



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE
PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETİ VE MATERNAL OBEZİTESİ OLAN
ANNE ÇOCUKLARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE
KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melda Ekici Avcı

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mart, 2021



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE
PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETİ VE MATERNAL OBEZİTESİ OLAN
ANNE ÇOCUKLARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE
KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melda Ekici Avcı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Öğr. Üyesi Öykü İsal Tosun

İSTANBUL

Mart, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Melda Ekici Avcı'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "GESTASYONEL DİYABETİ VE MATERNAL OBEZİTESİ OLAN ANNE ÇOCUKLARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. Öğr. Üyesi Öykü İsal Tosun

Üyeler:

Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu

Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu

Tez Savunma Tarihi:

YAZAR BİLDİRİMİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin bizzat tarafımdan kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde ;

- Çeşitli yazarların çalışmalarından faydalandığımda bu çalışmaların ilgili bölümlerini doğru ve net biçimde göstererek yazarlara açık biçimde atıfta bulunduğumu;
- Yazdığım metinlerin tamamı ya da sadece bir kısmı, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmışsa bunu da açıkça ifade ederek gösterdiğimi;
- Alıntılanan başkalarına ait tüm verileri (tablo, grafik, şekil vb. de dahil olmak üzere) atıflarda belirttiğimi;
- Başka yazarların kendi kelimeleriyle alıntıladığım metinlerini kaynak göstererek atıfta bulunduğum gibi, yine başka yazarlara ait olup fakat kendi sözcüklerimle ifade ettiğim hususları da istisnasız olarak kaynak göstererek belirttiğimi beyan eder bu etik ilkeleri ihlal etmiş olmam halinde bütün sonuçlarına katlanacağımı kabul ederim.

Mart, 2021

İmza:

Bilgilendirme:

- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayımlanmamıştır.
- Bu tezle ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Herhangi bir firma desteęi veya sponsorluk yoktur.
- Bu çalışmada adı geçen laboratuvar malzemeleri ve tıbbi cihaz üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr.Melda Ekici Avcı

TEŞEKKÜR

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Hastanemizde uzmanlık eğitimi ve bilimsel çalışmalar için gerekli ortamı sağlayan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, yardım ve bilgilerini esirgemeyen, çok sevdiğim ve saydığım değerli tez hocam Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Doç. Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN 'a,

Her zaman yanımda olan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, sevgili eşim Hasan Avcı'ya

Yaşamımın her döneminde fedakarlıktan kaçınmayan ve yanımda olan babam, kardeşim ve özellikle annem Nevin Ekici'ye

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan asistan doktor arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim.

Dr.Melda Ekici Avcı

ÖZET

GESTASYONEL DİYABETİ VE MATERNAL OBEZİTESİ OLAN ANNE ÇOCUKLARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ VE AMAÇ: Maternal obezite ve gestasyonel diyabet sadece anne sağlığını etkilememekte çocuklarda kardiyometabolik problemlere yol açarak ileriki yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Bu çalışmada maternal obezite ve gestasyonel diyabetin, çocuklarda vücut kompozisyonu, lipid ve glukoz metabolizması ile arteriyel morfoloji ve fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirerek kardiyometabolik hastalıklar açısından araştırılması amaçlandı.

METOD: Çalışmaya anamnezde gestasyonel diyabeti veya maternal obezitesi olan 3 ile 12 yaş arası 48 çocuk çalışma grubu ve 33 adet kontrol grubu alındı. Tüm çocukların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri alındı. Açlık serum lipidleri, glukoz, insülin düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri belirlendi. Elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Anamnez sırasında çocukların doğum kilosu, anne sütü alım süresi, annelerin sosyoekonomik ve eğitim düzeyleri, obstetrik öyküleri öğrenildi.

BULGULAR: Maternal obezitesi ve gestasyonel diyabeti (GDM) olan anne çocuklarının body mass indexi (BMI) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,013$). Çalışma grubunda, kontrol grubuna göre yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri anlamlı derecede düşük ($p=0,028$), trigliserit, tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest triiyodotironin (FT3) düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek saptandı (her parametre için sırasıyla $p=0,026$, $p=0,002$, $p<0,001$). Subklinik ateroskleroz parametrelerine bakıldığında çalışma grubunun karotis intima media kalınlığı (CIMT), epikardiyal yağ dokusu (EYD), arteriyel stiffness değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış (her parametre için sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$); arteriyel distensibilite ve arteriyel strain değerleri ise anlamlı düzeyde azalmış (her parametre için sırasıyla $p=0,003$, $p=0,008$) olarak saptandı. Her iki grubun sol ventrikül yapı ve fonksiyonları açısından sol ventrikül arka duvar sistolik (LVPWs) ve diyastolik kalınlığı (LVPWd), interventriküler septum sistolik (IVSs) ve diyastolik

kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık (LVIDd), ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tüm parametreler için $p>0,05$). Gestasyonel obezitesi olan annelerin gebelik BMI ile çocuklarının IVSd arasında pozitif; GDM'li annelerin gebelik sonu kilosu ile çocukların EYD ve IVSd değerleri arasında pozitif, arteriyel strain değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Annelerin sosyoekonomik durumunun çocukların kardiyak fonksiyonları ve subklinik ateroskleroz belirteçlerine etkisine bakıldığında gestasyonel obezitesi olan ve çalışmayan anne çocuklarının sol ventrikül kitlesi ve LVIDd değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış saptandı (her parametre için sırasıyla $p=0,04$, $p=0,03$). GDM'li anne çocuklarında ise aylık ev geliri düşük olanların arteriyel distensibilite ve strain parametreleri yüksek olanlara göre anlamlı düzeyde azalmış (her parametre için sırasıyla $p=0,039$, $p=0,033$), arteriyel stiffness değeri ise anlamlı düzeyde artmış ($p=0,028$) saptandı. Subklinik ateroskleroz için en sensitif ve spesifik parametreyi göstermek amacıyla yapılan ROC analizinde her iki grupta da yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip parametreler sırasıyla EYD, CIMT ve arteriyel stiffness parametreleri olarak bulundu.

SONUÇ: Gestasyonel diyabeti ve maternal obezitesi olan anne çocuklarının hem vücut kompozisyonu, lipid ve glukoz metabolizması hem de subklinik ateroskleroz belirteçleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Gebelik sırasında kötü glisemik kontrol ve alınan fazla kilo çocukların sadece yenidoğan döneminde değil uzun dönemde kardiyometabolik açıdan olumsuz sonuçları olduğunu göstermektedir. Bu çocuklarda subklinik ateroskleroz varlığını araştırmak için epikardiyal yağ dokusu, karotis intima media kalınlığı ve arteriyel stiffness parametreleri en sensitif ve spesifik parametreler olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel kompliyans, epikardiyal yağ doku, karotis intima media, gestasyonel diyabet, maternal obezite

SUMMARY
EVALUATION OF SUBCLINIC ATHEROSCLEROSIS AND CARDIAC
FUNCTIONS IN CHILDREN WITH GESTATIONAL DIABETES AND
MATERNAL OBESITY

BACKGROUND: Maternal obesity and gestational diabetes do not only affect maternal health, but cause cardiometabolic problems in children and a risk for cardiovascular diseases in later ages. In this study, it was aimed to investigate maternal obesity and gestational diabetes in terms of cardiometabolic diseases by evaluating the effects on body composition, lipid and glucose metabolism, arterial morphology and functions in children.

METHOD: Study group of 48 children aged between 3 and 12 years with gestational diabetes or maternal obesity in the anamnesis and 33 control groups were included in the study. Anthropometric and blood pressure measurements of all children were taken. Fasting serum lipids, glucose, insulin levels, thyroid function tests were determined. Electrocardiographic and echocardiographic evaluations were made. During anamnesis, the birth weight of the children, the duration of breast milk intake, the socioeconomic and educational levels of the mothers, and obstetric histories were learned.

RESULTS: Body mass index (BMI) of the children of mothers with maternal obesity and gestational diabetes (GDM) was found to be significantly higher than the control group ($p=0.013$). High density lipoprotein levels were found to be significantly lower ($p=0.028$), and triglyceride, thyroid stimulating hormone (TSH) and free triiodothyronine (FT3) levels were found to be significantly higher in the study group compared to the control group ($p=0.026$, $p=0.002$, $p<0.001$ for each parameter, respectively). Considering subclinical atherosclerosis parameters, carotid intima-media thickness (CIMT), epicardial adipose tissue (EAT), arterial stiffness values of the study group significantly increased compared to the control group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$ for each parameter respectively); arterial distensibility and arterial strain values were found to be significantly decreased ($p=0.003$, $p=0.008$ for each parameter, respectively). No significant difference was found between the left ventricular posterior wall systolic (LVPWs) and diastolic thickness (LVPWd), interventricular septum septum systolic (IVSs) and diastolic thickness (IVSd), left

ventricular end-diastolic inner thickness (LVIDd), ejection fraction (EF) and shortening fraction (SF) measurements of both groups in terms of left ventricular structure and functions ($p > 0.05$ for all parameters). A positive correlation was found between pregnancy BMI of mothers with gestational obesity and IVSd of their children. There was a positive correlation between the post-gestational weight of the mothers with GDM and the EAT and IVSd values of the children, and a negative correlation between the arterial strain values. Considering the effect of the socioeconomic status of the mothers on the children's cardiac functions and subclinical atherosclerosis markers, it was found that the left ventricular mass and LVIDd values of the children with gestational obesity and non-working mothers were significantly increased compared to the control group ($p=0.04$, $p=0.03$ for each parameter, respectively). Arterial distensibility and strain parameters were significantly decreased in children of mothers with GDM compared to those with a low monthly household income ($p=0.039$, $p=0.033$ for each parameter, respectively), and the arterial stiffness value was significantly increased ($p=0.028$). In the ROC analysis performed to show the most effective parameter for subclinical atherosclerosis, parameters with high sensitivity and specificity in both groups were found as EAT, CIMT and arterial stiffness parameters, respectively.

CONCLUSION: Both body composition, lipid and glucose metabolism and subclinical atherosclerosis markers of mothers with gestational obesity and gestational diabetes were found to be significantly different from the control group. Poor glycemic control and overweight during pregnancy show that children have negative cardiometabolic outcomes not only in the neonatal period but also in the long term. Epicardial adipose tissue, carotid intima-media thickness and arterial stiffness parameters can be used as the most sensitive and specific parameters to investigate the presence of subclinical atherosclerosis in these children.

