

# INTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN YENİDOĞANLARDA UZUN SÜRELİ PROGNOZ

Prof. Dr. Neslihan Tekin

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, İstanbul  
ntekin@ogu.edu.tr

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), hemen her zaman prognoz üzerine olumsuz etki yaratacak durumlarla birlikte. Bu bebeklerin mortalitesi AGA doğanlara göre 5-20 katı daha fazladır ve SGA doğan bebeklerin erken postnatal dönemde ortaya çıkan komplikasyonları büyük oranda intrauterin hipoksi ile bağlantılıdır. Neonatal dönem atlatıldıktan sonra sorun olarak büyümenin yakalanması, nöromotor gelişimin normal olup olmayacağı önem kazanır. Sosyoekonomik düzeyle de ilişkili olarak IUGR'liği ile doğanlarda postnatal malnutrisyon ve çocukluk çağı hastalıklarına sık rastlanır. Ancak IUGR doğmuş olmanın sorunları çocukluk çağı ile sınırlı kalmaz, etkileri erişkin dönemde de devam eder. Son 15 yıla dayalı bilgiler SGA doğanların ileri yaşlarda metabolik sendrom ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk altında olduklarını kanıtlamaktadır.

## IUGR, Metabolik Sendrom İlişkisi

İnsulin direnci ile lipidlerdeki metabolik anormallik, kan basıncı, tip 2 diyabet ve erişkin dönemde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin artışı arasındaki ilişki Reaven tarafından 1988 yılında metabolik sendrom olarak net bir şekilde tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Bu sendroma farklı isimlerde verilmiştir; sendrom X, insulin direnç sendromu, metabolik kardiyovasküler sendrom, dismetabolik sendrom ve Reaven's sendromu gibi. Sendromun gelişiminde etnik faktörlerin yanında yaşam tarzının, sigara içmenin, beslenmenin, obesitenin, vücut yağ dağılımının etkili olduğu bilinmektedir. İntrauterin gelişme geriliğinin ve SGA olarak doğmanın bu sendrom için bir risk faktörü oluşturduğunu ortaya koyan ilk kişi Barker olmuştur.<sup>2</sup> 1911-1930 yılları arasında Hertfordshire bölgesinde doğan 20000 kişinin 8000'den fazlasında retrospektif olarak medikal geçmişi inceleyerek doğum ağırlığı yada ilk yaştaki ağırlık ne kadar düşükse erişkin yaştaki sendrom X prevalansının o denli yüksek olduğunu göstermiştir; genel popülasyonda 1 yaştaki ağırlığı 13.3 kg üzerinde olanlarda tip 2 diyabet relatif riski 1 iken, 1 yaştaki ağırlık 8.1 kg altında ise bu riskin 8.2 katına yükseldiğini göstermiştir. Diğer epidemiyolojik çalışmalarda bu gözlemi doğrulamıştır.

Barker ve arkadaşları ayrıca düşük doğum tartısının hiperinsulinemi ile ilişkili olan veya olmayan glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon ile tanımlanan insulin rezistan sendromu gelişim riskini arttırdığını bildirmişlerdir.<sup>3</sup> 50 yaşında insulin rezistan sendromu riski doğum ağırlığı 2.5 kg altında olanlarda, 4.5 kg yada üzerinde olanlara göre 10 katı artmış olarak bulunmuştur. Bu ilişki mevcut vücut ağırlığı ve gebelik haftasından bağımsızdır. 30 yaş ve üzerinde Hispanik olan ve olmayan beyazlarda yapılan çalışmada San Antonia grubu, insulin rezistan sendromu gelişim riskinin doğum ağırlığındaki her persantil düşüşünde 1.72 katı kadar arttığını göstermiştir.<sup>4</sup>

Diyabet gelişiminin endokrin pankreasın intrauterin gelişimindeki anormallikten kaynaklanan bir insulin sekresyon defektine mi yoksa insulin direncine mi bağlı olduğu araştırıldığında insulin direnci daha ön plana çıkmaktadır.<sup>5,6</sup>

