

DOI: 10.38136/jgon.1061312

Fetal malnütrisyonlu term bebeklerde ilk iki yaştaki büyüme, glukoz, insülin ve lipid profili

Growth, glucose, insulin and lipid profile in the first two years of term infants with fetal malnutrition

SEMA TANRIVERDİ<sup>1</sup> Orcid ID: 0000-0002-5681-3647<sup>1</sup> University of Health Sciences Ankara City Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Ankara, Turkey**ÖZ**

**Amaç:** Fetal dönemde büyüme kısıtlılığı, ileri yaşlarda metabolik hastalıkların gelişimini etkileyebilir. Bu çalışmada, fetal malnütrisyonu olan ve olmayan term yenidoğan bebeklerin ilk iki yaştaki büyümelerinin ve ikinci yaştaki glukoz, insülin ve lipid profillerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Mayıs 2019 ile Ekim 2019 tarihleri arasında hastanemizde doğan, CANSKORE yöntemi kullanılarak fetal malnütrisyon saptanan ve saptanmayan term bebekler alındı. Umbilikal kord kanında insülin, glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, trigliserid değerlerine bakıldı. Bu bebeklerin iki yaşına kadar büyümeleri takip edildi. İkinci yıl sonunda aynı parametrelere yeniden bakıldı.

**Bulgular:** Fetal malnütrisyon saptanan 40 bebekten 26'sı, fetal malnütrisyon saptanmayan 40 bebekten 22'si iki yıl boyunca takip edildi. Fetal malnütrisyonu olan bebeklerin 6. ayında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin, fetal malnütrisyonlu olmayan bebeklere göre daha yüksek olduğu ancak 12 ve 24. ayda bu farkın gerilediği görüldü. Yaşamının ikinci yılında bakılan glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı farklılık yokken, VLDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri fetal malnütrisyonu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

**Sonuç:** Fetal malnütrisyonlu bebeklerde yaşamının ilk 6 ayındaki hızlı kilo artışı erken çocukluk dönemindeki lipid profilini etkileyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fetal malnütrisyon, büyüme, kolesterol, trigliserid

**ABSTRACT**

**Aim:** Growth restriction in the fetal period may affect the development of metabolic diseases in later ages. In this study, it was aimed to compare the growth of the first two years of age and the glucose, insulin and lipid profiles in the second year of term newborn babies with and without fetal malnutrition.

**Materials and Methods:** Term infants born in our hospital between May 2019 and October 2019, with and without fetal malnutrition detected using the CANSKORE method were included in the study. Insulin, glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol, triglyceride values were measured in the umbilical cord blood. The growth of these babies was followed up to the age of two. At the end of the second year, the same parameters were looked at again.

**Results:** 26 out of 40 babies with fetal malnutrition and 22 out of 40 babies without fetal malnutrition were followed for two years. It was observed that body weight, height and head circumference of babies with fetal malnutrition were higher at 6 months compared to babies without fetal malnutrition, but this difference regressed at 12 and 24 months. While there was no significant difference between the two groups in terms of glucose, insulin, total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol levels in the second year of life, VLDL cholesterol and triglyceride levels were found to be significantly higher in the group with fetal malnutrition.

**Conclusion:** Rapid weight gain in the first 6 months of life in infants with fetal malnutrition may affect the lipid profile in early childhood.

**Keywords:** Fetal malnutrition, growth, cholesterol, triglyceride

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:** Sema Tanrıverdi**Adres:** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Uncubozköy, 45030, Yunsemre, Mansia, Türkiye**E-mail:** drsemarala@yahoo.com