Keywords: Arterial compliance, epicardial adipose tissue, carotid intima media, gestational diabetes, maternal obesity

İÇİNDEKİLER TABLOSU

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 ATEROSKLEROZ TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.1.1 Normal Arter Yapısı	3
2.2. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ	4
2.2.1 Endotel Hasarı	4
2.2.2 Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu Ve İnflamatuar Hücreler	4
2.2.3 Düz Kas Hücreleri	5
2.3 ÇOCUK VE ERGENLERDE ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ	7
2.4 ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.4.1 Obezite Ve Aşırı Kilo	9
2.4.1.1. Obezite prevalansı	9
2.4.1.2 Obezite etyolojisi ve risk faktörleri	9
2.4.1.3 Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi	12
2.4.2 Dislipidemi	13
2.4.3 Diyabet, İnsülin Direnci Ve Bozulmuş Glukoz Toleransı	15
2.4.3.1 İnsülin direnci patofizyolojisi	15
2.4.3.2 İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi	17
2.4.3.3 Diyabet ve KVH ilişkisi	17
2.4.4 Kan Basıncı Yüksekliği	18
2.5 MATERNAL OBEZİTE İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZ VE KVH İLİŞKİSİ	19
2.6 GESTASYONEL DİYABET İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZ VE KVH İLİŞKİSİ	22
2.7 ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ TANISI	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	27
3.2 VERİLERİN TOPLANMASI	27
3.2.1 Antropometrik Ölçümler	28
3.2.2 Kan Basıncı ve Biyokimyasal Belirteçler	28
3.2.3 Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi	29
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
4.1 DEMOGRAFİK, KLİNİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	31
4.2. BİYOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	34
4.3 EKO KARDİYO GRAFİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRMESİ	36
4.4. ANNELERİN SOSYO EKONOMİK, DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ	41
4.5 EKO KARDİYO GRAFİK BULGULAR İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ	44

4.6 KAN PARAMETRELERİ İLE EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ	48
4.7 ANNELERİN GESTASYONEL KİLO VERİLERİ İLE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER VE ÇOCUKLARIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	50
4.8 SOSYOEKONOMİK VE DEMOGRAFİK VERİLER İLE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
5.1 TARTIŞMA	56
5.1.1 Vücut Antropometrisi ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri	56
5.1.2 Kan Parametreleri Üzerine Etkileri	59
5.1.3 Subklinik Ateroskleroz Belirteçleri Üzerine Etkileri	60
5.1.4 Sol Ventrikül Yapı Ve Fonksiyonlarına Etkisi.....	65
5.1.5 Kan Değerleri İle Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki	66
5.1.6 Sosyoekonomik, Demografik Ve Klinik Özelliklerin Çocukların Vücut Kompozisyonu Ve Kardiyovasküler Etkileri.....	67
5.2 SONUÇ	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Damar duvar yapısı	3
Şekil 2. Yıllara göre ateroskleroz gelişimi	8
Şekil 3. Obezite ve hipertansiyon ilişkisi	13
Şekil 4. İnsülin direnci mekanizması	16
Şekil 5. Karotid intima media kalınlığı ölçümü	25
Şekil 6. Çalışma ve kontrol grubunda BMI karşılaştırması.....	32
Şekil 7. Çalışma ve kontrol grubu antropometrik ölçümleri.....	34
Şekil 8. Çalışma ve kontrol gruplarının epikardiyal yağ dokusu ortalama değerleri.	37
Şekil 9. Çalışma ve kontrol gruplarının CIMT ortalama değerleri.....	38
Şekil 10. Çalışma ve kontrol gruplarında arteriyel stiffness karşılaştırması	38
Şekil 11. Çalışma ve kontrol gruplarında arteriyel strain karşılaştırması.....	38
Şekil 12. Çalışma ve kontrol gruplarında arteriyel distensibilite karşılaştırması	39
Şekil 13. Çalışma ve kontrol grubu annelerinin gebelik kilo verileri ve BMI karşılaştırması	42
Şekil 14. CIMT, EYD ve LV kitlesinin BMI ile ilişkisi ve dağılımı.....	47
Şekil 15. CIMT, EYD ve LV kitlesinin insülin ile ilişkisi ve dağılımı	49
Şekil 16. Maternal obezitesi olan çocuklarda subklinik ateroskleroz belirteçleri ve ROC analizi.....	54
Şekil 17. GDM'li anne çocuklarında subklinik ateroskleroz belirteçleri ve ROC analizi	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çocuklarda artmış ateroskleroz ve KVH için risk faktörleri	8
Tablo 2. Çocuklarda BMI'ne göre antropometrik değerlendirme	11
Tablo 3. IDF'nun çocuklar için metabolik sendrom tanı kriterleri	12
Tablo 4. Çocuk ve adölesanlarda dislipidemi sınıflandırması.....	14
Tablo 5. Çocukluk çağı prediyabet tanı kriterleri	15
Tablo 6. Çocuk ve adölesanlarda hipertansiyon sınıflandırması	18
Tablo 7. Pregestasyonel BMI 'a göre kilo alım önerileri	20
Tablo 8. Maternal obezitenin çocuklar üzerinde sistemik etkileri	21
Tablo 9. Gestasyonel Diyabet komplikasyonları ve uzun dönem etkileri.....	22
Tablo 10. Çalışma ve kontrol gruplarına ait demografik ve antropometrik özellikler	31
Tablo 11. Çalışma ve Kontrol gruplarına ait antropometrik ve klinik özellikler	33
Tablo 12. Çalışma ve kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırması	35
Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarının subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırması	37
Tablo 14. Çalışma ve kontrol gruplarının kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması	40
Tablo 15. Çalışma ve kontrol grubu annelerin gebelik kilo ve BMI karşılaştırması	41
Tablo 16. Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin sosyoekonomik ve demografik özellikleri.....	43
Tablo 17. Maternal obezitesi olan çocuklarda antropometrik ölçümler ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi	45
Tablo 18. GDM'li anne çocuklarında antropometrik ölçümler ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi	46
Tablo 19. Maternal obezitesi olan çocukların ekokardiyografik parametreleri ile kan değerleri arasındaki ilişki	48
Tablo 20. GDM'li anne çocuklarının ekokardiyografik parametreleri ile kan değerleri arasındaki ilişki	48
Tablo 21. Maternal obezitesi olan annelerin BMI ile çocukların IVSd arasındaki ilişki.....	50
Tablo 22. GDM'li annelerin gebelik kiloları ve BMI ile çocukların ekokardiyografik parametreleri arasındaki korelasyon analizi.....	50
Tablo 23. Çalışma grubundaki annelerin gebelik kiloları ve BMI ile çocukların antropometrik ölçümleri arasındaki korelasyon analizi	51
Tablo 24. Maternal obezite grubundaki annelerin kronik hastalık ve çalışma bilgileri ile çocukların ekokardiyografik parametreleri arasındaki ilişki.....	52
Tablo 25. GDM'li anne çocuklarının aylık ev geliri ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişki	53

KISALTMALAR

BMI	Body Mass Index
CIMT	Karotis İntima Media Kalınlığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ELAM	Endotelial Lökosit Adhezyon Molekülü
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EYD	Epikardiyal Yağ Doku
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FT3	Serbest triiyodotironin
FT4	Serbest tiroksin
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment İnsülin Rezistansı
ICAM	İntersellüler Adhezyon Molekülü
IDF	Uluslararası Diyabet Federeasyonu
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
IOM	Institute of Medicine
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
IVSd	İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlık
IVSs	İnterventriküler Septum Sistolik Kalınlık
KF	Kısalma Fraksiyonu
KMP	Kardiyomiyopati
KTA	Kalp Tepe Atımı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV Kitle	Sol Ventrikül Kitlesi
LVIDd	Sol Ventrikül Diyastol Sonu İç Kalınlık

LVPW _d	Sol Ventrikül Arka Duvar Diyastolik Kalınlık
LVPW _s	Sol Ventrikül Arka Duvar Sistolik Kalınlık
MAPK	Mitojen Aktive Protein Kinaz
MCSF	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MCP-1	Makrofaj Kemotaktik Protein
NO	Nitrik Oksit
Non-HDL	Yüksek Dansiteli Olmayan Lipoprotein
OxLDL	Okside LDL
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF	Platelet Derive Büyüme Faktörü
PGI ₂	Prostasiklin I ₂
PI3K	Fosfoinositol-3 Fosfat
PWV	Peak Wave Velocity
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
TH1	T Helper-1
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF- β	Ttransforme Edici Büyüme Faktörü
TSH	Tiroid Stimulan Hormon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), son on yılda önemli bir iyileşme olmasına rağmen, küresel olarak morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Türkiye, Avrupa'da en yüksek KVH mortalitesine sahip ülkeler arasında yer almakla birlikte; mortalite nedenlerine göre incelendiğinde, 2019 yılında %36,8 ile KVH'lar ilk sırada yer almıştır (1). 2030'a kadar KVH mortalitesinin erkeklerde 2,3 kat, kadınlarda 1,8 kat artması beklenmektedir (2).

KVH oluşum patofizyolojisinde en önemli etken aterosklerozdur. Ateroskleroz için obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, lipoprotein metabolizma bozuklukları, sigara kullanımı major risk faktörleridir. Ateroskleroz klinik olarak yetişkin yaşlarda görülse de subklinik olarak erken çocukluk döneminde arterlerin intima tabakasındaki yağlı çizgilenme ile başlar, erişkin yaş döneminde görülen KVH'ların gelişimine zemin hazırlar. Altta yatan her aterosklerotik plak KVH'a yol açmasa da, subklinik ateroskleroz derecesi ne kadar fazla ise, gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk o kadar büyük olur (3).

Obezite ve gestasyonel diyabet gebelikte sık görülen komplikasyonlar olup sadece anne sağlığını etkilememekte, çocukluk çağında erken kilo alımı ve daha sonraki yaşlarda kalp damar hastalık riskini arttırmaktadır. Gestasyonel diyabet ve obeziteye bağlı oluşan hiperglisemik ve hiperinsülinemik ortam intrauterin hayattan itibaren çocukların kardiyometabolik gelişimini etkilemektedir (4-6). Çocukluk çağında erken evrede ateroskleroz gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin saptaması ve gerekli önlemlerin alınması, erişkin dönemde oluşabilecek KVH'ların önlenmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada, anne öyküsünde gestasyonel diyabet veya obezite olan 3 ile 12 yaş arasındaki çocukların antropometrik ölçümlerini, tiroid fonksiyon testleri, glukoz ve insülin düzeyleri, serum total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerini, kan basıncını, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile kardiyak fonksiyonlarını değerlendirerek, gestasyonel obezite ve gestasyonel diyabetin çocukluk çağındaki kardiyometabolik etkilerini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ATEROSKLEROZ TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı müküler arterlerin, intima tabakasında aterojenik lipoproteinlerin birikimi ve fibröz dokuyla kalınlaşmasıyla seyreden yavaş seyirli inflamatuvar bir hastalıdır.

Erişkin yaşlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlayan ateroskleroz; erken çocukluk yaşlarında başlayan multifaktöriyel, inflamatuvar bir süreçtir. NHANES 2016 verilerine göre, tüm dünyada 20 yaşın üzerindeki yetişkinlerde hipertansiyon, inme, kalp yetmezliğini de içeren kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm prevalansı ortalama % 48'dir (7). Ülkemizde ise TÜİK verilerine göre 2019 yılında ölüm nedenlerine bakıldığında, %36,8 ile ilk sırada kardiyovasküler hastalıklar olduğu, bunların da en sık iskemik kalp hastalıkları kaynaklı olduğu saptanmıştır (1). 1990 yılında koroner kalp hastalığı erişkin nüfusun % 3,5'unda görülmekteyken, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2007'de yaptığı araştırmada bu oranın % 10,5'e yükseldiği görülmüştür.

Aterosklerotik süreçte damar endoteli, monosit ve makrofajlar, B ve T lenfositler, inflamatuvar sitokinler ve düz kas hücreleri inflamasyonu oluşturur. Aterom plakları orta ve büyük arterlerin intima tabakası ve altında birikir. Endotel disfonksiyonu da vazodilatör yanıtın azalması, vazokonstriksiyona eğilimin artması nedeniyle aterom plakları oluşumuna katkı sağlar.