### **İnsulin direnci, düşük doğum ağırlığı ve büyümenin yakalanması**

Bütün epidemiyolojik çalışmalar insulün direnci için fetal büyümede azalmanın, metabolik hastalıklar için hazırlayıcı faktör olan obezite ve aile öyküsünden bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte aile öyküsünde obezite ve tip 2 diyabet varlığı ile insulün direncinin amplifiye olduğu vurgulanmalıdır. Kuşkusuz insulün direnci için diğer risk faktörleri mevcuttur, fetal büyümede yetersizlik buna katkıda bulunan bir faktördür.

Büyümenin yakalanması SGA doğmuş birçok çocukta gözlenen fizyolojik bir süreçtir, ancak büyümenin yakalanması olgusunun ileri yıllarda insulün direnci riskini arttırabileceği öne sürülmüştür.<sup>7</sup> 25 yıl önce Ravelli,<sup>8</sup> in utero beslenme yetersizliğinin erişkin dönemde obezite riskini arttırdığını bildirmiştir. Esasında birçok çalışmada doğumda ince olanların , çocukluk çağı yada erişkin dönemde obez olduklarında insulün direnci ve kardiyovasküler hastalık açısından en yüksek riske sahip oldukları açıkça gösterilmektedir. Low ve arkadaşları<sup>9</sup> doğumlarından itibaren vücut ölçüleri kaydedilen 22 yaşına gelmiş erkek ve kadınların kan basınçlarının doğumda tartısı düşük olan fakat erken çocukluk döneminde hızlı tartı artışı gösterenlerde yüksek saptamışlardır. Diğer taraftan kırsal kesimde yaşayan düşük tartılı doğan Gambialı erişkinlerin ileri yaşlarda ince kalmaları ve düşük yağlı diyetle beslenmeleri halinde metabolik ve kardiyovasküler hastalık belirtisi göstermedikleri saptanmıştır.<sup>10</sup> Gerçekten SGA doğup, daha sonra bebeklik döneminde büyümeyi yakalayanların AGA doğanlara göre vücut yağ kitlelerinin daha fazla olduğu ve santral yerleşim gösterdiği gösterilmiştir. Yağ dokusunda bu artmış olan büyüme hızı erişkin dönemine kadar devam eder, BMI’de çocukluktan erişkin dönemine kadar artış olur, 25 yaşına gelindiğinde belirgin şekilde vücut yağ kitle yüzdesi yüksektir. SGA doğanlarda insulün direnci obezite ile belirgin şekilde artar.<sup>11,12</sup> Her ne kadar vücut ağırlığının yakalanması ve daha sonraki insulün direnci ile ilişkisi açıkça ortaya konmuş olsa da boyca uzamanın yakalanması aynı etkiye sahip değildir. Cianfarani ve arkadaşları<sup>13</sup> insulün direnci parametrelerinin SGA doğmuş çocuklarda lineer büyüme ile ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir. SGA doğmuş 29 prepubertal çocukta yapılan son bir çalışmada boy uzamasının yakalanmasına kıyasla ağırlığın yakalanması halinde ortaya çıkabilecek kötü etkilere dikkat çekilmiştir. SGA doğan çocuklar AGA olanlarla öglisemik hiperinsulinemik klemp kullanarak karşılaştırıldığında BMI’i normal olanların insulün duyarlılığı bakımından farklı olmadığı, boyu yakalama yüksek BMI ile birlikte olduğunda insulün duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Bu çalışma büyümeyi yakalama fenomeninde uzun dönem metabolik etkiler açısından vücut ağırlığının yakalanmasının kötü etkilerini göstermektedir.

