimlerinin devam etmesi gerektiği açıktır.

SGA olan çocuk ve erişkinleri bekleyen bir diğer sorun hipertansyondur(120), ancak çalışmamızdaki preterm çocukların ortalama kan basınçları normaldi ve preterm AGA ve SGA olanlar arasında veya büyümede yakalama yapan ve yapmayanlar arasında bir fark yoktu. Ancak 12 olgunun (% 12.5) kan basıncının yüksek olması bu çocukların izlemelerinin önemini göstermektedir.

Çalışmaya alınan preterm çocukların gestasyon haftaları ve buna paralel olarak doğum tartı ve boyları geniş bir yelpazede yer alıyordu. Farklı gestasyon haftalarındaki pretermelerin çalışmada yer alması farklı verilerin değerlendirilebilmesi açısından çalışmanın üstünlüğü olarak ele alınabilir.

Preterm doğan çocukların inceleme sırasındaki antropometrik verileri değerlendirildiğinde genel olarak tartı ve boylarının ortalamanın hemen altında ancak normal sınırlar içinde olduğu görüldü (tartı SDS – 0.6 ve boy SDS - 0.5). Anne – baba boyları ile karşılaştırıldığında çocukların hedef boyların ortalamasına çok yaklaştıkları ve 0.2 SD (~ 1 – 2 cm) bir farkları olduğu görüldü. Genelde pretermelerin ve SGA olanların büyük çoğunluğunun büyümede yakalaması ilk 2 yılda tamamlandığı için (16), bu çocukların 3 yaşından sonra daha fazla büyümede yakalama yapmayacakları ve nihai boylarının hedef boylarına uygun seyredeceği söylenebilir. Ancak ortalama değerler normal olmasına karşın SD değerlerinin yüksek olması nedeniyle vakalar ayrı ayrı irdelendiğinde, Tablo 4’de görüldüğü gibi % 16.5 çocuğun boy SDS’lerinin hedef boy SDS’lerinden - 1 SD’den (~ 7 cm) daha düşük olduğu görüldü. Bu bulgu, bu oranda çocuğun nihai boylarının anne –

babaya göre kısa kalacağını göstermektedir. Yine aynı tablodan görüldüğü gibi % 9.0 çocuğun boyu 3.persantilin altında bulunmuştur. Toplam olarak 20 (% 20) çocuğun boyu kısa ve/veya hedef boydan geri idi.

Literatürde pretermilerin (AGA, SGA ayrımı yapılmadan) büyümeleri ile ilgili verilere bakıldığında, bizim verilerimize benzer sonuçlar görülmektedir. Geniş serili bir DDA'lı preterm grubunda 3.persantil altındaki çocuk oranı 20'li yaşlarda kızlarda % 11, erkeklerde % 8 bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda da boyu, hedef boya göre geri olan 17 vakanın 9'u kız idi. Yine başka bir çalışmada pretermilerin orta çocukluk döneminde boyları -0.5 ve -1.0 SD bulunmuştur (22,23). Hedef boyun değerlendirildiği bir çalışmada pretermilerin hedef boylarından $0.6 - 0.8$ SD'lik bir fark gösterdikleri saptanmıştır (25). Bu veriler ve bizim verilerimiz, sadece 34- 36 haftalık pretermilerin iyi büyüdüğünü gösteren çalışmaların aksine (21), pretermilerinin $\sim$ % 9'unun boylarının kısa kalacağını, $\sim$ % 16'sının ise hedef boylarına ulaşamayacağını göstermektedir. Büyümeleri izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin az oranda da olsa 8, hatta 14 yaşa dek büyümede yakalama yapabileceği bildirilmektedir (267,268), ancak yine de bu çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı çocukların nihai boyları normal doğum tartılı bebeklere göre kısa olmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebekler arasında SGA olanların boyları AGA olanlara göre bazı çalışmalarda daha düşük bulunmuştur (267, 269). Ancak başka bir çalışmada SGA olmanın pretermilerin büyümelerine etkili olmadığı gösterilmiştir (28). Çalışmamızda $\sim$ 4 yaşlarında preterm AGA ve preterm SGA olanların ortalama boyu benzerdi. Ancak boy kısalığı olanlar içinde SGA oranı % 13, hedef boydan kısa olanların içinde ise oran % 34'dü. Bu bulgu bizim çalışmamızda SGA olanlardan çok AGA'lı pretermilerin büyümede yakalama yapamadığını göstermektedir.

Gestasyon yaşına göre doğum tartısına ve boyuna göre preterm AGA ve preterm SGA olarak ayırdığımız pretermilerin büyümelerine baktığımızda, PAGA ve PSGA çocukların inceleme sırasında benzer kronolojik yaşda ortalama boylarının ve tartılarının farklı olmadığı görüldü (-0.5). Hedef boylarından farkları da her iki grubun benzerdi (-0.2). Ancak PSGA olanların tanım olarak doğum tartı ve/veya boylarının PAGA olanlara göre düşük olması nedeniyle yapılan bir ileri analizde, PAGA olanların Δ boy ve Δ tartı SDS'lerinin, PSGA grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Bu da bize SGA olan pretermilerin küçük doğduğunu ancak boy ve tartıda yakalama yaparak AGA'lı pretermilerle 3-4 yaşlarında aynı boy ve tartıya geldiklerini göstermektedir.

Çalışmamızdaki büyümede yakalama oranını, büyümede yakalamayı en az bir persantil bandı atlama olarak kabul edip değerlendirildiğinde (145), tartıda yakalama tüm preterm grubunda % 28.7, PAGA olanlarda % 11.0, PSGA olanlarda ise % 67.6'dır. Boyda

yakalama ise tüm pretermelerde % 39.6, PAGA olanlarda % 24.6, PSGA olanlarda ise % 65.8'dir (Tablo 6). Büyümede yakalama oranlarımız genel olarak Batı ülkelerinde preterm SGA için verilen % 80 – 85 oranlarından (4,16) veya çok düşük ağırlıklı bebeklerin 20'li yaşlarda bildirilen benzer değerlerinden (269) düşüktür. Özellikle preterm AGA olanların yakalama oranları çok düşüktür (tartıda % 11.0, boyda % 24.6). Ancak bazı prematütelerin daha geç yakalama yapabilecekleri göz önüne alınırsa serimizdeki büyümede yakalama oranı kısmen artabilir. Büyümede yakalamadaki farkı açıklayabilmek açısından preterm AGA ve SGA olanların postnatal dönemde aldıkları bakım ve beslenme durumları arasında çalışmamızda bir fark bulunamamıştır. Bu bulgu preterm AGA olanların erken doğmanın dışında intrinsek bir büyüme paternini postnatal dönemde de devam ettirdiklerini, preterm SGA olanların ise erken doğum dışında in utero kısıtlamalar nedeniyle küçük doğduklarını ancak postnatal dönemde bu kısıtlama kalkınca daha iyi bir büyüme paterni yakaladıklarını düşündürmektedir. Ayrıca preterm AGA olanların önemli bir kısmı (tartıda % 36.5, boyda % 33.5), bulundukları doğum tartı ve boy değerlerine göre persantil kaybına uğramıştı. Erken postnatal dönemin daha ayrıntılı değerlendirilmesi ilerki çalışmalarda aydınlatıcı olabilir.

SGA'da büyümede yakalamayı etkileyen en önemli faktörler doğum boyu, doğum tartısı, anne- baba boyu, ilk 6 ayda tartı alımı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde 6 – 18 ay arası beslenme, doğumda simetrik/ asimetrik olma (3, 4, 16, 27, 28, 30) olarak ele alınabilir. Ancak geniş serili bir toplum çalışmasında (31) bu faktörlerin hiçbirinin etkili olmadığı gösterilmiş ve yakalamada çevresel faktörlerden çok genetik etkiler üzerinde durulmuştur. Pretermilerin büyümesinde etkili olan faktörler geniş denekli bir çalışmada (269) anne boyu ve doğum tartısı ve erkeklerde SGA olma olarak saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada (267), aynı etkenler pretermilerin büyümesinde etkili bulunmuştur.

Çalışmamızdaki tüm pretermeleri tartıda ve boyda ayrı ayrı büyümede yakalama yapan ve yapmayanlar olarak irdelediğimizde, büyümede yakalama yapanların doğum tartı ve doğum boy değerlerinin yakalama yapmayanlara göre daha düşük olduğu, inceleme sırasında ise anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo 15). Büyümede yakalama yapanların anne boylarının, anne tartılarının ve anne VKİ'lerinin yakalama yapmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Buna karşın yakalama yapan ve yapmayan çocukların baba boyları ve hedef boyları arasındaki fark anlamsızdı. Hedef boyun büyümede yakalamada önemli olduğu literatürde sıklıkla vurgulanmıştır (4, 16, 30, 33). Anne boyunun baba boyundan daha etkili olduğu da bildirilmiştir (33, 269). Bizim serimizdeki sonuçlar baba boyu ve hedef boydan ziyade anne boyunun ve tartısının büyümede yakalama etkili olduğunu göstermektedir. Anne tartısı ve anne VKİ'sinin hedef boydan ziyade büyümede yakalamada etkili olması

çalışmamızın özgün bir bulgusudur ve bir açıklayıcı nedeni daha iyi beslenme koşulları olan annelerin çocuklarının beslenmesi üzerinde daha etkili olduğu olabilir. Ancak büyümede yakalamaya etki eden genetik faktörler ve özellikle iştahın düzenlenmesi ile ilgili bir genetik mekanizmanın varlığından söz edildiği için (31), bizim çalışmamızda böyle bir genetik yatkınlığın anneden kalıtıldığı varsayılabilir.

Boyda yakalama yapanların Δ tartı SDS'lerinin de yakalama yapmayanlara göre yüksek olması, bu çocukların daha iyi tartı aldığını göstermektedir (Tablo 15).

Tartıda yakalama yapan ve yapmayan pretermir irdelendiğinde yine benzer parametrelerin tartıda yakalama yapanlarda yapmayanlara göre farklı olduğu görüldü. Tartıda yakalama yapanların doğum tartısı ve doğum boyu daha düşük , inceleme sırasındaki boy ve tartıları daha yüksekti. Anne boyu, tartısı ve VKİ'si yakalama yapanlarda yapmayanlara göre daha yüksek bulundu. Diğer gruptan farklı olarak tartıda yakalama yapan çocukların kalça çevreleri de yakalama yapmayanlara göre daha yüksek bulundu(Tablo 17). Tartıda yakalama yapanların Δ boy değerleri de yakalama yapmayanlara göre yüksekti.

Pretermirlerin baş çevreleri değerlendirildiğinde, gerek PSGA olanların PAGA olanlara göre, gerekse büyümede yakalama yapan tüm pretermirlerin büyümede yakalama yapmayanlara göre baş çevrelerinin doğumda düşük olduğu, ancak inceleme yaşı olan ~4 yaşlarında bu çocukların baş çevresi açısından da yakalama yaparak PAGA olanlarla eş duruma geldiğini gösterilmiştir. Doğumda baş çevresi küçüklüğünün de eşlik ettiği simetrik SGA olanların, doğumda baş çevresinin etkilenmediği asimetrik SGA olanlara göre daha iyi büyümede yakalama yaptıkları bildirilmiştir (27). Çalışmamızdaki PSGA grubunun doğumda VKİ'si, PAGA olanlara göre anlamlı olarak düşük olup bu bulgu pretermirlerin daha ziyade son son üç ayda tartısı etkilenen asimetrik pretermirler olduğunu göstermektedir.

Özellikle ilk yaşlarda boy ve büyümede yakalamayı etkileyen en önemli faktörler beslenme ve bunun yansıması olan tartıdır. İlk yıllarda büyüme üzerine etkili hormonlar olan insülin ve IGF'in de esas modülatörü beslenmedir (54). Preterm çocuklarımızın beslenmesi konusunda öykü ile alınan veriler tam ayrıntılı olmadığı için değerlendirilememiştir. Var olan veriler de büyümede yakalama açısından beslenmenin anlamlı olarak farklılık göstermediğine dikkati çekmektedir. Ancak beslenmesinin yansıması olan antropometrik veriler değerlendirildiğinde, tüm preterm grubunun VKİ değerlerinin normal sınırlar içinde, ancak ortalamanın hafif altında olması bu çocukların hafif zayıf olduklarının göstermektedir. Pretermirlerin % 14'ünde inceleme sırasında VKİ – 2 SD altında idi. Çocukluk çağında veri az olmasına rağmen (254), çalışmadaki çocukların bel çevreleri normal sınırlarda idi. Deri altı kalınlıklarından (DAK), triseps DAK ortalaması 3.persantilin

(-2SD) altında, subskapuler DAK ise ~ 10 persantilde idi. Triseps DAK %69 çocukta, subskapüler DAK ise %12 çocukta -2SD altında idi. Bu da daha ziyade viseral değil, periferik yağın az olduğunu gösteriyordu. Viseral yağın insülin direncini göstermesi açısından önemli olduğu bilinmektedir (219 – 221). Bu açıdan bu çalışmada preterm çocukların viseral yağın bir göstergesi olan bel çevresi ve subskapuler DAK'ın (246), normal sınırlar içinde olmasına karşın periferik yağı gösteren triseps DAK'ın düşük olması, bu çocukların erken çocukluk döneminde bile metabolik sendrom açısından riskli olabileceğini ve mutlaka izlenmeleri gerektiğini göstermektedir. Subskapuler DAK'ın PSGA olanlarda sınırda anlamlılıkta düşüklüğü dışında PAGA ve PSGA çocukların arasında VKİ ve diğer beslenmeyi yansıtan parametreler arasında fark yoktu. Boyda yakalama yapan ve yapmayanların karşılaştırılmasında da bu parametreler açısından fark bulunamadı. Tartıda yakalama yapanlarda yapmayanlara göre VKİ anlamlı yüksekti. Ayrıca tartıda yakalama yapanların kalça çevresi yakalama yapmayanlara göre yüksekti. Kalça çevresinin çocukluk döneminde iyi bir gösterge olmadığı bilinmekle beraber (254), bu bulgu yorumlanamadı.

Çalışmaya alınan pretermelerin ebeveynlerine ilişkin bir diğer özellik annelerin % 49.3'ünün, babaların ise % 10.6'sının fazla tartılı – şişman olmalarıydı (Tablo 4). PAGA olan ve PSGA olan pretermeler arasında ebeveyn şişmanlığı açısından bir fark yoktu. Ancak, daha önce değinildiği gibi, özellikle büyümede yakalama yapanların annelerinin anlamlı olarak yakalama yapmayanlara göre şişman olması, büyümede yakalama yapan çocukların ileride obezite ve metabolik sendrom geliştirmeleri açısından ek bir risk olarak ele alınmalıdır.

Büyümede yakalama yapan tüm pretermeler kendi içinde büyümeyi etkileyen faktörler açısından irdelendiğinde, boyda yakalama için en önemli faktörler doğumda VKİ, anne boyu ve gestasyon haftası idi. Çocuğun VKİ'si ne kadar fazla ve anne boyu ne kadar uzunsa ve gestasyon haftası ne kadar büyük ise boyda yakalama o kadar iyi olmakta idi. Doğum boyu daha az vakada ölçüldüğü için, boy ve boya dayanan VKİ değerlendirmeden çıkarılınca, doğum tartısı ön plana geçiyordu. Tartıda yakalama için ise en önemli etkenler gestasyon haftası ve anne boyu idi. SGA olma ve anne tartısı da büyümede yakalama için önemli bir faktördü. Anne boyu ve doğum tartısı bir çok çalışmada hem pretermelerde hem SGA olanlarda büyüme için önemli bir parametre olarak belirtilmektedir (4,16, 267,269). Anne tartısının da büyümede önemli olması çalışmamızın özgün bulgusudur. Bunun dışında çalışmamızda özellikle gestasyon haftası büyümede yakalamada önemli olup, in utero olgunlaşma derecesinin postnatal dönemdeki büyüme paternini etkilediğini gösteriyordu.