Ateroskleroz gelişim sürecinde yaş, cinsiyet, genetik, aile hikayesi gibi değiştirilemez risk faktörleri olduğu gibi hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet gibi kısmen kontrol edilebilen risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (9,10). Son tanımlanan yeni risk faktörleri ise alkol, stress, obezite, homosistinemi, lipoprotein, aşırı karbonhidrat ve doymuş yağ alımıdır (9,10).

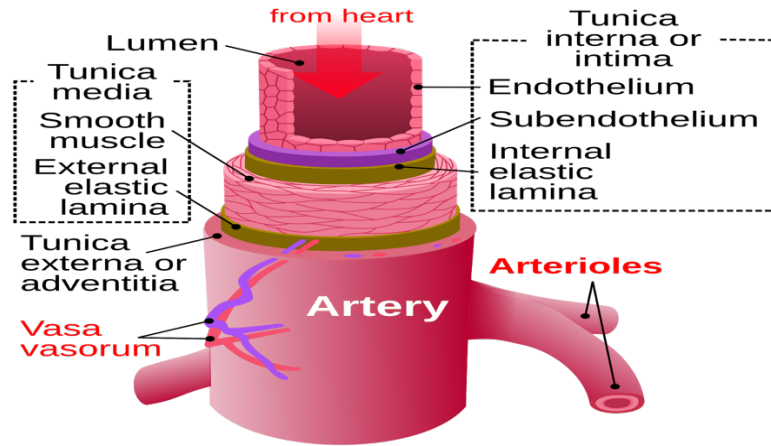
2.1.1 Normal Arter Yapısı

Arter duvarların yapısı intima, media ve adventisya olarak üç bölüme ayrılmıştır (Şekil 1).

Tunica intima tabakası lümene bakan yüzeyinde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri ile oluşan endotel tabaka, fibroblastlar, kollajen ve az sayıda düz kas hücrelerinden oluşan subendotelyal matriks ve elastik liflerin oluşturduğu lamina elastika interna tarafından oluşur. Arteriyel dallanma bölgelerinde düz kas hücre proliferasyonu daha fazla olduğu için bu bölgelerde intima kalınlığı daha fazladır ancak sağlıklı, normal bir damar lümenini daraltmamaktadır (11). Ateroskleroz en çok bu bölgelerde özellikle, karotis arterlerin, sol ana koroner arterin ve distal abdominal aortun dallanma noktalarında görülür

Tunica media en kalın tabakadır. Kollajen elastik lifler içinde yoğun olarak bulunan düz kas hücrelerinden oluşur. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Media tabakasının salgıladığı mediatörler vasküler tonusu sağlar (11).

Adventisya tabakası ise iç kısmında yoğun kollajen ve elastin yapılar bulunduran, dışa doğru gevşek bağ dokusunun yer aldığı en dış tabakadır (11).



Şekil 1. Damar duvar yapısı (12) no'lu kaynaktan alıntılanmıştır

2.2. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ

2.2.1 Endotel Hasarı

Endotel; vasküler sistemde kan ile damar duvarı arasında yer alan fizyolojik, patolojik olaylarda ve ateroskleroz patogenezinde rol oynayan mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelyum dokusudur. Üzerindeki glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar sayesinde negatif yük kazanan endotel hücreleri, hücrel ve hormonal etkileşimleri sağlayan reseptörlere sahiptir. Endotel hücre yüzeyinde eksprese edilen trombomodülin, protein S, heparin benzeri moleküller, doku plazminojen aktivatörü, nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI₂) gibi salgılanan mediatörler antikoagülan ve fibrinolitik etki oluştururken; yine endotelde bulunan von willebrand faktör, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), doku faktörü prokoagülan rol oynamaktadır (13). NO vazodilatasyonun sağlanmasının yanı sıra; vasküler hasar, tromboz ve trombosit agregasyonuna karşı korur, lökosit adezyonunu inhibe eder. Hipertansiyon, diyabet, sigara, hiperlipidemi gibi risk faktörleri endotelden NO yapımını azaltıp yıkımını arttırarak endotelin koruyucu fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (11,13).

Aterosklerozun ilk oluşumu endotel hasarı ve endotel disfonksiyonu ile başlar. Endotelyal disfonksiyon, NO üretiminde bozulma ve/veya endothelin-1, tromboksan A₂, anjiyotensin-2 ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerindeki dengesizlikten kaynaklanır (11,13). Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara gibi risk faktörleri endotel yapısını bozarak inflamatuvar yanıtı başlatır. Hasarlı endotelden interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar mediyatörler; platelet derive büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri, interlökin-8 (IL-8), makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler salgılanır.

2.2.2 Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu Ve İnflamatuvar Hücreler

Plazmada bulunan düşük dansiteli lipoprotein (LDL), endotele girdiğinde serbest radikallerle temas ederek yükseltgenir ve okside LDL (oxLDL) oluşur. Okside LDL endotel hücrelerini indükleyerek adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar. Endotelde eksprese olan E-Selektin, endotelyal lökosit adezyon molekülü (ELAM-1),

vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1), intersellüler adhezyon molekülü (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerine tutunan monositler intima tabakasına göç ederler ve MCP-1, IL-1, TNF gibi kemokinleri salgırlar (11,14,15). Makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF) etkisiyle monositler doku makrofajlarına dönüşür. Makrofajlar ortamdaki oxLDL'yi fagosit etmek için mevcut reseptörleri dışında çöpçü reseptörleri oluşturur (15). Okside LDL'ler çöpçü reseptörler aracılığıyla makrofajlar tarafından fagosit edilir ve aterosklerozun prototip hücresi olan köpük hücrelere dönüşür (11,15). Fagositozdan sonra makrofajlar ox-LDL'leri parçalayarak kolesterol esterleri şeklinde depo eder. Kolesterol esterleri hücre içinde yağ damlacıkları oluşturmaya başlar ve makrofaj lipid yüklü köpük hücresine dönüşüncye kadar devam eder. Ateroskleroza tetikleyen risk faktörlerine maruziyet devam ederse, köpük hücreler apoptoza uğrayarak asellüler subintimal lipid havuzu meydana gelir (11,14).

İnflamasyonda rol oynayan T hücreler ise endotelden salınan CCL5, CXCL10 gibi kemokinlerin etkisiyle aktive olur (14). T hücreler intima tabakasına girdiğinde antijen sunan MHC class 2 hücreleri tarafınca interlökin-12 (IL-12), interlökin-18 (IL-18) gibi sitokinlerle uyarılarak T-helper 1 (TH1) hücrelere dönüşür. TH1 hücrelerden interferon-gamma (IFN-gamma), TNF- α gibi inflamatuvar mediatörler salgılanır. Bu sitokinler adezyon moleküllerinin, vasküler permeabilitenin ve trombüs oluşumunun artışına neden olurken, düz kas proliferasyonu ve kollajen üretiminin azalmasına yol açar (11,14).

2.2.3 Düz Kas Hücreleri

Ateroskleroz sürecinde PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile düz kas hücreleri media tabakasından intimaya göç eder. Düz kas hücrelerinin sentetik ve kontraktil olarak iki fenotipi vardır. Aterosklerotik süreçte mediadaki düz kas hücreleri kasılma proteinlerinde azalma, sentetik organellerinde artış ile fenotipik değişiklik gösterir (11). Media tabakasındaki düz kas hücreleri endotelin, ketokolamin, anjiotensin II gibi vazokonstriktörler ile NO ve PGI₂ gibi vazodilatatörlere cevap verirken intimadaki düz kas hücreleri PDGF gibi mitojenlere cevap verir (11). Endotel hücrelerinde bulunan heparin benzeri moleküller ile makrofajlardan salınan transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) gibi sitokinler, düz kas hücre çoğalmasını sınırlandırarak denetlerler.

Aterosklerotik süreçte, lipid çekirdek, makrofajlar, düz kas hücreleri, T- lenfositler, ekstrasellüler matriks ile aterom plağı oluşur. Düz kas hücrelerinin ürettiğı kollajen, elastin, glikozaminoglikanlar ile meydana gelen bağ dokusu yapısı da aterom plağın üzerini örterek fibröz başlık oluşturur (11,14,15). Aterom plağında büyüme önce dışa doğru, daha sonra içe doğru olur ve plak yavaş yavaş lümeni daraltmaya başlar. Fibröz plaklar damar lümenini daraltabilir ancak, fibröz doku miktarı ne kadar kalınsa plak stabilitesi ve asemptomatik seyretme olasılığı daha yüksektir. Fibröz başlık ne kadar ince ve lipitten ne kadar zengin ise plak o kadar unstabildir, yüksek yırtılma riski nedeniyle vulnerable plak denir (11,16). Komplikasyonlar daha çok bu tür plakların rüptürü sonucu gerçekleşir, koroner ateroskleroza bağı mortalite ve morbidite bu lezyonlara bağlıdır (15).

Amerikan Kalp Derneğı'ne göre aterosklerotik plakların histopatolojik sınıflandırılması (16).

Tip 1 lezyon: İntimal kalınlaşma ya da intimal ksantoma. Minör lipid birikimleri ve makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan hemen sonra ortaya çıkar (yağı çizgilenme olarak da bilinir). İlk yıllarda azalırken 10 yaşından sonra tekrar artmaya başlar.

Tip 2 lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağı çizgilenmeler şeklinde görülür. Az miktarda T-lenfosit hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır.

Tip 3 (intermediate) lezyon: Preaterom. Tip 2 lezyona göre en önemli ayırt edici özelliğı ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Tip 3 lezyonun varlığının gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğu düşünülmektedir

Tip 4 lezyon: Aterom. Stabil olarak nitelendirilen bu lezyon düz kas hücresi açısından zengin fibröz başlık bulunduran yağı, nekrotik çekirdeğı içerir.

Tip 5a lezyon: Fibroateroma. (tip 5 lezyon) Fibröz doku ile kaplı lipid çekirdeğı içerir.

Tip 4 lezyondan farkı fibröz doku miktarı daha fazladır.

Tip 5b lezyon : Kalsiyum depositleri içeren plak (tip 7 lezyon)

Tip 5c lezyon: Az miktarda lipid içeren, kollajenden zengin lezyon (tip 8 lezyon)

Tip 6 lezyon: Trombotik depozitler ve kanama içeren plaklardır. Tip 4 ve tip 5 lezyonları içerir. Akut miyokard infarktüsü ve angina pectoris genelde tip 6 lezyonlarda görülür.

Tip 6a: Luminal yüzeyde erozyon ve ülserasyonlar görülür.

Tip 6b: Hematom ve hemoraji görülür.

Tip 6c: Luminal trombüs görülür.

2.3 ÇOCUK VE ERGENLERDE ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ

Ateroskleoz; miyokard enfarktüsü, inme gibi klinik olarak erişkin yaşlarda görülse de erken çocukluk döneminde başlar ve asemptomatik seyreder (Şekil 2). Bazı çocuklarda, spesifik hastalıklar ve risk faktörleri nedeniyle aterosklerotik süreç hızlanmakta olup, risk altındaki çocukların belirlenmesi, KVH'ın geciktirilmesi veya önlenmesi açısından önemlidir.

Çocukluk çağında ateroskleroz köpük hücreler ve T lenfosit birikimi ile büyük arterlerin intima tabakasında yağlı çizgiler şeklinde başlar (17). Yağlı çizgiler, üç yaşında iken aortta, ergenlik döneminde ise koroner arterlerde görülmektedir (18). Yağlı çizgiler ve aterosklerotik değişiklikler risk faktörlerinin en aza indirilmesi, sağlıklı yaşam tarzı ile erken çocukluk döneminde önlenabilir, ilerlemesi durdurulabilir. Risk faktörleri devam ettiği takdirde ateroskleroz ergenlik ve ileri yaşlarda geri dönüşümsüz olur.