Başvuru tarihi: 21.01.2022

Kabul tarihi: 10.05.2023

## GİRİŞ

Fetal malnütrisyon (FM), klinik olarak cilt altı yağ dokusunun ve kas kitlesinin normal miktara ulaşamaması ya da belirgin intrauterin kayıp ile karakterizedir. Fetal beslenme probleminin en yaygın görülen şekli intrauterin büyüme kısıtlılığıdır (1). İntrauterin büyüme kısıtlılığına ilerleyebilir (2). İntrauterin dönemde fetal yağ dokusunun maturasyonu gebeliğin ikinci trimestrinde başlar ve üçüncü trimestrinde daha da olgunlaşır (3). Yağ dokusu, lipid ve daha da önemlisi glikoz metabolizması için gereklidir, yağ dokusu eksik olduğunda malnütrisyona, fazla olduğunda obeziteye neden olmaktadır (4). FM'de intrauterin dönemde besin eksikliği, endokrin sistemin programlanmasına yol açmakta ve fetal yaşamda enerji tasarrufu sağlamaktadır. Besin eksikliği doğumdan sonra da devam ederse tolere edilebilir; ancak doğumdan sonra aşırı beslenme olursa tolere edilemez ve aşırı enerjiye yol açar (5). Bu da yağ dokusunda aşırı birikime ve patolojik bir glikoz toleransına neden olur. Bu hipotez tutumlu fenotip hipotez olarak adlandırılır. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerin postnatal dönemde hızlı büyümesi gelecekteki sağlık durumunun belirleyicisidir (6,7).

FM ve intrauterin büyüme kısıtlılığı, ileri yaşamda kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom görülme sıklığını arttırmaktadır (8). FM'li bebeklerin postnatal dönemdeki beslenmesi, büyüme ve gelişme takibi ve uzun süreli izleminde görülebilecek hiperlipidemi, obezite, glukoz intoleransı, tip 2 diabetes gibi hiperinsülinemiye bağlı komplikasyonların takibi çok önemlidir (9,10).

Bu çalışmada, FM'si olan ve olmayan term yenidoğan bebeklerin ilk iki yaştaki büyümelerinin ve ikinci yaştaki glukoz, insülin ve lipid profillerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar: Çalışmaya Mayıs 2019 ile Ekim 2019 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde canlı doğan term yenidoğan (son adet tarihine göre gestasyonel yaşı  $\geq 38$  hafta) bebekler dahil edildi. Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun onayıyla yapıldı (20.478.486-1130). Çoğul gebelikler, prematürel (gestasyonel yaşı  $< 37$  hafta), ölü doğumlar, annede gebelik öncesi diabetes, gestasyonel diabetes, hipertansiyon ve erken membran rüptürü olan anne bebekleri çalışmaya alınmadı. Doğumun ardından bebeklerin muayeneleri yapıldı ve ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri yapıldı. Bebekler doğumdan sonraki ilk 12-24 saat içinde aynı çocuk hekimi tarafından CANSORE yöntemi kullanılarak CANSORE puanı hesaplandı. CANSORE yönteminde 9 adet bulgu ve belirti değerlendirmeye alındı. Bebeğin saçına, yanak dolgunluğuna, çene altı yağ dokusuna, kol bacaklarda cilt altı yağ dokusuna, cildin cilt altı dokudan kolay ayrılıp ayrılmadığına, interkostal aralıkta çökmeye, sırtta cilt ve yağ dokusuna, karında cilt altı yağ dokusuna, gluteal bölgede cilt kıvrımlarının sayısı ve derinliğine bakılarak puanlama verildi. CANSORE yönteminde her bir parametre için minimum 1 (kötü, ileri derecede fetal malnutre) maksimum 4 (iyi, malnütrisyonu olmayan) puan verildi. Değerlendirme sonunda da en az 9; en çok 36 puan elde edilir. CANSORE puanında sınır değer 24'tür. CANSORE puanı

24 ve altında olan bebekler FM'si olan bebekler olarak kabul edildi. CANSORE puanı 24'ten büyük olanlar ise FM'si olmayan bebekler olarak kabul edildi.

Biyokimyasal değerlendirme: Doğumu takiben umbilikal kord klempe edildikten sonra umbilikal korddan kan örneği alındı. İnsülin, glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, trigliserid değerleri hemen çalışıldı. Diğer kan örneğini 10 dakika 5000 devirde santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örneği leptin, adiponektin, ghrelin düzeyleri çalışılınca kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında saklandı. Tüm kan örnekleri toplandıktan sonra ayrılan serum örneklerinden ghrelin, leptin ve adiponektin düzeyleri ELİSA kitleri ile çalışıldı.