Preterm çocukların biyokimyasal verileri incelendiğinde ortalama Ca değerleri normal olmasına karşın P ve AP değerlerinin normalin üzerinde olduğu görüldü. Ca değerleri vaka bazında incelendiğinde, düşük Ca ve yüksek Ca gösteren olguların oranı % 9.1 ve % 52.3 idi. Ca' u düşük olan tüm vakaların albumin düzeyleri de düşüktü ve düzeltilmiş Ca değerleri normal sınırlara geliyordu. Biyokimyasal verilerdeki bu değişkenlik PSGA ve PAGA grubunda benzer olup, ortalama düzeyler arasında bir fark yoktu.

Alkali fosfataz yüksekliği pretermilerin osteomalasisi/rahitisi sonucu olabilir (2). Bazı vakalardaki albumin düşüklüğü bu vakalardaki malnütrisyonun bir göstergesi olarak yorumlandı. Değerleri patolojik olanlar daha ileri inceleme için çağrıldı.

Lipid düzeylerinin ortalaması normal sınırlar içinde olmakla beraber % 13.6 çocuğun kolesterolünün yüksek, % 8.0'inin HDL değerinin düşük ve % 18.2 çocuğun trigliserid düzeyinin yüksek olması bu çocukların metabolik sendromun bir göstergesi olan hiperlipideminin bu yaşlarda bile bir sorun olarak başladığını göstermektedir. Literatürde SGA olan çocukların lipid düzeyleri yüksek veya üst persantillerde bulunmuştur (158,159). PAGA ve PSGA grupları arasında lipid düzeyleri açısından fark olmadığı gibi, boy ve tartıda yakalama yapanlar ve yapmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgu hiperlipideminin in utero dönemde son üç aydan daha önce başlayan intrensek bir bozukluk sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Preterm çocukların bazal hormon düzeylerine bakıldığında, tüm preterm grubunun IGF-I SDS'sinin normalin alt sınırına yakın olduğu (- 1.9 SDS) ve % 50 çocukta - 2 SDS altında olduğu görüldü. IGFBP-3 SDS ortalaması ise ortalamanın üst tarafında olup % 29.5 çocukta + 2 SD üzerinde idi. IGF-I değerlerinin IGFBP-3'e göre beslenme durumundan daha çok etkilenmesi bunun bir nedeni olabilir (92). Dikkate değer diğer noktalar PSGA olanlarda PAGA olanlara göre IGF-I, leptin ve insülin düzeyinin hem bazal hem OGTT 120 dk'da yüksek olması idi. Ayrıca PSGA olanlarda β hücre fonksiyonunun bir göstergesi olan FIGR (açlık insülin glükoz oranı) PAGA olanlara göre yüksekti. Boyda yakalama yapanların da yapmayanlara göre IGF-I, leptin, bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri yüksekti. Ayrıca insülin direncini gösteren tüm türetilmiş parametreler insülin direnci lehine ve β hücre fonksiyonunu gösteren tüm türetilmiş indeksler hiperinsülinemi lehine boyda yakalama yapanlarda yapmayanlara göre yüksekti. Tartıda yakalama yapanlarda da bulgular benzerdi. Ancak türetilmiş parametrelerin bazıları anlamsız veya sınırda anlamlılıkta idi (Tablo 17 ve 18). Tartıda yakalama yapanların IGF-I, leptin ve bazal insülin dışında ayrıca IGFBP- 3 ve C-peptid değerleri de yakalama yapmayanlara göre sınırda yüksekti. Bu veriler preterm SGA olanlarda ve ayrıca büyümede yakalama yapan tüm pretermelerde insülin direncinin

olduğunu ve bunu kompanse etmek için pankreasdan insülin sekresyonunun arttığını gösteriyordu. Bir vakamızda bozulmuş açlık glükozu, bir vakada ise bozulmuş glüköz toleransının olması bu kadar erken yaşda bile kompensasyonun ortadan kalkarak bariz bozuklukların başlayabileceğini gösteriyordu.

Literatürdeki verilere bakıldığında SGA olan doğan erişkinlerde (126-131) ilerde insülin direnci ve tip 2 DM riskinin arttığına dair çok çalışma olmakla beraber, çocukluk çağındaki çalışmalar görece azdır. SGA olan çocukların insülin direnci açısından değerlendirildiği bazı çalışmalarda sadece term SGA olanlar değerlendirilmiş olup (103, 152, 154, 155-159, 170) pretermle ilgili çalışmalar (25, 228, 229) daha azdır.

Cutfield ve arkadaşlarının çalışmasında (228), 38 preterm AGA ve 12 preterm SGA'nın 6-7 yaşlarında incelendiklerinde benzer oranda insülin duyarlılıklarının düşük ve akut insülin salınımının da yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada preterm verileri term AGA ve term SGA olanların verileri ile karşılaştırılmıştır. İnsülin duyarlılığının PAGA ve PSGA olanlarda benzer olması ve her gestasyon yaşındaki pretermle etkilemesi, pretermlerin in utero etkilenmesinden ziyade, postnatal erken dönemdeki olumsuz etkilerin insülin dengesinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Ancak postnatal dönem ile ilgili olarak her iki grup arasında bakım ve beslenme açısından bir fark bulunamamıştır. Bu konudaki başka bir çalışmada (229), çok düşük doğum tartılı yeni doğanlar 5.7 yaşlarında incelenmiş ve 20 PSGA olan çocuğun, 40 PAGA olan çocuğa göre insülin düzeylerinin çalışmamızdakine benzer bir şekilde yüksek olduğu ve insülin direncinin geliştiği bulunmuştur. İnsülin duyarlılığı ile doğum tartısı arasında kuvvetli korelasyon gösterilmiştir. Postnatal büyümede yakalama yapanlarda ise insülin direnci ve insülin sekresyonu artmış bulunmuştur. Bu çalışmada hem in utero faktörler hem de doğumdan sonraki büyüme hızının insülin direnci ve sekresyonunu etkilediği öne sürülmüştür. Yine son çalışmalardan birisinde (270), zenginleştirilmiş besi ile beslenen pretermilerin 13-16 yaşlarında incelendiklerinde insülin direncinin bir göstergesi olarak proinsülin düzeylerinin zenginleştirilmemiş mama ile beslenenlere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu çalışmada preterm çocuklarda özellikle büyümede yakalama yapanlar insülin direncine adaydır sonucuna varılmıştır. Term SGA olan çocuklarda 1 yaşında yapılan çalışmalarda (158), özellikle tartıda yakalama yapanlarda insülin duyarlılığı azalmışken, boyda yakalama yapanlarda insülin sekresyonu artmış bulunmuştur. Pretermle ilgili başka bir çalışmada 9-12 yaşlarında 385 preterm çocukta OGTT'de glüköz düzeyleri doğum tartısı ile ters korelasyon göstermekte iken, çocukluk dönemindeki tartı alımı özellikle bazal ve uyarılmış insülin düzeylerini etkilemiş bulunmuştur (271). Başka bir çalışmada ise (272) düşük doğum ağırlıklı 152 çocuğun 7

yaşlarında incelenmesinde doğum tartısı glükoz ve insülin düzeylerini etkilerken, postnatal büyüme ise sadece insülin düzeylerini etkilemiştir. Dolayısıyla bu çalışmada hem doğum tartısı hem postnatal büyümenin insülin direnci ve sekresyon indekslerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Bunların dışında farklı çalışmalarda 5- 9 yaşları arasında incelenen term SGA olanların (103,138,152,154,155,157) insülin düzeyleri term AGA olanlara göre yüksek ve insülin duyarlılıklarının düşük olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda büyümede yakalama yapmayan SGA olanlarda (130,138) ve pretermelerde (228) insülin direnci saptanırken, bazılarında ise ancak yakalama yapan ve obez olan SGA çocuklarda (157) insülin direnci yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda preterm SGA olanların PAGA olanlara, ve büyümede yakalama yapan tüm pretermelerin büyümede yakalama yapmayanlara göre insülin dirençlerinin yüksek ve insülin sekresyonlarının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, pretermelerin hem in utero dönemde hem de postnatal dönemde etkilendiklerini düşündürmektedir. Çalışmamızda doğum tartısı ve uyarılmış insülin düzeyleri ile korelasyon olması ve gestasyon haftası arttıkça sadece insülin direncini gösteren parametrelerin insülin direnci lehine artması özellikle gestasyonun son haftalarının insülin direncinin gelişmesi açısından anlamlı olduğunu düşündürüyordu. Tartıda ve boyda yakalama yapanlarda insülin direnci ve insülin sekresyonunun artması postnatal büyümenin hem insülin direnci hem BHF açısından önemli olduğunu gösteriyordu. VKİ SDS'nin ve tartının özellikle OGTT'de 120 dk. insülin ve HOMA- %B ile pozitif korelasyon göstermesi, postnatal büyümenin insülin direnci ve insülin sekresyonu açısından önemli olduğunu gösteriyordu. Tartıda ve boyda yakalama ile hem insülin direnci hem de insülin sekresyonu ile ilgili parametrelerin korelasyonu tartı veya boyda yakalamanın insülin direnci veya insülin sekresyonu üzerine farklı etkileri olmadığını gösteriyordu.

Ancak insülin direnci ve BHF için hesaplanan parametreler ile bu parametreleri etkileyebilecek etkenler arasındaki regresyon analizi, IR'nin en çok gestasyon haftası, doğum tartısı ve doğum boyundan etkilendiği, insülin sekresyonunun ise özellikle boyda yakalamadan etkilendiği görüldü. Bu bulgu IR'nin in utero dönemdeki bozukluklar veya değişimlerden kaynaklandığını, insülin sekresyonunun ise postnatal etkilerden etkilendiğini gösteriyordu. Bu bulgular bu konudaki bazı çalışmalarla uygunluk gösteriyordu (229, 271,272). Ancak bu konudaki veriler henüz kesin olmayıp, in utero ve postnatal faktörlerin ayrı ayrı insülin direnci ve insülin sekresyonu üzerine etkilerinin ne düzeyde olduğu konusu halen çelişkilidir.

Çalışmamızda bir diğer önemli bulgu VKİ'nin yanı sıra özellikle viseral yağın göstergesi olan bel çevresi ve subskapuler DAK'ın 120 dk. İnsulin ve HOMA-%B ile korelasyon göstermesidir. Bu bulgu, özellikle viseral yağın artmış insülin direnci ve insülin sekresyonu ile ilintili olduğunu göstermektedir ve diğer çalışmalarla uyum içindedir (140,145,147,148,150,151).

Çalışmamızda OGTT'de 30 dk. glukoz düzeylerinin PSGA'da PAGA'ya göre, tartıda yakalama yapanlarda 120 dk. glukoz düzeylerinin yakalama yapmayanlara göre düşük olmasının nedeni tam açık olmamakla beraber, SGA olan çocuklarda da benzer bulgular bildirilmiş olup (273) artmış insülin duyarlılığının erken bir bulgusu olarak ele alınabilir. Bu bulgu, glukoz yanıtının hem in utero hem postnatal faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak Fewtrell ve arkadaşlarının çalışmasının aksine (271), doğum tartısı ile glukoz düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda tüm pretermelerde IGF-I SD'lerin düşük olması Cutfield ve arkadaşlarının çalışması (25) ile uygunluk göstermektedir. Ancak bu çalışmada IGFBP-3 düzeyleri de düşük olup, PSGA olanlarda IGF-I ve IGFBP-3 değerleri PAGA olanlara göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmada pretermelerde görece bir BH direnci olduğu ileri sürülmüştür. Buna karşın çok düşük doğum tartılı 23 çocuğun okul yaşları sırasında incelenmesinde boy ve tartı SDS -0.5 ± 0.97 ve -0.5 ± 1.1 olmasına rağmen serum IGF-I düzeyleri normal bulunmuştur (274). Term SGA olan çocukların IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri düşük (103,111, 113) veya yüksek (156, 176) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genel olarak pretermelerde IGF-I düzeyleri düşük olmasına rağmen PSGA olanlarda PAGA olanlara göre yüksek olması ve ayrıca büyümede yakalama yapanlarda yapamayanlara göre yüksek bulunması muhtemelen bu çocuklardaki hiperinsülineminin IGF-I düzeylerini arttırdığını düşündürmektedir. İnsülinin IGF-I düzeylerini arttırdığı bilinmektedir (94,95,173,174). Böylece oluşan insülin direncine yanıt olarak gelişen hiperinsülinemi, IGF-I düzeylerini arttırarak SGA olan çocuklarda büyümeyi sağlamaktadır. İnsülin aynı zamanda IGFBP-3'ü de arttırır (175). Bizim çalışmamızda da özellikle tartıda yakalama yapanlarda IGFBP-3'ün anlamlı yüksek olması yine özellikle bu çocukların büyümeleri üzerine etkili olabilir. Çocukluk döneminde IGFBP-3 enerji alımı ile ilişkili bulunmuştur (275). Postnatal preterm çocuklarda IGF-I ve IGFBP-3'ün özellikle vücut tartısı ve beslenme ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (276).

BH-IGF-I eksenindeki anormalliklerin doğrudan insülin duyarlılığını etkilediği öne sürülmektedir (277,278). Serum IGF-I düzeylerinin vücut kompozisyonu ve erken postnatal

büyüme ile korelasyon gösterdiği geniş bir kohort çalışmasında (n:497) gösterilmiştir(277). Bizim çalışmamızda da VKİ ve IGF-I arasında pozitif korelasyon vardı. Aynı zamanda çalışmamızda hem tartı hem de boyda yakalama ile IGF-I arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır. IGF-I düzeylerinin insülin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (176,278). Bizim çalışmamızda da insülin ve IGF-I arası korelasyon olduğu gibi, Δ tartı ve Δ boy SDS ile insülin düzeyleri arasında da ilişki vardı. Bu bulgular, insülin direncine kompensatuar olarak oluşan hiperinsülineminin IGF-I artışına neden olarak çocukların büyümelerini arttırdığı varsayımını desteklemektedir. Ancak geniş denekli bir çalışmada (278), düşük doğum ağırlığı ve beraberinde hızlı tartı alımının insülin direnci ile ilişkili olduğu ancak, postnatal dönemde hızlı tartı alımından bağımsız olarak, doğumda küçük olma, düşük IGF-I düzeyleri ve çocukluk döneminde kısa boyun düşük insülin sekresyonunun bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda IR daha ziyade doğum tartısı, boyu ve gestasyon haftası ile ilişkili olup IR'nin in utero faktörlerden etkilendiğini düşündürmekle beraber, çalışmamızda regresyon analizinde insülin sekresyonu üzerine özellikle boyda yakalama etkili idi. Ayrıca IGF-I ve insülin sekresyonunun göstergesi olan IGI arasında kuvvetli bir korelasyon ($r:0.708$, $p:001$) vardı. Dolayısıyla IGF-I düzeyleri düşük olanlarda insülin sekresyonu da azalacaktır. Çalışmamızda boyda yakalaması olmayan ve boyları yakalama yapanlara göre kısa olan çocukların insülin sekresyonları da düşüktü. Bu durumun nedeni doğumda küçük olanların beta hücre kitleleri az olabilir veya IGF-I çocukluk döneminde büyümeyi uyardığı gibi direkt olarak beta hücrelerin idamesinde ve insülin sekresyonunda rol oynayabilir (278). Dolayısıyla küçük doğan ve tartıda ve boyda yakalama yapanlarda insülin direnci ve buna kompensatuar olarak hiperinsülinemi oluşurken, boyu küçük kalanlarda düşük IGF-I ve düşük insülin sekresyonu bu çocukları DM'ye aday kılabilir. Gerçekten erişkinlerde de düşük IGF-I düzeylerinin insülin direncinden bağımsız olarak Tip2DM'yi öngördüğü gösterilmiştir (278).