Aterosklerozun çocukluk çağında başladığını risk faktörleri ile gösteren Bogalusa Kalp Çalışması ve Gençlerde Aterosklerozun Patolojik Belirteçleri (PDAY) Çalışması geniş kapsamlı otopsi çalışmalarıdır (19, 20). Elektron ışınli bilgisayarlı tomografi ile koroner kalsiyumun birikimi, ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, brakıyal arterden akım aracılı dilatasyon ölçümleri ile subklinik ateroskleroz çocuklarda tanımlanabilmektedir (21).



Şekil 2. Yıllara göre ateroskleroz gelişimi (17) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir

2.4 ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ

Yetişkinlerde yapılan pek çok çalışma obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, sigara kullanımı ve ailede koroner arter hastalık öyküsü gibi risk faktörleri ile KVH arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Çocuklarda bu risk faktörlerini KVH'la ilişkisini gösteren veriler sınırlı da olsa otopsi verileri ve subklinik ateroskleroz ölçümlerine dayalı yapılan çalışmalar bazı risk faktörlerinin çocukluk çağında ateroskleroz sürecini hızlandığı gösterilmiştir (17,21,22) (Tablo 1).

Tablo 1. Çocuklarda artmış ateroskleroz ve KVH için risk faktörleri (17,22)

Geleneksel Risk Faktörleri	KVH Riskinin Arttığı Diğer Durumlar
Dislipidemi	Ailevi Hiperkolesterolemi
Obezite	Kronik Böbrek Hastalığı
Diabetes Mellitus (tip1 veya 2)	Kawasaki Hastalığı
Hipertansiyon	Çocukluk Çağı Maligniteleri
Ailede erken KVH öyküsü	Konjenital Kalp Hastalıkları
Sigara maruziyeti	Kardiyomiyopatiler
	Kronik İnflamatuvar Hastalıklar
	HIV enfeksiyonu
	Adölesanların depresif ve bipolar bozuklukları

2.4.1 Obezite Ve Aşırı Kilo

Günümüz dünyasında beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziki aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleri sonucu enerji alımının tüketimden daha fazla olmasına neden olarak obeziteye yol açmaktadır. Obezite Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre “*sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi*” olarak tanımlanmıştır (23).

2.4.1.1. Obezite prevalansı

Sağlık bakanlığının 2014 verilerine göre 6-18 yaş grubundaki obezite prevalansı genel olarak %8,2'dir, kentsel yerlerde %9,7, kırsal ortamlarda %4,5 olarak bulunmuştur. DSÖ Avrupa Çocukluk Çağı Obezite Sürveyansı Girişimi Araştırması hedef grubu, MEB'e bağlı ilköğretim okullarının 2. sınıf öğrencileridir. Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırması (COSI-TUR) 2016 araştırmasında Türkiye'de ilkökul 2. sınıfa giden 7-8 yaş grubundaki çocukların %14,6'sı fazla kilolu ve %9,9'u obez olarak bulunmuştur, obezitenin en çok görüldüğü bölge Ege Bölgesi, en az görüldüğü bölge Güneydoğu Anadolu Bölgesidir (23,24). Dünya çapında çocukluk ve adolesan çağı aşırı kilo ve obezite yaygınlığı 1975 ile 2016 yılları arasında yaklaşık üç katına çıkmıştır (25). 2016 yılında 340 milyon 5 ile 19 yaş arası çocuk ve adolesan fazla kilolu ve obez olarak saptanmıştır. 2019 yılında 5 yaş altı obez ve fazla kilolu çocuk sayısı ise 38,2 milyon olarak tahmin edilmektedir (25).

2.4.1.2 Obezite etyolojisi ve risk faktörleri

Obezitenin genetik ve genetik olmayan biyolojik, çevresel ve davranışsal nedenleri vardır (23, 24). Çocuklarda ve ergenlerde, aşırı kilolu durum genellikle fiziksel aktivite azlığından, aşırı enerji alımıyla sonuçlanan sağlıksız beslenme şekillerinden ve fazla enerjinin yağa dönmesinden kaynaklanır.

Monogenetik, poligenetik ve sendromik obezitede altta yatan sorun genetik mutasyonlar olup bebeklik döneminde başlayan obezite görülür (23). İkizlerde yapılan çalışmalar obezitede genetik eğilim düşüncesini desteklemektedir. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı dizigot ikizlere göre daha fazla

bulunmuştur. Ancak günümüzde çocukluk çağında karşımıza çıkan obezite daha çok çevresel, davranışsal veya aile kaynaklıdır. Gelişmiş ülkelerde hızla artan obezite prevalansı genetik nedenlerden çok sedanter yaşam ve kolay erişilebilen, enerji ve yağdan zengin beslenme gibi çevresel faktörler ile ilişkilendirilmektedir.

Bir çocuğun yetişkin yaşlarda kilolu olma riski, çocuğun kilolu olduğu yaşla ilişkili bulunmuştur. Üç yaş altındaki çocukların kilolu olması, üç yaş üstündeki çocukların kilolu olmasına göre yetişkin yaşlarda kilolu olma olasılığını daha az etkilemektedir (26). Obezitenin gelişiminde önemli üç dönem vardır. Bu dönemler; doğum öncesi, 5-7 yaş ve ergenliktir. Vücut yağının düzenlenmesinde intrauterin dönemin önemlidir, özellikle intrauterin hayatın ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle yağ dokusu artar. Doğumda vücut yağ oranı %16 civarındadır, 5-6 yaşlarında yağ oranı %12-15'e kadar geriler. Daha sonra vücut yağı sabit bir hızla artar ve bu durum "adipoz rebound" olarak adlandırılır (26). Adipoz rebound 5 yaşından önce gerçekleşirse erken yaşta kilo alımı ve daha uzun süre yağ depolanmasından dolayı ileriki yaşlarda obezite riski daha fazla olmaktadır.

Beslenme açısından bebeklik döneminde anne sütünden az faydalanma, erken dönemde mama kullanımı ya da ek gıdaya erken geçiş obeziteyi kolaylaştırmaktadır. Anne sütünün obeziteden koruyucu etkisi bilinmektedir. Çocuk her ağladığında süt ya da mama vermek, muhallebi gibi kaloriden zengin besinlere erken başlamak ve bunları fazla miktarda vermek çocuklarda obeziteye yol açan yanlış uygulamalardır.

Obez ebeveyne sahip çocukların obez olma olasılığı daha yüksektir. Ailenin eğitimi, gelir düzeyi, çocuğun aktivasyon ölçüsü, televizyon izleme süresi, bilgisayar-tabletle geçirdiği süre önemli risk faktörleridir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek ve orta ailelerin çocuklarında obezite daha sık gözlenmektedir.

Çocuklarda ve yetişkinlerde obezite sınıflamasında body mass index (BMI) kullanılmaktadır (Tablo 2). BMI vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. KVM'lar açısından santral obezite daha riskli görülmektedir. Bu nedenle günümüzde bel çevresi ölçümü BMI'ne göre ön plana çıkmıştır. Bel çevresi kalınlığı, intraabdominal organların etrafındaki visseral yağ dokusunun objektif bir göstergesidir. Bu nedenle özellikle metabolik sendrom tanısı için önemlidir. Vücut yağ

dağılımını gösteren diğer ölçümler ise üst kol çevresi, bel / kalça oranı, el bileği çevresi, boyun çevresi, deri kıvrım kalınlığıdır. Bu antropometrik ölçümler aynı zamanda dislipidemi, insülin direnci gibi durumlarla da ilişkili bulunmuştur (27-29). Çocuklarda bu ölçümler yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermekle birlikte her ülkenin farklı referans değerleri ve persantilleri mevcuttur. Ülkemizde 2006 ve 2010 yılında yapılan Determination of Anthropometric Measurements in Turkish Children and Adolescents I-II (DAMTCA -1-2) ve Anthropometry of Turkish Children Aged 0-6 years (ATCA-06) çalışmaları ile yaşa göre BMI, bel, boyun, üst kol ve el bileği çevresi persantilleri yayınlanmıştır(30-34).

Ülkemizde metabolik sendrom tanısı için Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tanı kriterleri kullanılmaktadır (35) (Tablo 3).

Tablo 2. Çocuklarda BMI'ne göre antropometrik değerlendirme (24)

Gruplar	Yetişkinler (BMI, kg/ m ²)	Çocuklar ve Adölesanlar BMI -Z skoru (SD)	Çocuk ve Adölesanlar BMI persantil
Zayıf	< 18.50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 - 24,99	-2.00 - 1.00 SD	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00 - 29,99	1.01 - 2.00 SD	≥%85 ile <%95 arasında
Obez	≥ 30,00	>2.00 SD	≥%95
Hafif obez	30,00 - 34,99	-	95. persantile karşılık gelen BMI'nin %100 - 120'si
Orta derece obez	35,00 - 39,99	-	95. persantile karşılık gelen BMI'nin %120 - 140'ı
Morbid obez	40,00 - 49,99	-	95. persantile karşılık gelen BMI'nin > %140'ı
Süper obez	≥ 50,00	-	

BMI :body mass indeksi, SD:standart deviasyon

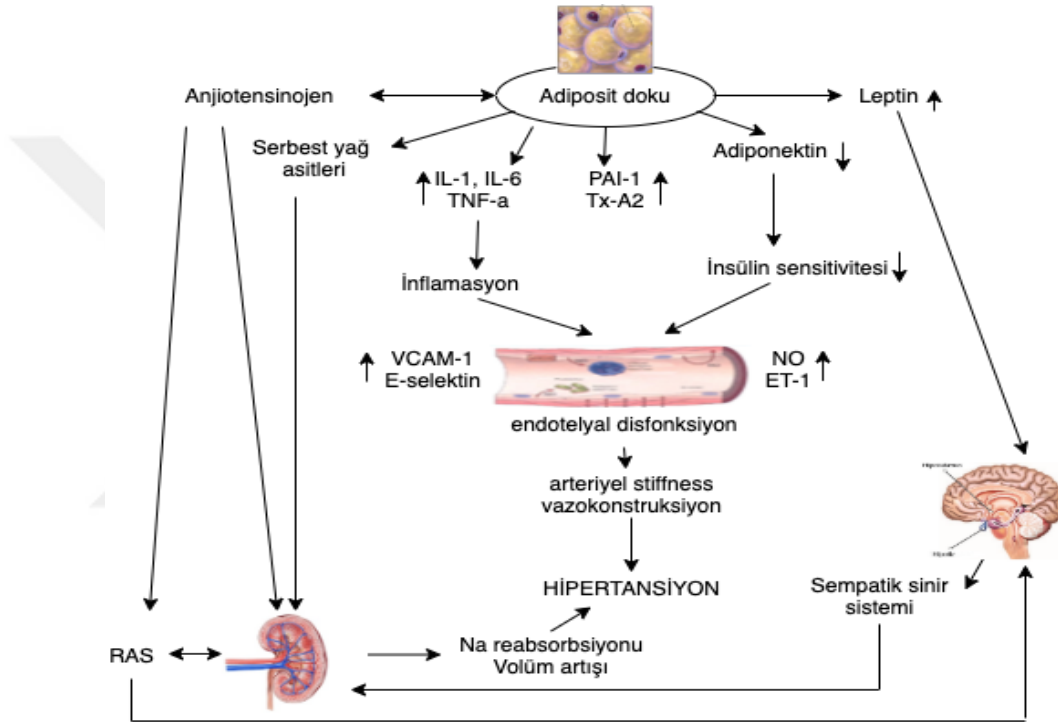
Tablo 3. IDF'nun çocuklar için metabolik sendrom tanı kriterleri (35)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom ve risk grupları tanımları
6-10 yaş:
Bu yaş grubunda metabolik sendrom tanısı konmaz bel çevresi ≥ 90 persantil ise; ailesinde Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve obezite olanlarda dikkatli olunmalıdır.
10-16 yaş:
Obezite: bel çevresi ≥ 90 persantil + aşağıdaki 4 kriterden en az 2'si Trigliserit ≥ 150 mg/dl HDL-kolesterol <40 mg/dl Kan basıncı ≥ 130 mmHg sistolik veya ≥ 85 mmHg diyastolik Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl (OGTT önerilir) veya bilinen Tip 2 Diyabet
>16 yaş:
Erişkin IDF ölçümleri kullanılır.
HDL:yüksek dansiteli lipoprotein, OGTT:oral glukoz tolerans testi