Büyümenin takibi: FM'si olan ve olmayan bebekler yenidoğan polikliniğinde takibe alındılar ve iki yaşına kadar büyüme ve gelişmeleri takip edildi. Bebeklerin 6., 12., ve 24. ayda vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ölçümleri yapıldı, persentil değerleri hesaplandı. Yaşamın ikinci yılında insülin, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid değerleri çalışıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 for Windows" programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde t-testi, ki-kare testi, tek yönlü ANOVA yöntemleri kullanılmıştır. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlılık kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 40 FM'si olan ve 40 FM'si olmayan toplam 80 term yenidoğan bebek alındı. Bu bebeklerden FM'si olan 26 bebek ile FM'si olmayan 22 bebek iki yaşına kadar büyüme ve gelişmeleri takip edilebildi. FM'si olan ve olmayan bebeklerin demografik özellikleri incelendiğinde, ponderal indeksi ( $2,92 \pm 0,30$  ve  $3,18 \pm 0,37$ ) ve CANSORE puanı ( $20,38 \pm 2,24$  ve  $29,27 \pm 3,23$ ) dışında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Her iki gruptaki bebeklerin demografik ve antenatal özellikleri ile beslenme şekilleri

	Fetal malnütrisyon (+) (n=26)	Fetal malnütrisyon (-) (n=22)	p
Doğum ağırlığı (g)	3193,46 $\pm$ 345,13 (2640-3810)	3411,81 $\pm$ 484,45 (2530-4180)	0,076
Doğum boyu (cm)	48,23 $\pm$ 2,22 (45-52)	48,09 $\pm$ 1,65 (45-50)	0,809
Doğum baş çevresi (cm)	34,23 $\pm$ 1,66 (31-37)	34,68 $\pm$ 2,11 (31-38,5)	0,414
Ponderal indeksi (g/cm <sup>3</sup> )	2,92 $\pm$ 0,30 (2,14-3,49)	3,18 $\pm$ 0,37 (2,34-4,24)	<b>0,001</b>
Cinsiyet			0,265
-Kız	10	12	
-Erkek	16	10	
Doğum şekli			0,184
-NspD	2	0	
-C/S	24	22	
Gestasyonel yaş (hafta)	38,01 $\pm$ 1,12 (38-41)	38,42 $\pm$ 0,74 (38-40)	0,728
CANSORE puanı	20,38 $\pm$ 2,24 (16-23)	29,27 $\pm$ 3,23 (25-34)	<b>&lt;0,001</b>
Apgar skoru (1.dk)	7(6-9)	8(7-9)	0,192
Apgar skoru (5.dk)	9(8-10)	9(8-10)	1,000
Anne yaşı	32,00 $\pm$ 5,38 (22-39)	30,81 $\pm$ 4,24 (25-39)	0,409
Gebelik sayısı	3 (1-7)	3 (1-6)	0,829
Doğum sayısı	2 (1-5)	2 (0-5)	0,530
Gebelikte sigara kullanım oranı	8 (%30,7)	3 (%13,6)	<b>0,014</b>
Gebelik öncesi vücut ağırlığı (kg)	71,92 $\pm$ 13,77 (52-108)	70,45 $\pm$ 11,29 (55-86)	0,692
Gebelik sonundaki vücut ağırlığı (kg)	84,69 $\pm$ 13,43 (65-116)	81,72 $\pm$ 10,79 (68-97)	0,410