IGFBP-1'in hepatositlerde ekspresyonu insülin tarafından "downregulation" 'a uğrar (46); bu nedenle insülin fazlalığında IGFBP-1 azalır. IGFBP-1'in insülin sensitivitesi açısından önemli bir işaretleyici olabileceği öne sürülmüştür (200). Çalışmamızda da buna uygun olarak insülin ve IGFBP-1 arasında ters bir korelasyon vardı. İnsulin ile pozitif korelasyon gösteren VKİ ve IGFBP-1 arasında ise ters korelasyon mevcuttu ve VKİ arttıkça insülin artmakta ve IGFBP-1 düşmekte idi. Aynı şekilde IGF-I arttıkça IGFBP-1 düşmekte idi. Çalışmamızda insülin duyarlılığı açısından gruplar arasında fark olmasına karşın, IGFBP-1 düzeyleri açısından PAGA ve PSGA arasında ve büyümede yakalama yapan ve yapmayanlar arasında fark bulunmamıştır. PSGA olanlarda ve büyümede yakalama

yapanlarda hiperinsülinemiye rağmen IGFBP-1 düzeylerinde farklılık olmaması, bu grupta IGFBP-1 regülasyonunda da insülin direnci olduğunu düşündürmektedir (156). Ancak çalışmamızda özellikle tartıda yakalama ile IGFBP-1 arasında ters korelasyon mevcuttu. Tartı ve insülin arttıkça IGFBP-1'in düşmesi, serbest IGF-I'i arttırmakta ve böylece çocukların büyümesi artmaktadır.

Özellikle tartıda yakalama yapan pretermilerin C-peptid düzeylerinin anlamlı olarak tartıda yakalama yapmayanlara göre yüksek olması hiperinsülinemi lehinedir. Woods ve arkadaşlarının (103) çalışmasında da SGA olan çocuklarda büyüme hızı ile korele olan tek hormonal parametre C-peptid bulunmuştur. Çalışmamızda hem tartı hem de boyda yakalama arttıkça C-peptid de artmaktadır. Ayrıca VKİ C-peptid ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda VKİ ile leptin arasında pozitif korelasyon vardı. Leptinin vücut tartısı ile ilişkisi iyi bilinmektedir (172,277). Çalışmamızda gerek PSGA olan çocuklarda gerekse boy veya tartıda yakalama yapanlarda leptin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olması, yakalama yapanlarda tartının yakalama yapmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olmasına bağlı olabilir. Ancak farklı çalışmalarda SGA olan çocuklarda leptin düşük (103,176) ve büyümede yakalama yapan ve yapmayanlarda farklı bulunmamıştır (277). Sadece bir çalışmada SGA'da leptin yüksek bulunmuştur (279). Çalışmamızda leptin düzeylerinin SGA olanlarda artmış olması ve özellikle boy ve tartıda yakalama ile leptin düzeylerinin pozitif korelasyonu leptin artışının leptin direnci ile birlikte olabileceğini ve böylece çocukların büyümelerini arttıran kompensatuar bir mekanizma olabileceği varsayımını desteklemektedir. Ayrıca büyümede yakalama yapanlarda leptin yağ kitlesi ile, IGF-I yağsız kitle ile orantılı bulunmuştur (277). Dolayısıyla çalışmamızda leptinin yüksek olması bu çocukların yağ kitlelerinin yağsız kitleye göre artmış olması ile açıklanabilir. Ancak yağ kitlesi daha nesnel yöntemlerle saptanırsa bu hipotezimiz desteklenmiş olur.

PAGA ve PSGA arasında bazal ve 120 dk. insülin ve BHF olarak HOMA-%B farklı iken, insülin direnci ve β hücre fonksiyonları açısından değerlendirilen bazal parametrelerin çoğu özellikle büyümede yakalama yapanlar ve yapmayanlar arasında farklı idi; bu bazal parametreler tartıda ve boyda yakalama yapanların insülin dirençlerinin ve insülin sekresyonlarının artmış olduğunu gösteriyordu. Boyda yakalama özellikle insülin sekresyonu parametreleri ile korele iken, tartıda yakalama hem insülin direnci hem insülin sekresyonu parametreleri ile korele idi. IGF-I, leptin, IGFBP-3 ve C-peptid insülin rezistansı ve insülin sekresyonu parametreleri ile benzer yönde (pozitif) korelasyon gösterirken bu parametreler IGFBP-1 ile ters korelasyon gösteriyordu. Bu bulgular insülin direnci ve BHF açısından bazal türetilmiş parametrelerin kullanılabileceğini gösteriyordu. İnsülin duyarlılığı

ve β hücre fonksiyonlarını değerlendirmede klemp çalışmaları ve İVGTT gibi yöntemler altın standart olmasına rağmen (179), bazal indekslerin de prepubertal yaşlarda özellikle bozulmuş glukoz toleransı olmadığı durumlarda kullanılabileceği gösterilmiştir (204). Bazal indekslerin geniş çalışmalarda ve izlemde kullanılması önerilmektedir (179).

Çalışmamızda bazal indekslerin yanı sıra birlikte OGTT yaparak karbonhidrat metabolizması denetlendi. Çocukların yaşlarının küçük olması ve daha az invazif olması nedeniyle sadece 30 ve 120.dk'da glukoz ve insülin değerlendirildi. İnsülin direnci değerlendirilmesi için bu nedenle sadece 120. dk glukoz insülin oranı, 120.dk insülin, SIM ve GUTT formülleri kullanılabildi. β hücre fonksiyonu için insülinojenik indeks kullanıldı.

Bu parametrelerden OGTT SİM, G_{2st}/I_{2st} ve 120. dk insülin ve IGI boyda yakalama yapan ve yapmayanlar arasında değişik derecelerde farklı bulundu. GUTT değerleri gruplar arasında farklı olmakla beraber insülin direnci ile beklenenin aksine bir ilişki gösteriyordu. İnsülin direnci olduğunda GUTT'ın düşmesi beklenirken çalışmamızda değerler artıyordu. GUTT formülünün hesaplanmasında tartı olduğu için çocukluk döneminde artan tartı ile beraber insülin direncinden bağımsız olarak değerlerin arttığı ve bunun da yorum hatasına yol açtığı düşünüldü.

OGTT'den elde edilen ve bazal parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 26, 27, 28'de görülmektedir. OGTT'den elde edilen GUTT, bazal indekslerden elde edilen IR parametrelerinin hiç biri ile korelasyon göstermiyordu. En iyi korelasyon OGTT SİM ve QUICKI arasında idi. BHF için OGTT'den elde edilen IGI'nın, BHF için kullanılan bazal indekslerle korelasyonu yoktu. OGTT'den elde edilmiş parametrelerin birbirleri ile korelasyonunda en yüksek korelasyon OGTT SİM ve G_{2st}/I_{2st} arasında idi. IR ve BHF için kullandığımız parametreleri karşılaştıracığımız altın bir standart olmamakla beraber IR için bazal indekslerden HOMA-IR, bazal insülin, FGIR, QUICKI'nin ve FIRI'nın benzer biçimde kullanılabileceği söylenebilir. GUTT çocukluk döneminde, en azından bu çalışmada, insülin direncini göstermede anlamsız bulunmuştur. BHF açısından sık kullanılan HOMA-%B'nin diğer bir çok çalışmada bulunduğu gibi (192,204) çalışmamızda da diğer bazal indekslerle korelasyonu daha düşüktü. Genelde IGI BHF için sık kullanılan bir parametredir (179).

Çalışmamızda ghrelin ve adiponektin düzeyleri arasında gerek PAGA ve PSGA, gerekse büyümede yakalama yapan ve yapmayanlar arasında fark bulunmadı. Bir yaşında ghrelin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada bazal ve glukoz ile uyarılmış ghrelin düzeyleri SGA ve AGA olanlarda benzer (168) olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada, glukoz ile uyarılmış ghrelin düzeyi vücut tartısı ve tartıda yakalama ile korelasyon göstermektedir. Tartıda yakalama gösteren SGA olanların artmış ghrelin düzeylerinin bu çocukların iştahlarını

arttırarak tartı almalarına neden olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda PAGA ve PSGA ve büyümede yakalama yapan ve yapmayan gruplar arasında gherelin düzeyleri açısından fark olmamasına karşın ghrelin ve insülin, IGF-I, IGFBP-3 arasında negatif korelasyon olması ve yine IR arttıkça ghrelinin azalması, çocukları koruyucu bir mekanizmanın sonucu olarak açıklanabilir. Şöyle ki, çocukların insülin düzeyleri ve IR'leri arttıkça ghrelin azalır, iştahı azaltıyor ve böylece çocukları daha da ilerleyen bir insülin direncinden koruyor olabilir. Bu varsayıma uygun olarak anoreksia nervozalı bir grup adolesanda tartı alımı ile ghrelinin azaldığı gösterilmiştir(280).

Adiponektin çocukluk çağında yapılan az sayıda çalışmada, 8-10 yaşlarındaki SGA olanlarda düşük (162) ve postnatal büyüme ile ters korelasyonlu bulunmuştur; bu bulgu bu çocuklarda tip 2 DM'nin öncüsü olarak kabul edilmiştir. Erişkinlerde tip 2 DM ve aterosklerozda adiponektin düşük bulunmuştur (161). Farklı çalışmalarda adiponektinin insülin direnci ile korelasyonu çelişkili bulunmuştur(163,164). Çocuklarda ve erişkinlerde obesitede adiponektin düşer ve plasma insülini ile negatif korelasyon gösterir (160). Çalışmamızdaki adiponektin düzeyleri bu yaşlarda bildirilen değerlere uymakla beraber (163) PSGA ve PAGA grupları arasında ve yakalama yapanlar ve yapmayanlar arasında bir fark saptanmamıştır. Beklenenin aksine leptin, HOMA-IR ile adiponektin arasında zayıf pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r:0.234$; $p:0.029$). Bunun açıklaması zordur ve yorumlanamamıştır. Adiponektin değerlerinin geniş bir dağılım göstermesi nedeni ile tekrarlanan ve nonparametrik yöntemle yapılan "Spearman" korelasyon testinde adiponektin ve HOMA-IR arasındaki ilişki kaybolmuş ancak leptin ile korelasyon devam etmiştir. Bu konuda daha fazla denekli çalışmaya gerek vardır.

VIII – Sonuç ve Öneriler

Preterm doğan bebeklerin çocukluk döneminde antropometrik verileri, insülin direnci ve insülin direncini etkileyebilecek çeşitli etkenlerin incelendiği bu çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlar elde edildi

- 1- Preterm doğan çocukların inceleme yaşı olan 4.7 ± 1.1 yaşında ortalama boy ve tartılarının normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Ancak çocukların toplam % 20'sinin boylarının 3.persantil (-2 SD) altında ve hedef boylarından 1SD'den daha kısa olduğu saptandı. Bu yaştan sonra bu çocukların azının büyümede yakalama yapacağı düşünülürse, bu çocuklarını nihai boylarının kısa olacağı öngörülebilir.
- 2- Preterm AGA ve preterm SGA olan çocukların inceleme sırasında tartı ve boyları arasında fark olamamakla beraber, preterm SGA olanların Δ tartı (1.3 ± 1.1) ve Δ boy (1.4 ± 1.5) SDS'leri preterm AGA olanların değerlerine göre (sırasıyla, -0.2 ± 1.0 ve -0.3 ± 1.4) anlamlı yüksek bulundu. Dolayısıyla preterm SGA olan çocuklar doğumda tartı ve boy olarak küçük oldukları halde çocukluk döneminde bu farkı kapatıyorlardı.
- 3- Tüm preterm grubunda tartıda yakalama oranı % 28.7, boyda yakalama oranı % 39.6 idi. Preterm SGA olanlarda bu oranlar sırasıyla % 67.6 ve % 65.8 idi. Boyu kısa olanların %87'sini, hedef boya geri olan çocukların %66'sını preterm AGA olanlar oluşturuyordu.
- 4- Tartıda ve boyda yakalama üzerine etkili faktörler incelendiğinde boyda yakalama özellikle gestasyon yaşı, anne boyu, doğumda VKİ, tartıda yakalama ise gestasyon yaşı ve anne boyu ile ilintiliydi. SGA olma ve anne tartısı hem boy ve hem tartıda yakalamada etkindi.
- 5- Preterm çocukların ortalama VKİ'leri normal sınırlarda idi ve preterm AGA ve preterm SGA olanlar arasında fark yoktu. Ancak % 14 çocuğun VKİ'leri - 2 SD altında idi. Çocukların bel çevrelerinin ve subskapuler DAK SDS'lerinin (-0.7 ± 1.3) normal olması buna karşın triseps DAK ortalama değerlerinin (-3.2 ± 2.2) düşük olması bu çocuklarda visceral yağın, periferik yağa göre artmış olduğunu gösteriyordu. Subskapular DAK ve visceral yağın göstergesi olan bel çevresi, insülin direnci ve sekresyonu ile ilgili parameterlerle korelasyon gösteriyordu.
- 6- Preterm çocukların ortalama kan basınçları normal olmakla beraber 12'sinde sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı yüksekti.

- 7- Preterm çocukların % 13.6'sının serum kolesterol düzeyi, % 18.2'sinin trigliserid düzeyleri artmış bulundu. % 8.6'sında HDL kolesterol düşüktü.
- 8- Preterm SGA olan çocukların bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri preterm AGA'lı çocuklara göre artmış olup insülin direnci ve β hücre fonksiyonunun göstergesi olan insülin sekresyonu artmıştı. Büyümede yakalama yapanlarda da benzer şekilde insülin direnci ve insülin sekresyonu artmış bulundu.
- 9- Ailesinde koroner kalp hastalığı olan pretermilerin bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri ailesinde bu öykü olmayanlara göre anlamlı yüksekti.
- 10- Preterm SGA olanlarda preterm AGA olanlara göre serum IGF-I, büyümede yakalama yapanlarda yapmayanlara göre serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri yüksekti. Bu bulgu da artan insülin düzeylerinin IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerini arttırarak çocukların büyümelerini sağladığını gösteriyordu. İnsülin ve IGF-I arasında anlamlı bir korelasyon vardı (p: 0.002). Her ikiside vücut tartısı ile korele idi.
- 11- Serum IGFBP-1 düzeyi insülin duyarlılığı ile ters korele olup insülin duyarlılığı veya direncinin bir göstergesi olarak ele alınabilir.
- 12- Leptin preterm SGA olanlarda preterm AGA olanlara göre ve büyümede yakalama yapanlarda yapmayanlara göre yüksekti ve VKİ, tartı ve insülin direnci parametreleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu.
- 13- Gruplar arasında ghrelin düzeyi farklı olmamasına rağmen, VKİ ve insülin direnci arttıkça ghrelinin düşmesi çocukları daha ileri şişmanlıktan ve insülin direncinden iştahı azaltarak koruyan bir mekanizmanın sonucu olabilir.
- 14- İnsülin direnci ve insülin sekresyonunu etkileyen faktörler irdelendiğinde insülin direnci üzerine özellikle doğum tartısı, boyu ve gestasyon yaşının, insülin sekresyonu üzerine ise postnatal boyda yakalamanın ilintili olduğu görüldü. Bu bulgular daha ziyade insülin direncinin in utero faktörlerden, insülin sekresyonunun ise postnatal dönemden etkilendiğini düşündürüyordu.
- 15- Tüm bu bulgular preterm doğan çocuklarda insülin direnci ve sekresyonu ile ilgili bozuklukların hem in utero faktörlerden, hem postanatal büyüme durumundan etkilendiğini göstermektedir.
- 16- Adiponektin düzeyleri açısından gruplar arasında fark yoktu ve insülin direnci ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 17- Serum C-peptid düzeyi tartıda yakalama yapanlarda yapmayanlara göre yüksek olup, VKİ ile ve insülin direnci ve sekresyonu ile pozitif korelasyon gösteriyordu.