2.4.1.3 Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi

Obezite ile seyreden, bir dizi fizyolojik ve metabolik değişiklikler sonucu kardiyovasküler sistem etkilenmektedir. Obeziteyle birlikte insülin direnci, hiperglisemi, lipoprotein metabolizmasındaki dengesizlikler aterosklerotik sürece katkı sağlar. Obez bireylerde artmış yağ dokusu sonucu artan metabolik aktivite, kalpte preload ve afterload artışına neden olmaktadır. Dolayısıyla dolum hacmi artışı ventriküler dilatasyona neden olur. Volüm yükü artış sonucu miyokard hipertrofiye uğrar. Ayrıca artmış insülin seviyeleri sempatik sinir sistemini aktive ederek intravasküler volüm artışı ve hipertansiyona katkı sağlar. Obeziteye bağlı hipertansiyon mekanizması Şekil 3' te görülmektedir. Adiposit doku artışı ve insülin direnci ile leptin salınımı artmakta, adiponektin azalmaktadır. Leptin ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayan IL-1, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur, adiponektin ise antiaterojenik bir hormondur (36). Serbest yağ asitlerinin artışı inflamasyonu tetikleyerek damar endotel hasarına katkı sağlar. Yağ ve

karbonhidrattan yüksek diyet periferik α -1 ve β adrenerjik reseptörleri stimüle eder, α -adrenerjik duyarlılığı artırarak vasküler tonus artışına neden olur (36). Renin, anjiyotensinojen ve anjiyotensin II reseptörleri yağ kütlesinde bol miktarda bulunur. Adipoz doku artışı sonucu anjiyotensinojen üretimi artarak Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) aktivasyonu ile böbreklerden su ve tuz tutulumu artar, vazokonstriksiyon olur. Oluşan kan basıncı artışı miyokardiyal hipertrofiye neden olarak, önce diyastolik sonra sistolik fonksiyonlarda bozukluklara yol açar.



Şekil 3. Obezite ve hipertansiyon ilişkisi (36) no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir

2.4.2 Dislipidemi

Dislipidemi; artmış total kolesterol, trigliserit, LDL ve azalmış HDL ile seyreden lipoprotein metabolizma bozukluğudur. Dolaşımda artmış lipoproteinler damar endotelinde inflamasyona yol açarak intima tabakasında makrofajlarca fagosite edilir, dolayısıyla aterosklerozun ilk lezyonu olan yağlı çizgilenmenin başlamasına neden olur. Yağlı çizgilerin erken çocukluk yaşlarında başladığı bilinmektedir. Yüksek

serum lipidlerine maruziyet aterosklerotik lezyonlarda geri dönüşümsüz ilerlemeye neden olur.

Dislipidemi yetişkinlerde KVVH'lar için kanıtlanmış bir risk faktörü olsa da ailesel hiperkolesterolemisi olan çocuklar haricinde, çocuklardaki dislipidemiye erişkin yaşlardaki KVVH'larla direkt ilişkilendiren çalışmalar yeterli değildir. Ancak yapılan otopsi çalışmalarında yüksek LDL, düşük HDL seviyeleri ile aterosklerotik lezyonlardaki artış arasında ilişki bulunmuştur (19,20).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMĐ) göre çocuk ve adölesanlarda dislipidemi sınıflandırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çocuk ve adölesanlarda dislipidemi sınıflandırması TEMĐ'den alıntılanmıştır (37)

Çocuklar ve Adölesanlarda Lipoprotein Konsantrasyonlarının Sınıflandırılması			
Kategori	Kabul edilebilir (mg/dl)	Sınırdan yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total-K	< 170	170 - 190	≥ 200
LDL	< 110	110 - 129	≥ 130
Non-HDL	< 120	120 - 144	≥ 145
Apo-B	< 90	90 - 109	≥ 110
TG			
0-9 yaş	< 75	75 - 99	≥ 100
10-19 yaş	< 90	90 - 129	≥ 130
HDL	> 45	40 - 45	< 40
ApoA-1	> 120	115 - 120	< 115

Total-K: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Non-HDL: yüksek dansiteli olmayan lipoprotein, Apo-B: apolipoprotein-B, TG: trigliserit, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, APO-A: apolipoprotein-A

Hiperkolesteroleminin tedavisi, erişkin yaşlarda aterosklerotik kalp hastalıkları riskini ve mortalitesini azalttığı için önemlidir. Bu nedenle TEMĐ'e göre herhangi bir risk faktörü olmayan çocuklarda dislipidemi taraması için uygun yaşlar puberte öncesi (9-11 yaş civarı) ve 17 yaş sonrası, risk faktörü olan veya ailesinde dislipidemi bulunan çocuklarda ise 2 yaşından itibaren tarama yapılması önerilir (37).

2.4.3 Diyabet, İnsülin Direnci Ve Bozulmuş Glukoz Toleransı

Diyabet; insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde bozukluğa bağlı olarak gelişen; hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna yol açan kronik bir hastalıktır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı normal glukoz homeostazı ile diyabet arasında kalan karbonhidrat metabolizma bozukluklarıdır, prediyabet olarak da adlandırılabilir (38) (Tablo 5). Bozulmuş açlık glukozu olan hastalara özellikle obezite eşlik ediyorsa Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskleri artmıştır. Diyabetik hastalarda toplumun geri kalan popülasyonu ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler risk oranı 2 ile 4 kat artmaktadır.

Tablo 5. Çocukluk çağı prediyabet tanı kriterleri (38)

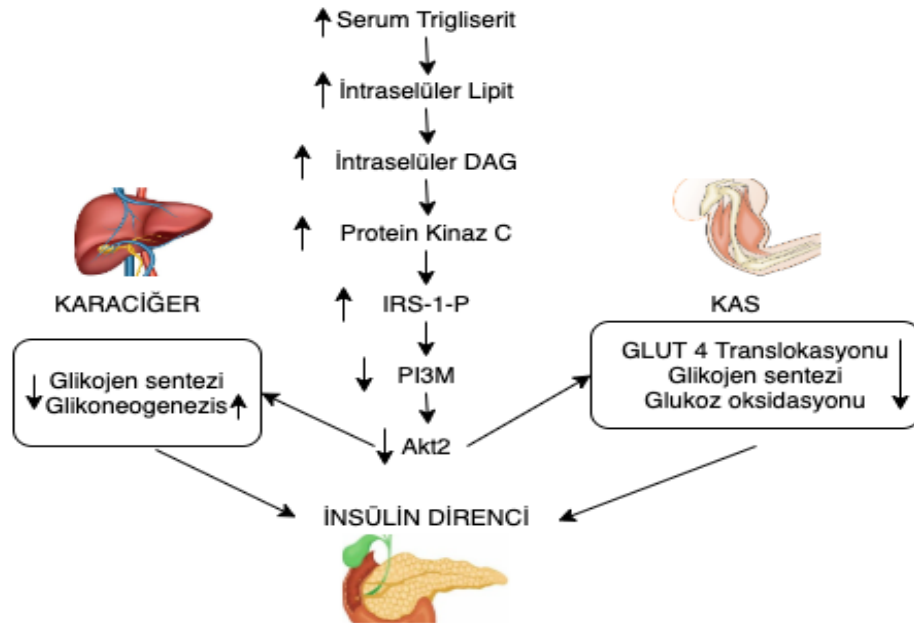
Bozulmuş Açlık Glukozu	Açlık Kan Şekeri: 100-125 mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı	OGTT 2.Saat Kan Şekeri: 140-199 mg/dl

Obezitede periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması sonucu glukozun dokularda kullanımı ve glikojene dönüşümü yetersiz hale gelir ve insülin düzeyi artmasına rağmen insüline duyarlılık azalır. Adiposit doku lipidler için depo işlevi gören, aynı zamanda çeşitli sitokinleri, leptin, adiponektin, resistin gibi hormonları salgılayan bir endokrin organdır. Obez bireylerde artan leptin seviyeleri IL-1, IL-6 ve TNF- α salınımını arttırarak insülin direnci oluşumunda rol alır (39). Adiponektin; anti-aterosklerotik özellikleri bulunan, obezite ve tip 2 diyabette azalan bir plazma proteindir. İnsülin direnci gelişiminde ve insülin direncine bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında adiponektin düzeylerinin azalması etkilidir. Resistin, adipositlerce sentezlenen, karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenleyen hücre içi reseptör sistemi sisteminin bir parçasıdır ve insülin direnci oluşumunda etkilidir.

2.4.3.1 İnsülin direnci patofizyolojisi

İnsülin 2 α ve 2 β subunitten oluşan bir hormondur ve insülinin bağlanması α -alt grupta konformasyonel değişikliğe neden olurken β alt grubun tirozin kinaz aktivitesi kazanmasını sağlar. Tirozin kinaz aktivitesiyle inaktif insülin reseptör substrat (IRS1-

4) aktive olur (39). Aktif IRS'ler hücre içinde fosfoinositol-3 fosfat (PI3K) ve Ras-Mitojen Aktive Protein (MAP kinaz) yollarını tetikler. PI3K yolağı, glukozu alarak hücre içine taşıyan GLUT proteinlerini hücre yüzeyine taşınmasını, glukozun hücre içine alınmasını ve kullanılmasını uyarır. Ras-MAPK yolağı ise insülinin mitojenik ve vasküler etkileri ile hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlar. Hiperlipidemi ve hiperglisemi serbest oksijen radikalleri, diaçilgliserol ve serbest yağ asitleri oluşumuna neden olur. Diaçil gliserol, protein kinaz-C'yi aktive ederek IRS'lerin fosforilasyonuna neden olur. Bu fosforilasyon hücre içi sinyal iletiminde bozukluğa yol açar, IRS yolağını zayıflatır. Bu durumda lipid oksidasyonu, lipogenez ve glukoneogenez artarak hiperglisemiye neden olur. Kas dokusunda IRS1 fosforilasyonu, PI3K inaktivasyonuna yol açarak GLUT4'ün hücre içine translokasyonunu engeller. GLUT4 'ün, hücre içine glukozu taşıması bozulur, kas hücreleri glukozu kullanamaz, glukojen sentezi bozulur. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri kasa geçerek enerji kaynağı olarak kullanılır. Kasta glukozun alınımının ve kullanımının azalması, karaciğerde glukoneogenezin artması hiperglisemiye ve insülin direncine yol açar (39) (Şekil 4).