### **Düşük doğum tartısı ve dislipidemi**

Düşük doğum tartısının dislipidemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sendrom X’ten bağımsız olarak hiperkolesterolemi ile düşük doğum tartısı ilişkisi bildirilmiştir.<sup>15,16</sup> Bu çalışmalardan biri kıtlığa maruz kalanlarda yapılmış ve prenatal beslenme yetersizliğinin rolü belirtilmiştir. Bu ilişki sendrom X’in diğer komponentleri ile birlikte gözlemlendiğinde daha belirgindir fakat halen çelişkili görünmektedir. Yaşlı İsveçli erkeklerde yapılan bir çalışmada düşük doğum tartısının yüksek kan basıncı, insulün direnci, trunkal obezite ve yüksek plazminojen aktivatörü inhibitörü 1 aktivitesi ilişkili fakat abdominal obezite ve dislipidemi ile bağlantısız olduğu gösterilmiştir.<sup>17,18</sup> Bu çelişki en azından kısmen etnisite faktörü ile açıklanabilir. Çocuklukta düşük doğum tartısının dislipidemi üzerine etkisi Amerikadaki beyazlara göre zencilerde daha belirgindir. İnsulün direnci her iki etnik grupta da gözlenmiştir. Şu şekilde söylemek uygun olabilir; insulün direnci ve düşük doğum tartısı arasındaki ilişki sabit, ancak sendrom X’in diğer parametrelerinin ortaya çıkış zamanı toplumun genetik predispozisyon derecesine bağlıdır. Yakın zamanda Huxley ve arkadaşları<sup>1</sup> tarafından 68974 bireyin değerlendirildiği 58 çalışmanın metaanalizinde fetal büyüme yetersizliğinin vasküler hastalık riski üzerine etki edecek düzeyde kan kolesterol düzeyini etkilemediği bildirilmiştir.

### **IUGR ve erişkin dönemde ortaya çıkan metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkisinde olası açıklamalar ve mekanizmalar:**

#### **1. Genetik faktörler**

Doğumdaki ağırlık ile daha sonra gözlenen hastalıklar arasındaki ilişkiyi altta yatan genetik faktörler ile açıklamak mümkün olabilir. Diyabet ile ilişkisini de bu şekilde açıklamak mümkündür. Fetal büyümede insulün anahtar rolü oynayandır ve insulün etkisindeki bozukluklar doğumdaki ağırlığın azalması ve daha sonra diyabet

olarak karşımıza çıkabilir. İnsulin etkisindeki genetik bir defektin bu bağlantının ortaya çıkmasında neden olabileceği akla yatkın bir açıklama gibi görünmektedir. Fakat Danimarkalı monozigot ikizlerde yapılan bir çalışma bu açıklamayı doğrulamamaktadır çünkü doğumda daha hafif olan ikiz eşinin ileride insuline bağımlı olmayan diyabet ile riskine daha fazla sahip olduğu göstermiştir.<sup>20</sup>

Perinatal literatürde doğum ağırlığını belirlemede genetik faktörlerin rolünün az olduğu kabul edilir; doğum ağırlığındaki sapmada genetik faktörler ancak %20 lik paya sahiptir.<sup>21</sup> Norveçten Magnus'un<sup>22</sup> yaptığı çalışma bir istisna oluşturarak doğumdaki ağırlığın %40 genetik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Fetal büyümedeki azlık ve gelişen insulün direnci, olumsuz fetal çevre ile genetik yatkınlığın etkileşimi sonucu olabilir. Birçok genetik polimorfizmin düşük doğum tartısı ile birlikte olduğunda tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsulün direnci için PPAR-gamma2 geninde Pro12Ala polimorfizmi ve doğum ağırlığı üzerine dikkat çekilmiştir. Bu gözlem bu durumda yağ dokusunun anahtar rolünü güçlendirmektedir. Çünkü PPARgamma-2 spesifik olarak yağ dokusunda eksprese edilmektedir ve metabolik fonksiyonlar ile ilişkilidir.<sup>23</sup>

