

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İRİ DOĞAN (LGA) ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM
RİSKİNİN ARAŞTIRILMASI**

[UZMANLIK TEZİ]

TEZİ HAZIRLAYAN: DR. CEREN ÇETİN

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.FİRDEVS BAŞ

İSTANBUL

2011

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İRİ DOĞAN (LGA) ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM
RİSKİNİN ARAŞTIRILMASI**

[UZMANLIK TEZİ]

TEZİ HAZIRLAYAN: DR. CEREN ÇETİN

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.FİRDEVS BAŞ

İSTANBUL

2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	Sayfa No: V
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ	IX
TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
GİRİŞ	5
GENEL BİLGİLER	7
I-İRİ (LGA) DOĞAN BEBEKLER	7
A-LGA'nın Tanımlanması Ve Etyolojisi	7
1) LGA Tanımı	7
2) LGA Bebeklerde Etyoloji	7
3) LGA Bebeklerde Fetal Dönemde Tanı	9
B- Fetal Büyümeyi Etkileyen Faktörler ve LGA Bebeklerde Fetal Ve Postnatal Büyüme	11
1) Fetal Büyüme	11
2) LGA Bebeklerde Fetal Ve Postnatal Büyüme	16
II-LGA DOĞAN ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM RİSKİ	18
A) İnsülin Direnci	20
B) Obezite	21
C) Hiperlipidemi Ve Kardiyovasküler Hastalıklar	23
III-ÇOCUKLUK ÇAĞINDA METABOLİK SENDROM	24
A) Metabolik Sendrom Tanımı Ve Sıklığı	25
1) Metabolik Sendrom Tanımı	25
2) Metabolik Sendrom Sıklığı	29
B) Metabolik Sendrom Patogenezi Ve Klinik Özellikler	31
C) İnsülin Direnci	33
1) İnsülinin Etki Mekanizması	33
2) İnsülin Duyarlılığı Ve İnsülin Direnci	34
3) İnsülin Direnci Ölçüm Testleri	37
IV-ADİPOZİTOKİNLER VE MS'LA İLİŞKİLİ SİTOKİNLER	37

A) Yağ Dokusu (Adipoz Doku)	37
B) Adiponektin	38
C) Leptin	41
D) Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α)	42
E) İnterlökin- 6	43
GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
BULGULAR	50
TARTIŞMA	83
SONUÇ	92
KAYNAKLAR	94
EKLER	111
ÖZGEÇMİŞ	115

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU başta olmak üzere bütün hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında her aşamada yol gösteren ve destek sağlayan, değerli görüş ve deneyimlerinden faydalandığım tez hocam Prof Dr.Firdevs BAŞ'a,

Tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen Dr.Fatma ATALAR'a ve Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin hazırlanması sırasında yine desteklerini esirgemeyen Doç.Dr.Ayşe Tülin ÖZDEN'e Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına

Vakaların çalışmaya alınmasında ve antropometrik ölçümlerin yapılmasında yardımcı olan Mine ŞÜKÜR'e, tezimin kan örneklerinin alınmasında yardımcı olan kan alma odası çalışanlarına ve laboratuvar tetkiklerinin yapılması sırasında büyük özveri ile çalışan Muammer CANGAR'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca karşılıksız sevgi, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen annem, babam ve ağabeyime,

Tıp fakültesi yıllarından itibaren destek olan her türlü sıkıntıda yanımda olan, hayat arkadaşım, sevgili eşim Op.Dr.Cihan ÇETİN'e

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr.Ceren Çetin

İstanbul 2011

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:NCEP ve WHO önerilerine göre metabolik sendrom ölçütleri

Tablo 2: National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel[ATP] III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı

Tablo 3:Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerleri için öneriler

Tablo 4:Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) metabolik sendrom tanı ölçütleri

Tablo 5:Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom ve risk grupları tanımları

Tablo 6:Grupların doğum ile ilgili antropometrik verileri.

Tablo 7:Özgeçmiş ve soygeçmiş ilgili veriler.

Tablo 8:Anne – baba antropometrik veriler.

Tablo 9:İnceleme sırasındaki antropometrik veriler .

Tablo 10:İnceleme sırasındaki antropometrik veriler ve bazı fizik muayene bulguları.

Tablo 11:Gruplar arası lipid profilinin karşılaştırılması.

Tablo 12:Gruplar arası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Tablo 13:LGA vakalarının antropometrik verilerinin adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması

Tablo 14:LGA vakalarının laboratuvar bulgularının adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması

Tablo 15:LGA vakalarının laboratuvar bulgularının doğum tartısı, doğum tartı SDS,VKİ SDS ile ilişkisinin araştırılması.

Tablo 16:AGA vakalarının antropometrik verilerinin adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması

Tablo 17:AGA vakalarının laboratuvar bulgularının adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması

Tablo 18:AGA vakalarının laboratuvar bulgularının doğum tartısı, doğum tartı SDS, VKİ SDS ile ilişkisinin araştırılması.

Tablo 19:AGA ve LGA vakaların antropometrik verilerinin log HOMA-IR ile ilişkisinin araştırılması.

Tablo 20:AGA ve LGA vakaların laboratuvar bulgularının log HOMA-IR ile ilişkisinin araştırılması.

Tablo 21:Leptin düzeyine doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, log HOMA-IR, IL-6 gibi değişkenlerin etkisini çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 22:Adiponektin düzeyine grup, VKİ SDS, Log HOMA-IR, Log IGFBP-1 gibi değişkenlerin etkisini çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 23:HOMA-IR grubunu etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 24:Hipertansiyon gelişmesini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 25:Obezite gelişmesini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 26:Leptin düzeyine etkisi olan değişkenlerin tek değişkenli varyans analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 27:TNF- α düzeyine etkisi olan değişkenlerin tek değişkenli varyans analizi ile değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Gruplar arasında leptin, IL-6, adiponektin, TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 2: İnsulin direnci var-yok ile AGA ve LGA grupları arasında leptin ve TNF- α düzeylerinin tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılması

Şekil 3: LGA vakalarında leptin düzeyleri ile VKİ SDS, IGF-1 SDS, log HOMA-IR, adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Şekil 4: LGA vakalarında doğum ağırlığı SDS 'nin IGFBP-1 ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

AC	: Abdominal çevre
AGA	: Gestasyon yaşına göre normal tartılı
AIP	: Plazma aterojenik indeks
AR	: Yağ hücresi geri tepkisi
BH	: Büyüme hormonu
BHF	: Beta hücre fonksiyonu
CRP	: C reaktif protein
ELİSA	: Enzim bağımlı immunoabsorbant assay
Dİ	: Disposition indeks
DM	: Diyabetes Mellitus
DYK	: Deri altı ayağ dokusu kalınlığı
FIGR	: Açlık glukoz insülin oranı
FIRI	: Açlık insülin direnci indeksi
FGIR	: Açlık insülin glukoz oranı
G.A	: Güvenlik aralığı
GH	: Gestasyon haftası
GLUT	: Glukoz taşıyıcı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HEGT	: Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
HOMA-IR	: Homeostatik model ile insülin direnci
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF-1, 2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2
IGFBP-1,3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1, 3
IL-6	: İnterlökin 6
IRMA	: Immuno radyometrik assay
İD	: İnsülin duyarlılığı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LGA	: Gestasyon yaşına göre büyük bebek
Log	: Logaritmik transformasyon

MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NCEP	:Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NPY	: Nöropeptit Y
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
Ort	: Ortalama
p	: Anlamlılık düzeyi
PCOS	: Polikistik over sendromu
r	: Korelasyon katsayısı
RIA	:Radyoimmunoassay
SD	:Standart sapma
SDS	:Standart sapma skoru
SGA	:Gestasyon yaşma göre düşük doğum tartılı
TNF	:Tümör nekrotizan faktör
TSH	:Tiroid stimulan hormon
VKİ	:Vücut kitle indeksi
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

TÜRKÇE ÖZET

Amaç: İnsülin direnci çocukluk döneminden itibaren başlayabilmektedir. Son yıllarda iri doğan (LGA) çocuklarda daha çocukluk döneminden itibaren obezite ve insülin direnci gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Araştırmanın amacı iri doğum (LGA) öyküsü olan çocuklarda insülin direnci, metabolik sendrom gelişme riskini belirlemek, klinik bulgular ve biyokimyasal değerler ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi araştırmak idi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada zamanında LGA doğan 40 (19K, 21E) prepübertal çocuk çalışma grubunu (Grup1), zamanında AGA doğan 49 (25 K , 24 E) prepübertal çocuk kontrol grubunu (Grup2) oluşturdu. Vakaların ortalama yaşı ($\pm$ SD) LGA grubunun 6,16 ($\pm$ 2,53)yıl , kontrol grubunun 5,44($\pm$ 1,84) yıl idi.Tüm bireylerin antropometrik ölçümleri alındı. Açlıkta glukoz, total kolesterol, HDL-kolesterol , LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid , insülin, kortizol, IGF-1, IGFBP-1, leptin, adiponektin,TNF- α , IL-6 düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci indeksi HOMA-IR hesaplandı.

Bulgular: Gruplar arası vücut kitle indeksi (VKİ) SDS'i açısından fark yoktu.Tartı SDS Grup 1'de ($1,23 \pm 1,41$) Grup 2'den($0,43 \pm 1,11$) daha yüksekti ($p=0,004$). Sistolik ve diastolik kan basınçları Grup 1'de daha yüksekti ($p= 0,030$, $p=0,009$). Grup 1'de Grup 2'ye göre kolesterol ($161,29 \pm 18,9$ ve $149,95 \pm 16,29$ mg/dl, $p=0,004$), LDL kolesterol ($90,31 \pm 19,32$ ve $77,09 \pm 14,7$ mg/dl $p=0,000$) ve Trigliserid/HDL kolesterol ($1,91 \pm 0,99$ ve $1,49 \pm 0,49$, $p=0,022$) daha yüksek, HDL kolesterol ($49,05 \pm 7,61$ ve $54,82 \pm 6,26$ mg/dl $p= 0,001$) daha düşük saptandı.Gruplar arası glukoz, insülin , HOMA-IR, IGFBP-, kortizol düzeyleri arasında fark yoktu. Grup1'de Grup 2'ye göre IGF-1SDS ($-1,00 \pm 0,75$ ve $-0,58 \pm 0,74$, $p=0,010$) ve adiponektin ($8,60 \pm 1,07$ ve $9,34 \pm 1,53$ μ g/ml, $p=0,009$) düzeyleri daha düşüktü.Grup 1'de Grup 2'ye göre leptin ($7,81 \pm 6,16$ ve $5,41 \pm 3,27$ ng/ml $p=0,033$) düzeyleri ve IL-6($8,82 \pm 1,10$ ve $1,97 \pm 1,10$ pg/ml, $p=0,000$) düzeyleri daha yüksekti. Grup 1'de Grup 2'ye göre TNF- α ($1565,61 \pm 392,39$ ve $1903,03 \pm 365,48$) düzeyleri düşüktü. LGA doğan çocuklarda leptin düzeyi ile doğum tartı SDS, VKİ SDS, insülin ve HOMA-IR arasında ($r=0,374$, $P=0,019$; $r=0,496$, $p=0,001$; $r=0,528$ $p=0,001$; $r=0,520$ $p=0,001$) pozitif korelasyon, IGF-1 SDS arasında ($r=-0,469$ $p=0,003$) negatif korelasyon mevcuttu. IGFBP-1 düzeyi ile doğum ağırlığı SDS arasında ($r=-0,379$ $p=0,017$) negatif korelasyon vardı. IGF-1 SDS ile HOMA-IR arasında ($r=-0,432$, $p= 0,006$) negatif korelasyon vardı.TNF- α düzeyi ile insülin ($r=-0,395$, $p=0,013$) ve HOMA-IR ($r=-0,382$, $p=0,016$) arasında negatif korelasyon vardı.

Sonuçlar: İri doğan obez olmayan prepubertal çocuklarda bazal insülin ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirdiğimizde insülin direnci saptanmadı. Ancak LGA doğan çocuklarda total kolesterol, LDL kolesterol, leptin ve IL-6 düzeylerinin , trigliserid / HDL kolesterol oranının obez olmamalarına rağmen anlamlı derecede yüksek bulunması ve adiponektin düzeyinin de düşük olması metabolik değişikliklerin prepubertal dönemde başlamış olduğunu göstermektedir. Bu bulgularla LGA doğan çocuklardaki metabolik değişikliklerin prepubertal dönemden itibaren izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: LGA, insülin direnci, dislipidemi, leptin, adiponektin.

Tez İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:9584).

İNGİLİZCE ÖZET

Objective: Insulin resistance can begin at childhood. In recent years, various studies about the development of obesity and insulin resistance, even during the childhood period in LGA born children, have been published. Aims of this study are to determine the insulin resistance and the risk of metabolic syndrome in LGA born children and to investigate the relationship between insulin resistance and clinical findings and biochemical values.

Materials and Methods: Case group(Group 1) consisted of 40(19 female, 21 male) term LGA born prepubertal children and the control group(Group 2)contained 49(25 female, 24 male) term AGA born prepubertal children. Mean age of case and control groups($\pm$ SD) are 6,16 ($\pm$ 2,53) and 5,44($\pm$ 1,84) years, respectively. Antropomethric measurements of all patients were recorded. Fasting glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, trygliseride, insulin, cortizol, IGF-1, IGFBP-1, leptin, adiponektin,TNF- α , IL-6 levels were analysed. Insulin resistance index HOMA-IR was calculated.

Results: There was no difference between the groups for BMI SDS. Weight SDS was higher in group 1($1,23 \pm 1,41$) than group 2($0,43 \pm 1,11$) ($p=0,004$). Systolic and diastolic blood pressures were higher in group 1 ($p= 0,030$, $p=0,009$). Eventhough cholesterol($161,29 \pm 18,9$ and $149,95 \pm 16,29$ mg/dl, $p=0,004$, LDL-cholesterol($90,31 \pm 19,32$ and $77,09 \pm 14,7$ mg/dl $p=0,000$) and Triglyceride/HDL-cholesterol ($1,91 \pm 0,99$ ve $1,49 \pm 0,49$, $p=0,022$) were higher in group 1 compared to group 2, HDL-cholesterol ($49,05 \pm 7,61$ and $54,82 \pm 6,26$ mg/dl $p= 0,001$) was lower. There were no difference in glucose, insulin, HOMA-IR, IGFBP-1 and cortisol levels between groups. IGF-1 SDS ($-1,00 \pm 0,75$ and $-0,58 \pm 0,74$, $p=0,010$) and adiponektin ($8,60 \pm 1,07$ and $9,34 \pm 1,53$ μ g/ml, $p=0,009$) were lower in group 1 compared to group 2. Leptin ($7,81 \pm 6,16$ and $5,41 \pm 3,27$ ng/ml $p=0,033$) and IL-6($8,82 \pm 1,10$ and $1,97 \pm 1,10$ pg/ml, $p=0,000$) levels were higher in group 1 compared to group 2. TNF- α ($1565,61 \pm 392,39$ ve $1903,03 \pm 365,48$ pg/ml, $p=0,000$) levels were lower in group 1 compared to group 2. In LGA born children; there was positive corelation between leptin levels and birth weight SDS, BMI SDS, insulin and HOMA-IR($r=0,374$, $P=0,019$; $r=0,496$, $p=0,001$; $r=0,528$ $p=0,001$; $r=0,520$ $p=0,001$), whereas there was negative corelation between leptin levels and IGF-1 SDS ($r=-0,469$ $p=0,003$). There was negative corelation between IGFBP-1 levels and birth weight SDS($r=-0,379$ $p=0,017$). Also, there was negative corelation between IGF-1 SDS and HOMA-IR ($r=-0,432$, $p= 0,006$).Furthermore, there was negative corelation between TNF- α and insulin($r=-0,395$, $p=0,013$) and HOMA-IR($r=-0,382$, $p=0,016$).

Conclusions: We didn't find insulin resistance in LGA born, non-obese, prepubertal children when it is calculated by basal insulin and HOMA-IR index. Because total cholesterol, LDL-cholesterol, leptin and IL-6 levels, triglycerid/HDL ratio was found to be significantly high, and adiponectin levels were low in LGA born children eventhough there were not obese, it is thought that metabolic changes start to occur from the childhood period. With these results it is concluded that metabolic changes in LGA born children should be followed starting from the prepubertal years.

Keywords: LGA, insulin resistance, dyslipidemia, leptin, adiponectin

GİRİŞ

İnsülin direnci çocukluk döneminden itibaren başlayabilmektedir (1,2,3). Erişkin dönemde en önemli morbidite nedeni olan kronik hastalıkların (kalp damar hastalıkları, inme, diyabet vs.) temelinde metabolik sendrom yatmaktadır. Halen tartışılmakla birlikte artmış bel çevresiyle ifade edilen santral obezite, dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol), glukoz intoleransı veya insülin direnci, artmış kan basıncı, protrombotik durum (artmış fibrinojen, PAI-1 aktivitesi), proenflamatuar durum kriterlerinden üç veya daha fazlasını doldurmuş olmak metabolik sendrom tanısını koydurmaktadır. Metabolik sendromun patogenezi konusunda çeşitli varsayımlar yapılmaktadır, araştırmalar devam etmekle birlikte temelinde insülin direnci yattığı kabul edilmektedir. Özellikle karın çevresi yağlanmasının insülin direncinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (3). Leptin, adiponektin, ghrelin, resistin vb adipositokinlerin etkileri olduğu bildirilmektedir (4). Metabolik sendromun gelişmesinde yanlış beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam tarzının etkili olması aslında bu sağlık sorununun önlenabilir olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle patogenezinin araştırılması büyük önem taşımaktadır.

Gebelik haftasına göre iri doğan (LGA) bebekler yenidoğan döneminde hipoglisemi, hipokalsemi, respiratuvar distres sendromu, doğum travması gibi birçok sorunla karşılaşmaktadırlar. İri doğum, yenidoğan dönemini ilgilendiren morbidite ve mortalitenin ötesinde uzun dönemde ortaya çıkan metabolik ve endokrinolojik sorunlar nedeniyle de önem kazanmaktadır. Erişkin dönemini ilgilendiren bu hastalıkların temelini çocukluk hatta yenidoğan döneminden itibaren atıldığı, yıllar içinde gelişen bir süreç olduğu son 15 yıldır yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (5). Diyabetik annelerden doğan veya altta yatan nedeni bilinmeyen LGA doğan çocuklarda hiperinsülinemi ve obezite riskinin arttığı gösterilmiştir (6).

Gestasyon yaşına göre iri bebek (LGA), doğum ağırlığının gestasyon yaşına göre 90.persantilin veya 4000 gr'ın üzerinde olması olarak tanımlanır. Tüm doğumlar içinde LGA bebek % 1.7-8 arasında görülürken bu oran diyabetik anne çocuklarında % 26'ya kadar çıkabilmektedir (7,8).

Günümüzde şişmanlığın ve tip 2 diyabetin sıklığı giderek artması ve görülme yaşının giderek adolesan hatta çocukluk dönemine kadar inmesi riskli çocuk ve ergenlerin belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır ve koruyucu önlemler, uygun beslenme önerileri ve tedavi için yol gösterici olacaktır.

Düşük doğum tartılı doğan çocuklarda insülin direnci, tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığına ilişkin çok sayıda çalışma bulunmasına karşın LGA doğan çocuklarda yapılan çalışmaların sayısı kısıtlıdır.

Metabolik değişikliklerin başlama zamanı konusundaki bilgiler henüz netleşmemiş olup çalışmalar bu konuda yoğunlaşmıştır. LGA doğan çocuklarda metabolik değişikliklerin erken saptanması durumunda uzun dönemde ortaya çıkması olası komplikasyonların önlenmesi mümkün olacaktır. Literatürde prepubertal çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

Çalışmamızda prepubertal yaş grubundaki LGA doğan çocuklarda metabolik sendrom riskinin değerlendirilmesi; aynı yaş grubundaki AGA doğan çocuklar ile karşılaştırılarak santral obezite, dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol), glukoz intoleransı veya insülin direnci açısından artmış riske sahip olup olmadıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. İRİ (LGA) DOĞAN BEBEKLER

A-LGA 'NIN TANIMLANMASI VE ETYOLOJİSİ

1) LGA Tanımı

Gestasyon yaşına göre iri (large for gestational age-LGA) ya da fetal makrozomi, doğum ağırlığının gestasyon yaşına göre 90.persantilin veya 4000 gr'ın üzerinde olması olarak tanımlanır. Gestasyon yaşına göre normal (appropriate for gestational age-AGA) ise doğum ağırlığının gestasyon yaşına göre 10.persantil ve 90.persantil arasında olması olarak tanımlanır (8). Amerika'da Hediger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüm yenidoğanların %8.6'sının SGA, %80.9'unun AGA, %10.5'inin LGA olduğu gösterilmiştir (7). Tüm doğumlar içinde makrozomi %1.7-8 arasında görülürken bu oran diyabetik anne çocuklarında %26'ya kadar çıkabilmektedir. LGA doğum sıklığı farklı populasyonlarda değişkenlik gösterebilir. İsveç'te bu oran % 20 saptanırken, İtalya'da %8 olarak saptanmıştır (9).

İri doğan bebekler hem obstetrik, hem de neonatal komplikasyonlara neden olur. Son 20-30 yılda dünyada LGA doğan bebek sıklığı % 15-25 oranında artmıştır. Bu nedenle iri bebeklerin obstetrik ve neonatal komplikasyonları artık başa çıkılması gereken sık bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca iri doğan bebeklerde adolosan çağında obezite ve erişkin yaşamda diyabet riskinde artış ile ilgili veriler bulunmaktadır.

Doğum ağırlığı 4500 gr üzerinde olanlarda, 2500-3500 gr arasında doğanlara kıyasla perinatal mortalite iki kat daha fazladır ve bunun en sık nedeni doğum travmasıdır (9). LGA bebeklerde en sık görülen doğum travması omuz distozisi ve bunun sonucu gelişen brakiyal plexus paralizisine yol açan klavikula ve humerus kırıklarıdır. Neonatal dönemde ise LGA bebeklerde ve özellikle diyabetik anne çocuklarında hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, hiperbilirubinemi ve respiratuvar distres sendromu gelişebilir. Annede diyabetin kontrolü ile LGA bebekte gelişebilecek sorunlar önemli ölçüde kontrol altına alınabilir (9,10).

2) LGA Bebeklerde Etyoloji

Gestasyon haftasına göre iri bebek doğumu değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörlere bağlı olarak gelişir. Genetik yatkınlık değiştirilemez faktör olup doğum ağırlığına katkısı yaklaşık % 25-80 dir. Cins, parite, anne yaşı, annenin boyu değiştirilemez faktörler olarak iri

doğum ağırlığına etki eder. Ayrıca Beckwith- Wiedemann Sendromu gibi bazı sendromlar LGA doğuma yol açar (10).

Gebelik öncesi annenin antropometrik özellikleri ve gebelikte tartı alımı değiştirilebilir faktörlerdir.

a) Maternal Ağırlık

Gebelik öncesi maternal kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğum ağırlığı arasındaki pozitif ilişki saptanmıştır. Çalışmalar VKİ' i 29 ve üstü olan kadınların LGA bebek doğurma riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (11). Gebelik sırasında kilo alımının doğum ağırlığına etkisi ayrı olarak ele alınmalıdır. Gebelikte aşırı kilo alımı fetal makrozomi için bir risk faktörü olarak belirlenmekte ise de, pozitif belirleyicilik değeri çok düşük olduğu için klinik değeri sınırlıdır (11).

b) Maternal Diyabet

Maternal hiperglisemi LGA'nın en önemli risk faktörlerinden biridir. Diyabetik gebelerde fetal makrozomi yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye yol açar. Son yıllarda gelişen olanaklar ile konjenital anomaliler, perinatal kayıplar da azalma sağlanırken, LGA bebek sıklığı değişmemiştir (12).

LGA'nın etyolojisinde maternal hiperglisemi nedeniyle ortaya çıkan fetal hiperinsulinemi rol oynamaktadır. Maternal glukoz, plasentadan fetusa kolayca geçmekte ve fetal hiperglisemiye neden olmaktadır. Bu fetal pankreası uyayarak insülin üretimi ve sekresyonunu artırmaktadır. Aşırı glukoz ve insülinin birlikte bulunması fetusta glikojen sentezini, lipogenezi ve protein sentezini arttırdığı öne sürülmüştür. İnsülinin büyüme hormonu olduğuna dair deneyler vardır. Fare ve koyun fetuslarında uygulanması, yenidoğan ölçülerinin büyümesine ve yağ depolanmasına yol açmıştır. Viseral organlar ve yağ dokusu belirgin olarak gelişirken beyin dokusunda bir değişiklik olmamaktadır. Beyin insüline duysız bir dokudur. Fetal gövde hem visseral büyüme hem de yağ dokudaki depolanma artışı nedeniyle irileşmektedir. Ekstremitelerde de yağ doku artışı olmaktadır (13).

Diyabetik gebelerde LGA bebek sıklığı diyabet tipine göre de değişmektedir. Yapılan bir çalışmada White Sınıflamasına göre gestasyonel diyabette LGA sıklığı % 22 iken, A, B ve C'de % 31, D, F ve R'de % 22 olarak bulunmuştur (12). Ayrıca vaskülopati bulunmayanlarda LGA bebek oranı daha yüksek tesbit edilmiştir. Diyabetik gebelerde metabolik kontrol ile LGA doğum önlemenin mümkün olup olmadığı sorusu halen tartışmalıdır. Hem diyabetik, hem de diyabetik olmayan kadınlarda 3. trimesterde postprandiyal glukoz konsantrasyonları, açlık glukoz seviyelerinden fetal büyüklük ve doğum ağırlıkları ile daha fazla ilgili bulunmuştur. Diyabetik kadınlarda ortalama postprandiyal kan glukozunun 120 mg/dl

üzerinde olması halinde iri doğum olasılığı %30'dur. İri doğumun önlenmesinde en önemli nokta diyabetik gebelerin teşhis edilmesi ve uygun metabolik kontrolün sağlanmasıdır.

c) Postmatürite

Postmatürite LGA için risk faktörlerinden biridir. Eğer annenin VKİ'si > 29 veya diyabetik ise risk daha da artmaktadır. Postmatürite olgularında 4000 gr'ın üzerinde doğum ağırlığı, term olgulara göre iki kat fazla görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada makrozomik yenidoğanların % 10-20' sinin gūnaşımı olguları olduğu saptanmıştır (14).

d) Multiparite

Fetal makrozomi ile ilgili çalışmalarda doğum sayısı fazla olan kadınların kontrol grubuna kıyasla 2-3 kat daha fazla makrozomik doğum yaptıkları gösterilmiştir (14). Berard ve arkadaşları makrozomik bebek doğuran annelerde multiparite oranını %78 olarak bildirmişlerdir (15).

e) Makrozomik doğum öyküsü

Daha önce 4000 gr üzeri çocuk doğuran kadınların, sonraki gebelikte 4500 gr üzeri çocuk doğurma olasılıkları, kontrol grubuna göre 5-10 kat, kendi doğum ağırlığı 3600 gr üzeri olan kadınların 4000 gr' dan büyük bir yenidoğan doğurma olasılıkları iki kat artmıştır (16).

f) Fetal Cinsiyet

Erkek yenidoğanlar, tipik olarak herhangi bir gestasyonel yaşta da kız yenidoğanlara göre daha ağırdırlar ve daha çok erkek bebeklerin doğum ağırlığı 4500 gr ve üzerindedir. Makrozomik bebeklerin yaklaşık % 60-70' i erkektir (14).

g) Diğer nedenler

Beckwith- Wideman sendromu, ikizden ikize transfüzyon alıcı, hidrops fetalis, konjenital kalp hastalıklarından büyük arter transpozizyonunda da LGA doğum söz konusudur.

3) LGA Bebeklerde Fetal Dönemde Tanı

LGA yenidoğanların yaklaşık % 38'i risk faktörü olan annelerden doğmaktadır. LGA tanısı, doğum şeklini belirlemede ve perinatal morbiditeyi azaltmada önemli rol oynar. İri fetusu belirlemede kullanılan yöntemlerden birisi Leopold manevraları ile fundus yüksekliğinin ölçülmesidir. Bu yöntem ile makrozomi riski belirlenirken, intrauterin dönemde kesin tanısı ultrasonografi ile konabilir.

Ultrasonografik olarak fetal makrozomi 32. gebelik haftasından itibaren saptanmaya başlar. Fetusta insuline duyarlı olan karaciğer, yağ dokusu, kas gibi dokular hiperinsulinizme bağlı olarak hipertrofi ve hiperplaziye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyu bu değişime katılmazlar (17) .

Hiperinsülineminin beyin üzerinde büyüme açısından fazla etkisi olmaması nedeniyle biparietal çap ve kafa çevresi ile makrozomi tayini yapılmasının hatalı olacağı kabul edilmektedir. Landon ve arkadaşları 79 diyabetik gebede fetusun kafa çevresi büyüme hızını değerlendirmiş (cm/hafta) ve LGA fetuslarla diğerleri arasında fark bulunmadığını bildirmiştir (17).

LGA fetusların ultrasonografik olarak takibinde en çok başvurulanan parametre fetal abdomen çevresidir. Gebeliğin 30-33. haftalarında ultrasonografik olarak fetal abdominal çevre (AC)'nin ölçülmesi ve bu değer gebelik haftasına göre 90. persantilin üzerinde olması halinde makrozominin kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür. Landon ve arkadaşları diyabetik gebelerde 32. gebelik haftasından sonra fetal abdominal çevrede hızlı bir artış olabileceğini bildirmiştir (17). Bu çalışmaya göre abdominal çevre ölçüsündeki haftalık 1,2 cm den fazla bir artış, aşırı fetal büyümeyi ifade etmek için uygun sınırdır.

Loetworawanit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada makrozomiyi en iyi belirleyecek abdominal çevre değerini %88 sensitivite ve %84 spesifisite ile 35 cm ve üzeri olarak tespit etmişlerdir (18).