Öneriler

- 1- Preterm çocukların, özellikle ailesinde risk faktörleri olanların, erken yaşlarda başlayarak insülin direnci ve metabolik sendromun diğer göstergeleri açısından yakından izlenmeleri şarttır. İncelenen pretermiler içinde bir vakada bozulmuş açlık glükozu, bir vakada bozulmuş glükoz toleransı olması bu öneriyi desteklemektedir.
- 2- Boy ve tartıda yakalama insülin direnci ile birlikte olabileceği için bu çocukların erken çocukluk döneminde beslenmelerinin düzenlenerek fazla tartı alımının önlenmesi gerekir.
- 3- Tartı ve boyda yeterli yakalama yapmayan, özellikle AGA pretermilerin, daha yakın izlenmesi ve gerekli destek ve bakımın verilmesi gerekir.

IX - Kaynaklar:

- 1- 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
- 2- 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
- 3- Karlberg J., Albertsson-Wikland K., Baber F.M., Low L.C.K., Yeung C.Y. (1996) : Born small for gestational age : consequences for growth, Acta Paediatr Suppl 417, 8 – 13
- 4- Albertsson-Wikland K., Karlberg J. (1994) : Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth, Acta Paediatr Suppl 399, 64-70
- 5- Bakketeig L.S.(1998): Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation, Eur J Clin Nutr Suppl 1, 1-4
- 6- Kramer MS. (1987): Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ, 67, 663 - 737
- 7- 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
- 8- 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
- 9- 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, 32, 793- 800
- 10- 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
- 11- 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

- 12- 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
- 13- Degani S. (2001) : Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations, Obstet Gynecol Surv, 56, 159-167
- 14- Hokken-Koelega A.C.S. (2001) : Intrauterine growth retardation, Int Growth Monitor, 11, 2-8
- 15- Neyzi O., Günöz H., Çelenk A., Bundak R. (1986) : Birth weight in Turkish infants, Hum Biol, 58 (3), 367-378
- 16- Hokken-Koelega A.C., de Ridder M.A.J., Lemmen R.J., den Hartog H., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Drop S.L.S.(1995): Children born small for gestational age : do they catch up ?, Pediatr Res, 38(2), 267-271
- 17- Ananth C.V., Balasubramanian B., Demissie K., Kinzler W.L., (2004): Small – for – gestational – age births in the United States: an age – period – cohort analysis, Epidemiology, 15 (1), 28-35
- 18- Rapaport R. (2004) : Growth and growth hormone in children born small for gestational age, Growth Hormone & IGF Research, 14, 3-6
- 19- Neyzi O., Günöz H., Çelenk A., Dindar A., Bundak R, Sağlam H. (1987) : Relationships between some maternal factors and pregnancy outcome, Hum Biol, 59 (3), 387 - 398
- 20- Hack M., Flannery D.J., Schluchter M., Cartar L., Borawski E., Klein N. (2002) : Outcomes in young adulthood for very-low- birth-weight infants, N Engl J Med, 346 (3), 149 - 156
- 21- Sann L., Darre E., Lasne Y., Bourgeois M., Bethenod M. (1986): Effects of prematurity and dysmaturity on growth at age 5 years, J Pediatr, 109, 681-686
- 22- Hack M., Weissman B., Breslau N., Klein N., Borawski-Clark E., Fanaroff A.A.(1993) : Health of very low birth weight children during their first eight years, J Pediatr, 122 (6), 887 – 892
- 23- Sung I., Vohr B., Oh W. (1993) : Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with intrauterine growth retardation : comparison with control subjects matched by birth – weight and gestational age, J Pediatr, 123, 618-624
- 24- Finnstrom O., Otterblad-Olausson P., Sedin G., Serentus F., Svenningsen N., Thiringer K., Tunell R., Wesstrom G. (1998) Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants : follow-up results from the Swedish national prospective study, Acta Paediatr Scand, 87(10), 1055- 1060

- 25- Cutfield W.S., Regan F.A., Jackson W.E., Jefferies C.A., Robinson E.M., Harris M, Hofman P.L. (2004): The endocrine consequences for very low birth weight premature infants, *Growth Hormone & IGF Research*, 14, 130- 135
- 26- Westwood M., Kramer M.S., Munz D., Lovett J.M., Watters G.V. (1983) : Growth and development of full- term nonasphyxiated small – for – gestational – age newborns: Follow-up through adolescence, *Pediatrics* , 71(3), 376-382
- 27- Villar J., Smeriglio V., Martorell R., Brown C.H., Klein R.E. (1984) : Heterogeneous growth and mental development of intrauterine growth – retarded infants during the first 3 years of life, *Pediatrics*, 74 (5), 783-791
- 28- Fitzhardinge P.M., Inwood S. (1989): Long-term growth in small-for-date children, *Acta Paediatr Scand Suppl*, 349, 27 – 33
- 29- Fancourt R., Campbell S., Harvey D., Norman A.P. (1976) : Follow-up study of small – for – dates babies, *Br Med J*, 1, 1435 – 1437
- 30- Luo Z.C., Albertsson-Wikland K., Karlberg J. (1998): Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age, *Pediatrics*, 102 (6), e72
- 31- Strauss R.S., Dietz W.H. (1998) : Growth and development of term children born with low birth weight : Effects of genetic and environmental factors, *J Pediatr*, 133(1), 67-72
- 32- Beardsall K., Ong K.K.L., Ogilvy-Stuart A.L., Dunger D.B. (2003): Growth and growth hormone in children born small for gestational age, *Curr Opin Endocrinol Diab*, 10, 23-31
- 33- Botero D., Lifshitz F.(1999) : Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth, *Curr Opin Pediatr*, 11, 340 – 347
- 34- Jaquet D., Collin D., Levy-Marchal C., Czernichow P.(2004) : Adult height distribution in subjects born small for gestational age, *Horm Res*, 62, 92 – 96
- 35- Veening M.A., van Weissenbruch M.M., Roord J.J., Delemarre-van de Waal H.A.(2004) : Pubertal development in children born small for gestational age, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12, 1497- 1505
- 36- Job J.C., Rolland A.(1986) : Natural history of intrauterine growth retardation : pubertal growth and adult height, *Arch Fr Pediatr*, 43(5), 301-306
- 37- Chaussain J.L., Colle M., Ducret J.P. (1994) : Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation, *Acta Paediatr Suppl* 399, 72-73

- 38- Gaylinn B.D., Nass R., Toogood A.A., Thorner M.O. (2001) : Growth hormone-releasing hormone and growth hormone secretagogues : Basic physiology and clinical implications. In : DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*, Pennsylvania, W.B Saunders Company, pp.405-426
- 39- Schonbrunn A. (2001) : Somatostatin. In : DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*, Pennsylvania, W.B Saunders Company, pp.427 -438
- 40- Ogilvy-Stuart A.L. (2003) : Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age : diagnostic specifics of GHD during the early phase of life, *Horm Res Suppl* 1, 2-9
- 41- Kaplan S., Grumbach M., Shephard T. (1972) : The ontogenesis of human fetal hormones . I. Growth hormone and insulin, *J Clin Invest* , 51 , 3080 – 3093
- 42- De Zegher F., Kimpen J., Raus J., Vanderschueren-Lodeweyckx M. (1990) : Hypersomatotropism in the dysmature infant at term and preterm birth, *Biol Neonate*, 58 , 188- 191
- 43- Hindmarsh P. (1987) : Hormonal levels in the human fetus between 14 and 22 weeks gestation, *Early Human Dev*, 15, 253 – 258
- 44- Bassett N.S., Gluckman P. (1986) : Pulsatile growth hormone secretion in the ovine fetus and the neonatal lamb, *J Endocrinol*, 109, 307 –312
- 45- De Zegher F., Bettendorf M., Kaplan S., Grumbach M. (1988) : Hormone ontogeny in the ovine fetus and neonatal lamb : XXI. Effect of exogenous insulin-like growth factor I on plasma growth hormone, insulin and glucose concentration, *Endocrinology*, 123, 658 –660
- 46- Clemmons D.R. (2001) : Insulin-like growth factor-1 and its binding proteins. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*, Pennsylvania, W.B Saunders Company, pp.439-460
- 47- Gluckman P.D., Gun A.J., Wray A., Cutfield W.S., Chatelain P.G., Guilbaud O., Ambler G.R., Wilton P., Albertsson-Wikland K. (1992) : Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure, The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study, *J Pediatr*, 121, 920 – 923
- 48- Rosenbloom A.L., Savage M.O., Blum W.F., Guevara-Aguirre J., Rosenfeld R.G. (1992) : Clinical and biochemical characteristics of growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome), *Acta Paediatr Suppl* , 383, 121-124

- 49- Woods K.A., Dastot F., Preece M.A., Clark A.J., Postel-Vinay M.C., Chatelain P.G., Ranke M.B., Rosenfeld R.G., Amselem S., Savage M.O. (1997) : Phenotype, genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 3529 – 3535
- 50- Harvey S., Johnson C.D., Sanders E.J. (2000) : Extra – pituitary growth hormone in peripheral tissues of early chick embryos, *J Endocrinol*, 166, 489 – 502
- 51- Wright N.M., Northington F.J., Miller J.D., Veldhuis J.D., Rogol A.D. (1992) : Elevated growth hormone secretory rate in premature infants : deconvolution analysis of pulsatile growth hormone secretion in the neonate, *Pediatr Res*, 32, 286 – 290
- 52- Miller J.D., Esparza A., Wright N.M., Garimella V., Lai J., Lester S.E., Moiser H.D. (1993) : Spontaneous growth hormone release in term infants: changes during the first four days of life, *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 1058 – 1062
- 53- De Zegher F., Devlieger H., Veldhuis J.D. (1993) : Properties of growth hormone and prolactin hypersecretion by the human infant on the day of birth, *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 1177 – 1181
- 54- Ogilvy-Stuart A.L., Hands S.J., Adcock C.J., Holly J.M., Matthews D.R., Mohamed – Ali V., Yudkin J.S., Wilkinson A.R., Dunger D.B. (1998) : Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-I, growth hormone, and feeding in the newborn, *J Clin Endocrinol Metab*, 83 , 3550 – 3557
- 55- Miller J.D., Wright N.M., Exparza A., Jansons R., Yang H.C., Moiser H.D. (1992) : Spontaneous growth hormone release in male and female premature infants, *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1508 – 1513
- 56- Vigneri R., D'Agata R. (1971) : Growth hormone release during the first year of life in relation to sleep –wake periods, *J Clin Endocrinol Metab*, 33, 561 – 563
- 57- Lanes R., Nieto C., Bruguera C., Moncada G., Moret L.A., Lifshitz F. (1989) : Growth hormone releasing hormone in term and preterm neonates, *Biol Neonate*, 56, 252 – 256
- 58- Westphal O. (1968) : Human growth hormone. A methodological study, *Acta Paediatr Scand*, Suppl 182, 63- 81
- 59- Leger J., Noel M., Limal J.M., Czernichow P. (1996) : Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) 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*, 40, 101- 107

- 60- Massa G., De Zegher F., Vanderschueren – Lodeweyckx M. (1992) : Serum growth hormone – binding proteins in the human fetus and infant. *Pediatr Res* 32, 69- 72
- 61- Fryburg D. (1994) : Insulin – growth factor exerts growth hormone and insulin-like actions on human muscle protein metabolism, *Am J Physiol*, 267, E331- 336
- 62- Ekberg S., Carlsson L., Carlsson B, Billig H., Jansson J.O. (1989) : Plasma growth hormone pattern regulates epidermal growth factor (EGF) receptor messenger ribonucleic acid levels and EGF binding in the rat liver, *Endocrinology*, 125, 2158 – 2165
- 63- Billestrup N., Nielsen J. (1991) : The stimulatory effect of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on B-cell proliferation is not mediated by insulin like growth factor I, *Endocrinology*, 129, 883 – 888
- 64- Ottosson M., Vikman-Adolfsson K., Enerback S., Elander A., Bjorntorp P., Eden S. (1995) : Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue, *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 936 – 941
- 65- Moller N., Butler P.C., Antsiferov M.A., et al (1969) : Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man, *Diabetologia*, 32, 105 –110
- 66- Rosenfeld R.G, Wilson D.M., Dollar L.A., Bennett A., Hintz R.L. (1982) : Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA – derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site, *J Clin Endocrinol Metab*, 54, 1033-1038
- 67- Fowelin J., Attvall S., vonSchenck H., Smith U., Lager I. (1991) : Characterization of the insulin-antagonistic effect of growth hormone in man, *Diabetologia*, 34, 500 – 506
- 68- Sara V.R., Carlsson-Skwirut C. (1986) : The biosynthesis of somatomedins and their role in the fetus, *Acta Endocrinol Suppl(Copenh)* , 279, 82-85
- 69- D'Ecole A.J. (1987) : Somatomedins /insulin-like growth factors and fetal growth, *J Dev Physiol*, 9 , 481 – 495
- 70- Milner R.D.G., Hill D.J. (1989): Fetal growth signals, *Arch Dis Child*, 64, 53- 57
- 71- 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
- 72- Gluckman P.D. (1993) : Intrauterine growth retardation: future research directions, *Acta Paediatr Suppl* 388, 96-99

- 73- McIntyre H.D., Serek R., Crane D.I., Veveris-Lowe T., Parry A., Johnson S., Leung K.C., Ho K.K., Bougoussa M., Hennen G., Igout A., Chan F.Y., Cowley D., Cotterill A., Barnard R. (2000) : Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies : correlations with fetal growth, *J Clin Endocrinol Metab*, 85(3),1143-1150
- 74- Liu J., Baker J., Perkins A., Robertson E., Efstratiadis A. (1993) : Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (IGF-I) and type I IGF receptor (IGF Ir), *Cell*,75, 59-72
- 75- Baker J., Liu J.P., Robertson E.J., Efstratiadis A. (1993) Role of insulin-like growth factor in embryonic and postnatal growth, *Cell*, 75, 73-82
- 76- Woods K.A., Camacho-Hübner C., Savage M.O., Clark A.J.L.(1996) : Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene, *N Engl J Med*, 335 (18), 1363-1367
- 77- Abuzzahab M.J., Schneider A., Goddard A., Grigorescu F., Lautier C., Keller E., Kiess W., Klammt J., Kratzsch J., Osgood D., Pfäffle R., Raile K., Seidel B., Smith R.J., Chernausk S.D., for the intrauterine growth retardation (IUGR) Study Group (2003) : IGF-I receptor mutation resulting in intrauterine and postnatal growth retardation, *N Engl J Med*, 349, 2211-2222
- 78- Ducos B., Cabrol S., Houang M., Perin L., Holzenberger M., Le Bouc Y. (2001) : IGF type 1 receptor ligand binding characteristics are altered in a subgroup of children with intrauterine growth retardation, *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (11), 5516- 5524
- 79- Barrios V., Argente J., Pozo J., Hervas F., Munoz M.T., Sanchez J.I., Hernandez M. (1996) : Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, and growth hormone binding protein in Spanish premature and full-term newborns, *Horm Res*, 46, 130-137
- 80- Ashton I.K., Zapf J., Einschenk I., MacKenzie I.Z. (1985) : Insulin-like growth factor (IGF) I and 2 in human foetal plasma and relationship to gestational age and foetal size during midpregnancy, *Acta Endocrinol*, 110, 558-563
- 81- BennettA., Wilson D.M., Liu F., Nagashima R., Rosenfeld R.G., Hintz R.L. (1983) : levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood, *J Clin Endocrinol Metab*, 57, 609-612
- 82- Gluckman P.D., Butler J.H., Comline R., Fowden A. (1987) : The effects of pancreatectomy on the plasma concentrations of insulin-like growth factors I and 2 in the sheep fetus, *J Dev Physiol*,9, 79-88