Gebelik boyunca alınan ağırlık (kg)	12,76±6,09 (1-23)	11,27±4,36 (4-18)	0,342
Annenin boyu (cm)	163,69±6,20 (150-178)	158,63±5,15 (150-165)	<b>0,004</b>
Annenin vücut kitle indeksi (kg/cm <sup>2</sup> )	26,74±4,69 (21,40-38,70)	27,95±4,46 (22,60-35,70)	0,368
Vücut kitle indeksine göre			0,593
-Normal (18,5-24,9)	12	8	
-Kilolu (25-29,9)	8	6	
-Obez (>30)	6	8	
Ailenin gelir düzeyi (TL)	2877,50±1777,27 (500-10000)	2458,00±1133,18 (1000-7000)	0,212
Annenin eğitim düzeyi			0,506
-Okur yazar değil	2	1	
-Okur yazar	1	1	
-İlköğretim	13	14	
-Ortaöğretim	3	2	
-Lise	3	2	
-Üniversite	4	2	
Sadece anne sütü alma süresi (ay)	3,85±2,47 (0-6)	5,36±1,50 (2-7)	<b>0,014</b>
Toplam anne sütü alma süresi (ay)	8,85±7,16 (1-27)	17,00±7,05 (2-24)	<b>&lt;0,001</b>
Ek gıdaya geçiş süresi (ay)	5,69±0,48 (5-6)	6,00±0,44 (5-7)	<b>0,024</b>
Formula kullanım oranı	20 (%76,9)	6 (%27,3)	<b>&lt;0,001</b>

(NspD: Normal spontan doğum, C/S: sezaryen)

Her iki grubun antenatal öyküsüne bakıldığında anne yaşının iki grupta benzer olduğu görüldü. Annelerin boyları dışında, gebelik öncesi ve gebelik sonundaki vücut ağırlıkları, gebelik sırasındaki alınan ağırlık, doğum sayısı, gebelik sayısı, gelir düzeyi, eğitim seviyeleri ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. FM'li bebeklerin annelerinde sigara kullanım oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 1).

Her iki grubun beslenmelerine bakıldığında FM'si olan grupta sadece anne sütü alma süresi, toplam anne sütü alma süresi anlamlı olarak düşük, formula kullanım oranında anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,014$ ,  $<0,001$ ,  $<0,001$ ). Formula kullanım oranı da FM'si olan grupta anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ) (Tablo 1).

Her iki gruptaki bebeklerin kord kanındaki glukoz değeri FM'si olan grupta anlamlı olarak düşük iken ( $p=0,002$ ), insülin, HOMA (Homeostasis Model Assessment), kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Her iki gruptaki bebeklerin doğumda kord kanlarındaki insülin, glukoz, HOMA

	Fetal malnutrisyon (+) (n=26)	Fetal malnutrisyon (-) (n=22)	
Glukoz (mg/dl)	51,46±14,090 (31-75)	63,18±9,38 (49-80)	
İnsülin (mIU/ml)	5,00±3,09 (0,90-13,4)	4,98±3,34 (0,30-9,70)	
HOMA	0,70±0,57 (0,08-2,28)	0,80±0,58 (0,04-5,63)	
Kolesterol (mg/dl)	63,07±19,61 (34-95)	58,90±22,36 (40-121)	
LDL Kolesterol (mg/dl)	28,53±13,40 (8-47)	25,72±21,16 (10-88)	
HDL Kolesterol (mg/dl)	28,84±8,88 (18-46)	27,63±4,49 (21-36)	
VLDL Kolesterol (mg/dl)	5,69±4,12 (2-19)	5,54±4,00 (2-17)	
Trigliserid (mg/dl)	28,61±19,67 (12-93)	27,72±19,38 (8-83)	

(HOMA: Homeostasis Model Assessment, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)

Her iki gruptaki bebeklerin iki yaşındaki kan glukoz, insülin, HOMA, kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri ara-

sında anlamlı farklılık bulunmadı, VLDL kolesterol ve trigliserid değerleri FM'si olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,015$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Her iki gruptaki bebeklerin iki yaşındaki insülin, glukoz, HOMA ve lipid değerleri