Diyabetli gebeliklerde durumun patofizyolojisine bağlı olarak ortaya çıkan ve makrozominin sonografik tanısında kullanılabilecek polihidroamnios, aşırı ciltaltı yağ depolanması ve organamegali gibi birçok karakteristik morfolojik bulgu vardır. Bu bulgulara dayanarak yapılan çalışmada 3. trimesterdeki diyabetli gebelerde sonografik olarak omuz bölgesinde humerusun proksimali ile cilt arası ölçülmüş ve 12 mm'nin üzerinde bulunmasının makrozomiyeye işaret ettiği ileri sürülmüştür ve fetal abdominal çevrenin 90.persantilin üzerinde bulunduğu durumlarda % 93 oranla makrozomi olduğu tahmin edilmiştir (19).

Diyabetik gebeliklerde polihidramnios veya en azından amniotik sıvı artışının olabileceği bildirilmiştir. Bu durumdan mekanizması tam açıklanamamakla birlikte hiperglisemiye bağlı fetal poliüri sorumlu tutulmuş ve ikinci trimesterde saptanan polihidramnios vakalarında % 80 doğrulukla makrozomi gelişeceğinin söylenebileceği ileri sürülmüştür (19).

Gerek diyabetik gerek diyabetik olmayan gebeliklerde LGA değerlendirilmesinde geçerli bir metod yoktur. Ancak diyabetli gebelerde ultrasonografik tetkiklerin düzenli aralıklarla yapılması ve özellikle fetal abdominal çevrenin iyi değerlendirilmesi yerinde bir yaklaşım olur.

B- FETAL BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE LGA BEBEKLERDE FETAL VE POSTNATAL BÜYÜME

1) Fetal Büyüme

Büyümenin en hızlı olduğu fetal dönem oldukça karmaşık bir süreçtir. Fetal büyüme fetusun genetik yapısına, besin öğelerinin ve oksijenin fetusa sağlanabilirliğine, annenin beslenme durumuna bağlıdır. Çeşitli büyüme faktörleri ile maternal, plasental ve fetal kökenli hormonlar arasındaki dengeye ile ilişkilidir. Erken dönemde genetik özellikler büyümede ana belirleyiciyken; ilerleyen dönemlerde besinsel, çevresel ve hormonal etkenler daha çok önem kazanmaktadır (20).

Fetal büyüme 3 ayrı hücre büyüme safhasına ayrılmıştır. Başlangıç fazı olan hiperplazi ilk 16 hafta boyunca ve hücre sayısında hızlı bir artışla karakterizedir. İkinci faz 32.haftaya kadar uzar hem hücresel hiperplaziyi hem de hipertrofiyi içerir ve 32.haftadan sonra hücresel hipertrofi olur. Bu faz boyunca yağ ve kas dokusundaki artış nedeniyle vücut ağırlığı belirgin olarak artar. Bundan dolayı gebeliğin ilk yarısında fetal büyüme için gerekli maddeler göreceli olarak az miktarda iken, gebeliğin ikinci yarısında bu miktar birdenbire artar. En fazla ağırlık artışı 33-36. gebelik haftasında saptanırken, bu haftadan sonra hızla azalır ve 41-42 haftada ağırlık artışı daha da azalır (21).

Gebelik boyunca insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri fetal ve plasental gelişmede kritik rol oynar (20). Beslenme bu iki hormonun düzenleyicisidir. Postnatal dönemde ise büyüme hormonu ve IGF-1 eksenli büyümede rol almaktadır.

a) İnsülin

İnsülin pankreasta β hücrelerinde yapılan polipeptid yapısında bir hormondur. Metabolizmayı ve büyümeyi uyarıcı etkisi vardır. Metabolik etki, düşük insülin düzeylerinde ve hücrelerin insülinle karşılaşmasıyla kısa süre içerisinde ortaya çıkar. Büyümeyi uyarıcı etki ise yüksek insülin düzeylerinde belirir. Bu etki fetal büyüme ve organogenezde, doku yenilenmesi ve rejenerasyonunda önemlidir. İnsülin için başlıca hedef dokular kas, karaciğer ve yağ dokusudur. İnsülin kaslarda glukozun alımını ve oksidasyonunu, glikojen depolanmasını, aminoasit alımını ve protein sentezini artırır. Karaciğerde glukoz oksidasyonunu ve glikojen sentezini artırır, glikojen yıkımını ve glukoneogenezi baskılar. Yağ dokusunda ise insülin etkisiyle glukoz oksidasyonu ve trigliserid sentezi artar. İnsülinin salgılanması hormonlar, otonom sinir sistemi ve besinler tarafından kontrol edilir (13).

İnsülin, fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkilidir. İnsulinin fetal lipojenik etkisi 3.trimestirde yağ dokusunun oluşmasını sağlar, protein sentezine ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. Ayrıca direkt anabolik etkisi ile besinin alımını ve kullanımını sağlar. Fetal insülin yanıtı anneden gelen glukoz düzeyine bağlıdır. İnsülin reseptörleri 19-25. gebelik haftalarında maksimum olmasına rağmen, insüline affinite kazanmaları ancak ileri gebelik haftalarında oluşur (22).

İnsülin seviyesinin düşüklüğü fetal büyüme geriliğine yol açar. Bu durumun aksine annenin diyabetik olması fetal hiperinsülinemiye neden olarak LGA doğuma sebep olur (13).

b) İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2

Büyüme hormonu normal büyüme için gerekli olan ve tüm yaşam boyunca anabolik etki gösteren bir hormondur. Fakat başta kemik, kıkırdak ve iskelet kası olmak üzere büyüme yeteneğinde olan bütün vücut hücrelerine doğrudan etkilemeyip somatomedin adı verilen büyüme faktörü aracılığı ile etki göstermektedir (23).

Somatomedin, büyüme hormonunun etkisiyle ektoderm, endoderm ve mezoderminden köken alan yaklaşık 20 farklı hücrede DNA sentezini ve hücre çoğalmasını stimüle eden geniş spektrumlu bir büyüme faktörüdür (24).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri ilk kez 1957’de Salmon ve Daughaday tarafından sülfasyon faktörü olarak tanımlanmıştır. 1972’de somatomedin olarak isimlendirilmiş, 1978’de pro-insüline yapısal benzerlikleri gösterilmesiyle birlikte insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) adı kullanılmaya başlanılmıştır (24).

Dolaşımdaki başlıca somatomedinler insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) dir. Önceden somatomedin C olarak ta adlandırılan IGF-1 70 aminoasitten oluşan bazık yapıda, IGF-2 ise 67 aminoasitten oluşan hafif asidik yapıda peptiddir. Her iki peptidin 45 amino asiti ortak olup, insülin gibi disülfid bağı ile birbirine bağlı olan A ve B zincirlerinden oluşur. İnsüline yaklaşık %50 oranında benzerlik göstermektedir. Bağlayıcı C-peptidi proinsülinin C-peptidi ile benzerlik göstermez. Yine proinsülininden farklı olarak IGF-1’de 8, IGF-2 de ise 6 aminoasitlik karboksi terminal uzantıları (D peptid) vardır. Yapısal benzerlik her iki IGF’nin insülin reseptörüne, insülinin de Tip-1 IGF reseptörüne bağlanmasını açıklarken, tersine yapısal farklılıklar da insülinin IGFBP’lere bağlanamamasının nedenidir (24).

IGF-1, büyüme hormonunun (BH) kontrolü altında karaciğerde sentez edilir ve kana salınır. Ayrıca kemik, akciğer, böbrek, iskelet kası, kalp, dalak, ovaryum, testis gibi dokularda da otokrin/parakrin sentezlenip salgılanabilmektedir.

IGF'ler DNA sentezini ve hücre çoğalmasını stimüle eder. İnsüline benzer şekilde glukoz transportu ve lipogeneze neden olurlar. Granuloza hücrelerinin çoğalması, östrojen progesteron sentezi ve granuloza hücrelerinin farklılaşmasında folikül uyarıcı hormonun (FSH) etkisini arttırırken, testislerde testosteron sentezi gibi gonodotropinlere bağımlı gonad işlevlerini hızlandırırlar. Aynı zamanda IGF'ler tiroid folliküler hücre proliferasyonunda Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ile sinerjik etki gösterir. Ayrıca büyüme hormonunun kemikler üzerindeki uyarıcı etkisine yardımcı olduğu, kıkırdak dokusunda proteoglikan sentezini stimule ettiği ve yara iyileşmesinde de rol oynadığı bildirilmiştir (13).

Büyüme hormonu serum IGF-1 seviyelerinin majör belirleyicisidir. BH eksikliği olan çocuklarda serum IGF-1 düzeyleri düşük saptanmış olup, akromegalik hastalarda plazma IGF-1 düzeyleri artmıştır. Beslenme de IGF-1 seviyelerinin önemli belirleyicilerindendir. Açlık durumunda IGF-1 yapımı azalır, malabsorbsiyon ve malnutrisyonun eşlik ettiği hastalıklarda IGF-1 seviyelerinde düşme gözlenir. Tiroid, östrojen ve androjen hormonlarının IGF-1 üzerine etkileri büyüme hormonu yapımı üzerinden etkilidir. Hipotiroidik durumda IGF-1 düzeyleri azalırken, erken ergenlik, erken adrenarş, ağır obezite ve glukokortikoid fazlalığı durumlarında IGF-1 düzeyi artmıştır (25).

IGF-1 ve proinsülin yapısal olarak benzemelerine rağmen aralarında önemli farklılıklar da mevcuttur. IGF-1'in C-peptid bölgesinin proteolitik olarak ayrılmamasından dolayı IGF-1, insülin reseptörlerine insüline göre 100 kat daha az güçle bağlanır. Yapısındaki bazı farklı aminoasitler nedeniyle IGF-1 bağlayıcı proteinlere bağlanırken insülin büyük oranda serbest olarak plazmada dolaşır. Ayrıca iki önemli fark daha vardır. Birincisi insülinin hedef dokuları olan karaciğer ve yağ dokusu IGF-1 reseptörleri içermediğinden dolayı IGF-1'e karşı dirençlidirler. İkincisi; IGF-1 sentezi ve salınımı için büyüme hormonu majör uyarıcı iken insülin salınımı üzerinde minimal etkisi vardır (26).

IGF'ler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etki ederler. IGF'ler için 2 tip spesifik reseptör gösterilmiştir. Tip 1 IGF reseptörleri insülin reseptörleri ile benzer yapıda ve 400 kDa molekül ağırlıkta ve disülfid köprüsü tarafından 2 α ve 2 β subunitelerini bağlayan bir heterodimerden yapılmıştır. IGF-2 ve insülinin bu reseptöre affinitesi IGF-1 affinitesinden 100 kat azdır. Tip-1 IGF reseptörü, IGF sisteminde büyümenin düzenlenmesinde ve metabolik yanıt için belirleyici bir reseptördür. IGF-2 reseptörü, hem IGF-I reseptöründen hem de insülin reseptöründen farklı bir yapı gösterir. Tip-2 IGF reseptörü tek zincirden oluşan bir proteindir, subunitleri yoktur. Bu reseptörlere insülin bağlanamaz, IGF-1 ise çok düşük oranda bağlanma gösterir (27).

IGF'ler insülininden farklı olarak plazma proteinlerine bağlanarak dolaşmaktadırlar ve bu proteinlere insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) adı verilmektedir. IGF'lerin sadece küçük bir kısmı serbest olarak dolaşır. IGFBP'ler taşıyıcı protein olmanın yanında IGF'lerin etkilerini hücresel düzeyde artırıp azaltmakla da görevlidirler. Bundan dolayı fetal büyümeyi IGF-IGFBP etkileşimleri, IGF'lerin endokrin kontrolünden daha fazla etkilediği düşünülmektedir (28). IGFBP'ler sadece IGF'e bağlı olarak aktivite göstermeyip, bağımsız olarak kendi reseptörleriyle de aktivite gösterirler. IGFBP'ler çeşitli dokularda üretilirler ve birçok biyolojik sıvıda bulunmaktadırlar. IGFBP'lerin insan amniyotik sıvısında, fetal serumda ve desiduada fosfor içeren ve içermeyen şekillerinin bulunduğu gösterilmiştir (28). IGFBP'lerin geni tanımlanmış 6 tipi vardır. IGFBP-1 30 kDa ağırlığında non-glikolize proteindir. Amniyon sıvısındaki konsantrasyonu plazmadakinden 100– 500 kat daha fazladır. İntrauterin dönemde en etkin olan IGFBP-1'dir (24). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak son trimestirde artmaya başlar (29).

Fetal büyüme üzerine IGF'lerin en önemli etkileri hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarmalarıdır. IGF-2 erken gestasyon haftalarında önemli role sahipken, gebeliğin geç dönemlerinde IGF-1 daha fazla önem kazanır. Fetal dönemde IGF'lerin bu etkileri tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile düzenlenir (28).

Fetal dönemde IGF-1 salınımı daha çok beslenme ile ilişkiliyken, büyüme hormonun etkisi yok gibidir. Beslenme sonrasında kan glukoz düzeyinin artması ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış, IGF-1 salgısını tetikler. Postnatal dönemde ise IGF-1 düzeyini büyüme hormonu ve beslenme etkilemektedir.

IGF-1 gebeliğin geç döneminde plasentadan glukoz geçişinde önemli rolü vardır. Bu sayede fetusta glukozun etkisiyle insülin salınımı uyarılır. İnsülin de lipogenezisi uyarak fetusta yağ depolanmasını sağlar(30). Bunun üzerine doğum ağırlığı ile IGF-1 düzeyi arasında ilişkiyi değerlendirmek için birtakım çalışmalar yapılmıştır. Hung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AGA, SGA ve LGA yenidoğanların kordon kanına bakıldığında IGF-I seviyesi ile doğum tartısı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (31).

Wan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada LGA yenidoğanların kord kanında IGF-I düzeyinin AGA grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. (32).

IGF'lerin serum konsantrasyonları yaşa göre değişiklik gösterir. Prenatal dönemde 15.gestasyon haftasından itibaren fetal serumda tespit edilir. 19.gestasyon haftasından itibaren yükselmeye başlar. Hamilelik süresince artan IGF-1 doğum ağırlığıyla pozitif korelasyon

gösterir. Fakat IGF-1 değerleri prenatal dönemde postnatal döneme göre düşük saptanır. IGF düzeyleri yaşla giderek yükselir, ergenlik döneminde çok yüksek değerlere ulaşır ve yaşlılıkla bu değerler giderek düşer (29).

c) Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu ön hipofizdeki somatotrop (asidofilik) hücrelerden salgılanan 191 aminoasit içeren tek zincirli bir polipeptiddir. Büyüme ve metabolizma üzerinde önemli etkileri vardır. BH'nin en önemli görevi büyümenin gerçekleşmesi için hedef organlarda etki gösteren IGF-1'in karaciğerde yapımını uyarmaktır. IGF-1 aracılığıyla kıkırdak dokusunun proliferasyonunu ve kalsifikasyonunu artırır (13).

Büyüme hormonu, anabolik bir hormondur. Protein sentezini artırır ve pozitif azot dengesi sağlar. Yağ dokusunda lipolize neden olur. İnsülinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki etkilerine karşıt etki gösterir. İnsülin duyarlılığını azaltarak kan şekerini yükseltir. IGF-1 aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentezini uyurarak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını artırarak bazal metabolizma hızını artırır (13).

Büyüme hormonunun sentezi ve salınımı birçok hormon, nörotransmitter ve metabolik etkenler tarafından kontrol edilir. Bu etkenler hipotalamustan salınan, BH sentez ve salınımını kontrol eden iki ana hormon; büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH, growth hormone releasing hormone) ve büyüme hormonu inhibe edici faktör (GHIF, growth hormone inhibiting factor) somatostatin üzerinden etkilidirler. Bunun yanında mideden salınan, Ghrelin isimli küçük bir peptid faktör de BH salınımını uyarmaktadır. Hipoglisemi, yüksek protein içerikli yiyecekler, hormonlar (östrojen, testosteron), fizik egzersiz, açlık, stres ve uyku BH salınımını artırırken; tokluk, yüksek karbonhidrat içerikli yiyecekler, hiperglisemi, serbest yağ asitleri, obezite (özellikle santral obezite), glukokortikoidler BH salınımını baskılar (33,34).

BH kendisi ve aracı faktörü IGF-1 somatostatin üzerinden negatif geri bildirim yaparak BH salınımını baskılar. Ayrıca IGF-1 hipofiz üzerinden doğrudan baskılayıcı etki göstermektedir (34).

BH salınımı ile prepubertal aşırı tartılı ve obez çocuklardaki vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu çocuklarda, BH düzeyleri düşük olmasına rağmen yüksek düzeydeki IGF-1 ve insülinin etkisiyle büyüme hızlanmıştır. Burada hiperinsülineminin IGF-I salınımını arttırdığı ve IGF-I'in de negatif geri uyarımla BH salınımını baskıladığı düşünülmektedir (34).

Doğum sonrası büyümeyi düzenleyen en önemli hormon BH iken fetal büyümedeki yeri oldukça tartışmalıdır. Büyüme hormonunun konjenital eksikliğinde ya da büyüme hormon

direncinde doğum boyu ve ağırlığının normal veya normale yakın olması BH'nin fetal dönemde somatik büyüme üzerine önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir (33).

Büyüme hormonu 10.GH'dan sonra fetal dolaşımında tespit edilebilir, 12.GH'dan sonra artmaya başlar, gestasyonun ortalarında pik yapar ve terme doğru düşer. Fetal büyüme hormonunun geç gestasyon haftalarında düşmesi, gebeliğin son döneminde artan IGF-I düzeyinin negatif geri bildirim etkisine bağlı olabilir (34).

2) LGA Bebeklerde Fetal Ve Postnatal Büyüme

Fetal büyüme genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenlere bağlıdır. Fetal büyümede en önemli iki hormon insülin ve IGF-1'dir (13). Normalde beslenme sonrasında kan glukoz düzeyinin artması ve buna yanıt olarak da insülin salgısındaki artış IGF-1 salgısını tetikler.

Fetal büyümede etkili olan faktörlerin doğum ağırlığı ile ilişkisini ortaya koymak için son yıllarda birtakım çalışmalar yapılmıştır. Leger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ikinci trimestirde SGA ve AGA fetüsler kordosentez ile değerlendirildiklerinde BH, IGF-II ve IGFBP-3 düzeylerinde farklılık saptanmazken IGF-I düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (35).

Iniguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGA yenidoğanlarda kordon kanında IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri AGA ve LGA'lara göre daha düşük düzeyde iken, LGA yenidoğanlarda IGF-I ve IGFBP-3 düzeyi AGA'lara göre daha yüksek saptanmıştır. IGF-II düzeyleri arasında 3 grup arası fark saptanmamıştır (36).

Hung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile doğum tartısı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca erişkin yaşamdaki metabolik sendrom ile doğum tartısı arası ilişkide IGF-I etkili olabileceği belirtilmektedir (31).

Hytinantti ve arkadaşlarının LGA, AGA ve SGA yenidoğanlarda yaptığı çalışmada IGBP-1 ile doğum tartısı arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (37).

Fetal ve neonatal dönemde yağ dokusunun gelişmesi ve yağ depolanmasında leptin önemli rol oynar. Leptin 16 kDa ağırlığında yağ dokusundan salgılanıp hipotalamus düzeyinde iştah azaltıcı etkisi olan peptid yapıda bir hormondur. Hem santral sinir sistemi hem de periferik dokular üzerinde etkisini gösterir, iştahı azaltır, enerji harcamasını artırır ve tartı kaybına yol açar. Serum leptin seviyesi vücut ağırlığı ve vücut yağ kitlesi ile ilişkilidir (13). Serum leptin düzeyi 18. gestasyon haftasından sonra fetusta ölçülebilir. Leptin düzeyinin doğum ağırlığına etkisi incelemek için Cinaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada SGA doğanların

kordon kanında leptin düzeyinin düşük olduğu saptanırken, diyabetik annenin LGA doğanlarının kordon kanında leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (38).

Vela- Huerta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gestasyonel diyabetik anneden doğan LGA bebekler ve gestasyonel diabeti olmayan anneden doğan LGA bebekler, AGA bebekler ile karşılaştırıldığında, LGA bebeklerde leptin seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bu artış diyabetik anne bebeklerinde daha fazla olduğu saptanmıştır (39).

Adiponektin yağ dokuya özgül salgısal bir matriks proteindir. Adiponektin 30 kDa ağırlığında ve 244 aminoasidik bir polipeptid oluşur. Adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur.

Adiponektinin fetal büyüme üzerine etkisini ve doğum ağırlığı ile ilişkisini ortaya koymak için Mazaki-Tovi ve arkadaşlarının LGA ve AGA doğanlarda yaptığı çalışmada; LGA yenidoğanların kord kanında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri düşük, insülin ve leptin seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır. Sonuçta adiponektinin fetal büyümede rolü olabileceği belirtilmiştir (40).

LGA doğan çocukların doğum sonrası büyümeleri incelendiğinde ilk yaşlarda tartı alımı yavaş olup, daha sonra yaşitlarıyla benzer kiloya ulaşırlar ve erken çocukluk dönemi boyunca herhangi bir sorunla karşılaşmazlar. Ancak 5-8 yaşından sonra şişmanlık riskleri tekrar artar (10).

Ergenlik öncesi dönemde LGA doğan çocuklarda şişmanlık riski artmaktadır. Şişmanlık yaşamın ileri dönemlerinde insülin direnci ve metabolik sendrom riskini de beraberinde getirmektedir. Metabolik sendrom ve insülin direnci patogeneğinde yağ dokusundan salınan adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α vb. gibi sitokinlerin rol aldığı düşünülmeye üzerine LGA doğan prepubertal çocuklarda birtakım çalışmalar yapılmıştır.

Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA doğan obez olmayan prepubertal çocuklar AGA grubu ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri düşük saptanmıştır. Fetal büyümede etkili olduğu düşünülen adiponektinin insülin direncinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (41).

Giapros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise LGA doğan obez olmayan prepubertal çocukla AGA doğan çocuklar ile karşılaştırıldığında yüksek insülin düzeyleri ile birlikte adiponektin düzeyleri de yüksek saptanmıştır. Bu yüksek adiponektin düzeylerine LGA doğan çocukların doğumdan sonra büyümede yavaşlama ile yakalam (catch-down) yapması dahil olmak üzere çeşitli faktörler etkilemekte olabileceği belirtilmiştir (42). LGA doğan çocukların postnatal büyümesi incelendiğinde; boy uzamada 3 yaşına, tartı alımında ise 2

yaşına kadar yavaşlama ile yakalama (catch-down) yaptığı ve 2 yaşından sonra tartı alımında artış olduğu gösterilmiştir (41,42).

LGA doğan çocukların çoğu normal nörolojik gelişim gösterirler. Ancak bazı çocuklarda okul çağında zeka düzeyi ve kognitif gelişme biraz daha düşük bulunur. Bazı çocuklarda ise davranış bozukluğu görülebilir. Bu bozuklukların nedeni olarak doğum travmaları, perinatal asfiksi, annedeki ketoz atakları ve gebelik ile neonatal dönemdeki hipoglisemiler ileri sürülmüştür (10).

Son yıllarda az sayıda olsa da yapılan çalışmalarda; LGA doğum ile erişkin yaşamdaki insülin direnci, tip-2 diyabet, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu ve bunlar ile ilgili metabolik değişikliklerin de prepubertal dönemden itibaren başladığı bildirilmektedir(6,43, 44,45).

II- LGA DOĞAN ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM RİSKİ

Yaşamın kritik dönemlerinde meydana gelen olumsuz uyarıların ömür boyu sürecektir sonuçları olabilir ve buna gelişimsel biyolojide programlanma denmektedir. Programlanmaya neden olan uyarı hormonal veya çevresel olabilir. Çevresel programlanmanın en önemli şekli beslenme ile olan programlanmadır (46). Çalışmalar fetal dönem veya süt çocukluğundaki beslenmenin metabolizma, büyüme ve nörolojik gelişim ile erişkin yaşlarda hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve obezite gibi hastalıklar üzerine etkileri olduğu göstermiştir (47). Diyabetik anne çocukları olan LGA doğan çocuklarda anne sütü ile beslenmenin ileri yaşlarda diyabet ve obeziteden koruduğu gösterilmiştir (43).

Bireyin intrauterin büyüme paterni sonraki yaşamda glukoz metabolizması bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. David Barker tarafından ileri sürülen fetal programlama hipotezine göre, fetusun intrauterin çevreye verdiği yanıt erişkin dönemde kronik hastalıkların kökenini oluşturmaktadır. Büyümekte olan fetus yetersiz besin kaynağına maruz kaldığında pankreas, karaciğer, kas gibi organların gelişimini ve vücut büyümesini ikinci plana atmakta; kısıtlı kaynaklarını beyin gibi hayati organlara yönlendirmektedir. Ancak fetus uygun veya aşırı beslenme şartları olan bir ortama doğduğunda intrauterin dönemde avantajlı olan bu yeniden programlanma devam etmekte; insülin direnci, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabete yol açabilmektedir. Başka bir deyişle ortaya çıkan yapısal, hormonal ve metabolik adaptasyonda bozukluklar fetusun olumsuz intrauterin ortama tepkisi olarak geliştiği belirtilmektedir (48).

Intrauterin çevreye ek olarak postnatal büyüme paterni de gelecek komorbiditeler üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Yaşamın ilk iki yılında hızlı büyüyen SGA doğan

çocuklarda, vücut kitle indeksi (VKİ) artışıyla birlikte ise insülin direnci gelişimi görülmektedir (49). Ayrıca VKİ normal olsa bile vücut yağ kitlesi ve yağ dağılımı insülin duyarlılığında önemli belirleyici olabilir (50).

Yakın zamana kadar fetal programlanma ile ilgili çalışmalar, maternal ve fetal beslenme bozukluğunun uzun süreli etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak günümüzde maternal aşırı beslenme, obezite ve gestasyonel diyabetin de, çocuk ve erişkin sağlığı ile kronik hastalık gelişme riski üzerinde önemle durulmaktadır (51).

Gelişmiş ülkelerde giderek artan doğum tartısı, gebelikte obezite ve gestasyonel diyabetle ilişki nedeniyle annedeki "hipernutrisyonel" durum ve yüksek doğum tartısının çocukluk çağındaki hastalık riski üzerine etkileri daha fazla dikkat çekmektedir. Gestasyonel diyabet, obezite ve gestasyona göre iri bebek ilişkisi bilinmekle beraber annedeki obezitenin tek başına da bu duruma katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (6). Kohort çalışmalarından elde edilen bilgiler annedeki obezitenin uzun süreli etkilerini ve annenin gebelik öncesi vücut kitle indeksinin, çocuğunun ileride aşırı tartılı olmasının güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (6).

LGA doğan çocuklarda insülin direnci, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve erken kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir (6,52). Çalışmalarda doğum ağırlığı ve gelecek komorbiditeler arasında U-şeklinde bir ilişki öne sürülmüştür (6,53).

Bazı bebeklerde LGA'nın nedeni gestasyonel diyabet, maternal obezite, gebelik sırasında aşırı kilo alımı olabilir, ancak hiçbir LGA bebeklerin büyük bir oranda tanımlanabilir nedeni değildir. Bundan dolayı gebelik sırasında nedeni belli olmayan hiperglisemi çocuklarda intrauterin hiperinsülinemiye yol açabileceği ; bunun da erişkin dönemde metabolik programlama değişikliklerine neden olabileceği ileri sürülmektedir (5,53).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci çocukluk çağı obezitesinin ortak sonuçlarıdır. Eğer metabolik sendromun sınıflandırılmasında hiperinsülinemi merkez olup ve metabolik belirteçler için çocuklara spesifik eşik değerleri kullanılsaydı metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

LGA doğan çocuklarda metabolik sendrom sıklığı açısından birtakım çalışma yapılmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon (sistolik veya diyastolik), dislipidemi (artmış trigliserid düzeyleri veya düşük HDL düzeyleri) ve glukoz intoleransı kriterlerinden 3 veya daha fazla olması olarak tanımlanmıştır. LGA doğan obez çocuklarda metabolik sendrom prevalansı %65 olarak

saptanmıştır (54). Boney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6-11 yaşında LGA çocuklarda metabolik sendrom prevalansı %29 olarak saptanmıştır (6).

A) İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Tip 2 diyabet gelişimi için erken patojenik olaydır. Etiyolojisi hakkında bilinen bilgiler hala az olmakla birlikte hastalık gelişiminde obezite herkesin kabul ettiği bir faktördür. Obezite ile diyabet gelişimi arasındaki ilişkide genetik faktörler de önemlidir. Tek ve çift yumurta ikizleriyle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, diyabetin genetik bir temeli olduğu görüşünü ortaya koymuştur. Bununla birlikte fetal büyümenin etkilendiği SGA ve LGA doğum gibi durumlarda da tip-2 diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir (47).

Pek çok çalışmada iri doğum ağırlılığının nedeni ne olursa olsun LGA doğan çocuklarda karbonhidrat metabolizmasında anormallikler gösterilmiştir ve bu çocuklarda insülin direnci riski mevcuttur. İri doğan çocuklarda erişkin yaşamda glukoz intoleransı ve tip-2 diyabet prevalansında artış gösterilmiştir (53,55,56).

Diyabetik annelerin LGA doğan çocuklarında hiperinsülinemi, fetüsün intrauterin anormal gelişimine ve makrozomiye neden olurken, bu çocuklarda ileri ki yaşlarda obezite ve insülin direnci gelişimine neden olabilir (10, 44).