- 83- Delmis J., Drazancic A, Ivanisević M., Suchanek E. (1992) : Glucose, insulin, HGH and IGF-I levels in maternal serum, amniotic fluid and umbilical venous serum : a comparison between late normal pregnancy and pregnancies complicated with diabetes and fetal growth retardation, *J Perinat Med*, 20, 47-56
- 84- Lassarre C., Hardouin S., Daffos F., Forestier F., Frankenne F., Binoux M. (1991) : Serum insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationship with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation, *Pediatr Res* 29, 219- 225
- 85- Guidice L.C, De Zegher F., Gargosky S.E., Dsupin B.A., de las Feuntes L., Crystal R.A, Hintz R.L., Rosenfeld R.G.(1995) : Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonata with normal and extremes of intrauterine growth, *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 1548 – 1555
- 86- Verhaeghe J. , Van Bree R., Van Herck E., Laureys J., Bouillon R., Van Assche F.A. (1993) : C-peptide, insulin-like growth factors I and II and insulin-like growth factor binding protein-I in umbilical cord serum : correlations with birth weight, *Am J Obstet Gynecol*, 169, 89-97
- 87- Han V.K., Matsell D.G., Delhanty P.J., Hill D.J., Shimasaki S., Nygard K. (1996) : IGF-binding protein mRNAs in the human fetus : tissue and cellular distributions of developmental expression, *Horm Res*, 45, 160 - 166
- 88- Bang P., Westgren M., Schwander J., Blum W.F., Rosenfeld R.G., Stangenberg M (1994) : Ontogeny of insulin-like growth factor binding protein-1,-2, and -3 : quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum, *Pediatr Res*, 36, 528- 536
- 89- Wang H.S., Lim J., English J., Irvine L., Chard T. (1991) : The concentration of insulin-like growth factor – I and insulin – like growth factor – binding protein – I in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Clin Endocrinol*, 129, 459-464
- 90- Ranke M.B., Schweizer R., Elmlinger M.W., Weber K., Binder G., Schwarze C.P., Wollmann H.A. (2000) : Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children, *Horm Res* 54, 60-68
- 91- Polonsky K.S., O'Meara N.M. (2001) : Secretion and metabolism of insulin, proinsulin, and C peptide. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*, Pennsylvania, W.B Saunders Company, pp.697- 711

- 92- White M.F., Myers M.G. (2001) : The molecular basis of insulin action. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*, Pennsylvania, W.B Saunders Company, pp.712-727
- 93- Fowden A.L. (1989) : The role of insulin in prenatal growth, *J Dev Physiol*, 12, 173-182
- 94- Hill D.J., Milner R.D.G. (1980) : Increased somatomedin and cartilage activity in rabbit fetuses injected with insulin in utero, *Diabetologia*, 19, 143-147
- 95- Fowden A.L. (1993) : Insulin deficiency: effects on fetal growth and development, *J Pediatr Child Health*, 29, 6-11
- 96- De Zegher F., Francois I., Van Helvoirt M., Van den Berghe G. (1997) : Small as fetus and short as child : from endogenous to exogenous growth hormone, *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (7), 2021- 2026
- 97- Ho K.Y., Veldhuis J. D., Johnson M.L., Furlanetto R., Evans W.S., Alberti K.G., Thorner M.O. (1988) : Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest*, 81, 968-975
- 98- Juul A., Dalgard P., Blum W.F., Bang P., Hall K., Michaelsen K.F., Müller J., Skakkebaek N.E. (1995) : Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-3 in healthy infants, children and adolescents : the relation to IGF-I, IGF-II,IGFBP-1, IGFBP-2, age , sex, body mass index, and pubertal maturation, *J Clin Endocrinol Metab* 80, 2534 – 2542
- 99- Soliman A.T., Hassen A.E., Aref M.K., Hintz R.L., Rosenfeld R.G., Rogol A.D.(1986) : Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation, *Pediatr Res*, 20, 1122 – 1130
- 100- Karlberg J., Albertsson-Wikland K., Kwan E., Lam B.C, Low L.C. (1997) : The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full term infants born short for gestational age, *Horm Res* 48 : 17-24
- 101- 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
- 102- Thieriot –Prevost G., Boccara J.F., Francoual C., Badoual J., Job J.C. (1988): 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

- 103- Woods K.A., van Helvoirt M., Ong K.K.L., Mohn A., Levy J., de Zegher F., Dunger D.B. (2001) : The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance, *Pediatric Res*, 51(1), 76-80
- 104- Ong K.K., Ahmed M.L., Emmett P.M., Preece M.A., Dunger D.B. (2000) : Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : prospective cohort study, *BMJ*, 320, 967 – 971
- 105- Cooper C., Kuh D., Egger P., Wadsworth M., Barker D. (1996) : Childhood growth and age at menarche, *Br J Obstet Gynaecol*, 103, 814 - 817
- 106- Dietz W.H. (1994) : Critical periods in childhood for the development of obesity, *Am J Clin Nutr*, 59, 955- 959
- 107- Forsen T., Eriksson J., Tuomilehto J., Reunanen A., Osmond C., Barker D. (2000) : The fetal and Childhood growth of persons who develop type 2 diabetes, *Ann Intern Med*, 133, 176-182
- 108- Eriksson J., Forsen T., Tuomilehto J., Winter P.D., Osmond C., Barker D.J. (1999) : Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease : longitudinal study, *BMJ*, 318, 427-431
- 109- Ibanez L., Potau N., Francois I., de Zegher F. (1998) : Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 , 3558- 3562
- 110- Rochiccioli P., Tauber M., Moisan V., Pienkowski C. (1989) : Investigation of growth hormone secretion in patients with intrauterine growth retardation, *Acta Paediatr Scand*, Suppl 349, 42-46
- 111- de Waal W.J., Hokken-Koelega A.C., Stijnen T., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Drop S.L. (1994) : Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41(5), 621- 630
- 112- Boguszewski M., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. (1995) : Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children, *J Clin Endocrinol Metab*, 80 (9), 2599- 2606

- 113- Boguszewski M., Jansson C., Rosberg S., Albertsson-Wikland K., on Behalf of the Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. (1996) : Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age, *J Clin Endocrinol Metab*, 81 (11), 3902- 3908
- 114- Barker D.J.P., Osmond C. (1986) : Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales, *Lancet*, i:1077-1081
- 115- Dennison E., Fall C., Cooper C., Barker D. (1997) : Prenatal factors influencing long-term outcome, *Horm Res*, 48, (suppl 1), 25 – 29
- 116- Widdowson E.M., McCance R.A. (1975) : A review : new thoughts on growth, *Pediatr Res*, 9, 154-156
- 117- Barker DJP. (1997) : The fetal origins of coronary heart disease, *Acta Paediatr Suppl*, 422, 78-82
- 118- Osmond C., Barker D.J.P., Winter P.D., Fall C.H.D., Simmonds S.J. (1993) : Early growth and death from cardiovascular disease in women, *BMJ*, 307, 1519- 1524.
- 119- Barker D.J.P., Martyn C.N., Osmond C., Wield G.A. (1995) : Abnormal liver growth in utero and death from coronary heart disease, *BMJ*, 310, 703-704
- 120- 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
- 121- Barker D.J.P., Bull A.R., Osmond C., Simmonds S.J. (1990) : Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life, *BMJ*, 301, 259 – 262
- 122- Edwards C.R.W., Benediktsson R., Lindsay R.S., Seckl J.R. (1993) : Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension?, *Lancet*, 341, 355-357
- 123- Barker D.J.P., Martyn C.N., Osmond C., Hales C.N., Fall C.H.D. (1993) : Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life, *BMJ*, 307, 1524-1528
- 124- Desai M., Crowther N., Lucas A., Hales C.N. (1994) : Programming of hepatic metabolism by low protein diet during early life, *Diabet Med*, 11, 537
- 125- Barker D.J.P., Meade T.W., Fall C.H.D., Lee A., Osmond C., Phipps K., Stirling Y (1992) : Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life, *BMJ*, 304, 148-152

- 126- 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
- 127- Taylor D.J., Thompson C.H., Klemp G.J., Barnes P.R.J., Sanderson A., Radda G.K., Phillips DI. (1995) : A relationship between impaired fetal growth and reduced muscle glycolysis revealed by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy, *Diabetologia*, 38, 1205 - 1212
- 128- Eriksson J.G., Forsen T.J., Osmond C., Barker D.J. (2003) : Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 26, 3006 – 3010
- 129- Leger J., Levy-Marchal C.L., Bloch J., Pinet A., Chevenne D., Porquet D., Collin D., Czernichow P. (1997) : Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year old born small for gestational age : regional cohort study, *BMJ*, 315, 341-347
- 130- Leger J., Jaquet D., Lavy-Marchal C., Czernichow P. (2000) : Syndrome X : A consequence of intra-uterine malnutrition, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13, 1257-1259
- 131- Lithell H.O., McKeigue P.M., Berglund L., Mohsen R., Lithell U.B., Leon D.A.(1996) : Relation of size at birth to non insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50 – 60 years, *BMJ*, 312, 406 – 410
- 132- Phillips D.I.W., Barker D.J.P., Hales C.N., Hirst S., Osmond C.(1994) : Thinness at birth and insulin resistance in adult life, *Diabetologia*, 37, 150 –154
- 133- Robinson S., Walton R.J., Clark P.M., Barker D.J.P.,Hales C.N., Osmond C. (1992) : The relation of fetal growth to plasma glucose in young men, *Diabetologia*, 35, 444- 446
- 134- Cianfarani S., Germani D., Branca F. (1999) : Low birthweight and adult insulin resistance : the “catch-up growth” hypothesis, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* , 81, 71-73
- 135- Neel J.V. (1962) : Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by ‘progress’? , *American Journal of Human Genetics*, 14, 353- 356
- 136- Hales C.N., Barker D.J.(1992) : Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : the thrifty phenotype hypothesis, *Diabetologia*, 35, 595- 601
- 137- Phillips D.W., Hirst S., Clark P.M.S., Hales C.N., Osmond L.(1994) : Fetal growth and insulin secretion in adult life, *Diabetologia*, 37, 592 –596
- 138- Hofman P.L., Cutfield W.S., Robinson E.M., Bergman R.N., Menon R.K., Sperling M.A., Gluckman P.D. (1997) : Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation, *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (2), 402- 406

- 139- Simmons R.A., Gounis A.S, Bangalore S.A., Ogata E.S. (1985) : Intrauterine growth retardation : fetal glucose transport is diminished in lung but spared in brain, *Pediatr Res*, 31, 59-63
- 140- Ong K.K., Dunger D.B. (2004) : Birth weight, infant growth and insulin resistance, *European Journal of Endocrinology*, 151, 131 – 139
- 141- 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, 363- 371
- 142- WHO Expert Consultation. (2004) : Appropriate body – mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies , *Lancet*, 363, 157-163
- 143- Ravelli G.P., Stein Z.A., Susser M.W. (1976) : Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy, *N Engl J Med*, 295, 349 – 353
- 144- Gale C.R., Martyn C.N., Kellingray S.D., Eastell R., Cooper C. (2001) : Intrauterine programming of adult body composition, *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 267 – 272
- 145- Ong K.K., Ahmed M.L., Emmett P.M., Preece M.A., Dunger D.M & The ALSPAC Study Team. (2000) : Association between postnatal catch – up growth and obesity in childhood : prospective cohort study , *Br Med J*, 320, 967- 971
- 146- Ong K.K., Preece M.A., Emmett P.M., Ahmed M.L., Dunger D.B., ALSPAC Study Team. (2002) : Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis, *Pediatr Res*, 52 , 863-867
- 147- Stettler N., Zemel B.S., Kumanyika S., Stallings V.A. (2002) : Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter cohort study, *Pediatrics* , 109, 194- 199
- 148- Stettler N., Bovet P., Shamlaye H., Zemel B.S., Stallings V.A., Paccaud F. (2002) : Prevalence and risk factors for overweight and obesity in children from Seychelles, a country in rapid transition : the importance of early growth, *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*, 26, 214 – 219
- 149- Law C.M., Barker D.J., Osmond C., Fall C.H. , Simmonds S.J. (1992) : Early growth and abdominal fatness in adult life . *Journal of Epidemiology and Community Health*, 46, 184 – 186
- 150- Hediger M.L., Overpeck M.D., Kuczmarski R.J., McGlynn A., Maurer K.R., Davis W.W. (1998) : Muscularity and fatness of infants and young children born small – or – large – for – gestational – age, *Pediatrics*, 102, E60.

- 151- Garnett S.P., Cowell C.T., Baur L.A., Fay R.A., Lee J., Coakley J., Peat J.K, Boulton T.J. (2001) : Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children, *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*, 25, 1667- 1673
- 152- Bavdekar A, Yajnik C.S., Fall C.H., Bapat S., Pandit A.N., Deshpande V., Bhave S., Kellingray S.D., Joglekar C. (1999) : Insulin resistance syndrome in 8 – year – old Indian children : small at birth, big at 8 years, or both ?, *Diabetes*, 48, 2422 – 2429
- 153- Ibanez L, Ong K.K., de Zegher F., Marcos M.W., del Rio L, Dunger D.B. (2003) : Fat distribution in non – obese girls with and without precocious pubarche : central adiposity related to insulinemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche, *Clin Endocrinol*, 58, 372 – 379
- 154- Chiarelli F., di Ricco L., Mohn A., de Martino M., Verrotti A. (1999) : Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation, *Acta Paediatr, Suppl* 428, 62- 65
- 155- Arends N.J., Boonstra V.H., Duivenvoorden H.J., Hofman P.L., Cutfield W., Hokken-Koelega A.C. (2005) : Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular factors in short prepubertal children born small for gestation age (SGA), *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62 (1), 44-50
- 156- Cutfield W.S., Hofman P.L., Vickers M., Breier B., Blum W.F., Robinson E.M. (2002): IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation, *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (1), 235- 239
- 157- Veening M.A., Van Weissenbruch M.M., Delemarre-Van de Waal H.A.(2002): Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age, *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (10), 4657- 4661
- 158- Soto N., Bazaes R.A., Pena V., Salazar T., Avila A., Iniguez G., Ong K.K., Dunger D.B., Mericq M.V. (2003) : 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*, 88 (8), 3645- 3650
- 159- Tenhola S., Martikainen A., Rahiala E., Herrgard E., Halonen P., Voutilainen R. (2000): Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year- old children born small for gestational age, *Pediatr Res*, 48 (5), 623- 628
- 160- Gil-Campos M., Canete R., Gil A. (2004) : Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity, *Clin Nutr*, 23, 963 – 974

- 161- Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., Tataranni A.P. (2001) : Hyppoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (5),1930 – 1935
- 162- Cianfarani S., Martinez C., Maiorana A., Scire G., Spadoni G.L., Boemi S. (2004) : Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth, *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (3), 1346-1351
- 163- Iniguez G., Soto N., Avila A., Salazar T., Ong K., Dunger D., Mericq V.(2004) : Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort : relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity, *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (11), 5500- 5503
- 164- Kamoda T., Saitoh H., Saito M., Sugiura M., Matsui A.(2004) : Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life, *Pediatr Res*, 56(5), 690-693
- 165- Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. (1999): Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656 – 660
- 166- Ariyasu H., Takaya K., Tagami T., Ogawa Y., Hosoda K., Akamizu T., Suda M., Koh T., Natsui K., Toyooka S., Shirakami G., Usui T., Shimatu A., Doi K., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K., Nakao K. (2001) : Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4753 – 4758
- 167- Wren A., Small C, Ward H., Murphy K., Dakin C., Taheri S., Kennedy A., Roberts G., Morgan D., Ghatei M., Bloom S. (2000): The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion, *Endocrinol*, 141, 4325-4328
- 168- Iniquez G., Ong K., Pena V., Avilla A., Dunger D., Mericq V. (2002) : Fasting and post-glucose ghrelin levels in SGA infants : relationships with size and weight gain at one year of age, *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (12), 5830-5833
- 169- Ong K.K., Ahmed M.L., Sherriff A., Woods K.A., Watts A., Golding J., Dunger D.M & The ALSPAC Study Team. (1999) : Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1145 - 1148
- 170- 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