Şekil 4. İnsülin direnci mekanizması TÜRKDİAB İnsülin Direnci Çalıştay1 Raporu'ndan alıntılanmıştır (39)

2.4.3.2 İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi

İnsülin, kardiyovasküler fonksiyonların endokrin regülasyonunda rol oynayan, hemodinamik etkileri olan bir hormondur. İnsüline bağlı vazodilatasyon, insülin direnci varlığında vazokonstriksiyon olur. İnsülin direncinde L-Arjinin yolağı bozularak NO sentezi bozulmaktadır. Dolayısıyla NO‘in endotel üzerinde koruyucu etkisi bozulur, norepinefrin gibi vazokonstriktörlere duyarlılık artar. İnsülin etkisiyle proksimal renal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonu artar, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve katekolamin deşarjı vazokonstriksiyona neden olur (39,40). Diğer yandan MAPK yolağı üzerinden, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu indükleyen PDGF’nin ve güçlü vazokonstriktör olan endotelin-1’in salınımını ve etkisini artırır. PI3K sinyalinde bozulmalar sonucu da QT uzaması gerçekleşerek aritmilere yol açar (39). Ayrıca kardiyak hipertrofi ve sol ventrikülün anormal remodellingine neden olur. Sonuç olarak insülin direnci kardiyovasküler ateroskleroz ile birlikte aritmiler ve ani kardiyak ölümlere neden olmaktadır (39,40).

2.4.3.3 Diyabet ve KVH ilişkisi

Diyabetik hastalarda hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyonlar ateroskleroz gelişimine katkı sağlar (40). Mikrovasküler komplikasyonlar, diyabetik hastalarda hipergliseminin neden olduğu endotel disfonksiyonuna bağlı endotelden salgılanan nitrik oksitin azalması ve endotelin-1 salınımının artması sonucu oluşur (39, 40). Ayrıca LDL partikülleri glikolize olarak ömrü uzamakta ve aterojenik bir hal almaktadır. Dolayısıyla hem lökosit migrasyonu hem düz kas hücre proliferasyonu artar hem de protrombotik faktörlerin aktivasyonu gerçekleşerek tromboza yatkınlık oluşur. Hiperglisemi proinflamatuvar sitokinleri de aktive ederek kronik inflamasyona neden olur ve tüm bu süreçler ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır (40).

Diyabetik kardiyomiyopati (KMP), miyokardiyal fibrozis, kalbin elektriksel ve mekaniksel aktivitesinde ortaya çıkan değişikliklerle karakterizedir. Kronik hiperglisemi ve yüksek kalorili beslenme sonucu sempatik sinir sisteminin sürekli aktivasyonu, iyon dengesi bozuklukları, dolaşımda artmış glikoz ile serbest yağ asitleri, miyokardiyal fibrozis ve miyosit hiperplazisine dolayısıyla KMP gelişimine

neden olmaktadır (39, 40). İlerleyen dönemlerde miyokardiyal hipertrofi gelişir; sol ventrikül çap artışı, duvar kalınlığı artışı gibi yapısal bozukluklar meydana gelir (40). Bu değişiklikler konvansiyonel ekokardiyografi ile gösterilebilir.

2.4.4 Kan Basıncı Yüksekliği

Hipertansiyon, daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkan kalp, damar ve beyin hastalıkları için temel risk etmenidir. Çocukluk çağında hipertansiyon prevalansı erişkine göre daha düşüktür (%1-5). Çocuklarda hipertansiyon daha çok sekonder hipertansiyon olup en sık altta yatan renal hastalıklar nedeniyle görülmektedir. Ancak özellikle gelişmiş toplumlarda obezite oranının giderek artması nedeni ile büyük çocuk ve ergenlik döneminde hipertansiyon sıklığı artmıştır.

Hipertansiyon, 3 ayrı ölçümde sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin yaş, cins ve boya göre 95. persantil değerinin üstü olarak tanımlanır (41) (Tablo 6).

Kan basıncı 90-95 persantil ya da 90 persantil altı olmasına rağmen 120/80 mmHg'dan büyükse prehipertansiyon olarak sınıflandırılır (41,42).

Tablo 6. Çocuk ve adölesanlarda hipertansiyon sınıflandırması (41)

Sistolik veya Diyastolik Kan Basıncı Persantili	
Normal	< 90 p
Prehipertansiyon	90 p - < 95 p < 90 p ancak 120/80 mmHg'dan büyük
Evre 1 Hipertansiyon	95 - 99 p + 5 mmHg
Evre 2 Hipertansiyon	> 99 p + 5 mmHg

Artmış kan basıncı, sistemik arterlerde endotel disfonksiyonu, arteriyel intima-media kalınlığının artması, arteriyel kompliyansın bozulması ile ilişkilidir (36,43).

Uzun süreli kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, miyokard yapısında, kardiyak ileti sistemi ve koroner arterlerde çeşitli değişikliklere yol açabilir. Bu değişiklikler sırayla sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak aritmiler, koroner arter hastalıkları ve miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarıdır. Sol ventrikül hipertrofisi;

hipertansiyonla birlikte artan mekanik ve nörohormonal uyarılar ile afterload artışına miyositlerin gösterdiği yanıtıdır.

Hipertansiyonda 3 tip hipertrofi gelişir ve tümü de sol ventrikül fonksiyonlarını etkiler. Hipertansiyona yanıt olarak en sık görülen hipertrofi sol ventrikül serbest yüzü ve septumun konsantrik hipertrofisidir (42). Asimetrik hipertrofi daha az görülen tip olup anterior duvarda, apekte veya septumda asimetrik yerleşimde daha çok esansiyel hipertansiyonlu gençlerde rastlanır. Hipertansiyon kontrol altına alınmazsa, miyokardiyal hasarın da eşlik ettiği sol ventrikül dilatasyonu gelişir, bu duruma eksantrik hipertrofi denir (41). Eksantrik hipertrofi, volüm yükünde artış yapan konjestif veya dilate KMP, konjestif kalp yetmezliği, anemi, aort ve mitral yetmezlik gibi durumlarda görülür. Ekzantrik hipertrofide hem duvar kalınlaşır, hem de boşluk hacmi genişler. Hipertansiyonda öncelikle kalbin diyastolik fonksiyonları bozulur, daha sonra sistolik fonksiyonlar etkilenir. Miyokart hipertrofisine bağlı koronerlerin rezervi azalır dolayısıyla aritmi, miyokart enfarktüsü riski artmaktadır.

2.5 MATERNAL OBEZİTE İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZ VE KVVH İLİŞKİSİ

Obezite kadınlarda sık görülen bir problem olmakla birlikte ülkemizde gebelerin yaklaşık $\frac{1}{3}$ 'ü fazla kilolu, $\frac{1}{5}$ 'i is obezdir. Institute of Medicine'e (IOM) göre batı ülkelerinde gebelerin %40'ı aşırı kilo almaktadır. Gebelikte obezitenin sınıflandırılması farklılıklar gösterse de, BMI ≥ 30 kg/m², ağırlığın >91 kg ya da normal vücut ağırlığının %110-120'inin üstünde olması şeklinde kabul edilmektedir (44) (Tablo 7). Maternal obezite BMI'e göre sınıf I (BMI = 30–34.9), sınıf II (BMI = 35–39.9), and sınıf III (BMI ≥ 40) olarak sınıflandırılabilir (4,44).

Tablo 7. Pregestasyonel BMI ‘a göre kilo alım önerileri (44)

2009 yılı IOM Rehberine göre gestasyonel kilo alım önerileri		
Gebelik Başlangıç BMI	BMI (kg/m ²)	Toplam Önerilen Kilo Alım Aralığı (kg)
Düşük Kilolu	< 18,5	12,5 - 18
Normal Kilolu	18,5 - 24,9	11,5 - 16
Preobez/ fazla Kilolu	25 - 29,9	7 - 11,5
Obez	≥ 30	5 - 9

İntrauterin hayatta beslenme ve çevresel etkenlerin, çocuklarda metabolik ve nörolojik gelişimi açısından kalıcı etkileri olduğu düşünülmektedir, bu fetal programlanma hipotezi olarak da bilinir (4, 45). Gebelik sırasında annenin vücut ağırlığı ve beslenme özellikleri metabolik programlamanın önemli belirleyicilerindendir. Maternal kilo ve gebelikte alınan kilo miktarı yenidoğanın doğum ağırlığı ile ilişkilidir (4,5,46). Makrozomik yenidoğanın sezaryen, doğum travması, asfiksi gibi perinatal komplikasyonlarında; sepsis, yenidoğanın geçici takipnesi, hipoglisemi nedeniyle de yenidoğan yoğun bakım yatış oranlarında artış görülmektedir (Tablo 8).

Obez bireylerde insülin, leptin gibi hormon ve çeşitli sitokin düzeyleri artma eğilimindedir. İnsülin ve leptin fetal büyümede etkilidir, aynı zamanda progesteron konsantrasyonunu da etkiler. Bu durum oositin maturasyonu boyunca gen ekspresyonunu, RNA translokasyonu ve degradasyonunu etkileyerek oosit kalitesinde bozulmalara yol açar (4). Dolayısıyla uzun dönemde fetusun yapı ve fonksiyonlarında kalıcı etki bırakır.

Obezite serum serbest yağ asitleri, lipoprotein seviyeleri ve insülin direncinde artışa yol açarak proinflamatuvar sitokinleri arttırır. IL-1, IL-8, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler hipertansiyon, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarına neden olurken; hem fetüs gelişimine olumsuz etkileri olmakta hem de neonatal komplikasyonlara sebep olmaktadır (4, 46).

Leptin enerji tüketimini arttıran, iştahı azaltan tokluk hormonudur. Beslenme ve metabolizmayı düzenleyen merkezi yolların gelişimine katkıda bulunur. Obez anne fetusları yüksek leptin düzeyine erken dönemde maruz kaldığından dolayı beslenme

ile ilgili hipotalamus ve diğer merkezlerin gelişimi kesintiye uğrar, leptine gerekli cevap verilemez ve ileri yaşlarda kontrol edilemeyen açlıklar görülür (4,5,46,47).

Maternal obeziteye bağlı yüksek serum glukoz ve insülin düzeyleri fetal hiperinsülinizme yol açarak çocukluk çağı obezitesine ve metabolik sendrom riskine zemin oluşturur. Annenin obezitesi kadar gebelikte alınan kilo miktarının da çocukluk çağı obezitesine katkı sağlamaktadır (5,46). Maternal obezite veya gebelikte alınan fazla miktarda kiloların çocuklarda KVH oluşumu açısından değerlendirildiğinde çocuklarda yüksek kan basıncı, yüksek inflamatuvar marker düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (45). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda ise maternal obezite ve yüksek yağlı beslenmenin, yüksek tansiyon, endotel disfonksiyonu, artmış aort sertliği ve kardiyak hipertrofi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Dolayısıyla maternal obezite ve gebelikte alınan kilo miktarı ile çocukluk çağı metabolik ve erken yaşta kardiyovasküler hastalık riski açısından önemlidir.