Fetal büyümede etkili olduğu düşünülen adiponektin yağ hücrelerinden salınan, insülin duyarlılığı ile ilişkili antiinflamatuvar peptittir. Hipoadiponektineminin insülin direnci ile ilişkili olduğunu belirten insan ve hayvan çalışmaları vardır (57). Adiponektinin insülin direnci ile ilişkisi açısından Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA doğan obez olmayan prepubertal çocuklar AGA grubu ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri düşük, insülin düzeyleri ve HOMA-IR yüksek saptanmış, VKİ'leri arasında fark saptanmamıştır (41). Adiponektin, SGA doğan ve ileriki dönem yaşamlarında obez olan çocuklarda insülin direncinin iyi bir göstergesi olarak gösterilirken (57); bu çalışmanın da ışığında obez olmayan LGA çocuklarda da insülin direncinin iyi bir göstergesi olabilir (41).

Viseral yağlanma adiponektinin bağımsız negatif belirteçidir. Adiponektin düzeylerinin regülasyonunda büyüme hormonu, prolaktin, glukokortikoidler, insülin ve en önemli IL-6, TNF- α rol oynayabilir. Darendeliler ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar arası visceral yağlanma ve büyüme farkı olmamasına rağmen LGA doğan çocuklarda yüksek insülin seviyeleri saptanmıştır (41).

İntrauterin dönemde çeşitli faktörler, intrauterin ortamda gelişmekte olan adipositlerin üzerine etkisinden dolayı adiponektin düzeylerinde etkisi vardır. Bundan dolayı iri doğum tartılı çocuklarda düşük adiponektin düzeylerinin saptanması, intrauterin büyüme paterni ve fetal programlamanın prepubertal yaşlarda adiponektin düzeyleri üzerine etkisini gösterir (58).

Fetal büyümede etkili olan IGFBP-1'in insülin direncini yansıttığı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (59,41). Darendeliler ve arkadaşlarının çalışmasında LGA ve AGA gruplar arasında IGFBP-1 düzeyleri arasında fark saptanmaz iken, IGFBP-1 düzeyi ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Gruplar arası fark olmaması hiperinsulineminin IGFBP-1 düzeylerini baskılayacak seviyede olmamasından veya IGFBP-1 düzeyleri insülin direncini saptamak için yeterince hassas olmamasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (41).

SGA doğan çocuklarda yapılan çalışmada adiponektin ve IGFBP-1'in birlikte değerlendirilmesinin, adiponektinin insülin direncini tek başına belirlemeden daha üstün olduğu belirtilmiştir (60). Obez çocuklarda yapılan bir çalışmada da IGFBP-1'in insülin direncinin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (59).

Obezite çocuklarda insülin direnci gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin derecesi ile insülin direncinin derecesi ilişkilidir. Boney ve arkadaşlarının 6-11 yaş arası gestasyonel DM olan ve olmayan anneden doğan LGA ve AGA çocuklar arasında yaptığı çalışmada, obezite insülin direncinin güçlü bir belirleyicisi olarak saptanmıştır. Gestasyonel diyabet anneden doğmuş LGA çocuklarda riskin daha fazla olduğu ve bu çocuklarda metabolik sendrom gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. (6).

Dyer ve ark.'nın İspanyol LGA ve AGA yenidoğanlarda yaptığı çalışmada, LGA yenidoğanlarda insülin ve leptin düzeyi yüksek, insülin duyarlılığı düşük saptanmıştır. Ayrıca açlık leptin düzeyi ile; doğum tartısı ve insülin düzeyi arasında pozitif ilişki var iken, insülin duyarlılığı arasında negatif ilişki saptanmıştır (53).

B) OBEZİTE

1994 yılında çocukların % 14'i ve ergenlerin % 12'si VKİ 85.persantilin üzerinde idi. Son veriler obezitede artışın devam ettiğini göstermektedir. Son 20 yıl içinde çocuk ve ergenlerde çocuk çağındaki şişmanlık ile ilişkili tip - 2 diyabet görülme sıklığı arttı. 1999-2000 yılında Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme anket verilerinde 6-11 yaşlarında 4722 çocuğun %30,3'ü VKİ > 85 persantil saptanmıştır. Çocukluk çağı obezitesi, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom insidansında artışa katkıda bulunmaktadır (61). Giderek artan sayıda

yapılan çalışmalarda, erişkin dönemde obezite ile ilişkili kronik hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus) düşük doğum ağırlığı ile bağlantılı bulunurken, LGA doğanlarda da ileri yaşlarda obezite riski arttığı gösterilmiştir. Bunun üzerine LGA doğan çocuklarda obezite sıklığı açısından birtakım çalışmalar yapılmıştır (62,63,64).

Hediger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA doğan çocuklarda erken çocukluk çağında yağlanmada artışa eğilimli olduklarını saptamışlardır (62). Erken çocukluk dönem boy ve tartıları intrauterin büyüme ile ilişkili bulunmuştur (63).

Erken yaşamda obezitenin gelişimi ile ilgili prenatal, adiposit rebound (AR) ve ergenlik dönem olmak üzere 3 spesifik dönem belirtilmiştir. Doğumda vücut ağırlığının %16'sını yağ dokusu oluşturur. Yağ kitlesi süt çocukluğu döneminde artarken, 5-6 yaş civarında azalarak vücut ağırlığının %12,5-15,3'üne iner, daha sonra vücut yağı sabit bir hızla artar ve bu durum 'adipoz rebound' olarak adlandırılır. Adiposit paterni; VKİ'in 1 yaşına kadar artan, 6 yaşına kadar azalan ve çocukluk çağında tekrar artan ontogenetik patern ile ilişkilidir. AR erken ve orta çocukluk çağı olan dönemi kapsar ve bu dönem genellikle 6 yaşa denk gelir (62).

Hediger ve arkadaşlarının çalışmasında LGA doğan ileriki yaşamda obez olan çocuklar, AGA doğan obez çocuklar ile karşılaştırıldığında AR yaşının 1 yaşından daha erken başladığı ve bu çocuklarda 3 yaşından itibaren şişmanlık artışı olduğu belirtilmektedir (62). Adipoz rebound döneminin erken yaşa kayması, obezitenin beş yaşından önce ve 15 yaşından önce gelişmesi, erişkin dönemde de devam etmesi için risk oluşturmaktadır (64).

Erişkin yaşta görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir. İlk 5 yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında, VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri 6, 5 ve 7 yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarakta erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depoladıkları belirtilmiştir. Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik dönemdir (62,64).

Fetüsta adipoz doku gelişimi gebeliğin ortalarında başlayıp üçüncü trimesterin geç dönemlerine kadar devam eder. Adipoz doku salgıladığı birtakım peptid hormonlar sayesinde enerji regülasyonunda geribildirim mekanizmalar içinde önemli rol oynar. Bu hormonlardan önemli iki tanesi daha önce belirtildiği gibi leptin ve adiponektindir. Metabolizma ve enerji dengesinde önemli bir rol oynarlar. Leptin vücudun besin dengesini iştah ve enerji harcamalarının kontrolü ile sağlar. Adiponektin ise lipid ve glukoz metabolizmasında rol alır (57). Bunun üzerine LGA doğan çocuklarda leptin ve adiponektinin obezite gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır (41,42,65).

Giapros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA doğan çocuklarda , AGA doğan çocuklara göre leptin düzeyleri oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksek leptin düzeyi muhtemelen fetal çevresel faktörlere bağlı leptin direncini temsil ettiği belirtilmektedir (42). Leptin direnci hipotezi ise Hassink ve arkadaşları tarafından obez çocuklarda görülen yüksek leptin düzeylerini açıklamak için rapor edilmiştir (65).

Darendeliler ve arkadaşlarının LGA ve AGA doğan çocuklar arasında yaptığı çalışmada leptin düzeyleri ile trunkal yağlanma ve VKİ SDS'leri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (41).

C) HİPERLİPİDEMİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Aterosklerotik süreç çocukluk çağına başlar. Arterlerin intima tabakasında kolesterolün ve diğer lipidlerin birikimi ile başlayan yağlı çizgilenme, bağ dokusunda artma üzerine kalsiyum, monosit ve trombositlerin birikimi ile fibröz plağın gelişmesine neden olur. Lezyonun ilerlemesi ve lezyondan kopanların dolaşıma katılması ile o arter tarafından beslenen bölgede doku iskemesi ortaya çıkar. Ateroskleroz ile damar duvarı elastikiyetini kaybeder. HDL nitrik oksit, prostosiklin yapımı arttırıp lezyon oluşumu azaltarak arter duvarı üzerinde olumlu etkisi vardır. LDL ise damar duvarında monosit yapışması, lenfosit göçü, depo hücre oluşumu, tromboz oksidasyonu ve plak kolaylaşmasını sağlar.

Son yıllarda koroner kalp hastalığı sorumlusunun fetal çevre ya da erişkin dönemdeki yaşam tarzı olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur.

Serum lipid düzeyleri ve lipoproteinler ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişiminde önemli role sahiptir. Aterosklerotik değişikliklerin çocukluk ve genç erişkin dönemde başladığı bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda iri doğum ağırlığı ile lipid metabolizması arasında ilişki incelenmiştir. LGA doğanlarda çocukluk çağına hiperlipidemi riskinin arttırdığı gösterilmiştir (6,52,66,67)

LGA'larda hiperlipidemi açısından sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte diyabetik anne çocuğu olan LGA'larda trigliserid seviyesinin arttığı ve HDL seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (6). Pima Kızıldereli çocuklarda yapılan çalışmada, doğum ağırlığı (SGA veya LGA), intrauterin diyabete ve maternal obeziteye maruz kalmak çocukluk çağına hipertansiyon gelişim için major faktörler olarak belirtilmiştir (52). Diyabetik veya obez annelerin makrozomik yenidoğanları, sağlıklı annelerin AGA yenidoğanları ile karşılaştırıldığında yüksek serum lipidleri ve apolipoproteinler gösterilmiştir . Bu durum fetuslarda yağ ve protein sentezinin artmış olabileceğini düşündürmektedir (66,67).

Evagelidou ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik olmayan annelerin iri doğan çocuklarında HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu fark doğum ağırlığındaki artış ile daha da arttığı gösterilmiştir fakat altta yatan mekanizma tanımlanamamıştır (55).

Glowiska ve ark.'nın obez çocuklarda yaptığı çalışmada kan basıncı ve VKİ arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. VKİ'yi yüksek kan basıncına katkıda bulunur ve kardiyovasküler hastalıklar açısından iyi bir yol göstericisidir (68).

LGA doğan çocuklarda anti- inflamatuvar ve anti-aterojenik etkileri olan adiponektinin düşük seviyelerde bulunması, bu çocuklarda kardiyovasküler hastalık riski gelişmesinin daha fazla olduğunu göstermektedir (41).

LGA doğan çocukların kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde çok yönlü etkileri gözlenmiştir. Erişkinlerde artmış fibrinojen düzeyi kronik inflamasyon ve insulin direnci ile ilişkilidir. Evagelidou ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, LGA doğan çocuklarda fibrinojen düzeyi ile doğum ağırlığı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki; aşırı intrauterin büyümenin kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişimini neden olan diğer faktörlerden farklı olarak etkileyebildiğini, genetik faktörlerin negatif ilişkiden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Aynı çalışmada LGA doğan çocuklarda AGA çocuklara göre kardiyovasküler hastalık için risk faktörü hiperhomositeinemi neden olan MTHFR-C677T mutasyonu sıklığı daha fazla saptanmıştır (69).

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında LGA doğan ileriki yaşamda obez olan çocuklar, AGA doğan çocuklar ile karşılaştırıldığında hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. LGA grupta şişmanlık daha erken yaşta başlaması nedeniyle özellikle hipertrigliseridemi olmak üzere dislipidemi riski arttığı saptanmıştır (54).

III. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından tanımlanmıştır (70). Metabolik sendrom çoğunluğu şişman veya obez kişilerde görülen hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz metabolizması, LDL ve trigliserid düzeylerinde artma, HDL düzeyinde azalma, hipertansiyon, inflamasyon ve trombotik olaylara eğilimle karakterize kardiyovasküler riskler topluluğudur(71). Şişmanlığın son 20 yılda tüm dünyada ve ülkemizde gittikçe artması,

şışmanlığın yol açtığı hastalıklara daha sık rastlanması metabolik sendromun tanı ve tedavisinin önemini arttırmıştır.

A) METABOLİK SENDROM TANIMI VE SIKLIĞI

1) Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom günümüzde kullanıldığı içerikle ilk kez Reaven tarafından 1988 yılında tanımlanmıştır. Erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukları, kan basıncı yüksekliği, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskinde artışa ve bunlara arasındaki ilişkiye dikkat çekmek üzere tanımlanmıştır. Metabolik sendromun bileşenleri; santral obezite, hiperinsülinizm, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ile koroner hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık olarak sayılmıştır (70).

Sonraki yıllarda “sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “Reaven sendromu” gibi değişik isimlerle anılan bu sendromun tanı kriterleri 1998’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2001 ‘de National Cholesterol Education Program (NCEP), 2005’de Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından belirlenmiştir (72,73,74).

Çocukluk çağında metabolik sendrom araştırmalarının artması ile birlikte çocukluk çağında metabolik sendrom tanımlanması, metabolik sendrom tanımı için kullanılacak komponentler ve kullanılacak kriterler için eşik değerler konularında tartışmalar sürmektedir (75).

Erişkinlerdeki ve çocuklardaki çalışmalar metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi kronik hastalıkların önlenmesi için çocukluk çağında da metabolik sendrom tanımına ihtiyaç olduğunu, böylece metabolik sendromla birlikte olan obezite vakalarına daha doğru yaklaşılabileceğini desteklemektedir.

Şimdiye kadar yayımlanan çocukluk çağı araştırmalarında NCEP ve WHO kriterleri kombine edilerek kullanılmakta ve ölçümlere ait eşik değerler için araştırmacılar kendi gruplarından elde ettikleri değerleri kullanmaktadırlar.

National Cholesterol Education Program (NCEP) /Adult Treatment Panel (ATP) III ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre metabolik sendrom tanı kriterleri aşağıdaki tablo 1-2’de görülmektedir.

Tablo 1. NCEP ve WHO önerilerine göre metabolik sendrom ölçütleri

	NCEP	WHO
Kan basıncı Hipertansiyon (diastolik ≥ 80 sistolik ≥ 130 mmHg)	✓	✓
Santral obezite Obezite (VKİ ≥ 30) Bel çevresi ≥ 102 cm ♂, 88 cm ♀	✓	✓
Dislipidemi HDL ≤ 40 mg/dL ♂, 50 mg/dL ♀ HDL ≤ 35 mg/dL ♂, 39 mg/dL ♀ Trigliserid ≥ 150 mg/dL	✓ ✓	✓
İnsülinle ilgili parametre Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL veya Bilinen diyabet Hiperinsülinemi	✓	✓ ✓

Tablo 2. National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel[ATP] III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı

Tanımlayıcı düzey	
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	>102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid	≥ 150 mg/dl
HDL	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mm Hg
Açlık serum glukozu	≥ 110 mg/dl

NCEP'e göre metabolik sendrom tanısı için beş kriterden üçü gereklidir. WHO'ya göre metabolik sendrom tanısı için bozuk açlık glukozu, bilinen diyabetli olmak veya hiperinsülinizme ek olarak tablodaki diğer üç kriterden ikisi gereklidir (76).

Çocukluk çağı araştırmalarında bozuk açlık glukozu (>110 mg/dL) çok düşük oranda bulunurken, bozuk glukoz toleransı (OGTT sırasında ikincil saatteki kan şekerinin ≥ 140 mg/dl olması) daha yüksek oranda bulunmakta veya açlık glukozu normal olan vakalarda hiperinsülinizm saptanmaktadır (77,1).

Bu durumda çocukluk çağında metabolik sendrom komponentleri arasında ya WHO önerisi olan hiperinsülinizmin olması ya da bozuk açlık kan şekeri kriteri olarak Amerikan Diyabet Birliği'nin yeni önerilerindeki gibi açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 100 mg/dL değeri kabul edilmesi önerilmektedir (75).

Benzer sorun VKİ ve bel çevresinin kriter olarak kullanılması konusunda da vardır ve genel olarak bel çevresinin kriter olarak alınması, bununla birlikte VKİ ≥ 95 . persentil olan vakalarda bel çevresi ölçülmesi önerilmektedir (75).

Tanı kriterleri ile ilgili bir diğer sorun risk faktörlerinin değerlendirilmesinde hangi eşik değerlerin kullanılacağıdır ve şimdiye kadar yayımlanan araştırmalarda genellikle çalışma grubunun eşik değeri kullanılmıştır. NCEP kriterleri çocukluk çağında adapte edilirken özellikle trigliserid, HDL ve bel çevresi eşik değerlerinin erişkinlerden büyük farklılık göstereceği unutulmamalıdır. Bu tartışmalar temelinde ve ABD yaşayan çocuklardan elde edilen normal değerler bilgileri (NHANES III, Task Force High Blood Pressure gibi) kullanılarak Cruz ve Goran tarafından Tablo 3.deki öneriler yapılmıştır (75).

Tablo 3 . Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerleri için öneriler

Risk faktörü	Yaş (yıl)	Erkek	Kadın
Yüksek glukoz			
Açlık	–	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
OGTT 2. saat	–	≥ 140 mg/dl	≥ 140 mg/dl
Sistolik kan basıncı (mmHg)	8	112	111
	12	119	119
	15	125	124
	17	133	125
	Erişkin	≥ 130	≥ 130
Diastolik kan basıncı (mmHg)	8	73	71
	12	77	76
	15	79	80
	17	83	81
	Erişkin	≥ 85	≥ 85
Trigliserid (mg/dl)	12-19	135	170
	16-19	165	168
	NCEP	≥ 150	≥ 150
HDL kolesterol (mg/dl)	6-8	37	37
	9-11	39	38
	12-15	35	36
	16-19	33	37
	NCEP	≤ 35	≤ 35
Bel çevresi (cm)	8	70.9	70.4
	12	84.5	81.9
	15	94.4	89.8
	17	101	97
	Erişkin	≥ 102	≥ 88

NCEP National Cholesterol Education Program.

Çocukluk çağında şişmanlık ile metabolik sendrom arasında çok güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Ortalama metabolik sendrom sıklığı şişman zencilerde %31,3, şişman beyazlarda % 42,9 iken, şişman olmayan zencilerde % 0,7, beyazlarda ise % 2,8 bulunmuştur (78). Şişmanlık tanımı konusunda farklı değişkenler kullanılmakla birlikte visceral yağlanmayı yansıtan bel çevresinin insülin direnci, lipid düzeyleri ve hipertansiyon için sabit bir belirleyici olduğu bilinmektedir (79,80).

Ayrıca aynı VKİ değerine sahip gençlerden visceral yağ dokusu fazla olanlarda insülin duyarlılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (80). Bu bilgiler temelinde Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF) tarafından geliştirilen çocukluk çağı metabolik sendrom tanımlamasında bel çevresinin 90. persantilden büyük olması (düşük değerlerde erişkin eşik değeri) şişmanlık ölçütü olarak kullanılmıştır ve metabolik sendrom tanısı için olması şart ölçüt olarak önerilmiştir (81). Çocuklar için yeni IDF metabolik sendrom tanımlaması Tablo 4 ve 5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) metabolik sendrom tanı ölçütleri	
Bel çevresi + aşağıdakilerden en az ikisi	≥ 94 cm erkek; ≥ 80 cm kadın
Trigliserit	> 150 mg/dL
HDL	< 40 mg/dL erkek < 50 mg/dL kadın
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mm Hg
Plazma açlık glukoz	≥ 100 mg/dL

Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom ve risk grupları tanımları	
6-10 yaş	• Şişmanlık: Bel çevresi $\geq 90.$ persantil • Bu yaş grubunda MS tanısı konamaz; bununla birlikte Ailesinde Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve şişmanlık olanlarda ileri ölçümler yapılmalıdır.
10-16 yaş	• Şişmanlık: Bel çevresi $\geq 90.$ persantil (daha düşük değerlerde erişkin eşik değeri) + • Trigliserit ≥ 150 mg/dL • HDL-kolesterol < 40 mg/dL • Kan basıncı ≥ 130 mm Hg sistolik veya ≥ 85 mm Hg diyastolik • Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL (OGTT önerilir) veya bilinen Tip 2 diyabet
> 16 yaş	• Erişkin IDF ölçütlerini kullan

2) Metabolik Sendrom Sıklığı

Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da genel sıklık % 3-4 civarında olup erişkinlere göre düşüktür. Bir çok ülkede çocukluk çağı obezitesinde dramatik artış dikkati çekmekte ve bu artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir. Obezite ve insülin direnci metabolik sendromun merkezinde yer almaktadır.

Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma Bogalusa Hearth Study kapsamında yapılmıştır. Bu çalışmada VKİ, hipertansiyon, trigliserid ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75.

persentilin üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda % 4, siyahlarda % 3 bulunmuştur (82).

Finli çocuk ve gençlerdeki kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen geniş kapsamlı bir araştırmada metabolik sendrom sıklığı %4 bulunmuştur (83). ABD’de 1988-1994 dönemini kapsayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması’nda 2430 ergenden elde edilen veriler ATP III ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve metabolik sendrom sıklığı %4.2 (erkeklerde %6.1, kızlarda %2.1) bulunmuştur (77). Aynı araştırmada obez adolesanlarda (VKİ>95.p) metabolik sendrom sıklığı %28.7, fazla kilolularda (VKİ: 85-95.p) ise % 6.8 bulunmuştur. Yakın zamanda Meksika kökenli, tip 2 diyabet bakımından aile öyküsü pozitif obez adolesanlarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom sıklığı %30 bulunmuş ve insülin duyarlılığı azaldıkça metabolik sendrom bileşenlerinin arttığı saptanmıştır (1). Macaristan’daki obez çocuklarda dört bileşen dikkate alındığında metabolik sendrom sıklığı %8.9 bulunmuş, obez olmayanların ise %80’inde metabolik sendrom bileşenlerinden hiçbirine rastlanmamıştır (84).

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada obez ergenlerde metabolik sendrom sıklığının tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATPIII’e göre %19.5 iken, WHO kriterlerine göre %38.9 olduğu bildirilmiştir (76).

Çocukluk çağında insülin direnci pubertal döneme özgü değildir. Yunanistan’da yapılan bir çalışmada obez prepubertal çocukların %54’ünde hiperinsülinizm saptanmış, diğer bir çalışmada prepubertal dönemdeki metabolik sendrom vakalarında belirgin leptin direnci olduğu gösterilmiştir (85,86).

Ülkemizde de yapılan çalışmalarda obezite sıklığının önemli düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı % 27.7- % 38,9- % 11,8 olarak farklı oranlarda bildirilmiştir (87,88).

Gelişmiş ülkelerde giderek artan doğum tartısı, maternal obezite ve gestesyonel diyabetle ilişki nedeni ile, annedeki hipernutrisyonel durum ve yüksek doğum tartısının çocukluk çağındaki hastalık riski üzerine etkileri daha fazla dikkate çekmektedir. Gestasyonel diyabet, maternal obezite ve gestasyona göre iri (LGA) bebek ilişkisi bilinmekle beraber annedeki obezitenin tek başınada bu duruma katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Annedeki obezitenin uzun süreli etkilerini ve annenin gebelik öncesi vücut kitle indeksinin, çocuğunun ileride aşırı tartılı olmasının güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermektedir (6).

Doğum tartısı ile daha sonra gelişen insülin direnci ve obezite arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Mc Cance ve arkadaşlarının Pimalı Kızılderililerini inceledikleri bir çalışmada tip 2 diyabet gelişiminin hem düşük doğum ağırlıklı olanlarda hem de normalin üstünde doğum ağırlıklı olanlarda daha sık olduğu yani U dağılımı izlediği gösterilmiştir (89).

Boney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gestasyonel diyabeti olan veya olmayan annelerden doğan LGA ve AGA bebekler metabolik sendrom riski açısından karşılaştırıldığında en yüksek riskin gestasyonel diyabeti olan annelerden doğan LGA bebeklerde olduğu gösterilmiştir (6).

B) METABOLİK SENDROM PATOGENEZİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Erişkin dönemde olduğu gibi çocukluk çağına da metabolik sendrom patogenezinde en çok obezite ve insülin direnci üzerinde durulmaktadır.

Çocuk ve ergenlerde obezitenin tanımlanmasında vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmakta ve yaş ve cinse uygun persantil çizelgesi kullanılarak değerlendirilmektedir. VKİ'nin çizelgede 95. persantilin üzerinde olması "obezite", 85-95. persantiller arasında olması ise "aşırı kilolu" olarak tanımlanmaktadır. VKİ standart deviasyon skoru (z skoru) hesaplanarak veya boy ağırlığına göre tartı yüzdesi, başka deyişle relatif VKİ hesaplanarak obezite varlığı saptanabilir. Relatif VKİ'nin %120'nin üzerinde olması obezite ile uyumludur.

Obezite derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada orta derecede obez (VKİ z skor 2-2.5) ergenlerde %38.7, ağır obezlerde (VKİ Z skor > 2.5) %49.7 oranında metabolik sendrom saptanmıştır. Aynı araştırmada obezite derecesi arttıkça adiponektin düzeyinde azalma saptanmıştır. Bu araştırmada visseral yağ depolanması ile VKİ arasında yüksek korelasyon olması göz önüne alınarak bel çevresi yerine VKİ Z skorunun > 2.0 olması metabolik sendrom kriteri olarak alınmıştır (90).

Obez olguların hepsinde metabolik sendrom geliştirmez. Metabolik sendrom gelişimini kolaylaştıran bazı risk faktörleri intrauterin dönemden itibaren tanınmaya başlanmıştır. İntrauterin büyüme geriliği, insülin direnci ve metabolik sendrom açısından risk oluşturan bir durumdur. Sorunun temelinde, fetal programlanma denilen, fetal dönemde besinlerin transplasental geçişinin yetersiz olması ve buna bağlı kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin direnci oluşturularak yaşamın sürdürülmeye çalışılması yatar. Postnatal dönemde olgularda insülin direnci ve glukoz metabolizmasında bozulma kolaylıkla gelişebilmektedir (90,91,2)

Bebeklik döneminde hızlı kilo alımı; normalde 4-5 yaşından sonra görülen yağ dokusu artışının erkene kayması; puberte döneminde görülen insülin direncinin artışı metabolik

sendrom için risk oluşturan faktörlerdir. Genetik faktörlerin katkısı da metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır (62).

Obezite ile metabolik sendrom arasındaki bu yakın ilişki kabul edilse bile obez çocukların bir kısmında metabolik sendrom gelişmediği gözlemlenmiştir. Çocukluk çağında metabolik sendrom epidemiyolojisi ile ilgili en geniş çalışma olan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III) obez çocukların %70'inde metabolik sendrom saptanmamıştır. Obezite etkisi düzeltilerek yapılan analizlerde metabolik sendrom olan ergenlerde insülin duyarlılığının %62 daha düşük olduğu gösterilmiştir (5). Bu veriler metabolik sendromun obezitenin basit bir sonucu olmadığını, daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan bir patolojik durum olduğunu göstermektedir.

Metabolik sendromun patogenezindeki en önemli faktör olan insülin direnci, insülinin plazmada normal konsantrasyonda, periferik glukoz alımını yeteri kadar uyaramaması, karaciğerden glukoz ve VLDL-kolesterol üretimini baskılayamaması durumudur (92). İnsülin direnci ateroskleroz ve diyabet gelişimine yol açmaktadır. İnsülin direncini arttıran faktörlerin başında visceral yağ dokusunun artışı (abdominal obezite) gelmektedir. Vücut yağının santral dağılımı visceral yağ dokusunu yansıtır. Bel çevresi ölçümünün, bel/kalça oranının yüksek olması ile santral yağ dağılımı ortaya konmaktadır (93). İnsülin direncini arttıran faktörler arasında genetik yatkınlık, insülin reseptör defektleri, steroid vb ilaç kullanımı, generalize lipodistrofi gibi bozukluklar bulunmaktadır (94).

Glukoz metabolizmasında bozulma, tip 2 diyabet gelişimine kadar giden bir süreçtir. İnsülin direncini aşmak için aşırı salınan insülin, önce tokluk kan şekerinin artışını engelleyemeyecek; direncin artmasıyla açlık kan şekerleri de yükselmeye başlayacaktır. İnsülin direncini gösteren çeşitli indeksler önerilmiştir. Bunlar arasında "Homeostasis model assesement of insulin resistance" HOMA-IR pratik ve sık kullanılan bir indekstir. Açlık glukoz (mmol/L) x insulin (mU/mL)) / 22.5 formülü ile hesaplanır. İnsülin direncinin artışı, insülin salınımında azalma, pankreas fonksiyonlarının bozulması ile sonunda belirgin diyabet ortaya çıkar. Amerikan Diyabet Association (ADA) kriterlerine göre açlık kan şekerinin (AKŞ) 100 mg/dl'nin altında olması normal olarak kabul edilir. AKŞ 126 mg/dl'nin, oral glukoz yükleme testinde kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması diyabetin geliştiğini göstermektedir (95).

Hipertansiyon, metabolik sendromun önemli bileşenlerinden biridir. İnsülin direncinin kendisi hipertansiyonu belirlemektedir. Ergenlik dönemindeki kan basıncı değerleri, 6-9 yaş arasında bakılan insülin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Koroner arter hastalığı riski açlık insülin düzeyleri ile önemli ölçüde bağlantılıdır. İnsülinin sempatik sinir sistemi aktivitesini,

sodyum retansiyonunu, vasküler düz kas büyümesini arttırması hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan etkileridir (96).

İnsülin direncinin ateroskleroza arttırıcı etkisi, dislipidemi ile birlikte artmaktadır. Hiperinsülinizm karaciğerden trigliserid yapımını arttırmaktadır. Karaciğerde lipojenik enzimler insülin ile uyarılır. VLDL-kolesterol üretimi artmakta, HDL-kolesterol düzeyi azalmakta, aterojenik LDL-kolesterol düzeyi artmaktadır (94,96). İnsülin direnci ve dislipidemi varlığında endotelial disfonksiyon çok erken yaşlarda başlamakta, hatta aterosklerotik plak oluşumu görülebilmektedir. Koroner arter hastalığı riskini arttıran bir diğer faktör ise metabolik sendromdaki "proinflamatuvar" durumun varlığıdır. Özellikle viseral yağ dokusundan salınan sitokinler (TNF α , IL 6, vb) inflamatuvar etkiye katkıda bulunurlar.