## **2. Annenin beslenmesi ve fetus**

Annenin beslenmesi ve fetusun büyümesi arasındaki bağlantı oldukça karmaşıktır. Fetal büyüme üzerine gebelikteki maternal diyetin etkisi sınırlıdır ancak gebelik öncesi ağırlığın önemi vardır. Elbette fetusun nutrisyonel çevresi anneye bağımlıdır. Bununla beraber yalnızca anne ile bebek arasındaki ilişkiyi sağlamakla kalmayan aynı zamanda annenin fizyolojisi üzerine endokrin kapasitesi ile majör etkileri olan plasentaya da bağımlıdır.<sup>24</sup> Fetal beslenme yetersizliğinin annenin açlık çekmesi, az beslenmesi, plasental yetmezlik, ikizden ikize transfüzyon sendromu, anormal uterus kan akımı gibi birçok nedeni vardır. Fetal hipoksida beyne kan akımının arttırılmaya çalışılması (brain-sparing) diğer hayati organlar olan böbrekler (hipertansiyon) ve karaciğerde(diyabet) kan akımının azalması ile gider. Ayrıca fetal hormonlar olan insulün ve insulün benzeri büyüme faktörleri malnutrisyondan etkilenebilir. Deneysel çalışmalarda da açlıkta bırakılmış gebe sıçanlardan doğan yavrularda sistolik hipertansiyon, glukoz metabolizmasında anormallik ve lipid profillerinde artış gösterilmiştir.<sup>25</sup>

## **3. Yapı ve fonksiyon üzerine programlanmanın kalıcı etkileri**

Yaşamın ileri evrelerinde gelişecek hastalıkların in utero çevrede programlandığı kavramını şiddetle savunan birkaç kişiden biri Lucas'tır.<sup>26</sup> Diğer yandan Barker ve arkadaşları fetal hayattaki çevre faktörlerinin insulün direnci ve düşük doğum tartısı arasındaki ilişkide kritik bir rol oynadığı hipotezini ortaya koymuşlar ve bunu tutumluluk hipotezi olarak öne sürmüşlerdir.<sup>27</sup> Fetal orijin kavramını ortaya koymuşlardır. Programlanma olgusuna göre fetal nutrisyon ve endokrin durumdaki değişimler yapısal, fizyolojik ve metabolik kalıcı olarak değişikliklere yol açacak gelişimsel adaptasyonla sonuçlandığını öne sürmüşlerdir. Böylelikle kişiler erişkin yaşamda kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıklar için hazırlanmaktadır.

Bununla beraber fetal büyümesi geri olupta sonradan büyümeyi yakalayanlarda yüksek prevalansa sahip insulün direnci ve tip 2 diyabet geçmişteki beslenmesi bozuk olup sonradan şehirleşen batı toplumundaki yüksek tip 2 diyabet prevalansına benzemektedir. Her iki durumda da genotipik olarak mevcut durumun aşırı yeme ile kendini göstermesi söz konusudur. Aslında fetal büyümenin azalması ile verilen yüksek mortalite selektif olarak yaşayan çocuklarda genetik olarak insulün direnci ve tip 2 diyabet için predispozisyon yaratmaktadır. Pima yerlilerinde düşük doğum tartısı ile babalarında yüksek tip 2 diyabet prevalansının saptanmış olması bu hipotezi desteklemekte, glukoz homeostazisini yada fetal büyümeyi kontrol eden genin paternal orijinli olabileceğini akla getirmektedir.<sup>28</sup> İnsanlarda bu metabolik komplikasyonların hem genetik hem çevresel faktörlerden kaynaklandığı bilinmektedir.