Tablo 8. Maternal obezitenin çocuklar üzerinde sistemik etkileri

Maternal Obezitenin Çocuklar Üzerindeki Sonuçları		
Fetal Sonuçlar	Çocukluk Çağı Sonuçları	Yetişkin Çağı Sonuçları
Ölü doğum	Obezite	Obezite
Yenidoğan ölümü	Kan basıncı yüksekliği	Kan basıncı yüksekliği
Konjenital anomaliler	Lipid profil bozuklukları	Bozulmuş glukoz/insülin
Makrozomik bebek	Artmış inflamatuvar belirteçler	Erken mortalite
Yenidoğan hipoglisemisi	Bozulmuş glukoz/insülin metabolizması	
Yoğun bakım ihtiyacı	Vücut yağ dağılımında bozulma	
	Astım, tekrarlayan wheezing	
	Kognitif fonksiyonlarda bozulma, Otizm	

2.6 GESTASYONEL DİYABET İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZ VE KVH İLİŞKİSİ

Gestasyonel diyabet (GDM), en sık görülen gebelik komplikasyonlarından biridir. GDM gebelerin yaklaşık %7'sinde görülmekle birlikte, kullanılan tanısal yöntem ve popülasyona göre bu oran %1-22 arasında değişmektedir (48). GDM, genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra plasenta hormonlarının insülinin etkilerini bloke etmesine (insülin direncinin arttırmasına) bağlı olarak gelişir. Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, fetusta hiperglisemiye neden olur. Oluşan hiperglisemi ve hiperinsülinemi fetal karaciğerde glukoz alımı ve glukojen sentezi artışı, pankreas adacıklarında hipertrofi ve hiperplazi, miyokardiyal hipertrofi ve hepatosit hiperplazisine neden olur. Hızlanmış pankreas gelişimi B hücrelerinin erken kaybına ve bozulmuş glukoz toleransına yol açar (6,49).

Tablo 9. Gestasyonel Diyabet komplikasyonları ve uzun dönem etkileri

Gestasyonel Diyabet Komplikasyonları			
Prenatal Komplikasyonlar	Perinatal Komplikasyonlar	Postnatal Komplikasyonlar	Çocukluk /Erişkin Çağı Komplikasyonları
Hipertansiyon Preeklampsi Abortus Polihidroamniyoz	Preterm doğum Sezaryen artışı Perinatal mortalite Doğum travmaları	LGA / SGA Hipoglisemi RDS / TTN Polisitemi Hiperbilluribinemi Hipomagnezemi Hipokalsemi Konj.Kalp Hastalıkları	Obezite Tip 2 DM Metabolik Sendrom

LGA: gebelik yaşına göre büyük bebek, SGA: gebelik yaşına göre küçük bebek, RDS: respiratuar distress sendromu, TTN: yenidoğanın geçici takipnesi

Maternal diyabetin prenatal, perinatal ve postnatal komplikasyonları sıklıktır (Tablo 9). Özellikle kontrolsüz diyabetik anne bebeklerinin yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatış oranları yüksektir. Hiperinsülinizm ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) yüksekliğine bağlı olarak yenidoğanların yaklaşık %40-50'si makrozomik doğar (50).

Hipergliseminin mikrovasküler etkilerinden kaynaklı ya da hipertansiyon gibi komplikasyonları olan GDM anne bebeklerinin bir kısmı SGA olarak doğmaktadır. Sürfaktan üretimi bozularak akciğer matürasyonunu gecikir, RDS ve TTN sıklığını artar. Gebeliğin son dönemlerinde oluşan hiperkalsemi bebekte fonksiyonel hipoparatiroidiye neden olarak hipokalsemi gelişir. Mental retardasyon sıklığı normal popülasyonla aynı olmasına rağmen, serebral palsy, epilepsi ve psikomotor gelişim bozukluğu insidansı daha yüksektir.

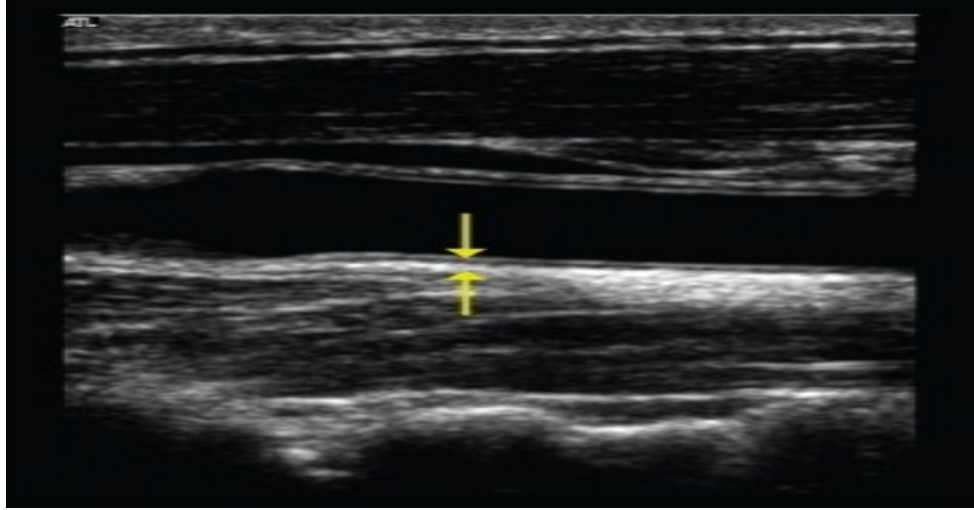
İnsülin direnci, KVH patogeneğinde birincil olarak suçlanmaktadır. IGF-1 miyofibrillerde hipertrofiye neden olduğu gibi aterosklerotik süreçte vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunda etkilidir (6). Ayrıca hiperinsülinizm sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renal sodyum tutulumunu artırarak sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği, LV afterload artışı ve dolayısıyla LV hipertrofisine yol açmaktadır. Asimetrik septal hipertrofi diyabetik anne bebeklerinin en sık görülen sorunlarından (6,51). Bu hipertrofi orantısız olduğu takdirde ventrikül çıkım darlığı ve ventriküllerde genişlemeye neden olarak diyastolik akış obstrüksiyonu konjestif kalp yetmezliğine de neden olabilir (49,51). Bu bebeklerin takibinde semptomların 2-4 hafta içinde düzelmesi ve septal hipertrofinin 2-12 ay içinde gerilemesi beklenir (6).

Adezyon molekülleri lökosit, monosit ve trombositlerin aktivasyonu ile endotel hasarı ve erken aterosklerotik sürecin başlamasında aktif rol oynadığı için önemlidir. Diyabetik anne çocuklarında PAI, E-selektin, VCAM-1 gibi markerların yüksek saptanması sadece intrauterin hayatta değil fetal programlanma ile ileri çocuk yaşlarında da diyabetin etkisinin devam ettiğini göstermektedir (52). Maternal hipergliseminin hem direkt etkisi hem de çocuklarda obezite ve bozulmuş glukoz toleransına yol açması sonucu dolaylı etkileri ile, epikardiyal yağ dokusu (EYD), karotis intima media kalınlığı (CIMT) gibi subklinik ateroskleroz belirteçleri çocuklarda artmaktadır (6,53). Sonuç olarak GDM anne çocuklarının ileriki yaşamlarında artmış obezite, hiperlipidemi ve metabolik sendrom görülme riski artmaktadır, bu da KVH'lar açısından başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır.

2.7 ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ TANISI

Noninvaziv yöntem olan ekokardiyografik incelemelerle CİMT, sistol ve diyastoldeki çap değişimleri ölçülerek arteriyel sertlik, elastisite gibi parametrelerin hesaplanması mümkündür. Subklinik ateroskleroz hakkında bilgi veren bu parametreler çocukların ileriki yaşlarda KVH riski taşıyıp taşımadığı hakkında öngörü sağlamaktadır.

CİMT artışı aterosklerozla ilgili tespit edilebilen ilk yapısal değişikliklerdendir. Erişkin hastalarda miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay gibi hastalıkların riskleri öngörmede kullanılan CİMT ölçümü, çocuklarda obezite, diabetes mellitus ve dislipidemi gibi durumlarda kullanılmaya başlanmıştır (43,54,55). İntima media tabakası; arter lümen sınırından media-adventisia sınırı arasında kalan bölgeyi temsil eder (Şekil 5) (8). Çocuklarda, çoğunlukla aterosklerotik plak olmadığından ultrason ile karotis arter duvar katmanları ayırt edilebilir (54). İntima tabakasındaki genişleme ve düzensizleşme yaşla birlikte artmakla beraber risk gruplarında daha hızlı artış gösterir. Yapılan çalışmalarda karotis intima-media kalınlığının USG ölçümleri ile aynı bölgenin histopatolojik incelemelerdeki ölçülen kalınlığı kolere bulunmuştur (43,55,78). CİMT ölçümleri ana karotis arter ile internal, eksternal ve ampulla bölümlerini içerecek şekilde yapılır (3,8). Çeşitli varyasyonlar ya da tortiyozite nedeniyle ölçümler ampullada ya da karotis interna bifurkasyonunda yapılır. Mannheim konsensusuna göre; intima media kalınlığı, ekokardiyografide ana karotid arter duvarlarında longitudinal double-line patern olarak görülür: lümen-intima ve media-adventisia. Aterosklerotik plak, fokal bir alanda intimal yüzden media-adventisya ara yüzeyine kadar yapılan ölçümün 1,5 mm ve üzerindeki değerler veya IMT değerinin %50 den fazlasının ya da en az 0,5 mm'lik bir fazlalığın damar lümenine uzanması olarak kabul edilmiştir (8).



Şekil 5. Karotis intima media kalınlığı ölçümü (56) no'lu kaynaktan alıntılanmıştır

Epikardiyal yağ dokusu, kalp ve koroner arterlerin etrafına yerleşmiş, parakrin, vazokrin ve inflamatuvar etkilere sahip mezoderm kökenli visseral bir yağ dokudur (58). Epikardiyal adipositler TNF-a, IL-6, PAI, anjiotensin II dahil birçok sitokin ve vazoaktif peptitleri salgılayabilir (57,60). Bu moleküller aynı zamanda kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol almaktadır. Bu nedenle EYD'nun metabolik sendrom, ateroskleroz, glukoz toleransı, insülin rezistansı, hipertansiyon karaciğer yağlanması gibi aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisi mevcuttur. Visseral yağ doku olmasından dolayı vücut yağ kitlesi ve dağılımı ile ilişkilidir (57,58).

Arteriyel sertlik, özellikle büyük arterleri etkileyen arter duvarlarının elastisitesinin bozulması ve kalınlaşması sonucu meydana gelen, kardiyovasküler hastalıklarla ve ölüm insidansı ile ilişkisi gösterilmiş olan bir parametredir. Yaşlanmanın doğal sonucu olmakla birlikte hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliğinin arteriyel sertleşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Arteriyel sertlik sempatik nörohormonlar, hiperglisemi, adiposit dokulardan salgılanan biyoaktif peptitler gibi intralüminal faktörler ile kollajen, elastin gibi fibröz yapı proteinlerinin kompleks etkileşimiyle meydana gelir (61). Arteriyel stiffness değerlendirmesinde çeşitli ölçüm yöntemleri olup gold standart nabız dalga hızı (PWV) değerlendirmesidir (61,62). Nabız dalga hızı, nabız dalgasının belirli bir mesafeyi kat ettiği süre olarak tanımlanır ve mesafenin zamana bölünmesiyle hesaplanır, en sık aort ve dallarının ölçümleri yapılır (62).