- 171- Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M. (1995) : Weight- reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene, *Science*, 269, 543-546
- 172- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L., et al. (1996) : Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N Engl J Med*, 334, 292-295
- 173- Boni –Schnetzler M., Schmid C., Meier P.J., Froesch E.R.(1991) : Insulin regulates insulin like growth factor-I mRNA in rat hepatocytes, *Am J Physiol*, 260, 846 – 851
- 174- O'Brien R.M., Granner D.K. (1991) : Regulation of gene expression by insulin, *Biochem J*, 278, 609- 619
- 175- Bereket A., Lang C.H., Fan J., Frost R.A., Wilson T.A. (1995) : Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 proteolysis in children with insulin dependent diabetes mellitus : a possible role for insulin in the regulation of IGFBP-3 protease activity, *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 2282 – 2288
- 176- Tenhola S., Halonen P., Jääskeläinen J., Voutilainen R. (2005) : Serum markers of GH and insulin action in 12 – year – old children born small for gestational age, *European Journal of Endocrinology*, 152, 335 – 340
- 177- Gale C.R., Martyn C.N., Kellingray S., Eastell R., Cooper C. (2001) : Intrauterine programming of adult body composition, *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (1), 267 – 272
- 178- Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. (2005) : Metabolic syndrome in childhood : association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus, *Pediatrics*, 115, 290 – 296
- 179- 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
- 180- Ahren B., Pacini G. (2004) : Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies, *European J Endocrinol*, 150, 97 – 104
- 181- Bergman R.N., Ader M., Huecking K., Citters G.V. (2002) : Accurate assessment of β -Cell function, *Diabetes*, 51 (suppl.1), 212-220
- 182- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. (1979) : Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance, *Am J Physiol*, 237(3), 214-223

- 183- Pinkney J. (2003) : Clinical research methods in diabetes. In : Pickup JC, Williams G (eds) : Textbook of Diabetes 1, Massachusetts, Blackwell Science, pp.35.1-35.20.
- 184- Arslanian S.A., Lewy V.D., Danadian K.(2001): Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome : Roles of insulin resistance and β -Cell dysfunction and risk of cardiovascular disease, J Clin Endocrinol Metab, 86 (1), 66- 71 .
- 185- Arslanian S.A., Saad R., Lewy V., Danadian K., Janosky J.(2002) : Hyperinsulinemia in African- American children : decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity, Diabetes, 51, 3014- 3019
- 186- Pankow J.S., Jacobs D.R., Steinberger J., Moran A., Sinaiko A.R.(2004) : Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome, Diabetes Care, 27 (3), 775 – 780
- 187- Danadian K, Balasekaran G., Lewy V., Meza M.P., Robertson R , Arslanian SA. (1999) : Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes, Diabetes Care, 22 (8), 1325- 1329
- 188- Arslanian S.A., Bacha F., Saad R., Güngör N. (2005) : Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth, Diabetes Care, 28 (1), 127 – 131
- 189- Saad M.F., Anderson R.L., Laws A., Watanabe R.M., Kades W.W., Chen I., Sands R.E. Pei D., Savage P.J., Bergman R.N. for the insulin resistance atherosclerosis study. (1994) : A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assesment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance, Diabetes, 43, :1114-1121
- 190- Ten S., Maclaren N. (2004) : Insulin resistance syndrome in children, J Clin Endocrinol Metab, 89 (6), 2526- 2539
- 191- Radziuk J. (2000) : Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods, J Clin Endocrinol Metab, 85 (12), 4426- 4433
- 192- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.(1985) : Homeostasis model assessment : insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, Diabetologia 28, 412 – 419
- 193- Ferrara C.M., Goldberg A.P. (2001) : Limited value of the homeostasis model assesment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance, Diabetes Care, 24, 245- 249

- 194- Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Saggiani F., Zenere M.B., Monauni T., Muggeo M. (2000) : Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity, *Diabetes Care*, 23 (1), 57- 63
- 195- Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J. (2000) : Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (7), 2402- 2410
- 196- Perseghin G., Caumo A., Caloni M., Testolin G., Luzi L. (2001) : Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICIKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals, *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (10), 4776- 4781
- 197- Silfen M.E., Manibo A.M., McMahon D.J., Levine L.S., Murphy A.R., Oberfield S.E. (2001) : Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche : The fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure, *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (6), 2863- 2868
- 198- Legro R.S., Finegood D., Dunaif A. (1998) : A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (8), 2694- 2698
- 199- Laakso M.(1993) : How good a marker is insulin level for insulin resistance?, *Am J Epidemiol*, 137(9), 959-965
- 200- Vuguin P., Saenger P., Dimartino-Nardi J. (2001) : Fasting glucose insulin ratio : a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche, *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (10), 4618- 4621
- 201- Duncan M.H., Singh B.M., Wise P.H. Carter G., Alagband-Zadeh J. (1995) : A simple measure of insulin resistance, *Lancet*, 346, 120-121
- 202- Qoun M.J. (2001) : Limitations of the Fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity, *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 4615- 4617
- 203- Cutfield W.S., Jefferies C.A., Jackson W.E., Robinson E.M., Hofman P.L.(2003) : Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children, *Pediatr Diabetes*, 4 (3), 119- 125
- 204- Güngör N., Saad R., Janosky J., Arslanian S. (2004) :Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents, *J Pediatr*, 47-55
- 205- Huang T.T.K., Johnson M.S., Goran M.I.(2002): Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children, *Diabetes Care*, 25 (7), 1203 - 1210

- 206- Uwaifo G.I., Fallon E.M., Chin J., Elberg J., Parikh S.J., Yanovski J.A. (2002) : Indices of insulin action, disposal and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children, *Diabetes Care*, 25 (11), 2081 – 2087
- 207- Conwell L.S., Trost S.G., Brown W.J., Batch J.A. (2004) : Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents, *Diabetes Care*, 27 (2), 314 – 319
- 208- Potau N., Ibanez L., Reque S., Carrascosa A. (1997) : Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity, *Horm Res*, 48, 219 – 226
- 209- Zannolli R., Rebeggiani A., Chiarelli F., Morgese G. (1993) : Hyperinsulinism as a marker in obese children, *Am J Dis Child*, 147, 837-841
- 210- Matsuda M., DeFronzo R.A. (1999) : Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing, *Diabetes Care*, 22 (9), 1462 – 1470
- 211- Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W., Jenssen T., Yki-Jarvinen H., van Heethem T., Renn W., Gerich J. (2000) : Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity, *Diabetes Care*, 23 (3), 295 – 301.
- 212- Avignon A., Boegner C., Mariano – Goulart D., Colette C., Monnier L. (1999) : Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23, 512 – 517
- 213- GuttM., Davis C.L., Spitzer S.B., Llabre M.M., Kumar M., Czarnecki E.M., Schneiderman N., Skyler J.S., Marks J.B. (2000) : Validation of the insulin sensitivity index ($ISI_{0,120}$) : comparison with other measures, *Diab Res Clin Pr*, 47, 177- 184
- 214- Mari A., Pacini G., Murphy E., Ludvik B., Nolan J.J.(2001) : A Model – based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test, *Diabetes Care*, 24 (3), 539 – 548
- 215- Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J., Taksali S.E., Dufour S., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Caprio S. (2004) : Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents, *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (3), 1096- 1101
- 216- Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek M.E., Yazıcı C. (2005) : Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose / insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents, *Pediatrics*, 115 (4), 500-503
- 217- Reinehr T., Andler W. (2004) : Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss, *Arch Dis Child*, 89,; 419-422

- 218- Tripathy D., Carlsson M., Almgren P., Isomaa B., Taskinen M.R., Tuomi T., Groop L.C. (2000) : Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance, *Diabetes*, 49, 975 – 980
- 219- 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.
- 220- 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
- 221- 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
- 222- Weiss R., Dziura J., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Taksali S.E., Yeckel 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 Engl J Med*, 350, 2362- 2374.
- 223- Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. (2003) : Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157, 821
- 224- Srinivasan S.R., Myers L., Berenson G.S. (2002) : Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (Syndrome X) in young adulthood, *Diabetes*, 51, 204 – 209
- 225- Goran M.I., Bergman R.N., Avilla Q., Watkins M., Ball G.D.C., Shaibi Q.S., Weigensberg M.J., Cruz M.L. (2004) : Impaired glucose tolerance and reduced β -Cell function in overweight latino children with a positive family history for type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (1), 207- 212
- 226- Sinha R., Fisch G., Teague B., Tamborlane W.V., Banyas B., Allen K., Savoye M., Rieger V., Taksali S., Berbetta G., Sherwin R.S., Caprio S. (2002): Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity, *N Engl Med*, 346 (11), 802 – 810
- 227- Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. (2004) : Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men, *JAMA*, 291, 1730

- 228- Hofman P.L., Regan F., Jackson W.E., Jefferies C., Knight D.B., Robinson E.M., Cutfield W.S. (2004) : Premature birth and later insulin resistance, *N Engl J Med*, 351, 2179-2186
- 229- Bazaes R.A., Alegria A., Pittaluga E., Avila A., Iniquez G., Mericq V. (2004) : Determinants of insulin sensitivity and secretion in very- low- birth- weight children, *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 1267 – 1272
- 230- Garnett S. (2003) : Clinical approach to measuring body fat and fat distribution. Binnual Report, 1- 13
- 231- Mei Z., Grummer-Strawn L.M.; Pietrobelli A, Goulding A, Goran M.I., Dietz W.H.(2002) : Validity of body mass index compared with other Body composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents, *Am J Clin Nutr*, 75, 978 – 985
- 232- Barlow S.E., Dietz W.H. (1998) : Obesity evaluation and treatment : Expert Committee recommendations. The maternal and child health bureau, health Resources and services administration and the department of health and human services, *Pediatrics*, 102, E29.
- 233- Pietrobelli A., Faith M.S., Allison D.B., Gallagher D., Chiumello G., Heymsfield S.B. (1998) : Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents :a validation study, *J Pediatr*, 132 : 204 - 210
- 234- Daniels S.R., Khoury P.R., Morrison J.A. (1997) : The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents : differences by race and gender, *Pediatrics*, 99, 804-807
- 235- Mulligan J., Voss L.D. (1999) : Identifying very fat and very thin children : test of criterion standards of screening test, *BMJ*, 319 : 1103- 1104
- 236- Tyrrell V.J., Richards G.E., Hofman P., Gillies G.F., Robinson E., Cutfield W.S. (2001): Obesity in Auckland school children : a comparison of the body mass index and percentage body fat as the diagnostic criterion, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25, 164-169
- 237- Sardinha L.B., Going S.B., Teixeira P.J., Lohman T.G. (1999) : Receiver operating characteristic analysis of body mas index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents, *Am J Clin Nutr*, 70, 1090- 1095
- 238- Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. (2000) : Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey, *BMJ*, 320, 1240-1243

- 239- Kerruish K.P., O'Connor J., Humphries I.R., Kohn M.R., Clarke S.D., Briody J.N. Thomson E.J. Wright K.A., Gaskin K.J., Baur L.A. (2002) : Body composition in adolescents with anorexia nervosa, *Am J Clin Nutr*, 75, 31-37
- 240- Goran M.I., Driscoll P., Johnson R., Nagy T.R., Hunter G. (1996) : Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am J Clin Nutr*, 63, 299-305
- 241- Weststrate J.A., Deurenberg P. (1989) : Body composition in children : proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density of skinfold-thickness measurements, *Am J Clin Nutr*, 50, 1104-1115
- 242- Slaughter M.H., Lohman T.G., Boileau R.A., Horswill C.A. Stillman R.J. Van Loan M.D., Bembien D.A. (1988) : Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth, *Hum Biol*, 60, 709-723
- 243- Treuth M.S., Butte N.F., Wong W.W., Ellis K.J. (2001) : Body composition in prepubertal girls : comparison of six methods, *Int J Obes Relat Metab Disord* , 25, 1352 – 1359
- 244- Reilly J.J., Wilson J., Durnin J.V. (1995) : Determination of body composition from skinfold thickness : a validation study, *Arch Dis Child*, 73, 305-310
- 245- Sarria A., Moreno L.A., Garcia-Llop L.A., Fleta J., Morellon M.P., Bueno M. (2001) : Body mass index, triceps skinfold and waist circumference in screening for adiposity in male children and adolescents, *Acta Paediatr*, 90, 387-392
- 246- Goran M.I., Gower B.A. (1998) : Abdominal obesity and cardiovascular risk in children. *Coron Artery Dis*, 9, 483- 487
- 247- Goran M.I., Gower B.A., Treuth M., Nagy T.R. (1998) : Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22, 549 – 558
- 248- Fox K.R., Peters D.M., Sharpe P. Bell M. (2000) : Assessment of abdominal fat development in young adolescents using magnetic resonance imaging, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24, 1653 – 1659
- 249- Whincup P.H., Gilg J.A., Papacosta O., Seymour C., Miller G.J., Alberti K.G., Cook D.G.(2002) : Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk : cross sectional comparison of British South Asian and white children, *BMJ*, 324, 635-
- 250- Brodie D.A., Steward A.D. (1999) : Body composition measurement : a hierarchy of methods, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12, 801- 816

- 251- Neyzi O., Günöz H. (1993) : Büyüme – Gelişme. In: Neyzi O. Ertuğrul T. (eds): *Pediatrici* 1, İkinci Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, pp. 69- 102
- 252- Tanman F., Şirin A., Emre S., Nayır A. (1993) : Hipertansiyon. In: Neyzi O. Ertuğrul T.(eds): *Pediatrici* 2, İkinci Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, pp.1202- 1204
- 253- Tanner JM., Whitehouse R.H., Takaishi M. (1966): Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children,1965.II., *Arch Dis Child*, 41,613-635
- 254- Taylo R.W., Jones I. E., Williams S.M., Goulding A. (2000) : Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 years, *Am J Clin Nutr*, 72, 490 – 495
- 255- Tanner J.M., Whitehouse R.H. (1962) : Standarts for subcutaneous fat in British children: percentiles for thickness od skinfolds over triceps and below scapula, *Br Med J*, Feb 17, 446-450
- 256- Nicholson J.F., Pesce M.A. (2003): Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman, Kliegman, Jenson (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th Edition, Saunders, pp. 2396
- 257- Expected values & S.I. unit conversion tables, Esoterix Laboratory Services.
- 258- Vaccaro O., Riccardi G. (2005): Changing the Definition of Impaired Fasting Glucose: Impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care*, 28, 1786- 1788
- 259- Lautala P., Akerblom H.K., Viikari J., Louhivuori K., Uhari M., Dahlstrom S., Dahl M., Lahde P.L., Pesonen E., Pietikainen M. et al.(1985): Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. VII. Serum immunoreactive insulin, *Acta Paediatr Scand*, Suppl, 318, 127- 133
- 260- Garcia-Mayor R.V., Andrade MA., Rios M., Lage M., Dieguez C., Casanueva F.F. (1997) : Serum leptin levels in normal children : relationship to age, gender, body mass index, pituitary –gonadal hormones, and pubertal stage, *J Clin Endocrinol Metab*,82, 2849 -2855
- 261- Argente J., Barrios V., Chowen J.A., Sinha M.K., Considine R.V. (1997): Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa, *J Pediatr*, 131, 833-838
- 262- Tolle V., Kadem M., Bluet-Pajot M.T., Frere D., Poulon C., Bossu C., Dardennes R., Mouneir C., Zizzari P., Lang F., Epelbaum J., Estour B. (2003) : Balance in ghrelin and

- leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women, *J Clin Endocrinol Metab*, 88 , 109 – 116
- 263- Bellone S., Rapa A., Vivenza D., Castellino N., Petri A., Bellone J., Me E., Broglio F., Prodam F., Ghigo E., Bona G. (2002) : Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood, *J Endocrinol Invest*, 25, RC 13-15
- 264- Andrea M., Haqq I., Farooqi S., O’Rahilly S., Stadler D.D., Rosenfeld R.G., Pratt K.L., Lafranchi S.H., Purnell J Q. (2003) : Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 88 , 174- 178
- 265- Bacha F., Saad R., Güngör N., Arslanian S. A. (2004) : Adiponectin in youth, relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and β -cell function, *Diabetes Care*, 27, 547 – 552
- 266- Greulich W.W., Pyle S.I. (1959) : Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, second edition, Stanford University Press , Stanford, California
- 267- Hack M., Weissman B., Borawski – Clark E. (1996) : Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 150, 1122- 1129
- 268- Ford G.W., Doyle L.W., Davis N.M., Callanan C. (2000) : Very low birth weight and growth into adolescence, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154 , 778 – 784
- 269- Hack M., Schluchter M., Carter L., Rahman M., Cuttler L., Borawski E. (2003): Growth of very low birth weight infants to age 20 years, *Pediatrics*, 112, e30-38
- 270- Singhal A., Fewtrell M., Cole J. T., Lucas A. (2003) : Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm, *Lancet*, 361, 1089 – 1097
- 271- Fewtrell M.S., Doherty C., Cole T.J., Stafford M. Hales C.N., Lucas A. (2000) : Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9 – 12 years, *Diabetologia*, 43, 714 – 717
- 272- Crowther N.J., Cameron N., Trusler J., Gray I.P. (1998) : Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven – year – old children, *Diabetologia*, 41, 1163- 1167
- 273- Cianfarani S., Maiorana A., Geremia C., Scire G., Spadoni G.L., Germani D. (2003) : Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid – stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth, *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2699-2705

- 274- Takeuchi T., Tanaka D., Saikawa N., Satoh H., Iwasaki J., Inoue M., Narui K., Likura Y. (2001) : Growth and endocrine function during school age in very low-birth weight infant, *Pediatr Int*, 43 , 128 – 133
- 275- Rogers I.S., Gunnell D., Emmett P.M., Glynn L.R., Dunger D.B., Holly J.M. (2005): Cross sectional associations of diet and insulin like growth factor levels in 7- to 8-year old children, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 204-212
- 276- Colonna F., Pahor T, de Vonderweid U., Tonini G., Radillo L. (1996) : Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) in growing preterm infants on enteral nutrition, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 9 , 483 – 489
- 277- Ong K., Kratzsch J, Kiess W., Dunger D and the ALSPAC Study Team. (2002) : Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate, *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1041-1044
- 278- Ong K.K., Petry C.J., Emmett P.M., Sandhu M.S., Kiess W., Hales C.N., Ness A.R., Dunger D.B., the ALSPAC study team. (2004) : Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin like growth factor - I levels, *Diabetologia*, 47, 1064-1070
- 279- Jaquet D., Leger J., Tabone M.D., Czenichow P., Levy-Marchal C. (1999) : High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation, *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 1949 – 1953
- 280- Otto B., Cuntz U., Fruehauf E., Wawarta R., Folwaczny C., Riepl R.L., Heiman M.L., Lehnert P., Fichter M., Tschop M. (2001): Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa, *Eur J Endocrinol*, 145(5), 669-673

X- Ekler**Ek 1-**

**PRETERM – KESİTSEL
METABOLİK SENDROM TARAMASI**

Protokol No (Yatış):**Yatış/Çıkış Tarihleri:****Adres:****Tel.:****Anne adı:****Adı Soyadı:****Baba adı:****Cinsiyet:****Tanımlar:1.****Doğum tarihi:**

2.

Doğum şekli:

3.

Gestasyon yaşı:

4.

Doğum tartısı:

5.

Doğum boyu :

6.

Doğum baş çevresi :

7.

Apgar :1.dak: 5.dak.:

8.

Postnatal steroid tedavisi: Süre: Steroid adı: Doz: /kg/g**Beslenme şekli : AS(süre):**

Formül süt başlama zamanı ve süre:

Ek besinlere başlama zamanı :

Perinatal asfiksi var/yok. :**Annenin gebelikte sorunu:****ÇOCUĞUN İZLEMİ: NMG (nöromotor gelişme) :**Aşılar:Büyüme: 1.yaş tartı

1.yaş boy:

2.yaş tartı

2.yaş boy:

3.yaş tartı:

3. yaş boy:

Geçirilen hastalık:Ek tanı:

AİLE ÖYKÜSÜ: Akraba evliliği (varsa derecesi):

Anne: Eğitimi: Mesleği: Tartı: Boyu :

Baba: Eğitimi: Mesleği: Tartı: Boyu :

Kardeşler:

Hastalık (kimlerde varsa belirtilecek):

Obezite:

Diyabet:

Koroner kalp hastalığı:

Hiperlipidemi:

Diğer:

YENİ DEĞERLENDİRME (Tarih:)

Kronolojik yaş:

Düzeltilmiş yaş:

Muayene:

Ölçümler

Boy :

Oturma yüksekliği :

Tartı :

VKI :

Baş çevresi :

Kalça :

Bel :

Deri kıvrımı: Triseps :

Subskapuler :

Püberte evresi:

Sistem Bulguları: TA: KTA:

Diğer:

XI - ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : F. Feyza Darendeliler

Doğum tarihi : 3 Temmuz 1955

Doğum yeri : Tokat

Medeni Evli : Evli

Tabiyeti : T.C.

Ev adresi : Vanıköy Cad. No.32 Çengelköy 81220 İstanbul

İş adresi : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390 Çapa, İSTANBUL

Yabancı dil : İngilizce, Almanca

Tel : 0 212 534 00 00 – 1605

Faks : 0 212 533 13 83

e-posta : darendeliler@superonline.com, feyzad@istanbul.edu.tr

ÖĞRENİM VE UNVAN

Mart 1996 Profesör	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Büyüme Gelişme Bilim Dalı
Ekim 1989 Doçent	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Büyüme Gelişme Bilim Dalı
Mayıs 1989 Yardımcı Doçent	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Büyüme Gelişme Bilim Dalı
Ocak 1986 Uzman Doktor	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
1981-1986 Asistan Doktor	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
1974-1980 Tıp Öğrencisi	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi (Fakülte altıncılık derecesi)
1966-1974 Lise	Robert Kolej, İstanbul (Pekiyi derecesi)

BURSLAR

1974	Vassar College, Amerika Birleşik Devletleri
1993	Baylor College of Medicine, Texas Medical Center, Houston

MESLEKİ DENEYİM

Mart 1996'dan beri	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Büyüme Gelişme Bilim Dalı'nda Prof. Dr.
Ekim 1989- Mart 1996	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Büyüme Gelişme Bilim Dalı'nda Doç.Dr.
Mayıs-Ekim 1989	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Büyüme Gelişme Bilim Dalı'nda Yard. Doç.Dr.
Mayıs 1988-Mayıs 1989	University College of London, The Middlesex Hospital, Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde başasistan ve araştırma görevlisi (referans mektubu ektedir.)
Kasım 1986-Nisan 1988	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Büyüme Gelişme Bilim Dalı'nda Başasistan
Mart 1986-Ekim 1986	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişim Nörolojisi Bilim Dalı'nda Başasistan
1981-1986	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Asistan Dr.

ÜYE OLUNAN TIBBİ DERNEK VE KURUMLAR

Ulusal :

1. Türk Pediatri Kurumu
2. Milli Pediatri Derneği
3. Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği (Kurucu Üye ve Sekreter)
4. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği (Kurucu Üye ve Sekreter)
5. Neonatoloji Derneği
6. Çocuk Nefroloji Derneği

7. T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Diyabet Programı, Çocuk ve Adolesan Çağı Diyabeti Danışma Kurulu ve Kurucu üyesi; Kalite Geliştirme Grubu üyesi
8. İ.Ü.İstanbul Tıp fakültesi Tıp Eğitimi Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürü (2000-2003)
9. KİGS (Kabi international growth study) Türkiye Yönetim Kurulu üyesi ve Başkan yardımcısı ; 2004'den itibaren 2 yıl süreli başkan
10. YÖK Uzmanlık Dalları Eğitim ve Müfredat Komisyonu Asil Üyesi (6.11.2002 den itibaren 3 yıl)
11. Türk Pediatri yeterlilik Kuruluna bağlı Eğitim Kurum ve Programlarını Değerlendirme Komisyon Üyesi (23.10.2003 itibarıyla)

Uluslararası:

1. European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE)
2. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)
3. Association for Pediatric Education in Europe (APEE)
4. The Endocrine Society (Amerika Birleşik Devletleri)
5. KİGS (Kabi international growth study) Uluslararası Rare Disorders Unit çalışma grubu Başkanı
6. KİGS (Kabi international growth study) Scientific Strategic Committee üyesi (2002'den itibaren)

PROF.DR. FEYZA DARENDELİLER'İN BİLİMSEL YAYINLARI

A. Kitap ve Kitap Bölümleri

a) Yabancı Dil

Sıra No :

1. The Relationship between Weight, Arm and Chest Circumference. Birth Weight Surrogates. The programme on Maternal and Child Health including Family Planning, Division of Family Health, World Health Organization, Geneva, MCH/87.8, 1987 (Çalışma grubu üyesi)
2. Günöz H, **Darendeliler F**, Tunalı D, Bundak R, Saka N, Neyzi O. Growth velocity in different types of short stature, In "Auxology 1988. Perspectives in the science of growth and development". Ed. J M Tanner. Smith-Gordon, 1989, p. 307-311.
3. Neyzi O, **Darendeliler F**. Growth hormone treatment in syndromes with short stature including Down syndrome, Prader-Labhardt-Will syndrome, von Recklinghausen syndrome, Williams syndrome and others. In : "Progress in Growth Hormone therapy-5 years of KIGS". Eds. MB Ranke and R Gunnarsson. JJ Verlag, Mannheim 1994, 250-255,
4. Neyzi O, Bundak R, Günöz H, **Darendeliler F**, Saka N. Social Class Differences and Secular Trend in Height in Turkish School children. In : "Studies in Human Biology" Eds. BE Bodzsar, C. Susanne Eötvös Univ.Press, Budapest, 1996, p. 139-146.
5. Neyzi O, **Darendeliler F**. Growth hormone treatment in some types of skeletal dysplasia and in some syndromes with short stature. In: "Growth hormone therapy in KIGS : Ten years experiences 1987-1997". Eds. MB Ranke and P. Wilton. JA Barth and Verlag, Mannheim 1998, p.281-294.

I- Kitap Bölümleri

b) Türkçe

1. Apak S, **Darendeliler F**. Epilepsi ile Yaşam. "Pediatrik Epileptoloji" kitabında. S. Apak (Editör). Sarial Matbaacılık, İstanbul, 1986, s. 593-601
2. **Darendeliler F**, Bundak R, Neyzi O. Hipotalamus ve Hipofiz. "Pediatri" kitabında. O. Neyzi ve T. Ertuğrul (editörler). Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1990, s. 1258-1271.
3. Bundak R, **Darendeliler F**, Neyzi O. Paratiroid. "Pediatri" kitabında. O. Neyzi ve T. Ertuğrul (editörler). Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1990, s. 1289-1296.

4. **Darendeliler F.** Kanser tedavisinin endokrin yan etkileri. "Çocuk Tümörleri" kitabında. E. Topuz, E. Darendeliler ve İ. Ayan (editörler). Onkoloji Enstitüsü Yayınları No 7 (Baskıda).
5. **Darendeliler F.** Çocuk ve Adolesan Diyabetine Psiko-sosyal yaklaşım. "Ben Hasta Değilim" kitabında Ed. A.Ekşi, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999, s. 413-416.
6. Neyzi O, Günöz H, Saka N, **Darendeliler F**, Bundak R. Geç komplikasyonlar. "Çocukluk ve adolesan çağı diyabeti" kitabında. Ed. T.Teziç. Birikim Matbaacılık, Ankara, 1997, s.62-70.
7. Günöz H,Saka N,**Darendeliler F**,Bundak R,Baş F.Büyüme Gelişme ve Pediyatrik Endokrinoloji.'Pediyatrie Rutinler' kitabında.Ö.Devocioğlu ve T.Cantez(editörler).Nobel Tıp Kitapevleri.2000,s.241-300
8. Bundak R, **Darendeliler F**, Neyzi O. Gelişme – olgunlaşma. "Pediyatri" kitabında. O.Neyzi ve T.Ertuğrul (editörler). Cilt 1, 2002, s.100-119.
9. **Darendeliler F.** Hipotalamus ve hipofiz.'Pediyatri' kitabında.O.Neyzi ve T.Ertuğrul (editörler). Cilt 2, 2002, s. 1215-1228.
10. Neyzi O,**Darendeliler F**.Endokri Sistemi ve Hastalıkları:Giriş.'Pediyatri' kitabında.O.Neyzi veT.Ertugrul (editörler). Cilt 2, 2002, s. 1213-1214.
11. **DarendelilerF**.Hipoglisemi.PediyatrikEndokrinoloji kitabında.H.Günöz,G.Öcal,N.Yordam,S.Kurtoğlu(editörler).Pediyatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları 1.Birinci basım.Aralık 2003.Kalkan matbaacılık.Ankara

II. Düzenlemesini Yaptığı Kitaplar

1. Günöz H, **Darendeliler F.** (editörler). Pediatride Genetik. 8. Pediatri Günleri Kitabı, Kervan Kitapçılık Basın Sanayii ve Tic. A.Ş. İstanbul, 1987, 334
2. Can G, **Darendeliler F.** (editörler). Yenidoğan ve Pretermnin Temel Sorunları (Mezuniyet Sonrası Uygulamalı Eğitim Programı Kurs Kitabı). Er-Tu Matbaası, İstanbul, 1987, 222 sayfası
3. Günöz H. **Darendeliler F.** (editörler). Pediatride Oftalmoloji ve Otolaringoloji. 9. Pediatri Günleri Kitabı, Kent Basımevi İstanbul, 1988 145 sayfa.
4. Cantez T, **Darendeliler F.** Tıp Eğitimciliği Sempozyumu. Program ve Özet Kitabı. 17-19 Ekim 1996, İstanbul 128 sayfa.
5. İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Müfredatı Amaç ve Hedefleri.2001. (Tıp Eğitimi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin etkinliği)

6. Uzlaş ı rehberi 2000.Çocuklarda ve adolesanlarda tip 1 diyabetes mellitus'un tanı ve tedavisi için ISPAD tarafından hazırlanmış Uzlaş ı rehberi.2002.Çeviri.Çocuk ve Adolesan Diyabetikler derneği yayını.

B. Makaleler

a. Yabancı dil

1. Apak S, **Darendeliler F**, Çelenk A, Çalışkan A, Gökyiğ it A. Antikonvülvizve Langzeit therapie und die probleme der epilepsie sprech stunde in der Türkei. Sozialpediatrie 7: 690-692, 1985.
2. Özmen M, **Darendeliler F**, Apak S. Epidemiologie and klinische Ercheinungsformen der infantilen zerebral parese. Der Kinderarzt, 18. Jg (5): 703-709, 1987.
3. Neyzi O, **Darendeliler F**, Bundak R, Uzel N, Günöz H, Saner G, Kutluay T. Growth rate in breast fed with and without supplementation. Mother and Child, 25 (3): 17-27, 1987.
4. Saka N, **Darendeliler F**, Günöz H, Samancı N, Neyzi O. Growth hormone secretion in children with short stature. Med Bull İstanbul 22 : 15-20, 1989.
5. Apak S, Yüksel M, Özmen M, Saka N, **Darendeliler F**, Neuhauser G. Heterogeneity of X-linked recessive spinocerebellar Ataxia with or without spastic diplegia. Am J Med Gen 34 : 155-158, 1989.
6. **Darendeliler F**, Suri D, Hindmarsh P, Brook CG. Effect of clonidine on serum gonadotrophin concentrations. Arch Dis Child 64 (9) : 1343, 1989.
7. **Darendeliler F**, Hindmarsh PC Brook CGD. Non-conventional use of growth hormone: European Experience. Horm Res 33: 128-136, 1990.
8. **Darendeliler F**, Hindmarsh PC, Preece MA, Cox L, Brook CGD. Growth hormone increases rate of pubertal maturation. Acta Endocrinol (copenhange) 122 (3): 414-416, 1990
9. **Darendeliler F**, Hindmarsh PC, Brook CGD. Dose-response curves for treatment with biosynthetic human growth hormone. J Endocrinol 125 : 311-316, 1990.
10. **Darendeliler F**, Livesay EA, Hindmarsh PC, Brook CGD. Growth and growth hormone secretion in children following treatment of brain tumours with radiotherapy. Acta Pediatr Scand 79 : 950-956, 1990.
11. Neyzi O, Bundak R, Molzan J, Günöz H, **Darendeliler F**, Saka N. Estimation of annual height velocity based on short versus long term measurements.Acta Paediatrica 82 (3) : 239-244, 1993.