İnsülin direnci bir dizi sorunu da beraberinde getirmektedir. Karaciğerde yağlanma insülin direncinin komplikasyonlarından biridir. Yapılan bir çalışmada obez çocuk ve ergenlerin %58'inde karaciğer yağlanması saptanmıştır. Bu durum ilerlerse karaciğerde inflamasyon ve fibroz (steatohepatit), yetmezlik, siroz, hatta hepatoselüler karsinomaya yol açabilmektedir (94).

Obez vakalarda astım tablosunun sık görüldüğü ve bu durumun obezitedeki artmış proinflamatuvar durumla ilgili olduğu bildirilmektedir (97).

Hiperandrojenizm, metabolik sendroma sıklıkla eşlik eden sorunlardan birisidir. Polikistik over sendromunun (PKOS) etyopatogenezinde hiperinsülinizmin katkısı gösterilmiştir. İnsülin overlerden androjen üretimini uyarmaktadır. Hirsutizm, ovulasyon bozuklukları, oligomenore-amenore, akne gibi klinik bulguların yanı sıra biyokimyasal hiperandrojenizm, pelvik ultrasonografide polikistik over görünümünün olması PKOS'nda görülen bulgulardır. Klinik olarak hiperandrojenizmli olgularda ciltte akantozis nigrikans, erkek tipi saç dökülmesi, sebore, akne, hirsutizm görülebilmektedir. Obez ergenlerde kilo kaybının androjen düzeylerini azaltabildiği gösterilmiştir (98).

C) İNSÜLİN DİRENCİ

1) İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde preproinsülin şeklinde sentezlenir ve golgi aygıtında proinsuline dönüşür. Dolaşıma verilmeden önce özel proteaz enzimleri tarafından parçalanarak insülin ve C-peptid moleküllerine ayrılır. Sentezi 11. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan insülin geni tarafından yönetilir.

İnsülin anabolik etkili bir hormon olup başlıca etkileri hücreye glukoz ve aminoasit girişini, lipogenezi arttırmaktır (99). Karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe

ederek hepatik glukoz üretimini baskımlarken, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (100).

İnsülin etkilerini hücrede bulunan insülin reseptörleri aracılığı ile yapar. İnsülin reseptörü, 2 alfa ve 2 beta birimlerinden oluşmuş bir heterodimerdir. Alfa birimleri ekstrasellülerdir, insulini bağlar. Beta birimleri ise membran boyunca olup, intrasellüler bölümü tirozin kinaz enzimatik aktivitesini içerir. Tirozin kinaz aktivitesi, haberleşme fonksiyonu görür ve insülin etkisinin büyük çoğunluğundan sorumludur.

İnsülin reseptörlerinin yarılanma zamanları saatler içinde değişir, sabit olmayan yapıdadırlar. Reseptörlerinin yapım ve yoğunluğunu etkileyen faktörler; açlık, beslenme, egzersiz, menstrüel siklus, gebelik gibi fizyolojik koşullar, oral antidiyabetik ajanlar ve kortikosteroidler gibi ilaçlar ve büyüme hormonu, nükleotidler, ketonlar, otoantikolar gibi özel moleküllerdir. İnsülin reseptörlerinin yapım ve yıkımında en önemli faktör ise yine insulinin kendisidir (99,100,101).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması, başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır (100,101). İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin internalize edilecek ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesi ile sonuçlanacaktır (101). Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insulin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılacaktır. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için β hücreleri sürekli olarak insulin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girecektir. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insulin düzeyinde de normale göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşacaktır (102).

2) İnsülin Duyarlılığı ve İnsülin Direnci

Glukoz toleransı insülin duyarlılığı (İD) ve insülin salınımı arasındaki dengeye bağlıdır. İnsülin duyarlılığı, insülinin glukoz alımını arttırarak ve glukoz yapımını azaltarak kan şekerini düşürme etkisi olarak tanımlanmaktadır. İnsülinin normal düzeylerde periferik glukoz kullanımını sağlayamadığı, karaciğerden glukoz salınımını baskılayamadığı durumda

insülin duyarlılığı azalmakta ve insülin direnci gelişmektedir. İnsülin salınımı beta hücre fonksiyonunun (BHF) bir göstergesidir (103).

İD ve BHF birbiriyle ilişkili olaylardır. BHF, İD ile ters korelasyon gösterir; insülin duyarlılığı azalıp, insülin direnci artarsa pankreastan insülin salınımı artar. BHF x İD sabit bir sayıdır ve 'disposition indeks' (Dİ) olarak adlandırılır. İD ve BHF'nin 1.faz insülin salınımı arasındaki ilişki bir hiperbol eğri şeklindedir. İnsülin duyarlılığı azaldıkça insülin salınımı artar. Kompansasyon yeterli ise yani Dİ normalse glukoz toleransı normaldir. İnsülin salınımı, insülin direncine göre düşükse, Dİ düşer ve sonunda glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişir.

Yakın zamana kadar insülin direncinin karaciğer, kas ve yağ dokusuna sınırlı olduğu düşünülürken bugün fare modelleri ile beta hücresi hatta sinir hücrelerinde bile insülin direnci olduğunu bilmekteyiz (101,104). İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel aktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (100,101).

İnsülin direnci genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmakta ve çocukluk döneminde başlayabilmektedir. Çalışmalar metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin insulin direnci olmasının yanı sıra obezite ile tip 2 diyabet arasındaki süreçte anahtar rol oynamaktadır.

Avrupa ve Amerika Çocuk Endokrinoloji Birlikleri (ESPE ve LWPES) başta olmak üzere dünyadaki çocuk endokrinoloji dernekleri bir araya gelerek insulin direnci konusunda bir uzlaşi metni yayınlamışlardır. Bu uzlaşi metninde; insulin direncinin tanımlanması, değerlendirilmesi, obezite ile ilişkisi, risk etmenleri ve tedavisi gibi konulara önem verilmiştir (3).

İnsülin direnci genel olarak obezite ile birlikte görülmekle beraber, obez olmayan çocuk ve erişkinlerde de insülin direnci olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca gebelik ve ergenlik gibi fizyolojik durumlarda da insülin direnci gelişebilmektedir (105).

İnsülin direncine yanıt olarak kronik hiperinsülinizm oluşur ve insulin direncinin olumsuz etkileri buna bağlıdır. Akantosiz nigrikans gibi bazı klinik özellikler önemli olmakla birlikte tanımlayıcı değildir. İnsülin direncinin standartları, normal ve anormal değerleri belirlenememiştir. Açlık insulin düzeyi periferik insulin direncinin en iyi göstergesi değildir fakat kompensatuvar hiperinsülinizm ve karaciğerdeki insulin metabolizması konusunda bilgi vermektedir (106).

Birçok çalışmada açlık insülin düzeyi kullanılmakla birlikte bu sınırlılıklar akılda tutulmalıdır. “Öglisemik hiperinsulinemik klemp” yöntemi insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde altın ölçüttür (107). Bunun yanında sık örnekli intravenöz glukoz tolerans testi (FSIVGTT) ve “steady-state plasma glucose (SSPG)” testleri de kullanılabilir. Bu testler zahmetlidir. Daha az zahmetli bir yöntem OGTT sırasında insülin düzeyi ölçülmesidir. Çocuklarda yeterli çalışma olmamakla birlikte erişkinlere OGTT ile “klemp” arasında anlamlı ilişki bildirilmektedir. 8-18 yaş arası obez bireylerde yapılan çalışmada OGTT ile klemp testi arasında ilişki anlamlı bulunmuştur (108).

Çocukluk çağında ergenlik ve etnik özellik insülin direnci bakımından çok önemli iki durumdur. Ergenlikte insülin duyarlılığı %25-50 oranında azalmakta ve ergenlik sonrasında tam bir düzelme olmaktadır. Zencilerde ve Meksika kökenlilerde bu dönemde kompensatuvar insülin artışı olmayabilmekte ve bu durumda bu etnik gruplarda ergenlik döneminde tip 2 diyabet riskinin artmasına neden olmaktadır (69,109).

Kalıtsal ve ailesel etmenler çocuklarda insülin direnci gelişmesinde rol oynadığı ve intrauterin dönemde kötü kontrollü gestasyonel diyabete maruz kalan çocuklarda şişmanlık, insülin direnci ve bozuk glukoz toleransı riski artmaktadır. Düşük ve yüksek doğum ağırlıklı çocuklarda doğum sonrası ve çocukluk dönemindeki kilo artışı insülin direnci riskini arttırmaktadır (46). Annede şişmanlık, gestasyonel diyabet annenin yetersiz beslenmesi ve gebelikte sigara kullanımı gibi etmenlerin düzeltilmesi çocuklarda şişmanlık ve insülin direncinin önlenmesi için önemlidir. Bunun yanında anne sütü ile beslenme ve altıncı aydan sonra sağlıklı ek gıda başlanması da önemlidir (110).

Bebeklik ve okul öncesi dönemde şişmanlık riski olan çocukların saptanması ve bunlara yönelik planlı egzersiz programları uygulanması insülin direncinin önlenmesi bakımından önemlidir (111).

Diyet ve kilo kaybı insülin duyarlılığını iyileştirmektedir. Egzersiz, kilo kaybına bağlı veya bağlı olmadan insülin duyarlılığını iyileştirmektedir (112). Metformin tedavisi insülin direncini düzeltmekte ve PKOS’lı şişmanların tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte insülin direncinin tedavisinde bir öneri olmadığı belirtilmiştir (113).

Sonuç olarak; insülin direncinin temeli çocukluk dönemine dayanmaktadır ve bu çocuklarda metabolik sendrom gelişme risklerinin yüksek olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci için çocuklarda geçerli tarama kriterleri ve metodlar henüz tam olarak saptanmamıştır. Bunun için büyük gruplar ve iyi tanımlanmış kohortlar üzerinde araştırmalara ihtiyaç vardır. Ancak insülin direnci gelişmesi muhtemel çocukların tespit edilmesi ve erken yaşta önleme stratejilerin belirlenmesi gerekmektedir.

3) İnsülin Direnci Ölçüm Testleri

İnsülin direncini ölçen metodlar primer olarak kas, karaciğer gibi dokularda glukozu insülinin verdiği cevabı ölçmeye dayanır. İnsülinin duyarlılığını ve β hücre fonksiyonunu ölçmek için bazal ve uyarılmış ölçütlerden faydalanılır.

I. BAZAL İNDEKSLER

- İnsülin duyarlılığını değerlendiren indeksler:
 - Homeostasis model ile insulin direnci ölçümü (HOMA-IR)
 - Kantitatif insülin duyarlılığı indeksi (QUICKI)
 - Açlık insülin direnci indeksi (FIRI)
 - Açlık glukoz/insulin oranı (FGIR)
- İnsülin sekresyonunu değerlendiren indeksler:
 - Homeostasis model ile β - hücre fonksiyonu (HOMA % β)
 - Açlık insülin/glukoz oranı (FIGR)

II. UYARILMIŞ İNDEKSLER

- Hiperglisemik klep testi ve hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
- Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
- İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT)

IV. ADİPOSİTOKİNLER ve MS'LA İLİŞKİLİ SİTOKİNLER

A) Yağ Dokusu (Adipoz Doku)

Adipoz doku glukoz ve lipid metabolizmasının merkez organıdır. Günümüzde yağ dokusunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı, çeşitli metabolik uyarıları algılayan ve tüm vücudun enerji dengesini etkileyecek faktörler salgılayan bir doku olduğu bilinmektedir (114,115). Yağ dokusu adipositokinler olarak adlandırılan biyolojik yönden aktif çeşitli moleküller salgılar. Adipositokinler içerisinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), adiponektin, leptin, resistin, adipsin, kompleman faktör C3Q ve faktör B, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü (HBEGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer alır (116, 117).

Yağ dokusu, özellikle de viseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra, kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir (118).

Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında TNF- α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı özellikle viseral obezitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır (119,94).

Yine yakın zamanda yayımlanan çalışmalarda yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir (120,121). Bir başka deyişle endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bunlardan TNF- α , IL- 6, resistin kas ve yağ dokusunda insülin duyarlı glukoz kullanımını azaltarak insülin direncine yol açarken, leptin ve adiponektin gibi hormonlar insülin duyarlılığını artırır (100,101,122,123).

B) Adiponektin

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Literatürde adiponektin, GBP28, “adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)”, AdipoQ, APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektin 'dir.

APM1 geni 3q27 bölgesinde yer alır. APM1 3 ekzon ve 2 introndan oluşan 17 kb uzunluğunda bir gendir. APM1 içeren kromozom 3 bölgesi (3q27) aynı zamanda metabolik sendrom fenotipinde kuvvetli bir şekilde etkisi olan bir “Quantatif Trait Locus”(QTL) içermektedir.

Adiponektin yağ hücrelerinden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, yağ dokusuna özgül salgısal bir matriks proteindir. Kollajen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan yağ hücresi farklılaşması boyunca sentezlenir.

Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Adiponektinin globüler subünit yapısı C1q'ya çok benzer, kompleman ilişkili protein ailesinin bir üyesidir (124). Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir. Kollajenöz bölgesi 22 defa tekrarlayan glisin-X-prolin veya glisin-X-Y aminoasidlerinden oluşmaktadır.

Adiponektinin temel yapısı sıkıca birleşmiş trimerlerdir. Trimerler, globüler bölgede üç monomerin arasında oluşan bağ ile biçimlenirler. Monomerik adiponektin dolaşımında gözlemlenmemiş ve yağ hücresinde görülmüştür. Dört ile altı trimer, kollajen bölgeleri boyunca birleşir ve yüksek molekül ağırlıklı form olan oligomer oluşur(125).

En fazla miktarda bulunan yağ dokusu proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01 ve 0,05 'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (124, 126). Plazma adiponektin seviyesini ölçmek için güncel geçerli metodlar; multimerik formu ölçen radyoimmünoassay (RIA) ve denature monomer formu ölçen enzim bağımlı immunoabsorbant assay (ELISA) yöntemidir ve her iki yöntemle de dolaşımdaki seviyeleri benzer şekilde ölçülmüştür (125).

İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 globüler yapıdaki adiponektin için olan reseptör formudur ve iskelet kasında eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve esas olarak karaciğerde eksprese edilmektedir (128,129). Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal transdüksiyon yolları henüz tam olarak tanımlanamamıştır.

Normal yağ hücreleri insülin sensitize edici hormon ve sitokinleri sekrete ederler.Yüksek yağ içeren diyetin indüklediği hipetrofiye olmuş adipositler insülin sensitize edici hormonların sekresyonunu azaltırken, insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini arttırırlar (128).

Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (130,131). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (132,133).

Deneyssel adiponektin uygulanması, iskelet kasında insülin reseptörleri ile uyarılan tirozin fosforilasyonunu arttırır ve bu durum artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır (134). Adiponektin; hepatositte phosphatidylinositol-3-kinase (PIK) ve insülin reseptör substrat-fosforilasyonunu arttırmak koşulu ile insülinin etkilerini artırırken, kas hücrelerinde PIK ve insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonunu sonucunda GLUT-4 düzeyini arttırmakta, sonuçta periferik dokuda insülin duyarlılığını arttırmaktadır (116).

Dolaşımdaki adiponektin seviyesi, genetik olarak insülin direnci gelişimi için yatkın olan rhesus maymunlarında tip 2 diyabet gelişimine kadar giderek azalma göstermiştir Bu çalışmada adiponektin düzeyleri ile açlık insülin seviyesi ve vücut ağırlığı arasında negatif,

insülin duyarlılığı göstergeleri ile pozitif korelasyon vardı. Bu maymunlarda adiponektin seviyesindeki azalma, hiperglisemiden önce gelişmiştir. Hiperinsülinemi gelişimi için bu çalışmada olası bir mekanizma adiponektin seviyesinde görülen azalmadır (135).

Adiponektin düzeyleri hem insülin direnci hem de obezite de düşük bulunur . Vücut yağı oranı, bel kalça oranı ve karın içi yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (128,136).

Obezitede diğer adipositokinlerin seviyeleri obeziteyle orantılı olarak artmıştır (137). Buna karşın; adiponektin sadece yağ dokusundan salındığı halde, diğer çoğu adipositokinlerin tersine, paradoksal biçimde obez bireylerde zayıf kontrollerinden daha düşük seviyededir (138). Adiponektin üretimi adipogenezis boyunca aktiflenmiş olmasına rağmen obezite gelişimi boyunca üretimi üzerinde negatif geri bildirim ortaya çıkması mümkün olabilir. Örneğin, TNF- α 'nın adiponektin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (139). Bu nedenle TNF- α 'nın ve obez durumlarda üretimleri artmış diğer bazı adipositokinler, adiponektinin azalmış seviyelerinden sorumlu olabilirler.

Adiponektin trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri ile negatif, plazma HDL-kolesterol konsantrasyonu ile pozitif ilişkilidir (136). Dislipidemide gözlemlenen hipoadiponektineminin metabolik sendromdaki aterosklerotik değişiklikleri hızlandırabileceğini düşündürür. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (129).

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutan endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, kompleks bir fenomendir (128). Adiponektin damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır.

Adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiş olup, vasküler intimada kollajen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (140). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini, anjiyogenezi uyarır (131).

Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

C) Leptin

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasidlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid olan ve ilk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca yağ hücrelerinden salgılanmakta olup, hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/mL arasında değişir (141). Leptini kodlayan Ob geninin insan kromozomundaki eşdeğeri 7q31.3 lokalizasyonunda bulunan bir gendir. Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin yağ hücrelerinden hipotalamusa geri bildirim etkili antiobezite faktörü olduğu düşünülmüştür .

Vücutta başlıca yağ dokusundan sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitelde, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Salgılanması yağ dokusu kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon gösterir (142). Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir; gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeylerde. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (143).

Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptin vücut ağırlığı, enerji harcanmasının ve besin alınmasının düzenlenmesiyle görevlidir. Öncelikli rolü, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir. Ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid Y (NPY)'nin arkuat nükleustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (144). Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromedyatör olan melanosit stimulan hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin, santral MSH seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahı azaltır (145)

Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülin. İnsülin, Ob gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Leptin insülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü artırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır. Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini artırarak ve asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasda yağ asidi oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır (146). Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış olur.

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyi ile serum leptin düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir. Açlık durumunda dolaşımdaki leptin düzeyi azalırken karbonhidratlı beslenen sıçanlarda leptin düzeyindeki artış bu ilişkiyi açıklamaktadır. Bu da göstermektedir ki, leptin sadece hiperglisemi veya yüksek enerji varlığında insülin uyarımına

bir cevap olarak üretilmektedir. Tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda hiperleptinemi gözlenen bir durumdur (147).

Leptinin pankreas hücrelerinde ATP duyarlı K⁺ kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir, dolayısıyla glukoz oksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca leptin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu da azaltmaktadır. Bu durum leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif geri bildirim oluşturduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak yüksek insülin sekresyonu leptin üretimini uyarabilirken, yüksek leptin konsantrasyonu insülin sekresyonunu uyarmaz (148).

Kronik hiperleptineminin arter kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi arttırması olduğu kabul edilmektedir. Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak daha yüksek hipertansiyon insidansı ile birlikte (149). Yağ dokusu dışındaki dokulara serbest yağ asitlerinin girişini ve bu dokularda yağın birikimini önlediği düşünülen leptin bu açıdan anti-steatotik bir hormondur (150).

Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiyogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır.

D) Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α)

TNF- α başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenen, 26 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir. Yağ dokusunda hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Visseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır.

TNF- α 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır. Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Obezlerde artmış TNF- α düzeylerinin, ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte aterosklerozun başladığı bilinen çocukluk çağı obezitesinde TNF- α düzeyleri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yağ dokusunda da üretilen ve obez bireylerde fazla miktarlarda sentezlenen TNF- α düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü, sitokinlerin ve büyüme faktörlerini adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, hücresele reseptör üretimini değiştirerek, apoprotein üretimini azaltarak, lipolizi uyarıp serbest yağ asidi düzeyini ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 içeriğini yağ hücrelerinde arttırarak, ayrıca insülin direncine neden olarak aterosklerotik lezyonun ilerlemesine neden olur (151).

TNF- α 'nın lipid metabolizmasında düzenleyici rolü olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Yağ dokusu hücrelerinde yağ asitleri, dolaşımdaki yağ asitlerinden, hücre içi lipolizden ve glukoz yıkımından elde edilir. Yağ asidi alımı lipoprotein lipaz tarafından hızlandırılır. TNF- α 'nın lipoprotein lipaz aktivitesini ve ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Ayrıca TNF- α , SYA taşıyıcılarının yağ dokusunda ekspresyonunu azaltır. Dolaşımdan SYA'nın alımının azalması obezitedeki hiperlipideminin bir nedenidir.

TNF- α , adiponektin ve insülin üretimini azaltırken, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır (152). Adiponektinin etkisini antagonize ederek ve insülin reseptöründeki tirozin kinazı baskılayarak insülin direncine neden olur.

E) İnterlökin- 6

IL-6 , dolaşımda 19-21 kDa molekül ağırlığında bulunan, dolaşımdaki miktarının 1/3'ü yağ dokusundan salınan, visceral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 misli daha çok üretilen bir proteindir. Yağ dokusunda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Obezite ile IL-6 konsantrasyonu yükselmektedir. TNF- α ve IL-1 ile stimüle olurken, kilo kaybıyla ile de düşmektedir (4).

IL-6, glikojen sentazı inhibe ederek ve glikojen fosforilaz aktivitesini uyararak hepatik glukoz üretiminde artış yapar. GLUT-4'ü inhibe ederek periferde insülin etkisini azaltır (153). Hepatik trigliserid sekresyonunu da uyardığı düşünülmektedir. Ayrıca adipogenezi inhibe edip adiponektin salgılanmasını da azaltır.

IL-6, endotelden adezyon moleküllerinin salınmasında artış yaptığı gibi hepatositleri etkileyerek fibrinojen ve CRP başta olmak üzere akut faz reaktanlarının üretimini sağlar. Bu da hiperkoagülabilitateye katkıda bulunmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde doğmuş, yaşları 3-11 yaş arası değişebilen zamanında doğan iri doğum tartılı (LGA) doğum öyküsü olan 19 kız, 21 erkek toplam 40 prepubertal çocuk çalışma grubunu (Grup 1) oluşturdu. Zamanında doğmuş gestasyonel yaşına uygun doğum tartılı (AGA) doğum öyküsü olan yaş ve cins dağılımı çalışma grubuna uyan 25 kız, 24 erkek; toplam 49 prepubertal çocuk kontrol grubunu (Grup 2) oluşturdu. Ağır sistemik hastalığı, beslenme bozukluğu, kromozom anomalisi ve sendrom tanılı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

A-Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi

Aileler çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra çalışma için onam formu imzalatıldı ve sonra vakalar çalışmaya dahil edildi. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde doğmuş, Sosyal Pediatri Polikliniğinden takipli olan olguların öz ve soy geçmişlerine ilişkin bilgileri dosyalarından alındı; eksik verileri olan hastalar ise çağrılarak öykü ile ilgili eksikler tamamlandı. Elde edilen tüm bilgiler hazırladığımız formlara kaydedildi.

1-Öykü ve Fizik Muayene

Doğum boyu, doğum ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri, gestasyon yaşı, doğum şekli, poliklinik takip dosyalarından alınarak hasta bilgi formlarına kayıt edildi. Anne sütü alma süresi, gestasyonel diyabet varlığı soruldu. Ailede diyabet, hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı v.b durumlar ayrıntılı olarak sorgulandı. Muayene tarihi ve doğum tarihi ile desimal yaş hesaplandı. Kan basıncını ölçmek için Erka marka sfingomanometre kullanıldı. 10-15 dakikalık bir dinlenme sürecinden sonra 5 dakika ara ile 3 kez sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülüp ortalaması alındı. Kan basıncının yorumunda çocuklar için kullanılan persantil eğrileri kullanıldı (154).

Ergenlik evrelemesi Tanner sınıflamasına göre meme gelişimi, testis volümü, pubik ve aksiller kıllanma derecesine bakılarak yapıldı (155). Tüm çocuklar prepubertaldi. Erkeklerde testis volümü < 4 mL, kızlarda meme gelişimi evre 1 olup, her iki cinstede pubik kıllanma yoktu.

Gestasyon yaşına göre doğum tartı, boy ve baş çevresi değerleri standart deviasyon skor (SDS) olarak ifade edildi (156). Gestasyon yaşına göre doğum tartısı 10.persantil ile 90.persantil arasında olanlar AGA'ları, doğum tartısı gestasyon yaşına göre 90.persantilin

üzerinde olan çocuklar ise LGA'ları oluşturdu (8). Tüm vakaların gestasyon yaşı 38 hafta ve üzerindeydi. Vakalar prepubertal olup klinik ve laboratuvar olarak saptanmış herhangi bir sistemik hastalığı olmayan kız ve erkek olgulardan oluşuyordu.

Grup 1 : Sosyal Pediatri Bilim Dalı Polikliniğinden takipli gestasyon yaş ortalaması, $39,17 \pm 0,91$ hafta (38,0 - 41,57) , doğum ağırlığı ortalaması $4265,00 \pm 318,18$ gr (3950-5380) , kronolojik yaş ortalaması $6,16 \pm 2,53$ yaş (3,00-10,75) olan, LGA doğmuş 40 sağlıklı prepubertal çocuktan (19 kız, 21 erkek) oluşuyordu. Bu grup çalışma grubunu oluşturdu.

Grup 2 : Sosyal Pediatri Bilim Dalı Polikliniğinden takipli gestasyon yaş ortalaması $39,24 \pm 1,12$ hafta (38,0 - 41,71), doğum ağırlığı ortalaması $3264,69 \pm 259,76$ gr (2800-3700) kronolojik yaş ortalaması $5,44 \pm 1,84$ yaş (3,00 – 10,00) olan, AGA doğmuş 49 sağlıklı prepubertal çocuktan (25 kız, 24 erkek) oluşuyordu. Bu grup kontrol grubunu oluşturdu.

Bu gruplar kısaca; LGA (Grup 1), AGA (Grup 2) olarak adlandırıldı

2-Antropometrik Ölçümler

Çocukların tartı, boy ve baş çevresi ölçümleri Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğimizde standart ölçüm yöntemlerine uygun olarak yapıldı (157). Vakaların ölçümleri [boy, ağırlık, oturma yüksekliği, baş çevresi, derialtı kıvrım kalınlıkları (DYK); triceps ve subskapüler, bel çevresi, kalça çevresi] iç giysileri ile Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde aynı kişi tarafından yapıldı. Ağırlık ile 100 grama duyarlı baskül ile, boy ölçümü iç çamaşırlarıyla, ayakta, dik durumda Harpenden stadiometre ile yapıldı. Oturma yüksekliği Harpenden oturma yüksekliği aletiyle, baş, bel ve kalça çevresi esnemeyen şerit mezura ile ölçüldü. Anne ve babanın boyları Harpenden stadiometre, ağırlıkları baskül ile ölçülüp forma kaydedildi. Derialtı kıvrımı kalınlıkları John Bull derialtı yağ dokusu ölçme aleti (kaliper) ile triceps, subskapüler bölgeden ölçüldü. Derialtı kıvrım kalınlığı 3 kez ölçülerek ortalaması alındı.

B. Laboratuvar Tetkikleri

Vakalardan 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah $08^{00} - 08^{30}$ sırasında 15-30 dakikalık dinlenme sonrası tetkikler için 6-8 ml venöz kan alındı. Alınan kan örneklerinde glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL (high density lipoprotein)-kolesterol, LDL (low density

lipoprotein)-kolesterol, insülin, kortizol, IGF-I, IGFBP-1, leptin, adiponektin, IL-6, TNF- α düzeylerine bakıldı.

Glukoz Çocuk Biyokimya laboratuvarında aynı gün çalışıldı. Diğer tetkikler için kan örnekleri santrifüj ile (Beckman Coulter) 3200 devirde 10 dakika çevrilerek serumları ayrıldı. Pediatrik Endokrinoloji laboratuvarında -80°C de saklandı ve tüm serumlar toplandıktan sonra incelemeler yapıldı.

C. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

1. Boy ve ağırlık değerlerinin standart deviasyon skoru (z skoru) Türk çocuklarının yaşa, cinse uygun normal değerlerinden aşağıdaki formül ile hesaplandı (157,158):

SDS (z skoru): (çocuğun ölçüm değeri - ortalama toplum değeri)/toplum SD değeri

2. Baş çevresi değerlerinin Tanner ve arkadaşları hazırladığı normal değerler kullanılarak (159,155) SDS değeri hesaplandı.

3. Derialtı yağ dokusu kalınlıklarının (subskapuler ve triceps) Tanner ve arkadaşları standartlarına göre (160) SDS'leri hesaplandı.

D. Antropometrik Ölçümlerden Elde Edilen İndeksler

1. Vücut kitle indeksi , aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$Tartı(kg) / [boy(m)]^2$

Bundak ve arkadaşları tarafından yayınlanan Türk çucuğu standartlarına göre VKİ SDS'si hesaplandı. VKİ >2 SDS olanlar obez kabul edildi (161).

2.Oturma yüksekliği(cm) /boy(cm) oranı alındı.

3.Derialtı yağ dokusu kalınlıklarını istatikselsel olarak değerlendirmek için Cameron'un uyguladığı formül kullanılarak (162) hesaplamalar yapıldı ve elde edilen değerlerin SDS hesaplamaları yapıldı (160): Derialtı kıvrım kalınlığı transformasyonu: $100 \log_{10} (okunan\ değer/10mm-18)$

4. Bel çevresi(cm) ve kalça çevresi(cm) oranı alındı.

E. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

Kan biyokimyası

Kan glukoz ölçümü, Çocuk Biyokimya Laboratuvarında kalorimetrik yöntemle Cobas Integra 800 cihazı ile ölçüldü. Kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Çocuk Gastroentroloji Laboratuvarında Ultraspec 2000 aleti ile ölçüldü. VLDL (very-low density lipoprotein)-kolesterol düzeyi trigliserid düzeyine göre hesaplama yapılarak saptandı.

Kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol düzeyleri Amerikan Pediatri Akademisi Komitesinin normal değerlerine göre değerlendirildi (163).

Aterojenik indeks (AI); trigliserid / HDL kolesterol oranı olarak hesaplandı (164).

Hormonal tetkikler:

İnsülin düzeyi, serum örneklerinde KIP1251 insülin immunoradiometrik assay (IRMA) kitleri ile (DIAsource ImmunoAssays S.A. Nivelles, Belgium) tayin edildi. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 1,5- 2,1, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 6,1-6,5, insülin duyarlılık ölçümü sınırı 1 µIU/ml idi.

Kortizol düzeyi serum örneklerinde KIP128000 kortizol radioimmunoassay kitleri ile (DIAsource ImmunoAssays S.A. Nivelles, Belgium) tayin edildi. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 5,2- 7,7 idi, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 8,7-15,1, en düşük ölçümü insülin duyarlılık ölçümü sınırı 0,9 µg/l idi.

IGF-1 düzeyi serum örneklerinde ab100545 Human Insulin-Like Growth Factor-I ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile (Abcam Inc, Cambridge, USA) kantitatif olarak ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %10, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %12, en düşük ölçümü sınırı 0.2 ng/ml idi. IGF-1 değerlerinin SDS'si hesaplandı (165).

IGFBP-1 serum örneklerinde ab100539 Human Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile (Abcam Inc, Cambridge, USA) kantitatif olarak ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %10, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %12, en düşük ölçüm sınırı 5 pg/ml idi.

Leptin serum örneklerinde ab100581 Leptin Human ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile (Abcam Inc, Cambridge, USA) kantitatif olarak ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %10, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %12, en düşük ölçüm sınırı 6 pg/ml idi.

Adiponektin serum örneklerinde ab99968 Adiponektin Human ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile (Abcam Inc, Cambridge, USA) kantitatif olarak ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %10, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %12, en düşük ölçüm sınırı 25 pg/ml idi.

TNF- α serum örneklerinde ab100654 Tumor necrosis factor- α Human ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile (Abcam Inc, Cambridge, USA) kantitatif olarak ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %10, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < %12, en düşük ölçüm sınırı 15 pg/ml idi. TNF- α düzeyinin normal değerleri 24.58-6000 pg/ml arasındadır (www.abcam.com).

IL-6 serum örneklerinde ab46027 Human ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile (Abcam Inc, Cambridge, USA) kantitatif olarak ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < % 4,2, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) < % 7,7, en düşük ölçüm sınırı 2 pg/ml idi.

F.Karbonhidrat Metabolizmasının Değerlendirilmesinde Kullanılan İndeks:

İnsülin direnci değerlendirilmesinde bazal alınan örneklerden elde edilen insülin ve glukoz değerlerinden türetilmiş indeks HOMA-IR (Homeostasis model ile insülin direnci) kullanıldı.

HOMA-IR açlıkta hesaplandığı için insülinin glukoz yapımı ve glukoz uptake üzerine olan duyarlılığını göstermektedir. Bu indeks insülin duyarlılığından çok insülin direncinin göstergesidir.

Aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. İnsülin direnci olarak sınır değer 2.5 olarak alındı (166).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülini (}\mu\text{U/ml)}}{22.5}$$

G. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme için bilgisayar SPSS paket programı (15.0 version, Chicago) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Shapiro–Wilk testi kullanıldı. Değerleri normal dağılıma uygunluk göstermediği için insülin, HOMA-IR, IGFBP-1’in doğal logaritması alınarak, logaritmik değerleri istatistik analizler için kullanıldı. Normal dağılıma uymayan insülin, HOMA-IR, IGFBP-1 için aritmetik ortalama±SD yanında ek olarak median değeri verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; sayısal verilerin karşılaştırılmasında ikili grup için t-student ve çoklu gruplar için anova testleri, sayısal olmayan verilerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. Veriler arasında ilişkinin araştırılmasında; parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı:r) korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0.05$ olarak alındı. Leptin bağımlı değişken olarak, doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, log HOMA-IR ve IL-6 bağımsız değişken alınıp çoklu regresyon analizi uygulandı. Adiponektin bağımlı değişken, grup (LGA/AGA), VKİ SDS, log HOMA-IR, log IGFBP-1 bağımsız değişkenler olup çoklu regresyon analizi uygulandı. HOMA-IR ‘nin yüksek ve normal olmasına göre gruplama yapılarak; doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, leptin, IL-6, log IGFBP-1 gibi değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Hipertansiyon gelişmesi açısından doğum ağırlığı SDS, adiponektin, leptin, log insülin gibi değişkenler; obezite gelişmesi açısından da doğum ağırlığı SDS, adiponektin, leptin, log insülin, TNF- α gibi değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. . Leptin ve TNF- α düzeyi ortalamaları; LGA ve AGA grupları HOMA-IR değerlerine göre iki alt gruba (insülin direnci var-yok) ayrılarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı.

H. Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (2009/1240)

BULGULAR

A-GRUPLARIN DOĞUM İLE İLGİLİ ANTROPOMETRİK VERİLERİ

Grup 1; 19 kız (% 47,5) , 21 erkek (%52.5), Grup 2; 25 kız (% 51), 24 erkek (%48,9) olgudan oluşmaktaydı. Grupların gestasyon yaşları Tablo 6'da görüldüğü gibi Grup 1'te ortalama $39,17 \pm 0,91$ haftadan, Grup 2'te $39,24 \pm 1,12$ haftaya dek değişiyordu. Gruplar arasında gestasyon haftaları ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı.

Tablo 6'da görüldüğü gibi, tanımlamalara uygun olarak Grup 1'in doğum tartı, doğum boyu ve SDS değerleri Grup 2'e göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p < 0.001$) ; gruplar arasında baş çevresi ve baş çevre SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6: Grupların doğum ile ilgili antropometrik verileri [Ort $\pm$ SD (alt-üst sınır)]

	GRUP 1 (LGA) n:40	GRUP 2 (AGA) n:49	P
Kız / Erkek	19 / 20	25 / 24	0,741
Gestasyon yaşı (hafta)	$39,17 \pm 0,91$ (38,0 – 41,57)	$39,24 \pm 1,12$ (38,0 – 41,71)	0,730
Doğum tartısı (gram)	$4265,00 \pm 318,18$ (3950-5380)	$3264,69 \pm 259,76$ (2800-3700)	0,000
Doğum tartı SDS	$2,08 \pm 0,73$ (1,24 – 4,71)	$-0,19 \pm 0,61$ (-1,34-0,94)	0,000
Doğum boyu (cm)	$52 \pm 1,57$ (50-55)	$50,41 \pm 1,82$ (47-54)	0,000
Doğum boy SDS	$1,19 \pm 0,76$ (0,00-2,64)	$0,32 \pm 0,79$ (-1,36-1,82)	0,000
Doğum baş çevresi	$33,84 \pm 1,67$ (31-38)	$33,77 \pm 1,46$ (31-38)	0,829
Doğum baş çevre SDS	$-0,62 \pm 1,17$ (-2,54-2,54)	$-0,67 \pm 1,01$ (-2,79-1,86)	0,858

B-GRUPLARIN ÖZ VE SOYGEÇMİŞLERİ İLE İLGİLİ VERİLER

Tablo 7’de grupların öz ve soygeçmişleri ile ilgili veriler görülmektedir. Gruplar arasında doğum şekli ile açısından fark saptanmadı. Gestasyonel diyabet görülme oranı en yüksek olarak grup 1’de saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Soygeçmişle ilgili veriler karşılaştırıldığında; ailede koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon görülme oranı grup 1’de fazla iken; ailede diyabet ve maternal obezite grup 2’de fazla saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 7: Özgeçmiş ve soygeçmiş ilgili veriler (n ve % olarak verilmiştir)

		Grup 1 LGA (n:40)	Grup 2 AGA (n:49)	P
Doğum şekli	Normal n(%)	16 (40)	22 (44,9)	0,642
	Sezaryan n(%)	24 (60)	27 (55,1)	
Gestasyonel diyabet	n (%)	8 (20)	4 (8,2)	0,104
Maternal obezite	n (%)	4 (10)	8 (16,3)	0,385
Ailede KKH*	n (%)	14 (35)	13 (26,5)	0,387
Ailede Hiperlipidemi	n (%)	16 (40)	19 (38,8)	0,906
Ailede Diyabet	n (%)	20 (50)	25 (51)	0,924
Ailede Obezite	n (%)	16 (40,0)	21 (42,9)	0,786
Ailede HT**	n (%)	5 (12,5)	6 (12,2)	0,971

***KKH:**Koroner kalp hastalığı

****HT:** Hipertansiyon

C- GRUPLARIN ANTROPOMETRİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her iki grup anne ve baba antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında grup 1’de baba boy ve boy SDS değerleri anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Ağırlık, VKİ ve VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (Tablo 8).

Çalışma gruplarının antropometrik verileri Tablo 9 ve Tablo 10’da görülmektedir. Gruplar yaş ortalamaları, cinsiyet, bel/kalça oranı, kalça çevresi, oturma yüksekliği/boy oranı, oturma yüksekliği SDS, triceps DYK, triceps DYK SDS, subskapular DYK, subskapular DYK SDS, baş çevresi, baş çevre SDS açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Grup 1’de ağırlık SDS, boy SDS istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,004$). VKİ SDS’si LGA grupta kontrol grubuna göre biraz yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,052$). Gruplar VKİ SDS göre zayıf, normal, aşırı kilolu ve obez olarak alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında obezite görülme oranı grup 1’de fazla saptanırken gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). Sistolik ve diyastolik kan basıncı Grup 1 ’de istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,009$). İstatistiksel karşılaştırmalar Tablo 9 ve Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 8: Anne – baba antropometrik veriler [Ort±SD (alt-üst sınır)]

	Grup 1 LGA (n:40)	Grup 2 AGA (n:49)	P
Anne boy (cm)	162,38 ± 7,17 (150-178)	160,9 ± 6,13 (145-175)	0,298
Anne boy SDS	-0,21 ± 1,29 (-2,88-2,08)	-0,452 ± 1,23 (-4,50-1,76)	0,372
Baba boy (cm)	175,70 ± 6,66 (161-198)	172,80 ± 5,65 (160-187)	0,029
Baba boy SDS	-0,054 ± 1,07 (-2,29-3,71)	-0,51 ± 0,87 (-2,43-1,78)	0,028
Anne Tartı (kg)	66,82 ± 11,53 (45-102)	69,87 ± 11,53 (50-98)	0,218
Anne Tartı SDS	0,67 ± 1,19 (-3,83- 2,42)	1,00 ± 0,93 (-1,87-2,35)	0,151
Baba Tartı (kg)	83,32 ± 12,81 (59-117)	79,10 ± 12,95 (52- 120)	0,128
Baba Tartı SDS	0,92±1,04 (-1,42-3,16)	0,55±1,12 (-2,40-3,31)	0,118
Anne VKİ(kg/m²)	25,41 ± 4,55 (16,41-39,03)	27,07 ± 4,76 (19,49-39,03)	0,098
Anne VKİ SDS	1,08 ± 1,61 (-4,00- 4,55)	1,68 ±1,50 (-1,54-4,55)	0,077
Baba VKİ (kg/m²)	26,97 ±3,81 (19,94-37,38)	26,49 ±4,25 (17,99-41,52)	0,583
Baba VKİ SDS	1,01 ± 0,94 (-1,21 -3,10)	0,85±1,09 (-2,14 -3,64)	0,474

Tablo 9: İnceleme sırasındaki antropometrik veriler [Ort±SD (alt-üst sınır)]

		Grup 1 LGA (n:40)	Grup 2 AGA (n:49)	P
Yaş (yıl)		6,16 ± 2,53 (3,00 -10,75)	5,44 ± 1,84 (3,00-10,00)	0,137
Cinsiyet	Kız (%)	19 (% 47,5)	25 (%51)	0,741
	Erkek (%)	21(% 52,5)	24 (%49)	
Boy (cm)		119,92 ± 16,66 (94,20-154,90)	112,05 ± 11,88 (93,50-140,20)	0,014
Boy SDS		0,86 ±1,16 (-2,40-4,25)	0,64 ± 0,93 (-1,68-2,65)	0,001
Tartı (kg)		28,49 ±9,02 (14,10-67,80)	22,41±9,02 (12,70-53,60)	0,018
Tartı SDS		1,23 ± 1,41 (-2,90-4,61)	0,43 ± 1,11 (-1,83-3,70)	0,004
Baş çevresi (cm)		51,83±2,05 (48-56)	51,07±1,69 (48-56)	0,059
Baş çevre SDS		0,40±1,41 (-2,00-3,70)	-0,04±1,08 (-2,10-3,00)	0,920
VKİ (kg/m²)		18,80 ± 4,29 (13,57-31,22)	17,22 ± 3,40 (12,28-29,209)	0,057
VKİ SDS		1,03 ± 1,37 (-1,49-4,41)	0,48 ±1,24 (-3,23-3,61)	0,052
VKİ SDS ≤-2	Zayıf n(%)	0 (%0)	1 (%2)	0,370
-2<VKİSDS<+1	Normal n(%)	24 (%60)	36 (%73,5)	
+1<VKİSDS<+2	Aşırı kilolu n(%)	6 (%15)	5 (%10,2)	
VKİSDS≥+2	Obez n(%)	10 (%25)	7 (14,3)	

Tablo 10: İnceleme sırasındaki antropometrik veriler ve bazı fizik muayene bulguları
[Ort±SD (alt-üst sınır)]

		Grup 1 LGA (n:40)	Grup 2 AGA (n:49)	P
Bel (cm)		60,37± 13,09 (41-94)	55,44 ± 9,63 (45-83)	0,044*
Kalça (cm)		63,32±13,43 (45-96)	57,94 ± 10,40 (45-93)	0,036
Bel/kalça		0,95 ± 0,042 (0,75-1,03)	0,95 ± 0,045 (0,87-1,11)	0,588
Triceps (mm)		8,35 ± 4,22 (4,20-21,10)	7,01 ± 3,15 (4,20-16,60)	0,101
Triceps SDS		-0,85 ± 1,77 (-4,50-2,83)	-1,43±1,56 (-4,27-2,15)	0,107
Subskapuler (mm)		8,86 ± 5,43 (4,20-26,80)	7,41±3,46 (3,20-22)	0,148
Subskapuler SDS		0,85±1,32 (-0,90-4,38)	0,61±1,14 (-2,85-2,86)	0,366
Oturma yük. SDS		0,35 ± 1,16 (-2,00-2,90)	-0,08 ± 0,99 (-1,60-2,70)	0,610
Sist.KB	< 95 p n (%)	30 (%75)	45 (%91,8)	0,030
	≥ 95 p n (%)	10 (%25)	4 (%8,2)	
Diast.KB	< 95 p n (%)	31 (%77,5)	47 (%95,9)	0,009
	≥ 95 p n (%)	9 (% 22,5)	2 (% 4,1)	

D- LİPİD PROFİLİ SONUÇLARI

Tablo 11’de lipid profili sonuçları verilmiştir. Grup 1’de total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri; Grup 2’de HDL kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Triglicerid ve VLDL kolesterol değerlerinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Aterojenik indeks (Aİ) Grup 1’de istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. (Tablo 11).

Tablo 11: Gruplar arası lipid profilinin karşılaştırılması Ort±SD (alt-üst sınır).

	Grup 1 LGA (n:40)	Grup 2 AGA (n:49)	P
Triglicerid (mg/dl)	89,34 ± 36,63 (42,17-209,64)	80,53 ± 24,53 (41,35-167,47)	0,184
Kolesterol (mg/dl)	161,29 ± 18,9 (130,25-209,76)	149,95 ± 16,29 (121-186)	0,004
LDL-kolesterol (mg/dl)	90,31 ± 19,32 (60,84-130,68)	77,09 ± 14,7 (60,78-114,55)	0,000
HDL-kolesterol (mg/dl)	49,05 ± 7,61 (36,48-63,54)	54,82 ± 6,26 (42,71-68,03)	0,001
VLDL-kolesterol (mg/dl)	17,86 ± 7,32 (8,43-41,93)	16,10 ± 4,90 (8,27-33,49)	0,184
Triglicerid/ HDL* (Aİ)	1,91 ± 0,99 (0,71- 5,63)	1,49 ± 0,49 (0,61 -2,61)	0,022

*Aİ: Aterojenik indeks

E- GRUPLARIN LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 12’de IGF-I, IGF-I SDS, IGFBP-I, adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α olan adipositokinler, kortizol , glukoz, insülin, HOMA-IR sonuçları verilmiştir. Gruplar arasında glukoz, insülin, HOMA-IR ve kortizol değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Gruplar HOMA-IR değerine göre (2,5 üzerinde yada altında) alt gruplara ayrıldığında gruplar arası fark saptanmadı (Tablo 12).

Grup 1’de leptin ve IL-6 istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,033$, $p=0,000$). Grup 2’de adiponektin, IGF-1SDS, IGF-1, TNF- α istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,010$, $p=0,040$, $p=0,000$). IGFBP-1 düzeyleri grup 1’de düşük olmakla birlikte gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,055$),(Tablo 12, Şekil 1).

Tablo 12: Gruplar arası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması [Ort± SD (Alt-üst sınır)].

	Grup 1 LGA (n:40)	Grup 2 AGA (n.49)	P
Glukoz (mg/dl)	86,40 ±10,39 (66,17-122,30)	83,47 ± 7,93 (57,50-99,109)	0,135
İnsülin (µIU/ml)* <i>median</i> <i>(alt-üst sınır)</i>	10,50 ±17,71 4,11 (0,20-97,17)	11,29 ±16,96 4,12 (0,29-82,76)	0,839
HOMA-IR* <i>median</i> <i>(alt-üst sınır)</i>	2,32 ±3,97 0,87 (0,04-21,58)	2,36 ± 3,59 0,87 (0,05-17,14)	0,913
HOMA-IR	< 2,5 n(%)	29 (%74,4)	0,327
	>2,5 n(%)	10 (%25,6)	
IGF-I (ng/ml)	99,81±19,30 (58,30-143,20)	120,15±63,40 (61,10-364)	0,040
IGF-I SDS	-1,00 ± 0,75 (-2,67- 0,28)	-0,58 ±0,74 (-1,88 -1,99)	0,010
IGFBP-I* (pg/ml) <i>median</i> <i>(alt-üst sınır)</i>	121742,05 ±133098 96427,92 (2700-543282)	128593,28 ± 141673 91963,550 (3999,87-652464,90)	0,551
Adiponektin(µg/ml)	8,60 ±1,07 (6,23-10,38)	9,34 ± 1,53 (6,05-12,27)	0,009
Leptin (ng/ml)	7,81±6,16 (2,26-26,81)	5,41±3,27 (0,39-15,02)	0,033
TNF-α (pg/ml)	1565,61 ± 392,39 (958-3194)	1903,03 ± 365,48 (1241 -2784)	0,000
IL-6 (pg/ml)	8,82 ± 1,10 (0,20-32,50)	1,97 ± 1,10 (0,10-7,00)	0,000
Kortizol (µg/l)	108,35 ±43,17 (58,02-238,85)	113,23 ± 56,20 (38,81-294,90)	0,656

*İstatistik analizlerde log insülin , log HOMA-IR ve log IGFBP-I değeri kullanıldı.

F- KORELASYON ÇALIŞMALARI

a. LGA vakalarının verileri arasındaki korelasyonlar

Yaş ile leptin arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0,537$, $p=0,000$) olmasına karşın, yaş ile adiponektin ($r = 0,046$, $p=0,782$), IL-6 ($r= - 0,168$, $p=0,308$) ve TNF- α ($r=0,036$, $p=0,829$) düzeyleri arasında korelasyon yoktu.

LGA vakaların doğum ağırlıkları ile doğum boyları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,359$, $p=0,023$).

LGA vakalarının antropometrik verilerinin adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α düzeyleri ile karşılaştırılması Tablo 13'de gösterilmiştir. Güncel VKİ SDS ile doğum tartı SDS'si ($r=0.152$, $p=0.350$) ve doğum boyu SDS'si ($r=0.270$, $p=0.093$) arasında korelasyon yoktu.

Adiponektin düzeyi ile doğum tartı SDS, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS, bel kalça oranı, DYK'ları (triceps, subskapular) arasında korelasyon yoktu (Tablo 13).

Leptin düzeyi ile doğum tartı SDS arasında orta derecede pozitif korelasyon ($r=0,374$, $p=0,019$) vardı (Şekil 4). Leptin ile ağırlık SDS, VKİ SDS, subskapuler DYK, triceps SDS, arasında orta derece pozitif korelasyon vardı. Anne VKİ, baba VKİ, subskapuler DYK SDS , bel kalça oranı, boy SDS arasında korelasyon yoktu (Tablo 13).

IL-6 düzeyi ile doğum tartı SDS, antropometrik veriler, anne ve baba VKİ arasında korelasyon yoktu (Tablo 13).

TNF- α düzeyi ile subskapuler ve triceps DYK arasında orta derece pozitif korelasyon vardı. TNF- α düzeyi ile doğum tartı SDS, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS, bel kalça oranı , DYK SDS arasında korelasyon yoktu (Tablo 13).

LGA vakaların laboratuvar verileri ile adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α düzeyleri arasındaki korelasyonlar Tablo 14'de gösterilmiştir.

Adiponektin düzeyi ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1, lipid düzeyleri, log insülin, açlık glukoz, kortizol, leptin, IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon yoktu (Tablo 14).

Leptin düzeyi ile IGF-1 SDS arasında negatif korelasyon ($r=-0469$, $p=0,003$) vardı. Leptin ile log insülin arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0,528$ $p=0,001$) vardı. Leptin

düzeyi arttıkça insülin düzeyi artıyordu. Leptin ile lipid düzeyleri, açlık glukoz, log IGFBP-1, kortizol, adiponektin, IL-6, TNF- α arasında korelasyon yoktu (Tablo 14).

IL-6 düzeyi ile log IGFBP-1 arasında orta güçte pozitif korelasyon ($r=0,341$, $p=0,033$) vardı. IL-6 düzeyi arttıkça IGFBP-1 düzeyi arttıyordu. IL-6 ile IGF-1 SDS, kortizol, lipid düzeyleri, açlık glukoz, log insülin, adiponektin, Leptin, TNF- α , arasında korelasyon yoktu (Tablo 14).

TNF- α düzeyi ile log insülin arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,395$, $p=0,013$). TNF- α düzeyi azaldıkça insülin düzeyi artmaktaydı. TNF- α düzeyi ile HDL-kolesterol arasında pozitif korelasyon ($r=0,460$, $p=0,030$) vardı. TNF- α ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, açlık glukoz, kortizol, adiponektin, leptin, IL-6 arasında korelasyon yoktu (Tablo 14).

LGA vakaların laboratuvar bulguları ile doğum tartısı, doğum tartı SDS, VKİ SDS arasındaki korelasyon Tablo 15’de gösterilmiştir.

Doğum tartı , doğum tartı SDS ile log IGFBP-1 arasında orta güçte negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,393$, $p=0,013$, $r=-0,379$, $p=0,017$) vardı. Doğum tartı, doğum tartı SDS ile IGF-1 SDS, lipid profili, log insülin, glukoz, log HOMA-IR, kortizol arasında korelasyon yoktu (Tablo 15).

VKİ SDS ile leptin arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0,496$ $p=0,001$) vardı. VKİ SDS ile log IGFBP-1 SDS, lipid profili, glukoz, kortizol arasında korelasyon yoktu (Tablo 15).

Açlık glukoz düzeyi ile trigliserid arasında orta derece pozitif korelasyon ($r= 0,330$, $p=0,040$) vardı.

Log insülin ile IGF-1 SDS ($r=-0,421$, $p=0,008$) ve log IGFBP-1 arasında ($r=-0,318$, $p=0,048$) negatif korelasyon vardı.

Tablo 13. LGA vakalarının antropometrik verilerinin adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması (Şekil 3)

	Adiponektin		Leptin		IL-6		TNF- α	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,046	0,782	0,537	0,000	-0,168	0,308	-0,015	0,926
Doğum tartısı	-0,004	0,979	0,393	0,013	-0,043	0,795	-0,160	0,331
Doğum tartısı SDS	0,003	0,987	0,374	0,019	-0,127	0,443	-0,091	0,583
Anne VKİ	-0,109	0,507	0,142	0,388	-0,108	0,514	-0,125	0,448
Baba VKİ	-0,172	0,294	0,307	0,058	-0,369	0,021	0,120	0,468
Ağırlık SDS	-0,036	0,829	0,360	0,024	-0,243	0,136	0,166	0,313
Boy SDS	0,030	0,854	-0,044	0,788	-0,178	0,277	0,107	0,518
VKİ SDS	-0,072	0,663	0,496	0,001	-0,240	0,140	0,123	0,455
Bel çevresi	0,078	0,636	0,673	0,000	-0,244	0,134	0,098	0,552
Bel/kalça oranı	0,190	0,246	-0,069	0,678	0,144	0,382	0,058	0,724
Triceps DYK	0,005	0,974	0,417	0,008	-0,307	0,057	0,377	0,018
Triceps DYK SDS	-0,068	0,679	0,442	0,005	-0,168	0,306	0,161	0,329
Subskapuler DYK	0,063	0,703	0,320	0,047	-0,354	0,027	0,384	0,016
Subskapuler DYK SDS	0,088	0,593	0,166	0,312	-0,094	0,571	0,189	0,250

Tablo 14. LGA vakalarının laboratuvar bulgularının adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması (Şekil 3)

	Adiponektin		Leptin		IL-6		TNF- α	
	r	p	r	P	r	P	r	P
IGF-I	0,154	0,348	-0,112	0,495	0,034	0,837	0,187	0,255
IGF-I SDS	0,014	0,935	-0,469	0,003	0,051	0,759	0,195	0,233
Log IGFBP-1	-0,156	0,342	-0,181	0,271	0,341	0,033	0,191	0,243
Kortizol	0,044	0,789	0,135	0,412	0,197	0,228	0,071	0,066
Kolesterol	-0,053	0,747	0,135	0,411	-0,151	0,358	-0,720	0,662
Trigliserid	-0,100	0,544	0,162	0,323	-0,025	0,879	-0,232	0,156
LDL-kolesterol	0,015	0,930	0,065	0,694	-0,108	0,512	-0,206	0,208
HDL-kolesterol	-0,187	0,254	-0,138	0,402	-0,071	0,666	0,460	0,030
VLDL-kolesterol	0,015	0,930	0,162	0,323	-0,108	0,512	-0,232	0,156
Log İnsülin	0,034	0,839	0,528	0,001	0,005	0,978	-0,395	0,013
Glukoz	-0,127	0,442	0,104	0,529	0,042	0,798	-0,022	0,894
Adiponektin			-0,215	0,189	-0,287	0,076	-0,047	0,777
Leptin	-0,215	0,189			-0,097	0,555	-0,087	0,598
IL-6	-0,287	0,076	-0,097	0,555			0,046	0,782
TNF-α	-0,047	0,777	-0,087	0,598	0,046	0,782		

Tablo 15. LGA vakalarının laboratuvar bulgularının doğum tartısı, doğum tartı SDS,VKİ SDS ile ilişkisinin araştırılması (Şekil 3)

	Doğum Tartı		Doğum Tartı SDS		VKİ SDS	
	r	p	r	P	R	p
IGF-I	-0,004	0,980	0,013	0,937	-0,284	0,080
IGF-I SDS	-0,202	0,217	-0,105	0,525	-0,141	0,390
Log IGFBP-1	-0,393	0,013	-0,379	0,017	-0,127	0,441
Kortizol	-0,126	0,445	-0,135	0,414	0,304	0,060
Kolesterol	-0,070	0,672	-0,042	0,798	0,066	0,690
Trigliserid	0,089	0,588	0,084	0,612	0,017	0,920
LDL-kolesterol	-0,093	0,573	-0,092	0,575	-0,046	0,783
HDL-kolesterol	-0,072	0,665	-0,006	0,971	0,192	0,243
VLDL-kolesterol	0,090	0,588	0,084	0,611	0,017	0,920
Log İnsulin	0,065	0,695	-0,014	0,934	0,256	0,116
Glukoz	-0,090	0,582	-0,126	0,440	0,097	0,550
Log HOMA-IR	0,051	0,758	-0,029	0,861	0,257	0,115
Adiponektin	-0,004	0,979	0,003	0,987	-0,072	0,663
Leptin	0,393	0,013	0,374	0,019	0,496	0,001
IL-6	-0,043	0,795	-0,127	0,443	-0,240	0,140
TNF-α	-0,160	0,331	-0,091	0,583	0,123	0,455

b. AGA vakalarının verileri arasındaki korelasyonları

Yaş ile leptin ($r=0.369$, $p=0.010$) düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı. Yaş ile adiponektin, IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Yaş büyüdükçe leptin düzeyleri artmaktaydı (Tablo16).

AGA vakaların doğum ağırlıkları ile doğum boyları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.357$, $p=0.012$).

AGA vakalarının antropometrik verilerinin adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α düzeyleri ile karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir. Güncel VKİ SDS ile doğum tartı SDS'si ($r=0.046$, $p=0.755$) ve doğum boyu SDS'si ($r=-0.270$, $p=0.06$) arasında korelasyon yoktu.

Adiponektin düzeyi ile doğum tartı SDS, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS, bel kalça oranı, DYK'ları (triceps, subskapular) arasında korelasyon yoktu (Tablo 16).

Leptin düzeyi ile doğum tartı SDS arasında korelasyon ($r=0.153$, $p=0.298$) yoktu. Leptin ile ağırlık SDS, VKİ SDS, subskapuler DYK, subskapuler SDS, triceps DYK, triceps DYK SDS arasında güçlü pozitif korelasyon vardı. Leptin ile anne VKİ ve baba VKİ arasında orta derece pozitif korelasyon vardı. Leptin düzeyi ile bel kalça oranı ve boy SDS arasında korelasyon yoktu (Tablo 16).