	Fetal malnutrisyon (+) (n=26)	Fetal malnutrisyon (-) (n=22)	p
Glukoz (mg/dl)	88,30±8,50 (77-108)	94,60±16,13 (81-125)	0,095
İnsülin (mIU/ml)	6,36±4,68 (1,7-14,3)	9,76±14,49 (1,8-49,60)	0,267
HOMA	1,16±0,85 (0,39-3,32)	1,32±1,65 (0,41-5,63)	0,677
Kolesterol (mg/dl)	163,38±29,07 (112-200)	174,70±29,05 (127-211)	0,197
LDL Kolesterol (mg/dl)	90,53±28,59 (44-135)	94,40±31,24 (57-137)	0,665
HDL Kolesterol (mg/dl)	53,38±15,42 (33-88)	51,80±8,16 (40-61)	0,679
VLDL Kolesterol (mg/dl)	19,46±9,52 (7-38)	14,30±5,00 (8-25)	<b>0,033</b>
Trigliserid (mg/dl)	97,30±47,99 (33-192)	66,70±27,83 (37-127)	<b>0,015</b>

(HOMA: Homeostasis Model Assessment, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)

Her iki gruptaki bebeklerin ilk iki yıldaki antropometrik ölçümlerine bakıldığında FM'si olan bebeklerin 6. ayda vücut ağırlığı ve boy uzunluğu anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü, baş çevresi ölçümünde ise anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki gruptaki bebeklerin 12. ve 24. aydaki vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümlerinde de anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Her iki gruptaki bebeklerin ilk iki yıldaki antropometrik ölçümleri

	Fetal malnutrisyon (+) (n=26)	Fetal malnutrisyon (-) (n=22)	p
<b>6. ay</b>			
-Vücut ağırlığı (kg)	7,44±1,02 (6-9)	6,52±0,90 (5-8)	<b>0,002</b>
-Boy (cm)	66,67±2,80 (62-74)	63,57±1,65 (61-66)	<b>0,001</b>
-Baş çevresi (cm)	42,55±2,01 (39-45)	42,07±1,39 (41-44)	0,448
<b>12. ay</b>			
-Vücut ağırlığı (kg)	10,19±1,00 (9-12)	9,60±1,32 (6-11)	0,085
-Boy (cm)	76,50±3,50 (73-85)	76,00±2,00 (74-79)	0,709
-Baş çevresi (cm)	46,22±1,86 (42-49)	45,25±1,16 (44-47)	0,189
<b>24. ay</b>			
-Vücut ağırlığı (kg)	12,56±1,66 (10-15)	12,02±1,65 (9-14)	0,275
-Boy (cm)	84,10±3,35 (80-91)	84,13±3,20 (80-90)	0,982
-Baş çevresi (cm)	48,78±1,92 (46-53)	48,33±1,67 (47-51)	0,920

Ağırlık, boy ve baş çevresi persentillerinde ise iki grup arasında 6., 12. ve 24. aylara arasında farklılık saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Her iki gruptaki bebeklerin ilk iki yıldaki büyüme persentilleri

	Fetal malnutrisyon (+) (n=26)	Fetal malnutrisyon (-) (n=22)	p
<b>6. ay vücut ağırlığı</b>			
<3persentil	4	6	0,256
3-97persentil	22	16	
<b>6. ay boy</b>			
<3persentil	4	4	0,218
3-97persentil	19	18	
>97 persentil	3		
<b>6. ay baş çevresi</b>			
<3persentil	4	0	0,091
3-97persentil	22	22	
<b>12. ay vücut ağırlığı</b>			
<3persentil	0	2	0,055
3-97persentil	22	20	
>97 persentil	4	0	
<b>12. ay boy</b>			
3-97persentil	24	22	0,353
>97 persentil	2	0	
<b>12. ay baş çevresi</b>			
<3persentil	2	0	0,471
3-97persentil	24	22	
<b>24. ay vücut ağırlığı</b>			
<3persentil	0	2	0,131
3-97persentil	26	20	
<b>24. ay boy</b>			
<3 persentil	3	2	0,829
3-97persentil	23	20	
<b>24. ay baş çevresi</b>			
3-97persentil	24	22	0,232
>97 persentil	2	0	