Önceki hipotezlerin hiçbiri doğrulanmamış olsa da hem genetik hem çevresel faktörlerin azalmış fetal büyüme ile ilişkili metabolik sendromu etkilediği spekülasyonu yapılabilir. Köyde yaşayan düşük yağ ile beslenen doğum tartısı düşük olarak doğmuş Gambialılarda bu komplikasyonların görülmeşi bu ilişkide kalori alımı gibi çevresel ek faktörlerin rolünü düşündürmektedir.<sup>29</sup> Ayrıca monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda düşük fetal büyüme ile ilişkili metabolik sendromun gelişmesinde bu iki faktörün etkisini göstermiştir.<sup>30,31</sup> SGA doğan çocukların hepsinde erişkin olduklarında metabolik komplikasyonların çıkmayacağı vurgulanmalıdır

## Sonuç

Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olabilecek metabolik sendromun temellerinin intrauterin yaşamda atıldığı varsayımından hareket ederek aşağıdaki noktalara dikkat çekilmesi gerekir.

1. Gebelik öncesi annenin iyi beslenmesi, sigara gibi kötü alışkanlıklardan uzak durması ve uteroplasental akımı etkileyebilecek akut ve kronik hastalıklarının kontrolünün sağlanması gerekir
2. Gebelikte IUGR açısından izlem ve fetusun desteklenmesi gerekebilir
3. Postnatal izlemde büyümenin yakalanması olgusunun dikkatle izlenmesi, cilt altı yağ dokusundaki artışın santral obezite boyutuna ulaşmaması
4. Kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturacak obesitenin önlenmesi için çevresel faktörleri kontrolü ve sigara içilmemesi gibi tedbirler önerilir.

## Kaynaklar

1. Reaven Gm. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
2. Barker DJP, Osmond C, Winter PD et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;ii:577-589.
3. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36: 62-67.
4. Valdez R, Athens MA, Thompson GH et al. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624-631
5. Jaquet D, Chevenne D, Czernichow P et al. No evidence for a major beta-cell dysfunction in young adults born with intra-uterine growth retardation. *Pediatr Diabet* 2001;1:181-185.
6. Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF et al. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E700-706.
7. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M et al. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82:438-443.
8. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-353.
9. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers Pm, et al. Fetal, infant and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105:1088-1092.
10. Moore SE, Halsall I, Howarth D et al. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med* 2001;18:646-653.
11. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P et al. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:491-495.
12. Leger J, Limoni C, Collin D et al. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998;43:808-812.
13. Cianfarani S, Geremia C, Germani D et al. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation. Is catch-up growth a risk factor? *Horm Res* 2001;55(Suppl 1):1-7.
14. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-4661.
15. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ (Clin Res Ed)* 1993;307:1524-1527.
16. Roseboom TJ, van-der-Meulen JH, Osmond C et al. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1101-6. 17.
17. Beringue F, Blondeau B, Castellotti MC et al. Endocrine pancreas development in growth retarded human fetuses. *Diabetes* 2002;51:385-391.
18. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992;258:766-770.
19. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the fetal origins hypothesis. *JAMA* 2004;292 (22):2755-2764.
20. Vaag AA, Poulsen P, Kyvik KO, Beck-Nielsen H. Low birthweight associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetes* 1996; 45 supplement 2, 79A.
21. Robson EB. The Genetics of Birth Weight. In: Falkner F, Tanner JM (eds). *Human Growth. Vol. 1: Principles and prenatal growth.* Plenum Press: New York, 1978, pp 285-297.
22. Magnus P. Causes of variation in birth weight: a study of offspring of twins. *Clin Genet* 1984; 25, 15-24.
23. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M et al. The effects of the pro12ala polymorphism of the peroxisome proliferatoractivated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002;51:2321-2324.

24. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68, 495-532.
25. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 1994; 86: 217-222
26. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Anonymous (ed). *The childhood environment and adult disease*. Ciba Foundation Symposium 156. Wiley: Chichester, 1991, pp 38-50.
27. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-22.
28. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49:2208-2211.
29. Moran A, Sinaiko AR. Influence of intrauterine environment on development of insulin resistance. *J Pediatr* 2000; 136:567-569.
30. Poulsen P, Levin K, Beck-Nielsen H et al. Age-dependent impact of zygosity and birth weight on insulin secretion and insulin action in twins. *Diabetologia* 2002;45:1649-1657.
31. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO et al. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40:439-446