IL-6 düzeyi ile ağırlık SDS arasında orta derece pozitif korelasyon vardı. IL-6 düzeyi ile doğum tartı SDS, diğer antropometrik veriler, anne ve baba VKİ arasında korelasyon yoktu (Tablo 16).

TNF- α düzeyi ile doğum tartı SDS, antropometrik veriler, anne ve baba VKİ arasında korelasyon yoktu (Tablo 16).

AGA vakalarının laboratuvar verileri ile adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α düzeyleri arasındaki korelasyonlar Tablo 17'de gösterilmiştir.

AGA vakalarının adiponektin düzeyi ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1, lipid düzeyleri, log insülin, açlık glukoz, kortizol, leptin, IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon yoktu (Tablo 17).

Leptin düzeyi ile trigliserid ($r=0.373$, $p=0.009$), glukoz ($r=0.325$, $p=0.024$) ve adiponektin ($r=0.319$, $p=0.027$) arasında pozitif korelasyon vardı. Leptin ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1, log insülin, kortizol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon yoktu (Tablo 17).

IL-6 düzeyi ile log IGFBP-1 arasında orta derecede pozitif korelasyon ($r=0,331$, $p=0,021$) vardı. IL-6 düzeyi arttıkça IGFBP-1 düzeyi artıyordu. IL-6 ile IGF-1 SDS, kortizol, lipid düzeyleri, açlık glukoz, log insülin, adiponektin, Leptin, TNF- α , arasında korelasyon yoktu (Tablo 17).

TNF- α düzeyi ile HDL-kolesterol arasında pozitif korelasyon vardı. TNF- α düzeyi ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, açlık glukoz, log insülin, kortizol, leptin, IL-6, adiponektin arasında korelasyon yoktu (Tablo 17).

AGA vakalarının laboratuvar bulguları ile doğum tartısı, doğum tartı SDS, VKİ SDS arasındaki korelasyon Tablo 18’de gösterilmiştir.

Doğum tartı , doğum tartı SDS ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1 ,lipid profili, log insülin, glukoz, log HOMA-IR, kortizol arasında korelasyon yoktu (Tablo 18).

VKİ SDS ile leptin ($r=0,683$ $p=0,000$) arasında güçlü, trigliserid ($r=0,376$ $p=0,008$) düzeyleri ile orta derecede pozitif korelasyon vardı. VKİ SDS ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1, lipid profili, kortizol arasında korelasyon yoktu (Tablo 18).

Tablo 16. AGA vakalarının antropometrik verilerinin adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması

	Adiponektin		Leptin		IL-6		TNF-α	
	r	p	R	p	R	p	r	p
Yaş	0,226	0,122	0,369	0,010	-0,066	0,6570	0,187	0,202
Doğum tartısı	0,159	0,282	0,138	0,350	-0,068	0,648	-0,085	0,565
Doğum tartısı SDS	0,131	0,374	0,153	0,298	-0,106	0,475	-0,120	0,416
Anne VKİ	0,082	0,581	0,301	0,038	0,205	0,163	0,084	0,571
Baba VKİ	0,230	0,116	0,318	0,028	0,208	0,157	0,110	0,455
Ağırlık SDS	0,197	0,179	0,717	0,000	0,377	0,008	0,161	0,259
Boy SDS	0,029	0,844	0,274	0,059	0,267	0,066	0,061	0,682
VKİ SDS	0,191	0,195	0,683	0,000	0,256	0,079	0,205	0,162
Bel çevresi	0,254	0,082	0,733	0,000	0,208	0,156	0,183	0,213
Bel/kalça oranı	-0,013	0,927	-0,083	0,574	-0,046	0,757	-0,051	0,730
Triceps DYK	0,213	0,146	0,727	0,000	0,189	0,199	0,055	0,711
Triceps DYK SDS	0,212	0,147	0,633	0,000	0,118	0,426	0,197	0,179
Subskapuler DYK	0,180	0,220	0,664	0,000	0,120	0,418	-0,01	0,992
Subskapuler DYK SDS	0,059	0,688	0,528	0,000	0,183	0,212	0,121	0,414

Tablo 17. AGA vakalarının laboratuvar bulgularının adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması

	Adiponektin		Leptin		IL-6		TNF	
	r	p	r	p	r	P	r	P
IGF-I	0,223	0,127	0,209	0,153	-0,036	0,809	0,007	0,963
IGF-I SDS	0,023	0,877	-0,025	0,867	-0,045	0,760	-0,155	0,294
Log IGFBP-1	0,096	0,515	0,111	0,451	0,331	0,021	0,082	0,580
Kortizol	0,125	0,397	0,275	0,059	0,041	0,780	0,107	0,468
Kolesterol	0,067	0,651	0,026	0,862	0,239	0,102	-0,111	0,455
Trigliserid	0,086	0,560	0,373	0,009	0,130	0,379	-0,175	0,233
LDL-kolesterol	0,021	0,886	-0,070	0,636	0,213	0,146	-0,204	0,163
HDL-kolesterol	0,079	0,593	-0,035	0,814	0,017	0,906	0,328	0,023
VLDL-kolesterol	0,086	0,560	0,373	0,009	0,130	0,380	-0,175	0,234
Log İnsülin	0,084	0,570	0,081	0,583	-0,255	0,080	0,077	0,601
Glukoz	0,271	0,063	0,325	0,024	0,032	0,830	0,150	0,310
Adiponektin			0,319	0,027	0,040	0,789	-0,134	0,364
Leptin	0,319	0,027			0,187	0,203	0,147	0,319
IL-6	0,040	0,789	0,187	0,203			0,254	0,081
TNF-α	-0,134	0,364	0,147	0,319	0,254	0,081		

Tablo 18. AGA vakalarının laboratuvar bulgularının doğum tartısı, doğum tartı SDS, VKİ SDS ile ilişkisinin araştırılması.

	Doğum Tartı		Doğum Tartı SDS		VKİ SDS	
	r	p	r	P	r	P
IGF-I	-0,169	0,250	-0,098	0,509	0,009	0,949
IGF-I SDS	-0,225	0,124	-0,131	0,376	-0,219	0,136
Log IGFBP-1	0,266	0,067	0,265	0,068	-0,018	0,905
Kortizol	0,031	0,833	0,042	0,778	0,122	0,407
Kolesterol	0,018	0,902	-0,030	0,840	0,108	0,463
Trigliserid	-0,031	0,836	-0,001	0,997	0,376	0,008
LDL-kolesterol	0,029	0,847	-0,017	0,909	0,032	0,830
HDL-kolesterol	0,005	0,975	-0,041	0,782	-0,043	0,773
VLDL-kolesterol	-0,031	0,835	-0,001	0,997	0,376	0,008
Log İnsülin	-0,128	0,384	-0,097	-0,208	0,201	0,171
Glukoz	-0,027	0,853	0,002	0,991	0,206	0,156
Log HOMA-IR	0,003	0,986	0,010	0,947	0,211	0,150
Adiponektin	0,159	0,282	0,131	0,374	0,191	0,195
Leptin	0,138	0,350	0,153	0,298	0,683	0,000
IL-6	-0,068	0,648	-0,106	0,475	0,256	0,079
TNF-α	-0,085	0,565	-0,120	0,416	0,205	0,162

c-AGA ve LGA vakalarının verileri ile HOMA-IR arasındaki korelasyonları

AGA ve LGA vakalarının antropometrik verilerinin log HOMA-IR ile arasındaki korelasyonlar Tablo 19’da gösterilmiştir.

LGA vakalarının log HOMA-IR ile tartı SDS, boy SDS, VKİ SDS, belkalça oranı, DYK, DYK SDS, anne VKİ, baba VKİ arası korelasyon yoktu (Tablo 19).

AGA vakalarının log HOMA-IR ile yaş , antropometrik veriler , anne VKİ ve baba VKİ arası korelasyon yoktu (Tablo 19).

AGA ve LGA vakalarının laboratuvar bulgularının log HOMA-IR ile arasındaki korelasyonlar Tablo 20’de gösterilmiştir.

LGA vakalarının log HOMA-IR ile IGF-1 SDS ($r=-0,432$, $p=0,006$) ve TNF- α ($r=-0,382$, $p=0,016$) arasında negatif korelasyon vardı. Log HOMA-IR ile leptin arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0,520$, $p=0,001$) vardı. Log HOMA-IR ile log IGFBP-1, lipid düzeyleri, kortizol, adiponektin, IL-6 arasında korelasyon yoktu (Tablo 20).

AGA vakalarının log HOMA-IR ile IGF-1 SDS, log IGFBP-1, lipid düzeyleri, kortizol, adiponektin, leptin, IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon yoktu (Tablo 20).

Tablo 19. AGA ve LGA vakaların antropometrik verilerinin log HOMA-IR ile ilişkisinin araştırılması.

	LGA		AGA	
	HOMA-IR		HOMA-IR	
	r	P	R	p
Yaş	0,383	0,016	0,248	0,089
Doğum tartısı	0,051	0,758	-0,125	0,396
Doğum tartısı SDS	-0,029	0,861	-0,091	0,537
Anne VKİ	0,203	0,215	0,184	0,211
Baba VKİ	-0,096	0,561	0,036	0,807
Ağırlık	0,449	0,004	0,224	0,126
Ağırlık SDS	0,193	0,240	0,103	0,484
Boy	0,416	0,008	0,223	0,128
Boy SDS	0,054	0,744	-0,011	0,942
VKİ	0,375	0,019	0,163	0,269
VKİ SDS	0,257	0,115	0,211	0,150
Bel çevresi	0,382	0,016	0,197	0,179
Bel/kalça oranı	-0,218	0,183	0,087	0,557
Triceps DYK	0,174	0,289	0,139	0,346
Triceps DYK SDS	0,249	0,126	0,182	0,214
Subskapuler DYK	0,156	0,344	0,158	0,285
Subskapuler DYK SDS	0,018	0,913	0,092	0,534

Tablo 20. AGA ve LGA vakaların laboratuvar bulgularının log HOMA-IR ile ilişkisinin araştırılması.

	LGA		AGA	
	HOMA-IR		HOMA-IR	
	r	p	r	p
IGF-I	-0,117	0,476	0,058	0,697
IGF-I SDS	-0,432	0,006	-0,032	0,827
Log IGFBP-1	-0,308	0,057	-0,207	0,158
Kortizol	0,039	0,813	0,124	0,402
Kolesterol	0,182	0,267	-0,128	0,384
Trigliserid	0,135	0,414	0,069	0,644
LDL-kolestrol	0,234	0,151	-0,183	0,213
HDL-kolesterol	-0,307	0,057	0,002	0,987
VLDL-kolesterol	0,135	0,413	0,069	0,643
Adiponektin	0,021	0,901	0,102	0,491
Leptin	0,520	0,001	0,011	0,939
IL-6	0,011	0,948	-0,250	0,086
TNF-α	-0,382	0,016	0,086	0,559

G. ÇOKLU REGRESYON ANALİZLERİ

Bağımlı değişken olarak leptin, bağımsız değişkenler olarak ise doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, log HOMA-IR ve IL-6 alınarak çoklu regresyon analizi uygulandı. Leptin düzeyi üzerine ise en fazla VKİ SDS, daha sonra sırasıyla doğum ağırlığı SDS ve log HOMA-IR etkili idi ($R^2=0,432$) (Tablo 21).

Tablo 21. Leptin düzeyine doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, log HOMA-IR, IL-6 gibi değişkenlerin etkisini çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>T</i>	<i>p</i>	<i>G.A. (%95)</i>
	B	Standart hata	Beta			<i>Alt sınır Üst sınır</i>
Sabit (Leptin)	4,585	0,615		7,451	0,000	3,361 - 5,809
Doğum ağırlığı SDS	1,108	0,378	0,301	2,932	0,004	,356 - 1,860
VKİ SDS	1,706	0,328	0,457	5,205	0,000	1,054 - 2,358
Log HOMA-IR	2,015	0,754	0,229	2,674	0,009	0,516 - 3,514
IL-6	-0,051	0,098	-0,052	-0,516	0,607	-0,246 - 0,145

Bağımlı değişken olarak adiponektin, bağımsız değişkenler olarak ise grup (LGA/AGA), VKİ SDS, log HOMA-IR, log IGFBP-1 alınarak çoklu regresyon analizi uygulandı. Adiponektin düzeyi üzerine en etkili değişken grup (LGA / AGA) idi . ($R^2= 0,082$ $p=0,011$) (Tablo 22).

Tablo 22. Adiponektin düzeyine grup, VKİ SDS, Log HOMA-IR, Log IGFBP-1 gibi değişkenlerin etkisini çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>G.A. (%95) Alt sınır Üst sınır</i>
	B	Standart hata	Beta			
Sabit (Adiponektin)	9,781	1,980		4,939	0,000	5,842- 13,721
Grup (LGA/AGA)	-0,780	0,301	-0,280	-2,592	0,011	-1,379 – (-) 0,812
VKİ SDS	0,080	0,117	0,076	0,686	0,495	-0,153 – 0,314
Log HOMA-IR	0,141	0,280	0,057	0,505	0,615	-0,415 - 0,698
Log IGFBP-1	0,061	0,385	0,017	0,159	0,874	-0,704 -0,827

HOMA-IR ‘nin yüksek ve normal olmasına göre gruplama yapılarak; doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, leptin, IL-6, log IGFBP-1 gibi değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. HOMA-IR gruplarına bu değişkenler içinde doğum ağırlığı SDS (p=0,027), leptin (p=0,006) ve log IGFBP-1 (p=0,009) düzeylerinin etkili olduğu saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. HOMA-IR grubunu etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

<i>Değişken</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>Olasıklar Oranı (Odd Ratio)</i>	<i>G.A. (%95)</i> <i>Alt sınır Üst sınır</i>	
Doğum ağırlığı SDS	-0,669	0,027	0,512	0,283	- 0,927
VKİ SDS	-0,194	0,453	0,823	0,495	- 1,369
Leptin	0,243	0,006	1,275	1,073	- 1,515
IL-6	0,035	0,677	1,036	0,877	- 1,224
Log IGFBP-1	-2,151	0,009	0,116	0,023	- 0,578
HOMA-IR(sabit)	8,522	0,031	5026,268		

Hipertansiyon gelişmesi açısından doğum ağırlığı SDS, adiponektin, leptin, log insülin gibi değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Hipertansiyon gelişmesinde bu değişkenler içinde yalnızca leptin düzeyinin etkili olduğu saptandı ($p=0.002$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hipertansiyon gelişmesini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

<i>Değişken</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>Olasıklar Oranı (Odd Ratio)</i>	<i>G.A. (%95)</i>	
				<i>Alt sınır</i>	<i>Üst sınır</i>
Doğum ağırlığı SDS	0,485	0,180	1,624	0,800	- 3,297
Adiponektin	0,460	0,193	1,584	0,792	- 3, 169
Leptin	0,304	0,002	1,355	1,119	- 1,642
Log İnsülin	-0,284	0,755	0,753	0,126	- 4,479
Hipertansiyon (sabit)	-9,128	0,019	0,000		

Obezite gelişmesi açısından doğum ağırlığı SDS, adiponektin, leptin, log insülin, TNF- α gibi değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Obezite gelişmesine bu değişkenlerden adiponektin (p=0,041) ve leptin (p=0,000) düzeylerinin etkili olduğu saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. Obezite gelişmesini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

<i>Değişken</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>Olasıklar Oranı (Odd Ratio)</i>	<i>G.A. (%95) Alt sınır Üst sınır</i>
Leptin	0,529	0,000	1,697	1,311 - 2,237
Dağırlığı SDS	0,129	0,740	1,138	0,528 - 2,360
Adiponektin	0,800	0,041	2,225	1,036 - 5,060
Log İnsülin	-0,881	0,387	0,414	0,055 - 2,730
TNF- α	0,000	0,973	1,000	1,000 - 1,000
Obezite (sabit)	-12,870	0,006	,000	

H.VARYANS ANALİZLERİ

HOMA-IR ‘nin yüksek ve normal olmasına göre oluşturulan gruplar ile doğum ağırlığı gruplarının bağımlı değişken leptin üzerine etkisi için tek değişkenli varyans analizi uygulandı. HOMA-IR grupları ($p=0,000$) ve doğum ağırlığı gruplarının ($p=0,000$) bağımlı değişken leptin düzeyi (ortalama leptin düzeyi $13,72 \pm 5,77$ ve $5,77 \pm 3,35$ ng/ml, $p=0,001$) üzerine etkili olduğu saptandı (Tablo 26, Şekil 2)

Tablo 26. Leptin düzeyine etkisi olan değişkenlerin tek değişkenli varyans analizi ile değerlendirilmesi

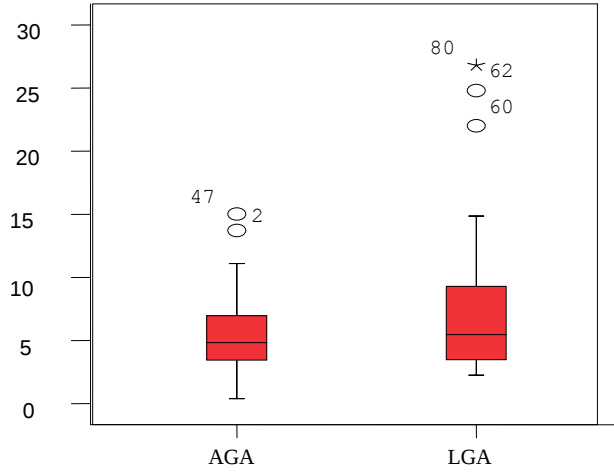
	Tip III Toplamların karesi	df	Ortalama karesi	F	P
Düzeltilmiş Model	605,591(a)	3	201,864	11,422	0,000
Doğru eğimi	4.161,245	1	4.161,245	235,454	0,000
Grup (LGA/AGA)	310,352	1	310,352	17,561	0,000
HOMA-IR grup	357,585	1	357,585	20,233	0,000
Grup*HOMA-IR Grup	212,893	1	212,893	12,046	0,001
Hata	1.466,881	83	17,673		
Toplam	5.738,801	87			
Düzeltilmiş Toplam	2.072,472	86			

HOMA-IR ‘nin yüksek ve normal olmasına göre oluşturulan gruplar ile doğum ağırlığı gruplarının bağımlı değişken TNF- α üzerine etkisi için tek değişkenli varyans analizi uygulandı. HOMA-IR grupları ve doğum ağırlığı grupları bağımlı değişken TNF- α düzeyine (ortalama TNF- α düzeyi $1363,79 \pm 323,062$ ve $1956,10 \pm 448,30$ pg/ml $p=0,049$) etkili olduğu saptandı (Tablo 27, Şekil 2)

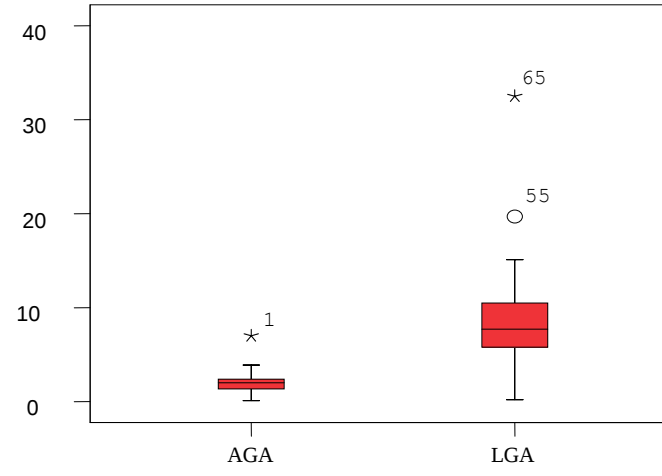
Tablo 27. TNF- α düzeyine etkisi olan değişkenlerin tek değişkenli varyans analizi ile değerlendirilmesi

	Tip III Toplamların karesi	df	Ortalama karesi	F	P
Düzeltilmiş Model	3071691,74(a)	3	1023897,264	7,385	0,000
Doğru eğimi	206750561,59	1	206750561,6	1491,3	0,000
Grup (LGA/AGA)	3061739,246	1	3061739,246	22,083	0,000
HOMA-IR grup	158750,508	1	158750,508	1,145	0,288
Grup*HOMA-IR Grup	554264,193	1	554264,193	3,998	0,049
Hata	11507539,958	83	138645,060		
Toplam	281556775,127	87			
Düzeltilmiş Toplam	14579231,750	86			

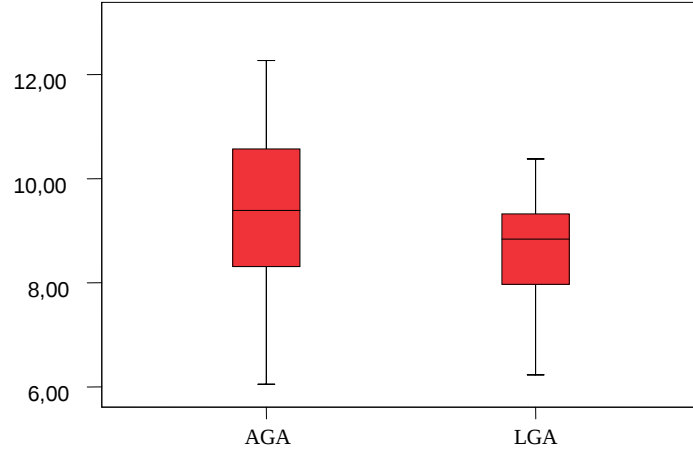
Leptin (ng/ml)



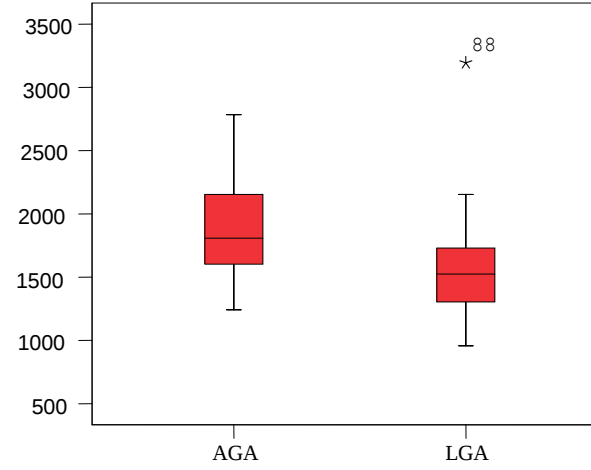
IL-6 (pg/ml)



Adiponektin (μ g/ml)

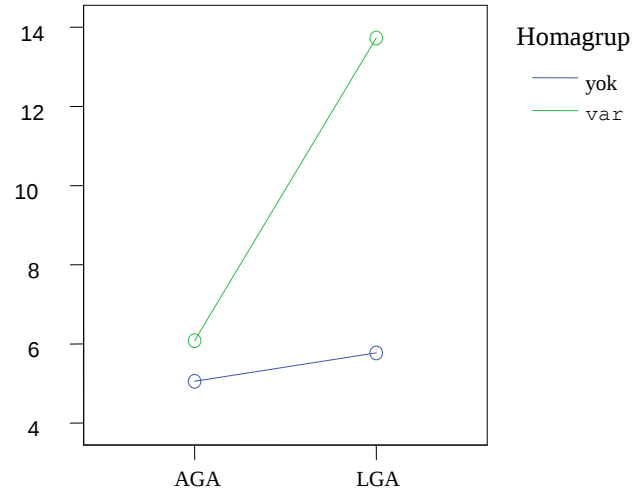


TNF- α (pg/ml)

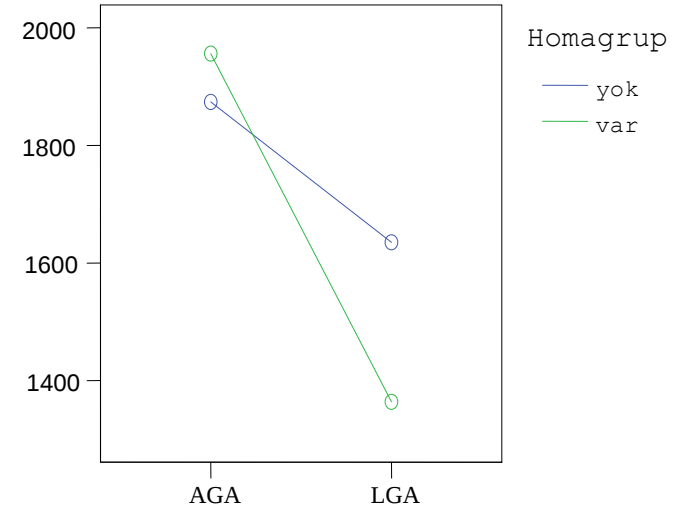


Şekil 1. Gruplar arasında leptin, IL-6, adiponektin, TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Leptin ort. (ng/ml)

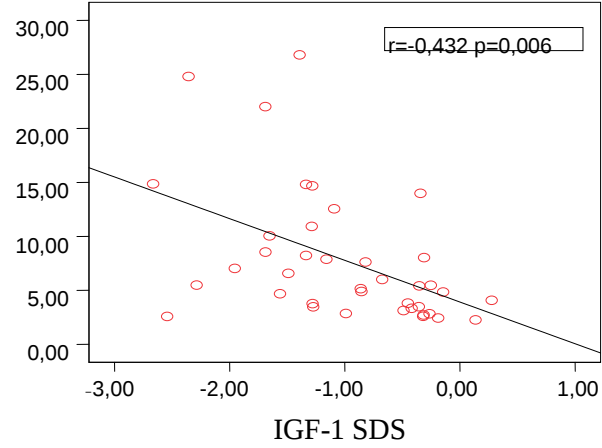


TNF- α ort. (pg/ml)

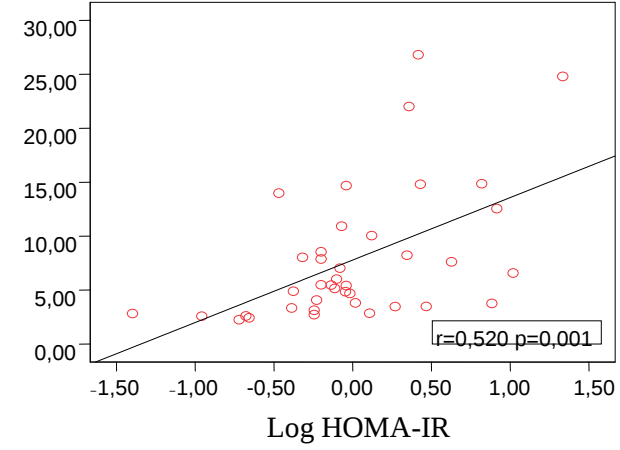


Şekil 2: İnsulin direnci var-yok ile AGA ve LGA grupları arasında leptin ve TNF- α düzeylerinin tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılması.

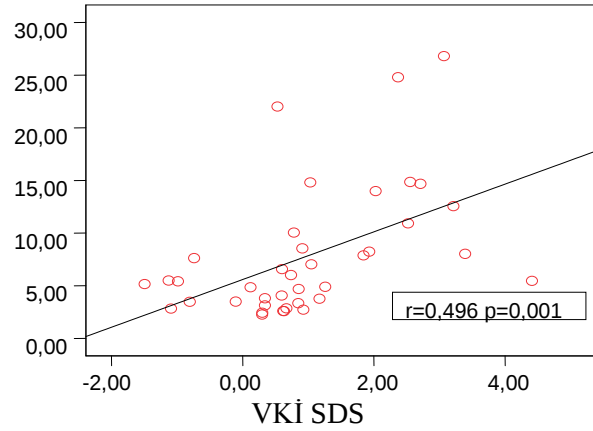
Leptin (ng/ml)



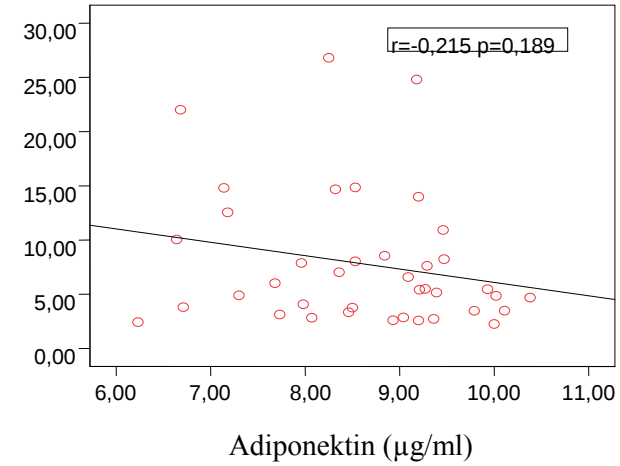
Leptin (ng/ml)



Leptin (ng/ml)

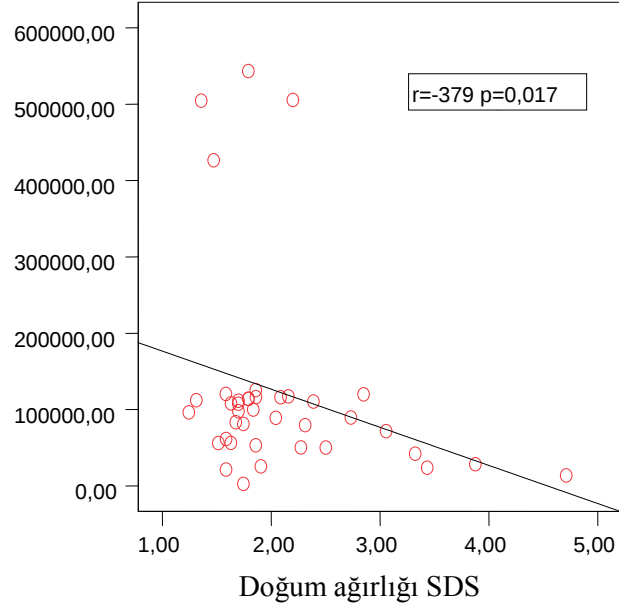


Leptin (ng/ml)

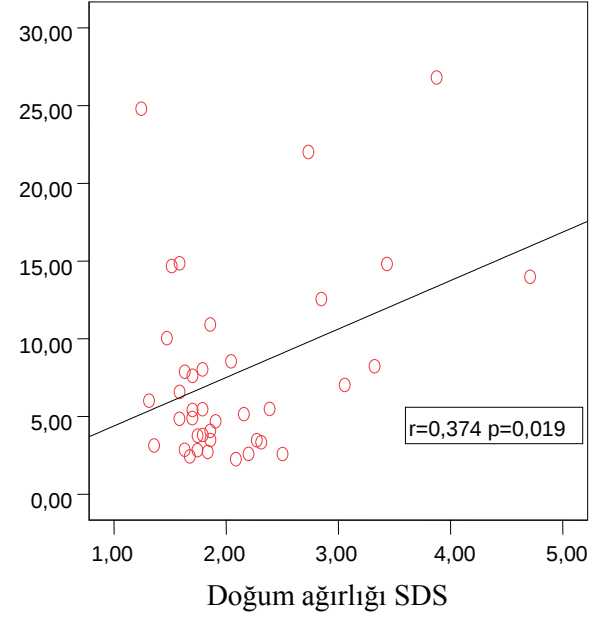


Şekil 3. LGA vakalarında leptin düzeyleri ile VKİ SDS, IGF-1 SDS, log HOMA-IR, adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

IGFBP-1 (pg/ml)



Leptin (ng/ml)



Şekil 4. LGA vakalarında doğum ağırlığı SDS 'nin IGFB-1 ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar iri doğan yenidoğanlarda metabolik ve endokrinolojik bozukluk gelişme riskinin arttığına dikkat çekmektedir. Bu çocuklarda özellikle erişkin dönemde hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci ve tip-2 diyabet gibi metabolik sendrom bulguları ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde iri doğan çocuklarda metabolik sendrom gelişme riskinin çok erken dönemde belirlenmesi için halen birtakım çalışmalar yürütülmektedir (6,43,44,45).