12. Neyzi O, Yordam N, Öcal G, Bundak R, **Darendeliler F**, Açıkgoz E, Berberoğlu M, Günöz H, Çalıkoğlu AS. Growth response to growth hormone releasing hormone compared with growth hormone. *Acta Paediatrica*, Suppl 388: 16-21,1993.
13. **Darendeliler F**, Kadioğlu A, Baş F, Bundak R, Günöz H, Saka N, Neyzi O. Thyroid ultrasound in IDDM. *J Pediatr Endocrinol* 7 (1) : 33-37, 1994.
14. Ridolfi E, Tanman F, Nayır A, **Darendeliler F**, Emre S, Şirin A. The effect of oral clonidine stimulation test on growth in chronic renal failure. *Med Bull İstanbul* 28 (2) : 33-37, 1995.
15. **Darendeliler F**, Baş F, Balaban S, Bundak R, Demirkol D, Saka N, Günöz H. Spironolactone therapy in hypertrichosis. *European Journal of Endocrinology*. 135 (5) : 604- 609, 1996.
16. **Darendeliler F**, Baş F, Bundak R, Saka N, Günöz H. Long-term diazoxide treatment in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy : a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 10: 79-81, 1997.
17. **Darendeliler F**, Baş F. Successful therapy with 3,5,3, triiodothyroacetic acid (TRİAC) in pituitary resistance to thyroid hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 10 : 535-538, 1997.
18. **Darendeliler F**, Balaban S, Bundak R, Saka N, Günöz H, Neyzi O. Catch-Down Growth After Discontinuation of Growth Hormone Therapy in Growth Hormone Insufficiency. *Med. Bull. İstanbul* 30 (1) :47-50, 1997
19. Şükür M, **Darendeliler F**, Bundak R, Baş F, Saka N, Günöz H. Brachymetacarpia V in familial short stature. *Annals of Human Biology* (4) : 371-375 1997.
20. Baş F, **Darendeliler F**, Petorak İ, Sadıkoğlu B, Saka N, Bundak R, Günöz H. Deflazacort treatment in progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease) *J Pediatr Child Health* 35 (4) : 401-405, 1999.
21. Baş F, **Darendeliler F**, Bundak R, Saka N, Günöz H. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine). In persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12 : 873 -878,1999.
22. Saruhan-Direskeneli G, Uyar F.A, Baş F, Günöz H, Bundak R, Saka N, **Darendeliler F**. HLA-DR and DQ Associations with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in a population of Turkey. *Human Immunology* 61: 296-302,2000.
23. Baş F, Saka N, **Darendeliler F**, Tuzlalı S, İlhan R, Bundak R, Günöz H. Bilateral ovarian steroid cell tumor in congenital adrenal hyperplasia due to classic 11 β - Hydroxylase deficiency. *J.Pediatr Endocrinol Metab* 13, 663-667, 2000.

24. Arslanoğlu İ, Saka N, Bundak R, Günöz H, **Darendeliler F**. A Comparison of the use of premixed insulin in pen-injectors with conventional patient-mixed insulin treatment in children and adolescent with IDDM. Is there a decreased risk of night hypoglycemia ?. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 13, 313-318, 2000.
25. Saka N, Güven M, Baş F, **Darendeliler F**, Bundak R, Günöz H. Glucocorticoid receptors in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 13 : (8) 1101- 1107,2000.
26. Bundak R, **Darendeliler F**, Günöz H, Baş F, Saka N ve Neyzi O, “Growth hormone treatment in short children with intrauterine growth retardation”, *J. Pediatr Endocrinol Metab*, 14, 313-318, 2001.
27. **Darendeliler F**, Baş F, Karaaslan N, Hekim N, Bundak R, Saka N, Günöz H, “The effect of growth hormone treatment on biochemical indices in hypophosphatemic rickets”. *Horm Res* ,55,191-195, 2001.
28. **Darendeliler F**, Yıldırım M, Bundak R, Şükür M, Saka N, Günöz H, “Growth of children with primary hypothyroidism on treatment with respect to different ages at diagnosis”, *J. Pediatr Endocrinol Metab*, 14, 207- 210, 2001.
29. **Darendeliler F**, Bundak R, Kabataş Eryılmaz S, Günöz H, Baş F, Saka N, “Follow-up height of intrauterine growth retarded children after discontinuation of growth hormone treatment ” *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (6) : 795 – 800
30. **Darendeliler F**, Fournet JC, Baş F, Junien C, Gross MS, Bundak R, Saka N, Günöz H, “ABCC8 (SUR1) and KCNJ11 (KIR6.2) mutations in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and evaluation of different therapeutic measures ” *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(7):993-1000.
31. **Darendeliler F**,Neyzi O,Bakker B,Otten B,Sipila I,Larsson P,Lindell M,HertelT,Gregory J,Hagenas .Web sitesi,Growth hormone treatment in rare disorders.www.kigs.rdr.org 1999-2003
32. Poyrazoğlu S,Gunoz H,**Darendeliler F**. Serum leptin levels in patients with 21-hydroxylase deficiency before and after treatment. *Turk J Pediatr* 2003;45(1):33-38.
33. **Darendeliler F**, Larsson P,Neyzi O,Price AD, Hagenas L, Sipila I, Lindgren AC; Otten B, Bakker B. Growth hormone treatment in Aarskog syndrome:analysis of the Kigs (Pharmacia international growth database) data. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(8):1137-1142.
34. Guler N,Kirerleri E, Ones U,Tamay Z, Salmanyeli N,**Darendeliler F**. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2): 254-9.

35. **Darendeliler F**, Spinu I, Baş F, Bundak R, Isguven P, Arslanoglu I, Sukur M, Saka N, Gunoz H. Reevaluation of growth hormone deficiency during and after growth hormone (GH) treatment: diagnostic value of GH tests and IGF-I and IGFBP-3 measurements. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004 Jul;17(7): 1007-12.
36. Ozbey H, **Darendeliler F**, Kayserili H, Korkmazlar U, Salman T. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia: a difficult experience. BJU Int. 2004 Aug;94(3): 388-91.

b) Türkçe

1. Apak S, **Darendeliler F**. Çocuklarda epilepsi-epilepsi polikliniğı, epilepsinin psikososyal sorunları. Toplum ve Hekim 35 : 32-26, 1984.
2. Özmen M, Apak S, **Darendeliler F**, Çelik A, Salman T, Boneval C. Alışılmamış bir tabloyla seyreden hiatus hernisi vakası. İst. Tıp Fak. Mecmuası 49 : 116-122, 1986
3. Neyzi O, Saner F, Günöz H, Uzel N, Bundak R, **Darendeliler F**, Aker U. Gebelikte Beslenme Durumu ile ilk 6 ayda anne sütünün yeterlilik derecesi el büyüme-gelişme arasındaki ilişkiler. Doğa 12 (2) : 150-169, 1988.
4. Saka N, Balaban S, Erkmen G, Güleçyüz M, **Darendeliler F**, Günöz H, Bundak R, Neyzi O. Tıp I diyabetik çocuklarda büyüme. Klinik Gelişim 2 (4) : 343-346, 1988.
5. Saka N, Hacımustafaoğlu M, Günöz H, **Darendeliler F**, Neyzi O, Salman T, Çelik A. 36 Konjenital Sürrenal Hiperplazili Olgunun Değerlendirilmesi. Çocuk Hastalıkları Dergisi 3 (3) : 116-119, 1988.
6. Can G, Çelenk A, **Darendeliler F**. Yenidoğan döneminde polisitemi. Klinik Gelişim 2 (7) : 458-460, 1989.
7. Sıdal M, **Darendeliler F**, Akar U, Yılmaz M. 0-7 yaş grubu çocuklarda antropometrik ölçümler ve ölçümlere göre beslenme durumu. Doğa Dergisi 13 (3) B 242-255, 1989.
8. **Darendeliler F**, Günöz H, Saka N, Yahşiman B, Neyzi O. Egzersiz testine büyüme hormonu cevabının tanı değeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalık Dergisi 32 (3): 193-198, 1989.
9. **Darendeliler F**, Neyzi O. İskelet olgunlaşması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 35 (1) : 73-84, 1992.
10. **Darendeliler F**, Saka N. Puberte gecikmesine yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2 (7) : 234-239, 1993.

11. **Darendeliler F**, Garibağaoğlu M, Günöz H. Çocukluk çağında insuline bağımlı diyabetes mellitusun hastane dışı tedavisi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2 (7): 240-245, 1993.
12. **Darendeliler F**. Çocukluk çağında habis tümörlerin tedavisi sonucu oluşan puberte ile ilgil bozukluklar. Türk Onkoloji Dergisi 8 (2) : 1399-1404, 1993
13. **Darendeliler F**. Boy kısalığına yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 4 (5) : 153-158, 1995.
14. **Darendeliler F**. Beyin tümörlerinin tedavisine bağlı oluşan hormonal bozukluklar. Türk Onkoloji Dergisi 10 (1) : 75-78, 1995
15. Cantez T, **Darendeliler F**. Tıp Eğitimi hakkında düşünceler ve öneriler.Hekim Forumu. Mayıs Haziran 1996.
16. **Darendeliler F**. Tıp eğitimciliği sempozyumu. Genç Hekim 6 : 6-7, 1997
17. Neyzi O, **Darendeliler F**. Türkiye’de Ulusal diyabet programları çerçevesinde çocuk ve adolesan çağı diyabeti (Çocuk ve Adolesan çağı diyabeti çalışma grubu adına). Güncel Tıp 5 (11): 28-34, 1997.
18. Neyzi O, **Darendeliler F**. Çocuklarda diyabetik ketoasidozun tanı ve tedavisi. (Çocuk Adolesan çağı diyabeti çalışma grubu adına) Güncel Tıp 7 (11) : 21-24, 1999.
19. Ermiş B, Bundak R, Baş F, Boneval C, **Darendeliler F**, Saka N, Günöz H. Kriptorşidik çocuklarda farklı iki human korionik gonadotropin (hCG) tedavi protokolünün karşılaştırılması. Klinik gelişim 10: 267-271, 1997.
20. Yavuz T, **Darendeliler F**, Şükür M, Minareci Ö, Baş F, Bundak R, Saka N, Günöz H. Çocukluk Döneminde Santral Diyabetes İnsipidusun etyolojik değerlendirilmesi. Klinik Gelişim 12 : 803-807, 1999
21. **Darendeliler F**, Baş F, Saka N, Kayserili H, Apak M, Karaaslan N, Bundak R, Salman T, Günöz H. Kuşkulu genitelyalı 103 hastanın etiyoloji, tanı ve cinsel kimlik açısından değerlendirilmesi. Klinik Gelişim 13: 109- 114, 2000
22. Soysal-Demirkol D, **Darendeliler F**, Baş F, Bundak R, Saka N, Günöz H. Gerçek erken pubertede etiyolojik değerlendirme ve tanı kriterleri. İst. Tıp Fak. Mecmuası 63 (2) : 137-141, 2000
23. Baş F, Kayserili H, **Darendeliler F**, Tükel T, Bundak R, Eryılmaz-Kabataş S, Apak-Yüksel M, Saka N, Günöz H. Beckwith Wiedemann sendromlu 8 olguda klinik / genetik yaklaşım ve izlem süreci. İst. Tıp Fak. Mecmuası 63 (2): 181-187, 2000

24. Öcal C., Minareci Ö, **Darendeliler F**, Şükür M, Baş F, Saka N, Bundak R ve Günöz H, “Büyüme hormonu eksikliğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının değerlendirilmesi” , *İst. Tıp Fak.Mecmuası*, 63(4) , 387-391 (2000).
25. **Darendeliler F**. Tıp Eğitimi Araştırma ve Uygulama Merkezinin tanıtımı ve 2000-2001 hedeflerimiz. Tıp Eğitimi Dünyası. Yıl 2000, sayı 1.
26. **Darendeliler F**. Daha iyi tıp eğitimi için tartışılan güncel görüşler. Tıp Eğitimi Dünyası. Yıl 2000, sayı 1.
27. Bülbül A, Baş F, **Darendeliler F**, Bundak R, Saka N ve Günöz H, “Çocukluk çağında hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma ve tromboza eğilim:Vaka sunusu.”, *İst.Tıp Fak.Mecmuası*, **64(1-2)**,105-109 (2001) .
28. Baş F, **Darendeliler F**, Bundak R, Saka N ve Günöz H, “Psödohipoparatiroidizm tanılı vakalarımızda PTH testi ve Gs protein düzeyleri ile tip tayini ve klinik seyir ile ilişkisi” ,*İst. Tıp Fak.Mecmuası*, 64(3), 182-188 (2001).
29. Yıldırım M, **Darendeliler F**, Şükür M, Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Saka N, Günöz H. “Değişik yaşlarda tanıları konulan konjenital primer hipotiroidili çocukların tedavi ile büyümelerinin değerlendirilmesi” , *İst. Tıp Fak. Mecmuası*, **64 (1-2)**, 26-30 (2001).
30. Baş F, Yılmaz S, Eryılmaz Kabataş S, **Darendeliler F**, Oğuz F, Bundak R, Saka N ve Günöz H, “Tip1 diyabetli çocuklarda PPD (tüberkülin deri) testi yanıtının ve tüberküloz enfeksiyonu sıklığının değerlendirilmesi. ”, *İst. Tıp Fak.Mecmuası*,2001 ; 64 (4) : 255 – 259.
31. **Darendeliler F**. Probleme dayalı öğrenme nedir, ne değildir (Çeviri). Tıp 1 Eğitimi Dünyası. Yıl 2001, sayı 2.
32. **Darendeliler F**. Tıp Eğitiminde araştırma projeleri. Tıp Eğitimi Dünyası. Yıl 2001, sayı 4.
33. **Darendeliler F**. Klinik yeterliliğin değerlendirilmesi.(çeviri) Tıp Eğitimi Dünyası.Yıl 2001, sayı 4.
34. **Darendeliler F**, Gökçay G, Somer A, Karakaş Z, Çoban A, İnce Z, Ömeroğlu Eker R, Sarıbeyoğlu E, Bulut A. Yapılandırılmış yansız klinik sınavlar. Tıp Eğitimi Dünyası 2002 (7): 32-37.
35. **Darendeliler F**.Tip 1 diyabetes mellitusda çocukluk döneminde uzun süreli izlem.Türk Diyabet Yıllığı 2002-2003.7-16
36. **Darendeliler F**,Özdemir Ö,Poyrazoğlu Ş,Anak S,Devecioğlu Ö,Ağaoğlu L. Çocukluk dönemi hematolojik malign hastalıklarda tedaviye bağlı gelişen gonad işlev bozuklukları. Çocuk dergisi 2003;3(4):246-253

37. Poyrazoğlu Ş, Saka N, Bundak R, Baş F, **Darendeliler F**, Günöz H. Tip 1 diyabetli çocuklarda büyüme ve puberte. Çocuk dergisi.2004; 4(2): 83-87
38. **Darendeliler F**, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Bundak R, saka N, Baş F, Darcan Ş, Gökşen D, İşgüven P, Yıldız M, Ercan O, Ercan G, Özerkan E, Can Ş, Büyükgebiz A, Böber E, Adal E, Sarıkaya S, Dallar Y, Şıklar Z, Bircan İ, Bideci A, Yüksel B. Büyüme hormonu eksikliği etiyolojisi,demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. KİGS (Pfizer Uluslar arası Büyüme veritabanı) analiz sonuçları. Çocuk dergisi. 2004;3:141-148

ATIFLAR: Toplam 19 yayınıma 213 atıf bulunmaktadır