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Fetusun büyümesi, genetik, maternal faktörler, intrauterin ortam, maternal ve fetal hormonlar tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir (11). Fetal malnutrisyon, intrauterin büyüme kısıtlılığının (İUBK) en sık nedenidir. İUBK'nın etiyojisi kompleks, fetal beslenme problemlerinin en yaygın tipidir (12). Tüm düşük doğum ağırlıklı bebekler İUBK olmadığı gibi tüm İUBK olan bebeklerde düşük doğum ağırlıklı değildir (13). FM'yi saptamak için term bebeklerde klinik özelliklere göre CANSORE yöntemi kullanılır (14). FM herhangi bir doğum ağırlığında ortaya çıkabilir. FM'si olan bir bebeğin vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi normal sınırlarda olabilir ya da olmayabilir (1). Çalışmamızda FM'si olan bebeklerin doğum ağırlıkları, boyu ve baş çevresi normal sınırlardaydı. FM'si olan ve olmayan bebeklerin de doğum ağırlıkları, boyu ve baş çevresi arasında anlamlı farklılık yoktu.

FM'nin kalıcı yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığı varsayıldığında düşük doğum ağırlığı ile endokrinometabolik

patolojiler arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. Barker hipotezi olarak bilinen bu ilişki birçok epidemiyolojik çalışma ile de doğrulanmıştır (9,15,16). Postnatal dönemdeki hızlı büyüme, ileri yaşlardaki patolojilerin ortaya çıkmasında önemli bir faktördür. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebekleri postnatal dönemdeki büyümesi ve kilo almaları gelecekteki sağlık durumlarının temel belirleyicidir (6,7).

Fetal büyüme kısıtlılığı, fetüsün yağ dokusunun doğru bir şekilde oluşmasını engeller ve metabolik fonksiyonlarını, endokrin salgılarını ve bunun sonucunda ekstrauterin metabolik adaptasyonunu bozabilir. İUBK olan bebeklerde ileri yaşlarda insülin direnci ve bozulmuş glukoz metabolizması ortaya çıkabilir (17). Bu bebekler yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite, insülin direnci ve bununla ilişkili metabolik bozuklukların gelişimine daha yatkındır (18). Epidemiyolojik çalışmalar, İUBK'nın neden olduğu düşük doğum ağırlığı ile erişkin dönemde glisemik metabolizma bozuklukları ve diyabet arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (19).

Bizim çalışmamızda FM'si olan ve olmayan bebeklerin kordon kanındaki glisemik profiline baktığımızda FM'si olan bebeklerde glukoz değeri anlamlı olarak daha düşüktü, insülin ve HOMA değerleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu. FM'si olan bebeklerde saptadığımız kan glukoz düşüklüğünün, glikojen tüketiminde artışın yanı sıra, düşük glukoneojenik hız nedeniyle glukoz gereksinimindeki artıştan dolayı olabileceği düşünüldü. Yaşamının ikinci yılında FM'si olan ve olmayan bebeklerin glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasında farklılık yoktu.

Larruscain ve arkadaşlarının çalışmasında İUBK olan ve büyüme yavaşlayanlarda, büyüme yavaşlamayan bebeklere göre kord kanındaki glukoz değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu görülürken, insülin ve HOMA değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamış, yaşamlarının 9. ve 12. aylarındaki glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (20). Yapılan başka çalışmalarda da İUBK olan bebeklerin 12. aydaki glukoz ve insülin düzeylerinde farklılık saptanmamıştır (21,22).

Fetal büyüme ve yağ dokusunun yapısının gelişmesinde görevli hormonlar dışında kolesterol ve indirekt etki ile trigliserid oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerin kord kanında kolesterol ve trigliserid düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda her iki grubun kordon kanındaki kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında da olduğu gibi fetal gelişim parametreleri ile kord kanındaki lipid profili arasındaki korelasyonla ilişkili farklı kanıtlar bulunmaktadır (24). Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerin doğumdaki lipid değerleri ile doğumdaki antropometrik ölçümler arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (24). Bu ilişkinin olup olmaması daha sonraki dönemde gelişebilecek metabolik bozuklukları önceden tahmin etmemizi sağlamamaktadır (25).