İri doğum nedenlerini maternal obezite, gestasyonel diyabet, postmatürite, makrozomik doğum öyküsü, erkek cinsiyet ve genetik hastalıklar (Beckwith-Wideman sendromu gibi) oluşturmaktadır. Herhangi bir etyolojinin saptanmadığı idyopatik olgular da mevcuttur. İri doğumun en önemli nedenlerinden biri, annenin pregestasyonel ya da gestasyonel diyabetinin olmasıdır. Tüm doğumlar içinde % 1.7-8 oranında LGA doğum görülürken diyabetik anne çocuklarında bu oran % 26'ya kadar çıkabilmektedir (9,167). Diğer neden ise postmatüritedir. Günaşımına ek olarak anne obez veya diyabetik ise LGA doğum riski daha da artmaktadır (14). Boney ve ark.'nın çocukluk çağında metabolik sendromunun doğum ağırlığı, maternal obezite, gestasyonel diyabet ile ilişkisinin araştırmak için yaptığı çalışmada; maternal obezite sıklığı LGA doğan çocuklarda fazla olmasına rağmen , LGA ve AGA doğan çocuklar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (6). Çalışmamızda LGA ve AGA doğan çocukların gestasyon haftaları karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Olgularımızın antenatal dönemi sorgulandığında; LGA doğanlarda gestasyonel diyabet sıklığı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,104$). Maternal obezite açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı.

Fetal büyümede insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri etkilidir. İnsüline duyarlı olan kas, karaciğer ve yağ dokusu hiperinsülinizme bağlı olarak hipertrofi ve hiperplaziye uğrarken, beyin dokusu bu değişime katılmazlar. LGA doğan bebeklerin doğum boy persantilleri doğum ağırlıkları ile ilişkili olarak yüksek olabilir. Giapros ve ark.'nın yaptığı çalışmada LGA doğan çocukların doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi AGA doğan çocuklara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (42). Çalışmamızda LGA doğan çocuklar AGA doğanlar çocuklar ile karşılaştırıldığında doğum ağırlık ve boyları arasında anlamlı fark saptandı. Gruplar arası doğum baş çevreleri açısından fark yoktu. Her iki grupta doğum tartısı ile doğum boyu arası pozitif korelasyon vardı.

Metabolik sendromun bileşenleri olan insülin direnci, obezite, dislipidemi, koroner arter hastalıklarının gelişimine genetik faktörlerde katkıda bulunmaktadır. Çocuklarda ve adolesanlarda görülen obezitenin %1'inden azı genetik bir nedene bağlıdır. Obezitenin ailesel bir yatkınlık gösterdiği bilinmektedir (168). Obez ebeveynlerin çocukları obez olmayanlarınkine nazaran daha fazla risk altındadır. Her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14 olarak bulunmuştur (169). Wang ve ark.'nın LGA doğan ileriki yaşamlarında obez olan çocuklarda metabolik sendrom riski açısından yaptığı çalışmada anne ve baba VKİ'lerinin , LGA ve AGA çocuklar arasında fark saptanmamıştır (54). Çalışmamızda ailede diyabet, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı açısından sorgulandığında LGA ve AGA gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ebeveynlerin antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; anne ve baba VKİ 'lerinde gruplar arası fark yok iken, LGA grupta baba boyu anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda LGA ve AGA doğan çocukların yaş ortalamalarına bakıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Yaş ortalamalarının homojen olması, prepubertal yaşlarda insülin direnci ile ilgili parametrelerin (170) ve biyokimyasal parametrelerin farklılık göstermemesi ve yaşa göre farklılık gösteren bazı parametrelerin SDS'lerinin alınması, sonuçların yorumlanmasındaki hata payını ortadan kaldırmıştır.

İri doğan çocuklarda metabolik sendrom gelişme riski ile ilgili birtakım çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda LGA ve AGA doğan çocukların antropometrik ölçümleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arası VKİ'lerinde fark olmamasına rağmen, LGA grupta metabolik sendrom gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (41,42). LGA doğan çocuklarda visceral yağlanma çocukluk döneminde beklenen bir risktir. Hediger ve arkadaşlarının 3-6 yaş arasındaki çocuklarda deri altı yağ ölçüm metodunu kullanarak yaptıkları çalışmada, LGA doğan çocukların yağ dokusunda artış saptanmıştır (62). Giapros ve ark.'nın LGA ve AGA doğan çocuklar arası yaptığı çalışmada DYK'da (subskapuler, triceps) fark saptanmamıştır (42). Çalışmamızda LGA ve AGA doğan çocukların ağırlık ve boylarını karşılaştırdığımızda, LGA'larda hem ağırlık hem de boy anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arası VKİ'leri ve deri altı yağ kalınlıklarında (triceps ve subskapuler) ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı fazla, yenidoğan dönemini ilgilendiren morbidite ve mortalitenin ötesinde uzun dönemde ortaya çıkan metabolik ve endokrinolojik sorunlar nedeniyle de önem kazanmaktadır. Erişkinlerde yapılan retrospektif çalışmalarda insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertansiyon dolayısı ile kardiyovasküler mortalitenin artışının iri ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Erişkin dönemini ilgilendiren bu

hastalıkların temelini çocukluk hatta yenidoğan döneminden itibaren atıldığı, yıllar içinde gelişen bir süreç olduğu son 15 yıldır yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (5).

Serum lipid düzeyleri ve lipoproteinler ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişiminde önemli role sahiptir. Aterosklerotik değişikliklerin çocukluk ve genç erişkinlik döneminde başladığı bilinmektedir. İri doğan çocuklarda hiperlipidemiği araştıran birtakım çalışmalar yapılmıştır. Sınırlı sayıdaki çalışmalardan biri olan Boney ve ark.'nın çalışmasında, diyabetik anne çocuğı olan LGA'larda trigliserid seviyesinin daha yüksek, HDL seviyesinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (6). Wang ve ark.'nın çalışmasında LGA doğan obez çocuklar AGA doğan çocuklar ile karşılaştırıldığında; LGA'larda hipertrigliseridemi ve hiperkolesteroleminin prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (54). LGA doğan çocukların kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde çok yönlü etkileri gözlenmiştir (41,108,69). Pima Kızıldereli çocuklarda yapılan çalışmalarda intrauterin diyabete ve maternal obeziteye maruz kalan LGA doğan çocuklarda hipertansiyon gelişimi gözlenmiştir (52).

Çocukluk çağında başlayan dislipidemi erken başlangıçlı ateroskleroz için önemli risk faktörüdür. LDL ve HDL kolesterol serum seviyeleri genellikle aterojenik riski taramada kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda trigliserid / HDL-kolesterol oranı (Aİ) plazmanın aterojenitesi hakkında bilgi vermede kullanılmıştır. Erişkinlerde trigliserid/ HDL-kolesterol oranı (Aİ) $\geq 3,5$ olması risk olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda kısıtlı sayıda çalışma olduğundan dolayı plazma aterojenik indeks değeri hakkında yeterli bilgi sağlanamamaktadır (171,172,173). Tan ve ark.'nın çalışmasında Aİ'nin tedavi girişimlerin cevabını sayısal olarak değerlendirebilmede kullanılabileceğı saptanmıştır (174). Aİ insülin direnci olanlarda yükselmiş olup, erişkinlerde kardiyovasküler hastalıkları tahmin etmede kullanılmaktadır (171). Gaziona ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı çalışmada trigliserid / HDL-kolesterol oranının miyokard infarktüsünün güçlü bir belirteci olduğu gösterilmiştir (172). Dobiasova ve ark.'nın çalışmasında koroner arter hastalığı hikayesi olan ve olmayan bireylerin lipoprotein profili karşılaştırılmış gruplar arası plazma total kolesterol düzeylerinde fark saptanmamıştır. Miyokard infarktüsü geçirenlerde Aİ değeri yüksek saptanmıştır. Aİ'i yeni tanımlanmış aterojenite indeksi olarak belirtilmiştir (173).

Erişkinlerde kardiyovasküler riski saptamada plazma aterojenite index kullanımının yeri varken, çocuklarda bunun ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır (171). Musso ve ark.'nın 943 adolesanda yaptığı çalışmada; obez, aşırı kilolu ve metabolik sendrom tanılı olan bireylerde trigliserid /HDL-kolesterol oranının yüksek olduğu saptanmıştır (175). Çalışmamızda AGA ve LGA gruplar arası VKİ'lerinde fark olmamasına rağmen LGA grupta HDL kolesterol

düzeyi düşük, LDL kolesterol düzeyi ve aterojenik indeks olarak kullanılan trigliserid/ HDL-kolesterol oranı yüksek saptanmıştır. Gruplar arası kan basınçları karşılaştırıldığında LGA doğan çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basınçları anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu sonuca göre LGA doğan çocuklarda metabolik sendrom ve obezite gelişmeden de aterosklerotik değişikliklerin çocukluk çağında başlayabileceği saptanmıştır.

Metabolik sendromun patogenezi konusunda çeşitli varsayımlar yapılmaktadır, araştırmalar devam etmekle birlikte temelinde insülin direncinin yattığı kabul edilmektedir. Özellikle karın içi yağlanmanın insülin direncinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Leptin, adiponektin, IL-6, TNF- α gibi adipositokinlerin etkileri olduğu bildirilmektedir. İnsülin direnci çocukluk döneminden itibaren başlayabilmektedir.

Adiponektin yağ dokusundan üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormon olup, yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyi; trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri ile negatif, HDL kolesterol düzeyi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (136). Dislipidemide gözlenen hipoadiponektinemi metabolik sendromdaki aterosklerotik değişiklikleri hızlandırabileceği düşünülmektedir (129, 41). İri doğan çocuklarda adiponektin düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Mazaki-Tovi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada LGA yenidoğanların kord kanında adiponektin düzeyleri düşük saptanırken, insülin ve leptin seviyeleri yüksek saptanmıştır ve adiponektinin fetal büyümede rolü olabileceği belirtilmiştir. Fetal büyümede etkili olduğu düşünülen adiponektin, insülin direncinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (40). Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA doğan obez olmayan prepubertal çocuklarda adiponektin düzeyleri düşük saptanmıştır (41). Giapros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise LGA doğan obez olmayan prepubertal çocuklarda yüksek insülin düzeyleri ile birlikte adiponektin düzeyleri de yüksek saptanmıştır. LGA doğan çocukların doğumdan sonra büyümede yavaşlama ile yakalama (catch-down) yapması dahil olmak üzere çeşitli faktörler yüksek adiponektin düzeylerine neden olabileceği belirtilmiştir (42). Çalışmamızda LGA doğan prepubertal çocuklarda AGA doğan çocuklarla karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri düşük bulundu. Adiponektin düzeylerine doğum ağırlığına göre ayrılan grupların (LGA/AGA) etkili olduğu saptandı. Adiponektin ve leptin düzeyleri çocuklarda obezite gelişiminde etkili bulunmuştur.

Yağ dokusundan salgılanıp hipotalamus düzeyinde iştah azaltıcı etkisi olan leptin, vücut ağırlığı ve vücut yağ kitlesi ile ilişkilidir (13). Glukoz metabolizması üzerine anti insülin etki göstermekte, insülinin sinyal iletimini engellemekte ve obezitede hiperinsülinizme neden olabilmektedir (13). Çalışmalarda LGA doğan çocuklarda leptin seviyesinde artış gözlenirken,

diyabetik anne çocuklarında bu artış daha da fazla saptanmıştır (38,39). Cinaz ve arkadaşlarının çalışmasında, gestasyonel diyabeti olan annelerden doğan yenidoğanların serum leptin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (38). Dyer ve ark.'nın İspanyol LGA ve AGA yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, LGA'larda leptin düzeyi ile doğum tartısı ve insülin düzeyi arasında pozitif ilişki saptanmıştır (53). Giapros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA'larda leptin düzeyleri oldukça yüksek saptanmıştır. Leptin düzeyleri artması muhtemelen fetal çevresel faktörlere bağlı leptin direncini temsil ettiği belirtilmektedir (42). Darendeliler ve arkadaşlarının çalışmasında LGA ve AGA doğan prepubertal çocuklar arasında leptin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat leptin düzeyi ile trunkal yağlanma ve VKİ SDS arasında pozitif ilişki saptanmıştır (41). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde LGA doğan çocuklarda AGA grubuna göre leptin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. LGA grupta leptin düzeyi ile doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, deri altı yağ kalınlığı arasında pozitif ilişki saptandı. LGA vakalarında leptin düzeyi ile IGF-1 SDS arasında negatif, insülin düzeyi arasında ise pozitif ilişki saptandı. Leptin düzeyi arttıkça insülin düzeyi artmaktaydı. Leptin düzeyine doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS ve HOMA-IR etkili bulunmuştur. Bireylerde hipertansiyon gelişmesine leptin düzeyinin etkili olduğu saptandı. LGA ve AGA gruplar insülin direnci var/yok olarak gruplandığında leptin düzeylerinin anlamlı derecede farklı olduğu saptandı.

İnsülin direnci ve dislipidemi varlığında koroner arter hastalığı riskini arttıran bir diğer faktör ise proinflatuar durumun varlığıdır. Özellikle viseral yağ dokusundan salınan sitokinler TNF- α ve IL-6 inflammatuar etkiye katkıda bulunurlar. Ayrıca bu sitokinler adiponektin düzeyinin regülasyonunda rol oynar. IL-6'nın bir kısmı yağ dokusundan salınır. IL-6 obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterir (4). Fibrinojen ve CRP başta olmak üzere akut faz reaktanlarının üretimini sağlayarak hiperkoagülopatiyeye katkıda bulunur.

TNF- α periferik glukoz alımını azaltmakta, alınan besinlerin yağ dokusuna yönlendirilmesine yol açmakta, yağ dokusunda lipolizi uyarak serbest dolaşan trigliseridleri arttırmaktadır. Perinatal dönemdeki stres kaynakları nedeniyle TNF- α salınımı yeniden programlanmakta ve postnatal hayatta da devam ederek insülin direncine yol açmaktadır (176). Erişkinlerde obezite, insülin direnci, koroner arter hastalığı ile TNF- α düzeylerinin ilişkisi açısından birtakım çalışmalar yapılsada, çocuklarda kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Finlilerde yapılan bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan yetişkin 490 tane obez birey prospektif olarak izlenmiş, TNF- α G-308A gen polimorfizmini taşımasının

bozulmuş glukoz toleransından tip 2 diyabete ilerlemede bir gösterge olduğu saptanmıştır (177). Sookian ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde TNF- α G-308A gen polimorfizmi olan bireylerin kontrollere göre %23 oranında artmış obezite riski taşıdıkları, arteriyel sistolik kan basınçlarının ve plazma insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu; bu veriler ışığında metabolik sendromun patogenezinde TNF- α geninin suçlandığı belirtilmiştir (178). Erişkin dönemde, obez ya da obezite riski olan olguların dahil edildiği bu çalışmalardan yola çıkılarak, LGA'lı çocuklardaki artmış insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet riskinden TNF- α sorumlu tutulmuştur. Sancho ve arkadaşları TNF- α G-308A gen polimorfizmini SGA ve AGA prepubertal çocuklarda incelemişler, SGA doğan çocuklarda TNF- α G-308G gen polimorfizmi sık saptanmıştır (179). Jefferies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez olmayan 26 SGA, 14 prematüre ve 53 ikiz ile 40 tane AGA doğan prepubertal çocuk karşılaştırılmıştır. İnsülin direncinin saptandığı her üç grupta da kontrol grubuna göre daha düşük TNF- α ve kortizol düzeyleri saptanmış; daha da önemlisi insülin direnci ile düşük TNF- α düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. İnsülin direncine yol açan mekanizmanın aynı zamanda TNF- α düzeylerini de baskıladığını öne sürülmüştür. Bu mekanizmada suçlanan iki molekül olup biri adenosin, diğeri ise sitokin sinyal baskılayıcısı (supressor of cytokine signalling, SOCS-3) dır. Adenosin siklik AMP miktarını arttırarak; insülin tarafından yağ dokusundan salınımı uyarılan SOCS-3 ise insülin reseptörünün hücre içinde bulunan kısmında sinyal iletimini engelleyerek ve TNF- α salınımını baskılayarak insülin direncine yol açmaktadır (180). Yeste ve ark.'nın 105 obez adolesanlarda yaptığı çalışmada, obez ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda IL-6 seviyesinin arttığı saptanmıştır (181). Mestan ve arkadaşları obez ,gestasyonel diyabetik anneden doğan LGA bebeklerin kord kanında IL-6 ve TNF- α düzeyleri normal olarak saptanmıştır (182). Ategbu ve arkadaşlarının yaptığı gestasyonel diyabeti olan annelerin makrozomik çocuklarının kordon kanında adiponektin ,TNF- α , IL-6 düzeyleri azalmış saptanırken annelerinde ise IL-6 ,TNF- α yüksek saptanmıştır. Adipositokinlerin düzeyindeki azalma, annedeki inflamasyona fetal down regülasyon yanıtı, fetal yağ hücrelerinin üretim eksikliği veya her iki durum ile açıklanabileceği belirtilmiştir (183).

Çalışmamızda LGA ve AGA gruplar arası kortizol düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. IL-6 düzeyi LGA'larda anlamlı olarak yüksek saptanırken, TNF- α düzeyi ise LGA'larda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. LGA grupta TNF- α ile insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır. TNF- α düzeyi azaldıkça insülin düzeyleri artmaktaydı. LGA grupta TNF- α düzeyi ile HDL-kolesterol arasında pozitif ilişki

saptanmıştır. TNF- α düzeyi azaldıkça HDL-kolesterol düzeyi de azalmaktaydı. HOMA-IR'ye göre insülin direnci açısından grupta TNF- α insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Jefferies ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi insülin direnci gelişmesine yol açabilen mekanizma TNF- α salınımını da baskılamış olabilir. LGA'lı olgularda TNF- α ile ilgili yayın bulunamadı.

İnsülin ve insulin benzeri büyüme faktörleri fetal büyümeden ve doğum ağırlığından sorumludur. İnsülin yağ dokusunun gelişmesini, protein sentezini ve fetal dokulardan çeşitli büyüme faktörlerinin salınımının uyarılmasını sağlar. IGF-1 ve IGFBP-1 fetal dönemde hipofizer hormonlardan tamamen bağımsız olarak dokuların büyümesi ve farklılaşmasından sorumludur. Normal intrauterin büyüme genetik potansiyel yanında hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. İnsülin ve IGF-1 etkileşim halindedir. IGF-1'in hem pankreatik beta hücre kitlesinin idamesini sağlayarak hem de insülin benzeri metabolik etkiler yaparak insülin direncine karşı kompensatuvar etki göstermektedir (184). IGF-1'in özellikle reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu kas dokusunda olmak üzere insülin benzeri metabolik etkileri vardır, IGF-1 düzeyindeki düşüklükler periferik glukoz kullanımını azaltabilir, dolayısıyla insülin direnci benzeri tablo oluşturabilir (26). Sandhu ve arkadaşları erişkinlerde yaptıkları prospektif çalışmada IGF-I düzeyi düşük olanların tip 2 diyabet ve glukoz intoleransı gelişme riskinin arttığını göstermişlerdir (185).

IGFBP-1, plazmadaki IGF-1 düzeyini akut olarak etkileyebilen bir molekül olup karaciğerden salınmaktadır. Hepatositlerden salınımı insülin tarafından engellenmektedir, bu nedenle IGFBP-1 konsantrasyonu insülin aktivitesinin hassas bir göstergesidir. Saitoh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prepubertal obez çocukların IGFBP-1 düzeylerinin hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. IGFBP-1 düzeyinin düşüklüğünün insülin direncinin erken bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (186). Moran ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaşları 13 olan, 357 pubertal çocukta insülin direnci ile IGF-1'in pozitif ilişkisi, IGFBP-1 ile negatif ilişkisi saptanmıştır (187). Iniguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGA yenidoğanlarda kordon kanında IGF-I düzeyleri AGA ve LGA'lara göre daha düşük düzeyde iken, LGA yenidoğanlarda IGF-I düzeyi AGA'lara göre daha yüksek saptanmıştır (36). Darendeliler ve arkadaşlarının çalışmasında LGA ve AGA doğan prepubertal çocuklar arasında IGFBP-1 düzeylerinde fark saptanmaz iken, IGFBP-1 düzeyi ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Gruplar arası fark olmaması hiperinsulineminin IGFBP-1 düzeylerini baskılayacak seviyede olmamasından veya IGFBP-1 düzeyleri insulin direncini

saptamak için yeterince hassas olmamasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (41). Çalışmamızda LGA ve AGA doğan çocuklarda gruplar arası IGFBP-1 düzeyleri arası istatistiksel açıdan fark saptanmazken, IGF-1 SDS değerleri LGA’larda anlamlı derece düşüktü. LGA grupta; HOMA-IR ile IGF-1 SDS arasında ve doğum tartısı ile IGFBP-1 düzeyi arasında negatif ilişki saptandı. Doğum tartısı arttıkça IGFBP-1 düzeyi düşmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi IGFBP-1 düzeyinin düşüklüğü insülin direnci ile ilişkilidir. Gruplar arasında insülin düzeylerinde bir farklılık saptanmamasına rağmen doğum tartısı ve IGFBP-1 düzeyleri arasındaki ilişki yüksek doğum tartısının insülin direnci ile ilişkili olabileceğini gösteren bir bulgudur. Çalışmamızda HOMA-IR’nin yüksek ve normal olması üzerine doğum ağırlığı SDS, leptin ve IGFBP-1 düzeyleri etkili bulundu.

İnsülin direnci metabolik sendromun önemli bir bileşenidir ve tip 2 diyabet gelişimi için erken başlangıç olayıdır. Çalışmalarda LGA doğan çocuklarda karbonhidrat metabolizmasında anormallikler gösterilmiştir (53,55,56). Bu çocuklarda erişkin yaşamda glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet sıklığında artış saptanmıştır.

Obezite çocuklarda insülin direnci gelişimi için önemli risk faktörüdür. Boney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA çocuklarda obezite insülin direncinin güçlü bir belirleyicisi olarak saptanmıştır (6). Dyer ve ark.’nın İspanyol LGA ve AGA yenidoğanlarda yaptığı çalışmada LGA’larda insülin düzeyi yüksek, insülin duyarlılığı düşük saptanmıştır. Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA doğan obez olmayan prepubertal çocuklarda AGA çocuklar ile karşılaştırıldığında insülin düzeyleri ve HOMA-IR yüksek saptanmıştır(41). Evagelidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6-7 yaşlarında LGA çocuklarda AGA çocuklar ile karşılaştırıldığında açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyleri yüksek saptanmıştır. Giapros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LGA doğan prepubertal çocuklarda açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri AGA grubuna göre yüksek bulunurken, VKİ SDS benzer saptanmıştır (42).

Çalışmamızda açlık glukoz düzeyi açısından AGA ve LGA gruplar arası fark saptanmadı. İnsülin düzeylerinde ve HOMA-IR değerinde anlamlı fark saptanmadı. Bu parametreler insülin direncinin gösterilmesinde yeterince sensitif olmayabilir. İnsülin direncinin gösterilmesinde altın standart hiperinsulinemik öglisemik klemp tekniğidir. Bu yöntem invazif olup çocuklarda uygulanması çok zordur. Bu nedenle açlık serum insülin ve glukoz düzeyi ile HOMA-IR indeksi kullanılan alternatif yöntemdir. LGA’larda insülin ile IGF-1 SDS ve log IGFBP-1 arasında negatif korelasyon saptandı. Bu bulgu yüksek doğum ağırlığının düşük IGFBP-1 düzeyi ile insülin direnci gelişimi üzerine etkisini ortaya

koymaktadır. LGA’larda leptin düzeyi ile HOMA-IR ve insülin düzeyi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Leptin düzeyi arttıkça HOMA-IR değeri artmaktadır. Gruplar arasında VKİ SDS arasında bir farklılık saptanmamasına rağmen doğum tartısı ve leptin düzeyleri arasındaki ilişki yüksek doğum tartısının insülin direnci ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak obez olmayan prepubertal LGA doğan çocuklarda bazal insülin ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirdiğimiz insulin direnci saptanmadı. Ancak total kolesterol, LDL kolesterol, leptin ve IL-6 düzeylerinin ve aterosjenik indeksin obez olmamalarına rağmen kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunması ve adiponektin düzeyinin de düşük olması metabolik değişikliklerin prepubertal dönemde başlamış olduğunu göstermektedir. Bu bulgularla LGA doğan çocuklardaki metabolik değişikliklerin prepubertal dönemden itibaren izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

1. Maternal obezite, gestasyonel diyabet sıklığı açısından zamanında doğan LGA ve AGA gruplar arası fark yoktu.
2. Aile öyküsü alındığında ailede hiperlipidemi, obezite,diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı açısından LGA ve AGA grupları arası fark saptanmadı.
3. Doğum ağırlığı ve doğum boyu LGA doğan çocuklarda AGA doğan çocuklara göre yüksek saptandı. Doğum baş çevreleri arasında fark saptanmadı.Her iki grupta doğum ağırlığı ile doğum boyu arasında pozitif ilişki vardı.
4. Total kolesterol düzeyi ve LDL- kolesterol düzeyi LGA doğan çocuklarda AGA doğan çocuklara göre yüksek bulundu. HDL -kolesterol düzeyi LGA grupta düşük saptandı.Trigliserid/HDL-kolesterol oranı (Aterojenik indeks) LGA grupta yüksek bulundu.
5. IGFBP-1 düzeyi açısından LGA ve AGA doğan çocuklar arasında fark yoktu. LGA doğan çocuklarda IGFBP-1 ile doğum tartısı arasında negatif korelasyon saptandı. LGA çocuklarda açlık insülin düzeyi ile IGF-1 SDS ve IGFBP-1 düzeyi arasında negatif ilişki vardı. IGF-1 SDS, LGA doğan çocuklarda AGA doğan çocuklara göre düşük saptandı. LGA grupta IGF-1 SDS ile HOMA-IR ve leptin arasında negatif ilişkili bulundu.
6. Adiponektin düzeyi LGA çocuklarda AGA çocuklara göre düşük saptandı.
7. Leptin düzeyi LGA çocuklarda AGA çocuklara göre yüksek saptandı. Leptin düzeyi ile insulin ve HOMA-IR arasında güçlü ilişki bulundu.LGA doğan çocuklarda leptin düzeyi ile doğum ağırlığı SDS, VKİ SDS, DYK arasında pozitif ilişki saptanmıştır.Leptin düzeyi üzerine ise en fazla VKİ SDS, daha sonra sırasıyla doğum ağırlığı SDS ve HOMA-IR etkili bulundu
8. TNF- α düzeyi LGA doğan çocuklarda AGA çocuklara göre düşük saptandı. LGA grupta TNF- α ile insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır. TNF- α düzeyi ile HDL-kolesterol arasında ise pozitif ilişki saptanmıştır.LGA grupta düşük saptanması insülin direnci göstergesi olabilir.
9. IL-6 düzeyi LGA doğan çocuklarda AGA doğan çocuklara göre yüksek saptandı ve insülin direnci göstergesi olabilir.
10. Obezite gelişmesine adiponektin ve leptin düzeylerinin etkili olduğu saptandı.

11. Sistolik ve diastolik kan basınçları LGA grupta AGA'lara göre yüksek saptandı. Hipertansiyon gelişmesinde leptin düzeyinin etkili olduğu saptandı.
12. LGA vakalarında obezite ve insülin direnci gelişimi riskini göstermede leptin, adiponektin, IL-6, TNF- α düzeyleri gösterge olarak kullanılabilir.
13. LGA vakalarında şişmanlık ve insülin direnci gelişme riski artmaktadır. İnsülin direnci gelişmesi ile ileride metabolik sendrom ve bu sendrom ile ilişkili olan dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu, koroner kalp hastalığı, diyabet gelişme riski yükselmektedir.
14. İri doğan bebeklerin ileriki yaşamında metabolik sendrom riskinin artması nedeniyle intaruterin dönemde izlemleri önem kazanmaktadır.
15. LGA vakalarında şişmanlığın engellenmesi hem insülin direnciden , hem de ileride gelişebilecek metabolik sendromdan koruyucu etki sağlayabilir.
16. Hem yaşam kalitesini bozan ve hem de yaşam süresini kısaltan metabolik sendrom için riskli grupların tanınması, insülin direncine yönelik tedavi yöntemlerinin uygulanması ile bu sendromun bütün bulgularının ortaya çıkması engellenebilir, erken tanı konarak yaşam kalitesinin bozulması önlenir.
17. Günümüzde artık çocukluk döneminde de insülin direnci saptanmakta ve insülin direncinin yol açtığı sorunların temeli bu döneme dayanmaktadır. LGA doğan vakalarının da insülin duyarlılığının bozulması açısından izlenmeleri ve önlem alınması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cruz M.L., Weigensberg M.J., Huang T.T., Ball G., Shaibi G.Q., Goran M.I., The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 108-113
2. Abrams P., Lewitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18:23-27.
3. Levy-Marchal C., Arslanian S., Cutfield W., Sinaiko A., Druet C., Marcovecchio M.L., Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE. Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5189-5198.
4. Chan J.C., Cheung J.C., Stehouwer C.D., et al. The central roles of obesity-associated dyslipidemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 994-1008.
5. Geremia C., Cianfarani S. Insulin sensitivity in children born small for gestational age (SGA). *Rev Diabet Stud.* 2004; 1: 58-65
6. Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115: 290–296.
7. Hediger M.L., Overpeck M.D., Maurer K.R., Kucmarzki R.J., McGlynn A., Dawis W.W. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:1225-1231
8. Lubchenco L.O. Assessment of gestational age and development at birth. *Pediatric Clinics of North America.* 1970; 17: 125–145.
9. Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R., Saggiani F., Zenere M., Monauni T., Muggeo M. Homeostasis Model Assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23:57-63
10. Can G., İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik In: Neyzi O., Ertuğrul T. eds. *Pediatric cilt 1 (3.ed.). İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri.* 2002: 340

11. Cogswell M.E., Serdula M.K., Hungerford D.W., Yip R. Gestational weight gain among average-weight and overweight women--what is excessive?. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:705-712.
12. Paretto E., Mecacci F., Papini M., Cioni R., Carignani L., Mignosa M., La Torre P., Mello G. Third trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: Correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care.* 2001; 24:1319-1323.
13. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. eds. *Pediatric Endocrinology*. Led. Istanbul: Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003:65-137
14. Zamorski M.A., Biggs W.S. Management of suspected fetal macrosomia. *Am Fam Physician.* 2001; 63: 302-306.
15. Berard J., Dufour P., Vinatier D., Subtil D., Vanderstichele S., Monnier J.C., Puech F. Fetal macrosomia: risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 1998; 77: 51-59.
16. Okun N., Verma A., Mitchell B.F., Flowerdew G. Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J Matern Fetal Med.* 1997; 6: 285-290.
17. Landon M.B., Mints M.C., Gabbe S.G. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of the large for gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160:115-121.
18. Loetworawanit R., Chittacharoen A., Sututvoravut S. Intrapartum fetal abdominal circumference by ultrasonography for predicting fetal macrosomia. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89:60-64
19. Tamura R.K, Dooley S.L. The role of ultrasonography in the management of diabetic pregnancies. *Clin Obstet Gynecol.* 1991; 34: 526-534.
20. 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. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3550-3557.
21. Lin C.C., Santolya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part 1. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998; 92:1044-1055.

22. Anderson M. S., Hay W.W. Intrauterine growth restriction and the small-for gestational-age infant. In: McDonald M.G., Mullett M.D., Seshia M.K. eds. *Avery's Neonatology Pathophysiology Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams et. Wilkins. 2005:490-522
23. Rosenfeld R.G. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling M.A. (ed). *Pediatric Endocrinology*. WB Saunders Co, Philadelphia. 1996; 117-171.
24. Reiter E.O., Rozenfeld R.G. Normal and aberrant growth. In: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R. eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9.th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1988:1427-1508
25. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res.*2003;13:113-170.
26. Clemmons D.R. Involvement of insulin-like growth factor-I in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6:620-5.
27. Bondy C.A., Werner H., Roberts C.T., Leroith D. Cellular pattern of insulin-like growth factor-I and type 1 IGF receptor gene expression in early organogenesis: Comparison with IGF-II gene expression. *Mol Endocrinol.* 1990; 4: 1386-1398
28. Koistinen R., Angervo M., Leinonen P., Hakala T., Seppaela M. Phosphorylation of insulin- like growth factor-binding protein-1 incereases in human amniotic fluid and desidua from early two late pregnancy. *Clin Chim Acta.* 1993; 215: 189-199.
29. Chatelain P.G., Cauderay M.C., Zegher F., Claris O., Salle B., Tauber M., Chaussain L. Growth hormone secretion and sensitivity in children born small for gestational age. *Acta Pediatr Suppl.* 1996;417:15-16
30. Gluckman P.D., Cutfield W., Harding J.E., Milner D., Jensen E., Woodhall S., Gallaher B., Baurer M., Breier B.H. Metabolie consequences of intrauterine growth retadation. *ActaPediatr Suppl.* 1996;417:3-6
31. Hung T.Y., Lin C.C., Hwang Y.S., Lin S.J., Chou Y.Y., Tsai W.H. Relationship between umbilical cord blood insulin-like growth factors and anthropometry in term newborns. *Acta Paediatr Taiwan.* 2008, 49:19-23.
32. Wan G., Yu S., Liu J. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*1998;33: 720-721.
33. Strobl J.S, Thomas M.J. Human growth hormone. *Pharmacol Rev.*1994;46: 1-34.

34. Clayton P.E and Gill M.S. Normal Growth and Its Endocrine Control. Brook C.G.D and Hindmarsh P.C, ed. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001: 95-114.
35. Leger J., Oury J.F., Noel M., Baron S., Benali K., Blot P., Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. I. serum growth hormone, IGF-I, IGF-II, and IGFBP-3 levels in normally grown and growth retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res.* 1996;40:94-100
36. Iniguez G., Gonzalez C.A., Argandona F., Kakarieka E., Johnson M.C., Cassorla F. Expression and protein content of IGF-I and IGF-I receptor in placentas from small, adequate and large for gestational age newborns. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73: 320–327.
37. Hytinen T., Rutanen E.M., Turpeinen M., Sorva R., Andersson S. Markers of collagen metabolism and insulin-like growth factor binding protein-1 in term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83: 17-20.
38. Cinaz P., Bideci A., Camurdan M.O., Sen E., Camurdan A.D. Plasma leptin levels in infants of diabetic mothers in fasting and satiety states. *Turk J Pediatr.* 2004 ;46:142-146
39. Vela-Huerta M.M., San Vicente-Santoscoy E.U., Guizar-Mendoza J.M., Amador-Licona N., Aldana-Valenzuela C., Hernandez J. Leptin, insulin, and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21:17-22.
40. Mazaki-Tovi S., Kanety H., Pariente C., Hemi R., Schiff E., Sivan E. Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:1238-1242.
41. Darendeliler F., Poyrazoglu S., Sancakli O., Bas F., Gokcay G., Aki S, Eskiurt N. Adiponectin is an indicator of insulin resistance in non-obese prepubertal children born large for gestational age (LGA) and is affected by birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70: 710-716.
42. Giapros V., Evagelidou E., Challa A., Kiortsis D., Drougia A., Andronikou S. Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight. *Clinical Endocrinology.* 2007; 66: 353–359.

43. Plagemann A., Harder T., Franke K., Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breastfeeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2002; 25:16-22
44. Lindsay R.S., Hanson R.L, Bennett P.H., Knowler W.C. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1249-1254
45. Dahlquist G., Bennich S.S., Kalen B. Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent diabetes: population based case-control study. *BMJ*. 1996;313: 1174-1177.
46. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007; 261:412–417.
47. Barker D.J., Hales C.N., Fall C.H., Osmond C., Phipps K., Clark P.M. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993; 36: 62-67
48. Hales C.N., Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2005; 60: 5–20.
49. Ong K.K., Petry C.J., Emmett P.M., Sandhu M.S., Kiess W., Hales C.N., Ness A.R., Dunger D.B.; ALSPAC study team. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia*. 2004 ;47: 1064–1070
50. Ibanez L., Ong K., Dunger D.B., de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance following catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 2153–2158.
51. Nathanielsz P.W., Poston L., Taylor P.D. In utero exposure to maternal obesity and diabetes: animal models that identify and characterize implications for future health. *Clin Perinatol*. 2007; 34: 515-526.
52. Charles M.A., Pettitt D.J., Hanson R.L. Bennett P.H., Saad M.F., Liu Q.Z., Knowler W.C. Familial and metabolic factors related to blood pressure in Pima Indian children. *American Journal of Epidemiology*. 1994;140: 123–131.
53. Dyer J.S., Rosenfeld C.R., Rice J., Rice M., Hardin D.S. Insulin resistance in Hispanic large-for-gestational-age neonates at birth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92: 3836–3843.
54. Wang X., Liang L., Junfen F.U., Lizhong D.U. Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. *Indian J Pediatr*. 2007 ; 74:561-565.

55. Evagelidou E.N., Kiortsis D.N., Bairaktari E.T., Giapros V.I., Cholevas V.K., Tzallas C.S., Andronikou S.K. Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure and obesity-antropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. *Diabetes Care*.2006; 29; 1197–1201
56. Hoegsberg B., Gruppuso P.A., Coustan D.R Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers.*Diabetes Care*. 1993; 16: 32–36.
57. Lihn A.S., Pederson S.B., Richeksen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Reviews*. 2005; 6:13–21.
58. Körner A., Wabitsch M., Seidel B., et al. Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and downregulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 337: 540–550.
59. Saitoh H., Kamoda T., Nakahara S., Hirano T., Nakamura N. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-1 and -3 and growth hormone binding protein in obese children: fasting IGFBP-1 is suppressed in normoinsulinaemic obese children. *Clinical Endocrinology*.1998; 48: 487–492.
60. Kamoda T., Nozue H., Matsui A. Serum levels of adiponectin and IGFBP-1 in short children born small for gestational age. *Clinical Endocrinology*; 66: 290–294.
61. Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O., Biebermann H., Tarnow P., Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 : 199-206.
62. Hediger M.L., Overpeck M.D., McGlynn A., Kuczmarski R.J., Maurer K.R., Davis W.W. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics*. 1999; 104 :e33.
63. Sherry N., Hassoun A., Oberfield S.E., Manibo A.M., Chin D., Balachandar S., Pierorazio P., Levine L.S., Fennoy I . Clinical and metabolic characteristics of an obese, Dominican, pediatric population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18 : 1063-1071.
64. Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D.J. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003; 46 : 190-194

65. Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey. E., Opentanova I., Considine R.V. Caro J.F. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development., *Pediatrics*.1996; 98: 201–203
66. Merzouk H., Bouchenak M., Loukidi B., Madani S., Prost J., Belleville J. Fetal macrosomia related to maternal poorly controlled type 1 diabetes strongly impairs serum lipoprotein concentrations and composition. *J Clin Pathol*. 2000; 53:917–923.
67. Merzouk H., Meghelli-Bouchenak M., Loukidi B., Prost J., Belleville J. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity.*Biol Neonate*. 2000; 77:17–24.
68. Glowiska B., Urban M., Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein (a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr*. 2002; 161:511–518.
69. Evagelidou E.N., Giapros V.I., Challa A.S., Cholevas V.K., Vartholomatos G.A., Siomou E.C., Kolaitis N.I., Bairaktari E.T., Andronikou S.K. Prothrombotic State, Cardiovascular, and Metabolic Syndrome Risk Factors in Prepubertal Children Born Large for Gestational Age. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2468-70.
70. Reaven G.M. Role of insulin resistance human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607
71. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr, Cleeman J.I., Smith S.C. Jr., Lenfant C.; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition . *Circulation*. 2004; 109: 433-438.
72. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553.
73. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
74. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23:469-480.

75. Cruz M.L., Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Report*. 2004; 4: 53-62.
76. Goodman E., Daniels S.R., Morrison J.A., Huang B., Dolan L.M. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145: 445-451.
77. Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 821-827.
78. Lee S., Bacha F., Gungor N., Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: Relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr*. 2008; 152: 177-184.
79. Lee S., Bacha F., Arslanian S.A. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr*. 2006; 149: 809-816.
80. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1599-1604.
81. Baranova A., Tran T.P., Birerdinc A., Younossi Z.M. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 801-814.
82. Chen W., Bao W., Begum S., Elkasabany A., Srinivasan S.R., Berenson G.S. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2000; 49: 1042-1048.
83. Raitakari O.T., Porkka K.V., Rönnemaa T., Knip M., Uhari M., Akerblom H.K., Viikari J.S. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia*. 1995; 38: 1042-50
84. Csabi G., Torok K., Jeges S., Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 91-94.
85. Galli-Tsinopoulou A., Karamouzis M., Nousia- Arvanitakis S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16: 555-560.

86. Valle M., Gascon F., Martos R., Bermudo F., Ceballos P., Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 13-18.
87. Özgüven I., Ersoy B., Özgüven A.A., Erbay P.D. Evaluation of nutritional status in Turkish adolescents as related to gender and socioeconomic status. *Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2: 111-116.
88. Berberoğlu M., Evliyaoğlu O., Adiyaman P., Ocal G., Ulukol B., Simşek F., Siklar Z., Törel A., Ozel D., Akar N. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (-675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19: 741-748.
89. McCance D.R., Pettitt D.J., Hanson R.L., Jacobsson L.T., Knowler W.C., Bennett P.H. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype?. *BMJ*. 1994; 308: 942-945.
90. 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. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362-2374.
91. Brufani C., Grossi A., Fintini D., Tozzi A., Nocerino V., Patera P.I., Ubertaini G., Porzio O., Barbetti F., Cappa M. Obese children with low birth weight demonstrate impaired β -cell function during oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4448-4452.
92. Wald A.B., Uli N.K. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current agents and future directions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10: 205-214.
93. Hatipoglu N., Ozturk A., Mazicioğlu M.M., Kurtoğlu S., Seyhan S., Lokoğlu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2008; 167:383-389.
94. Ten S., Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2526-2539.
95. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30: 42-47.
96. D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009; 38: 549-563.

97. Jensen M.E., Collins C.E., Gibson P.G., Wood L.G. The obesity phenotype in children with asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12:152-159.
98. Alemzadeh R., Kansra A.R..New adolescent polycystic ovary syndrome perspectives. *Minerva Pediatr.* 2011;63: 35-47.
99. Yenigün M. Diabetes Mellitus hormonal homeostasis. In Yenigün M., Altuntaş Y.(eds). *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2001:13-40.
100. Tütüncüler F., Baş F., Günöz H. Çocuk ve adölesan yaşlarda insülin direnci ve klinik yansımaları. 27. Pediatri Günleri Kongresi 4-7 Nisan 2005, İstanbul Kongre Kitapçığı. s: 41- 46.
101. Karşıdağ K. İnsülin direnci mekanizmaları. In Hatemi H., Yumuk V.D.(eds), *İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabet sempozyumu kitabı*, İstanbul. Nisan 2004:9-14.
102. Altuntaş Y. Tip 2 (İnsüline bağımlı olmayan) Diabetes Mellitus'un patogenezi. In Yenigün M, Altuntaş Y(eds). *Her yönüyle diabetes mellitus*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 219-236.
103. Pacini G., Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. *Best Practice and Research Clinic Endocrinol Metab.* 2003; 17: 305-322.
104. Saltiel A.R., Kahn C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001; 414: 799-806.
105. Goran M.I., Gower B.A. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50: 2444–2450
106. De Fronzo R.A. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia.* 1992, 35:389–397
107. Schwartz B., Jacobs D.R. Jr, Moran A., Steinberger J., Hong C.P., Sinaiko A.R. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care.* 2008; 31:783–788.
108. Tuya C., Mutch W.J., Broom I., McNeill G. The effect of birth weight on clottable and intact fibrinogen levels: a twin study. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:1143–1148
109. Saad R.J., Danadian K., Lewy V., Arslanian S.A. Insulin resistance of puberty in African-American children: lack of a compensatory increase in insulin secretion. *Pediatr Diabetes.* 2002; 3:4–9.
110. Plagemann A., Harder T., Kohlhoff R., Rohde W., Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia.* 1997; 40:1094–1100

111. Rotteveel J., v an Weissenbruc M.M., Twisk J.W., Delemarre-Van de Waal H.A. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008; 122:313–321
112. Galgani J.E., Uauy R.D., Aguirre C.A., Diaz E.O. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr*. 2008; 100: 471–479.
113. Gottschalk M., Danne T., Vlajnic A., Cara J.F. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:790–794.
114. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K., Matsukawa Y., Okutomi K., Horie M., Shimomura I., Hotta K., Kuriyama H., Kihara S., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 861-868
115. Tsao T.S., Lodish H.F., Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*. 2002; 440: 213-221
116. Combs T.P., Berg A.H., Obici S., Scherer P.E., Bossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001; 108: 1875-1881
117. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., Tataranni P.A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1930-1935
118. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106: 171-176.
119. Xydakis A.M., Case C.C., Jones P.H., Hoogeveen R.C., Liu M.Y., Smith E.O., Nelson K.W., Ballantyne C.M. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2697-2703.
120. Shand B.I., Scott R.S., Elder P.A., George P.M. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5: 349-353.
121. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C.L., Chen C.L., Tai T.Y., Chuang L.M. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res*. 2002; 10: 1104-1110.
122. Ergün A. Yağ hücrelerinden salgılanan maddeler, rezistin ve insülin direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2003; 56: 25-30.

123. Tunçbilek E. Obesite genetik bir hastalık mıdır?. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005; 48:101-108
124. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y., Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun. 1996; 221: 286-289.
125. Berg A.H., Combs T.P., Scherer P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2002; 13:84-9.
126. Yokota T., Oritani K., Takahashi I., Ishikawa J., Matsuyama A., Ouchi N., Kibara S., Funahashi T., Tenner A. J., Tomiyama Y., Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood. 2000; 96: 1723-1732
127. Stefan N., Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. Horm Metab Res. 2002; 34: 469-474
128. Fruchart J.C., Nierman M.C., Stroes E.S., Kastelein J.J., Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation. 2004; 109: III15-9.
129. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. Atheroscler Suppl. 2005; 6: 7-14
130. Xu A., Wang Y., Keshaw H., Xu L.Y., Lam K.S., Cooper G.J. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest. 2003; 112: 91-100.
131. Wang Y., Xu A., Knight C., Xu L.Y., Cooper G.J. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. J Biol Chem. 2002; 277: 19521-19529.
132. Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson M.R., Yen F.T., Bihain B.E., Lodish H.F. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 2005-2010.
133. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001; 7: 941-946.

134. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7: 947-953.
135. Hotta K., Funahashi T., Bodkin N.L., Ortmeier H.K., Arita Y., Hansen B.C., Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001; 50: 1126-1133.
136. Ryo M., Nakamura T., Kihara S., Kumada M., Shibazaki S., Takahashi M., Nagai M., Matsuzawa Y., Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004; 68: 975 –981
137. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 137-145.
138. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-83.
139. Kappes A, Löffler G. Influences of ionomycin, dibutyl-cycloAMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res.* 2000; 32: 548-554.
140. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M., Muraguchi M., Ouchi N., Takahashi M., Igura T., Inui Y., Kihara S., Nakamura T., Yamashita S., Miyagawa J., Funahashi T., Matsuzawa Y. An adipocyte derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000; 32: 47-50.
141. Friedman J.M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev.* 2002; 60: S1-14.
142. Faraj M., Havel P.J., Phelis S., Blank D., Sniderman A.D., Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1594-1602.
143. Ahima R.S., Prabakaran D., Flier J.S. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest.* 1998; 101:1020-1027
144. Bjorbaek C., Kahn B.B. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 305-331.

145. Harvey J., Mc Kenna F., Herson P.S., Spanswick D., Ashford L.J. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J physiol.* 1997; 504: 527-535.
146. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D., Fryer L.G., Müller C., Carling D., Kahn B.B. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature.* 2002; 415:339-343.
147. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 4637-441.
148. Wauters M., Considine R.V., Van Gaal L.F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143:293-311.
149. Shintani M., Ikegami H., Fujisawa T., et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 2909-2912.
150. Unger R.H. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med.* 2002; 53:319-336.
151. Nemet D., Wang P., Funahashi T., Matsuzawa Y., Tanaka S., Engelman L., Cooper D.M. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res.* 2003; 53: 148-152
152. Sethi J.K., Hotamisligil G.S. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 1999;10:19-29.
153. Kanemaki T., Kitade H., Kaibori M., et al. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 1998; 27:1 296-1303.
154. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555-576.
155. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965: II. *Arch Dis Child.* 1966; 41: 613-635
156. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Bas F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans degerleri *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi.* 2008; 51: 1-14.

157. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Baş F. Growth referances Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1635-41.
158. Gökçay G., Furman A., Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev.* 2008; 34: 454-463.
159. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965: I. *Arch Dis Child.* 1966; 41: 454-471
160. Tanner J.M., Whitehouse R.H. Revised standards for triceps and subscapular skinfold in British children. *Arch Dis Child.* 1975; 50: 142-150
161. Bundak R., Furman A., Gunoz H., Darendeliler F., Bas F., Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006; 95:194-198.
162. Cameron N. The Methods of Auxological Anthropometry. In: Falkner F, Tanner JM (eds): *Human Growth*, Vol 3, 2nd edition, Plenum Pres, New York and London, 1986; pp. 26-27
163. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Statement on cholesterol. *Pediatrics.* 1992; 90: 469-473.
164. Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem.* 2004; 50:1113-1115.
165. Bereket A., Turan S., Omar A., Berber M., Ozen A., Akbenlioglu C., Haklar G. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res.* 2006;65:96-105.
166. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: İnsulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia.* 1985; 28: 412-419.
167. Hawdon J.M. The infant of a diabetic mother. *Robertson's Textbook of Neonatology.* 4.ed. China:Elsevier Limited. 2005: 395-400
168. Semerci C.N. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2004; 46:353-359.
169. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K., Dietz W.H., Srinivasan S.R., Brenson G.S. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:10-16.
170. Patou N., Ibanez L., Rique S., Cara Scosa A. Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res.* 1997;48:219-226

171. McLaughlin T., Reaven G., Abbasi F. et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 399–404.
172. Gaziano J.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J., Breslow J.L., Buring J.E. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96: 2520–2525.
173. Dobiasova M., Raslova K., Rauchova H., Vohnout B., Ptackova K., Frohlich J. Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction; fractional esterification rate of cholesterol in plasma depleted of apoB lipoproteins (FERHDL) and logarithmically transformed ratio of triglycerides to HDL-cholesterol. *Physiol Res.* 2001;50:1–8.
174. Tan M.H., Johns D., Glazer N.B. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clin Chem.* 2004;50:1184–1188.
175. Musso C., Graffigna M., Soutelo J., Honfi M., Ledesma L., Miksztowicz V., Pazos M., Migliano M., Schreier L.E., Berg G.A. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatr Diabetes.* 2011;12: 229-234.
176. Grunfeld C., Feingold K.R. The metabolic effects of tumour necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy.* 1991; 3, 143-158.
177. Kubaszek A., Pihlamajamaki J., Komarovski V., et al. Promoter polymorphisms of the TNF- α (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52, 1872-1876.
178. Sookian S., Gonzales C., Pirola C. Meta-analysis on the G-308A tumour necrosis factor α gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obesity Res.* 2005; 13: 2122-2131.
179. Sancho P., Bermejo A., Real J., et al. The tumour necrosis factor (TNF)- α -308G/A promoter polymorphism is related to prenatal growth and postnatal insulin resistance. *Clinical Endocrinology.* 2006; 64, 129-135.
180. Jefferies C., Hofman P., Keelan J., et al. Insulin resistance is not due to persistently elevated serum tumour necrosis- α levels in small for gestational age, premature or twin children. *Pediatr Diabetes.* 2004; 5, 20-25.

181. Yeste D., Vendrell J., Tomasini R., Broch M., Gussinye M., Megia A., et al. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1892-1894.
182. Mestan K., Ouyang F., Matoba N., Pearson C., Ortiz K., Wang X. Maternal obesity, diabetes mellitus and cord blood biomarkers in large-for-gestational age infants. *J Pediatr Biochem*. 2010;1:217-224.
183. Ategbo J.M., Grissa O., Yessoufou A., et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4137–4143.
184. Kulkarni R. New insights into the roles of insulin/IGF-I in the development and maintenance of beta cell mass. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2005; 6: 199-210.
185. Sandhu M.S., Heald A.H., Gibson J.M., Cruickshank J.K., Dunger D.B., Wareham N.J. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet*. 2002; 359:1740-1745.
186. Saitoh H., Kamoda T., Nakahara S., Hirano T., Matsui A. Insulin-like growth factor binding protein-1 as a predictor of glucose-stimulated hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:231-234.
187. Moran A., Jacobs D., Steinberger J., Cohen P., Ping Hong C., Prineas R., Sinaiko A. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4817-4822.

EKLER

EK:1 GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ,
BÜYÜME-GELİŞME ve PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

İRİ DOĞAN (LGA) ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM RİSKİNİN ARAŞTIRILMASI

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Gönüllü Adı- Soyadı:

Tarih:

Sayın Anne/ Baba;

İnsülin direnci, metabolik sendrom erişkinlerde şişmalık (artmış bel çevresi), yüksek kan basıncı, kan yağlarının yüksek olması, şeker metabolizma bozukluğuyla giden bir durumdur. Temelinde insulin direnci yatmaktadır. Yapılan çalışmalar, erişkin döneminde ortaya çıkan bu durumun belirtilerinin ve dolayısıyla insulin direncinin aslında çocukluk çağında başladığını göstermiştir. Doğum haftasına göre iri doğan çocuklarda insulin direncinin geliştiği gösterilmiştir. Bugün artık ilerde şeker hastalığı, hipertansiyon, kolesterol ve diğer kan yağlarının yüksekliği ve kalp damar hastalıklarına neden olan insulin direncinin çocuklarda hangi durumda ortaya çıktığı araştırılmaktadır. Bu araştırmada amacımız yukarıda belirtilen risk faktörlerine sahip olan çocuğunuzda (iri doğum tartısı) insulin direnci, metabolik sendromu gelişip gelişmeyeceğini belirlemeye çalışmak. Belirtilen bozukluklar erken saptandığı sürece hem tedavi hem de erişkin dönemde gelişebilecek hastalıklardan korunma mümkün olmaktadır.

Bu amaçla çocuğunuzun ayrıntılı öyküsü alınıp fizik muayenesi yapılacak, boy, tartı, bel çevresi, kalça ve kan basıncı ölçümleri yapılacaktır. Daha sonra insulin direnci ve metabolik sendromu belirlemek amacıyla gerekli göstergelere bakabilmek için kan örneği alınacaktır. Kan alınma sırasında iğne batmasını hissetmek dışında önemli bir sorun olması beklenmemektedir. Alınacak toplam kan örneği kansızlık yaratacak düzeyde olmayacaktır.

Bu araştırma sırasında size ait bilgiler hekimle aranızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır.

Kan örnekleri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır. Bu analizin yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar onayınıza bakılmaksızın proje dışı bırakabilirler. Bu durum da takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sağlanacaktır (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceksiniz).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığınızda; herhangi bir saatte,
Dr Ceren Çiftçi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 33284 ve 31645, cep tel: 0532 584 9009 telefonlarından arayabilirsiniz.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr Ceren ÇİFTÇİ

Tarih:

İmza:

Tel :0212 414 20 00 / 33284 ve 31645, cep tel: 0532 584 9009

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı,İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi:

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ,
BÜYÜME-GELİŞME ve PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**İRİ DOĞAN (LGA) ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM
RİSKİNİN ARAŞTIRILMASI
GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU**

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dr.....tarafından *İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme –Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji’de* tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Bu durumun takip ve tedavimde olumsuz bir durum yaratmayacağı konusunda bana güvence verildi.

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

Dr. Ceren Çiftçi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin, Çapa, İstanbul iş adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 33284 ve 31645, cep tel: 0532 584 9009 telefonlarından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu

durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr Ceren Çiftçi

Tarih:

İmza:

Tel :0212 414 20 00 / 33284 ve 31645, cep tel: 0532 584 9009

Tarih:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi:

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Ceren Çetin

Doğum Tarihi ve Yeri: 10.06.1981, Samsun

Akademik durum: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi

İş Adresi :İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390, Çapa/İstanbul

İş Tel :0 212 414 20 00

Ev Adresi :Hekimoğlu Alipaşa Cd. Çelik Apt No155/3 Fatih/ İstanbul

Cep Tel :0 532 5849009

Email :ceren-ciftci@hotmail.com

Yabancı dil :İngilizce

EĞİTİM

İlk Öğretim :1987-1995 23 Nisan İlköğretim Okulu

Lise :1995-1999 Tülay Başaran Anadolu Lisesi

Üniversite :2000-2006 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Y. Lisans :2006-2011 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı

BİLİMSEL AKTİVİTELER

1- Ceren Çiftçi, Edibe Pembegül Yıldız, Ayşe Kılıç, Firdevs Baş, Emin Ünüvar, Fatma Oğuz ,
Müjgan Sıdal. Büyüme gelişme geriliği ile başvuran olguda tiroid hormon direnci. 50.Milli
Pediatri Günleri 2008; poster sunumu.

KATILDIĞI KURSLAR

- 1- ‘Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu’, İ.Ü. İTF, Çocuk Sağlığı
Enstitüsü, Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi; Aralık 2006
- 2- ‘Antibiyotik Kursu’ 30. Pediatri Günleri, İstanbul; Nisan 2008
- 3- “Neonatal resusitasyon kursu”, Ocak 2010
- 4- “Çocuk ileri yaşam desteği kursu”, Nisan 2010