İUBK ile doğan bebeklerde değişmiş lipid düzeylerinin gelecekteki etkileri bilinmemekle birlikte, yenidoğan VLDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin 13 yaşındaki düzeyleri öngördüğünü belirtmek ilginçtir (26). Fetal programlamayı destekleyen kanıtlar ve çalışmalar İUBK ile doğan bebeklerde lipid ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini araştırmaktadır. Sonuçta, fetal lipidler İUBK ile komplike olan gebeliklerde değişmektedir. Bu bulgular, bu bebeklerin gelecekteki kardiyovasküler sağlığı için

potansiyel etkilere sahiptir (27). Leunissen ve arkadaşlarının yapılan gözlemsel bir çalışmada fetal büyüme geriliği olan bebeklerde yaşamın ilk üç ayında hızlı kilo alımı olduğunda, erken yetişkinlikte daha düşük HDL kolesterol düzeyleri ve daha yüksek total kolesterol/HDL kolesterol indeksi olduğu saptanmıştır (28). Bu çalışmada, yaşamın ilk yılında, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri, büyüme persentilini yakalayan ve yakalamayan fetal büyüme geriliği olan her iki grupta da benzer bulunmuştur. Soto ve arkadaşlarının çalışmasında da büyüme persentilini yakalayan ve yakalamayan İUBK bebeklerin kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (21). Larruscain ve arkadaşlarının çalışmasında da İUBK olan ve büyümeyi yakalayan ve yakalamayan bebeklerin 3., 6. ve 12. aydaki total kolesteol, LDL ve HDL kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (20). Bu nedenle, kolesterol düzeyleri, en azından erken aşamalarda gelecekteki endokrinometabolik patolojinin iyi bir göstergesi gibi görünmemektedir (20).

Çalışmamızda FM'si olan ve olmayan bebeklerin iki yaşındaki total kolesterol, LDL koesterol ve HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. FM'si olan bebeklerde, FM'si olmayan bebeklere göre iki yaşındaki VLDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu bebeklerin kord kanındaki VLDL kolesterol düzeyleri anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu ve ilk 6 aydaki kilo alımının daha hızlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte VLDL kolesterolün, LDL kolesterolün öncüsü olması FM'si olan bebeklerde erken çocukluk dönemindeki VLDL kolesterol düzeyinin ileri yaşlardaki kardiovasküler hastalıklar açısından yol gösterici olabilir (29).

FM'si olan bebeklerin VLDL kolesterol dışında trigliserid düzeyi de anlamlı olarak daha yüksek saptandı. FM'si olan bebeklerin, FM'si olmayan bebeklere göre yaşamının 6. ayında daha hızlı kilo aldığı ve bu bebeklerin yaşamının ikinci yılında daha yüksek trigliserid değerlerine sahip olduğu saptandı. Yapılan çalışmalarda, serum trigliserid düzeyinin insülin direncinin iyi bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (30). Bizim çalışmamızda da postnatal erken dönemde hızlı kilo artışı olan bebeklerdeki anlamlı trigliserid yüksekliğinin saptanması, bu bebeklerin ileri yaşlarda insülin direncine eğilimlerinin olabileceğini düşündürmüştür.

Larruscain ve arkadaşlarının çalışmasında, İUBK olan bebeklerden büyümeyi hızlı yakalayanların, 12. ayda trigliserid değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (20). Leunissen ve arkadaşlarının çalışmasında da ilk 3 ayında hızlı kilo alan İUBK bebeklerin erken erişkin dönemde daha yüksek trigliserid değerlerine sahip olduğu görülmüştür (28). Sotto ve arkadaşları da İUBK olan bebeklerin birinci yaşında trigliserid değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (21).

Çalışmamızda FM'si olan ve olmayan bebeklerin ilk iki yaşdaki antropometrik ölçümlerine baktığımızda, 6. ayda FM'si olan bebeklerin vücut ağırlığı ve boy uzamasının FM'si olmayan bebeklere göre daha fazla olduğu görüldü. 12. ve 24. ayda ise vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. 6., 12. ve 24. aylardaki büyüme persentilinde ise her iki grup arasında farklılık yoktu. Çalışmamızdaki FM'si olan bebeklerin erken dönemde hızlı kilo artışı, bu bebeklerde formula kullanım oranındaki yüksekliği ve anne sütü alma süresinin kısalığı ile ilişkilendirildi.

Sonuç olarak, FM'li bebeklerde yaşamının ilk 6 ayındaki hızlı kilo artışı erken çocukluk dönemindeki lipid profilini etkileyebilmektedir. FM'si olan bebeklerin erken çocukluk döneminde saptanan trigliserid ve VLDL kolesterol yüksekliği, metabolik sendrom için yol gösterici olabilir. Doğum ağırlıkları normal olsa bile FM saptanan bebeklerin doğumdan sonra, özellikle de ilk 6 aydaki büyümesi yakın takip edilmeli ve ileri yaşlarda gelişebilecek metabolik bozukluklar açısından dikkatli olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Scott KE, Usher R. Epiphyseal development in fetal malnutrition syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1964;270:822-24.
2. Gluckman PD. Clinical review 68: the endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995;80:1047-50.
3. Symonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, Stephenson T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *Journal of Endocrinology*. 2003;179:293-99.
4. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006;444:847-53.
5. Mercurio G, Bassareo PP, Flore G, Fanos V, Dentamaro I, Scicchitano P, et al. Prematurity and low weight at birth as new conditions predisposing to an increased cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20:357-67.
6. Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD. Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension*. 2008;52:638-44.
7. Brufani C, Grossi A, Fintini D, Tozzi A, Nocerino V, Patera PI, et al. Obese children with low birth weight demonstrate impaired beta-cell function during oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4448-52.
8. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108:545-53.
9. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36:62-7.
10. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002;45:342-48.
11. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2000;43:283-97.
12. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restrict-

on and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Annals New York Academy of Sciences*. 2006;1092;138-47.

13. Wilcox AJ. Intrauterine growth retardation: beyond birthweight criteria. *Early Human Development*. 1983;8;189-93.

14. Metcalf J. Clinical assessment of nutritional status at birth. Fetal malnutrition and SGA are not synonymous. *Pediatric Clinics of North America*. 1994;41;875-91.

15. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990;301;259-62.

16. Kopec G, Shekhawat P, Mhanna M. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2017;10;285-95.

17. Leipa la JA, Raivio KO, Sarnesto A, Panteleon A, Fellman V. Intrauterine growth restriction and postnatal steroid treatment effects on insulin sensitivity in preterm neonates. *Journal of Pediatrics*. 2002;141;472-76.

18. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008;122;313-21.

19. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. 2008;300;2886-97.

20. Alonso-Larruscain IS, Ruibal Francisco JL, Granizo Martinez JJ, Garcia-Garcia ML, Fuentes Ferrer ME. Early markers of endocrinometabolic disease in newborns with delayed intrauterine growth. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019;34;37-44.

21. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2003;88;3645-50.

22. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgeret S, et al. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2007;157;605-12.

23. Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low-density lipoprotein. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 1997;82;2483-91.

24. Garcia Diaz D, Gaspar Blazquez MJ, Bienvenido Villalba M, Granizo Dominguez V, Jimenez Bustos JM. Relationship between lipoprotein profile in cord blood with obstetric variables and anthropometry in newborns. Differences related with sex. *Clin Investig Arterioscler*. 2007;19;215-22.

25. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999;318;427-31.

26. Fonnebo V, Dahl LB, Moe PJ, Ingebretsen OC. Does VLDL-LDL-cholesterol in cord serum predict future level of lipoproteins? *Acta Paediatr Scand*. 1991;80;780-85.

27. M. Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, Sattar N, Ramsay JE, Greer IA, et al. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis*. 2004;176;181-7.

28. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009;301;2234-42.

29. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity, and apolipoprotein B metabolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology*. 1997;17;3542-56.

30. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24;460-64.