Distensibilite arter duvar elastikiyetini gösterirken, kompliance arterin genişleme kapasitesini gösterir. Santral arterlerin elastikiyet özellikleri tüm arteriyel complianceı etkiler. Arterlerin distale doğru dallanması sonucu compliancetaki değişiklikler nedeniyle oluşan nabız dalgasının bir kısmı geri yansır. Geri yansıyan nabız dalgası aynı zamanda kalbin diastol dolumuna katkıda bulunarak koroner arter akımına katkı sağlar. Arteriyel sertleşme arttıkça nabız dalga hızında artış meydana getirerek sistolik kan basıncını ve nabız basıncını arttırırken diastolik kan basıncını azaltır. Dolayısıyla sistolik kan basıncı artışı sol ventrikül hipertrofisi ve oksijen ihtiyacında artışı meydana getirirken, diastolik kan basıncı azalması koroner kan akımında azalmaya yol açarak kalbin oksijen sunumunda azalma ve iskemiye yol açabilir. Bu nedenle arteriyel sertlik kalp üzerinde oksijen ihtiyacı artışı ve oksijen sunumunda azalmaya yol açmaktadır.

Strain, arteriyel elastikiyetinin, damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliğini, gerinimi gösterir (63). Distensibilite ve stiffness kan basıncından etkilenirken strain kan basıncından bağımsızdır. Ayrıca arteriyel strain dağılımının, hayvan çalışmalarında domuz arterlerindeki aterosklerotik alanlarla ilişkili seyrettiği için plak dağılımı hakkında daha hassas olduğu düşünülmektedir (63). Arteriyel sertliğin ve elastisitenin değerlendirilmesinde kullanılan distensibilite, strain ve stiffness parametreleri aşağıda tarif edildiği gibi hesaplanmaktadır (64):

Aortik strain (%) = (sistolik aortik çap – diastolik aortik çap) / diastolik aortik çap

Distensibilite (cm².dyn) = 2 x (sistolik arter kalınlığı–diastolik arter kalınlığı) / (diastolik arter kalınlığı x nabız basıncı)

Stiffness (mm/Hg) = (sistolik kan basıncı / diastolik kan basıncı) / strain

Maternal obezite ve gestasyonel diyabetin anne üzerine olumsuz sonuçlara neden olduğu gibi yenidoğan döneminden itibaren çocukluk ve erişkin yaşlarda kardiyometabolik bozukluklara yol açtığı görülmektedir (4,5,53,79). Çalışmamızda maternal obezitesi veya GDM olan anne çocuklarında subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonlar ile, metabolik sendrom, insülin direnci gibi uzun dönem etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu tezin araştırma protokolü için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 10.07.2019 tarihli, 2019/0312 karar no ile etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına dair onay alındı. Çalışma tek kör ve prospektif olarak planlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak alındı. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Kardiyoloji polikliniğine 01.08.2019 ile 01.12.2020 tarihleri arasında masum üfürüm, göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ya da refere edilen, anamnezde gestasyonel diyabeti veya maternal obezitesi olan, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak patolojisi olmayan sağlıklı 3 ile 12 yaş arası 48 çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak; anamnezde gestasyonel diyabet veya maternal obezitesi olmayan sağlıklı 3 ile 12 yaş arası 33 çocuk dahil edildi. Hem çalışma hem kontrol grubunda konjenital veya edinsel kalp / kalp kapak hastalığı (PFO dışında), kronik hastalığı (kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar), primer immun yetmezliği, genetik, metabolik ve otoimmun hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Maternal obezitesi olan anneler; annelerden alınan anamnez doğrultusunda IOM kriterlerine göre gebelik sonu BMI ≥ 30 kg/m², ağırlığı >91 kg ya da normal vücut ağırlığının %110-120'inin üstünde olmasına göre belirlendi (44). Gestasyonel diyabeti olan anneler ise anamnezde gebelik sırasında gestasyonel diyabet tanısı alıp almadığı ve OGTT sorgulanarak belirlendi.

3.2 VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocukların ayrıntılı anamnezleri alınarak, sistemik muayeneleri yapıldı. Anamnez alırken çocukların doğum ağırlıkları, anne sütü alım süreleri, tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanları, annelerin sosyodemografik özellikleri (doğumdaki yaşı, çalışma durumu, mesleği, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, akraba evliliği), alışkanlıkları (sigara ve alkol kullanımı), kronik hastalık varlığı, obstetrik özellikleri (gebelik başı kilosu, gebelik boyunca kilo alımı, OGTT yapılıp

yapılmadığı, GDM varsa ilaç kullanımı, folik asit takviyesi, gebeliğe bağlı ek hastalık/ komplikasyon yaşayıp yaşamadığı, kaza / ameliyat geçirmesi, gebelikte egzersiz yapıp yapmadığı) sorgulanarak elde edilen bilgiler hazırladığımız formlara kaydedildi.

3.2.1 Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlıkları ve boyları dijital terazi ve stadiometre ile ölçülen çalışma ve kontrol grubu çocukların boy, ağırlık ve BMI persentilleri yaş ve cinsiyete göre ülkemizde belirlenen standart büyüme eğrileri kullanılarak değerlendirildi, BMI 95 persentil ve üzerindeki değerler obezite olarak kabul edildi (24). Ölçümler sabah aç karnına, ayakkabılar çıkartılarak ve hafif spor kıyafetlerle, boş mesane ile yapıldı. Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapıldı. El bileği, kol çevresi ve bel çevresi ölçümü standart elastik olmayan bir mezura ile yapıldı. Çocuklar dik pozisyonda karınları serbest halde, ekspiryum sonunda iken mezura ile umblikus üzerinden bel çevresi, kol dirsekten 90 derece fleksiyonda omuzdaki akromiyal çıkıntı ile dirsekteki olekranon çıkıntı arası orta noktasından üst orta kol çevresi, el bileğinde radius ve ulna styloid prosesslerin distalinden ön kol uzun eksenine dik olacak şekilde el bileği ölçülerek cm olarak kaydedildi. Bel çevresi persentil değerleri için Hatipoğlu ve ark.'ın Türk çocukları için hazırladığı bel çevresi değerleri kullanıldı, 90 persentilin üzerindeki değerler obezite için anlamlı kabul edildi (31-33). Kol çevresi için Çiçek ve ark.'nın belirlediği referans değerler kullanılarak >90 persentil üzeri üst kol çevresi değerleri obezite açısından anlamlı kabul edildi (30,32).

3.2.2 Kan Basıncı ve Biyokimyasal Belirteçler

Kan basıncı oturur pozisyonda, osilometri (Omron M2) ile uygun boyutta manşonlarla sağ brakial arter üzerinden ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, aç karnına gelen ve 15 dakikalık istirahat sonrası ölçülmüş olan olgular yaş, cinsiyet ve boya göre persentil eğrisinde değerlendirilerek, 95 persentilin üzerindeki değerler hipertansiyon olarak kabul edildi (41). Kan basıncı yüksekliği olan hastalar belirlenerek, çocuk endokrinoloji ve metabolizma kliniğine yönlendirildi. Nabız basınçları sistolik-diyastolik kan basıncı farkı üzerinden hesaplandı. Başvuran hastaların başka bir sebepten dolayı daha önce bakılmış olan ve açlık durumunda verdikleri öğrenilen kan şekeri, insülin, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c), lipid profilleri (yüksek dansiteli

lipoprotein, yüksek dansiteli olmayan lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, total kolesterol, trigliserit), tiroid fonksiyon testleri düzeyleri çalışmaya dahil edildi. İnsülin direnci (homeostasis model assessment of insulin resistance = HOMA-IR); kan şekeri (mg/dl) x açlık insülini (uU/ml) / 405 yöntemiyle hesaplanarak, HOMA-IR>2,5 olan olgular insülin direnci olarak kabul edildi. Dislipidemi kriterleri total kolesterol ≥ 200 mg/dl, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ≥ 130 mg/dl, trigliserid (TG) 0-9 yaş ≥ 100 , 10-19 yaş ≥ 150 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) <40 mg/dl değerlerine göre belirlendi (37).

3.2.3 Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocukların elektrokardiyografik (EKG) ve ekokardiyografik (EKO) değerlendirmeleri aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından tek kör olarak yapıldı. Çocuk kardiyoloji uzmanı hastaların klinik bilgilerinden ve tetkiklerinden haberdar edilmedi.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocuklara 20 dakikalık istirahat sonrasında 10 mm/mV amplitüdünde, 25 mm/s hızında 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilerek ve rutin değerlendirmeler yapıldı.

Philips Epic 7C cihazı, S5-1 ve S8-3 lineer probu kullanılarak standart pozisyon ve tekniklerle ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Sistolik fonksiyonlar M-mod ekokardiyografik görüntüden ölçüldü. Sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık (LVIDd), interventriküler septum sistolik kalınlık (IVSs), interventriküler septum diastolik kalınlık (IVSd), sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık (LVPWs), sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık (LVPWd) ölçülüp; kısalma fraksiyonu (KF), ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül kütlesi (LV kitle) dijital olarak hesaplandı. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, parasternal uzun eksen bakıda sağ ventrikül serbest duvarına komşu ekojen olmayan alan belirlenerek sağ ventrikül duvarına dik olarak ölçüldü. Karotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi ve karotis tabakalarının tespiti, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin standart protokolüne göre yapıldı (3). Ölçüm supin pozisyonda, baş hafifçe sola dönmüş durumdayken, prob ana karotid arterlerin taramasını, uzunlamasına olarak elde etmek için damar eksenini boyunca yerleştirilerek yapıldı. M modunda S5-1 ve S8-3 lineer prob kullanıldı. CİMT

ölçümü karotid arter bifürkasyonunun 1 cm proksimalinden, üç kalp siklusunun ortalaması alınarak yapıldı. Karotid arterden yapılan ölçümler ile arteriyel distensibilite, stiffness ve strain değerleri hesaplandı. Hesaplamalarda kullanılan yöntemler aşağıda sıralanmıştır (64):

Strain = (sistolik kalınlık – diyastolik kalınlık) / diyastolik kalınlık

Distensibilite (cm².dyn) = 2x (sistolik arter kalınlığı-diyastolik arter kalınlığı) / (diyastolik arter kalınlığı x nabız basıncı)

Stiffness (mm/Hg) = (sistolik kan basıncı / diyastolik kan basıncı) / strain

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS 24 (Statistical Package for Social Science, version 24) kullanılarak yapıldı. Çalışma ve kontrol grubu oluşturulduktan sonra hasta, yaş, cinsiyet, demografik verileri, vücut antropometrik ölçümleri, kan parametreleri, EKG ve EKO parametreleri, kan basıncı, anamnez bilgileri SPSS programına kaydedildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç veya daha fazla örneklem grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Spearman korelasyon analizinde ise r=0-0.3 arasında düşük, r=0.3-0.7 arasında orta, r > 0.7 ise yüksek dereceli ilişki olarak belirlendi. Maternal obezite veya GDM varlığında subklinik ateroskleroz için en sensitif ve spesifik parametreyi belirlemek amacıyla ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK, KLİNİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda 27 maternal obezitesi, 21 gestasyonel diyabeti olan 3 ile 12 yaş arası çocuk çalışma grubu; gestasyonel diyabet ve maternal obezitesi öyküsü olmayan 33 adet 3 ile 12 yaş arası çocuklar kontrol grubu olarak ayrıldı.

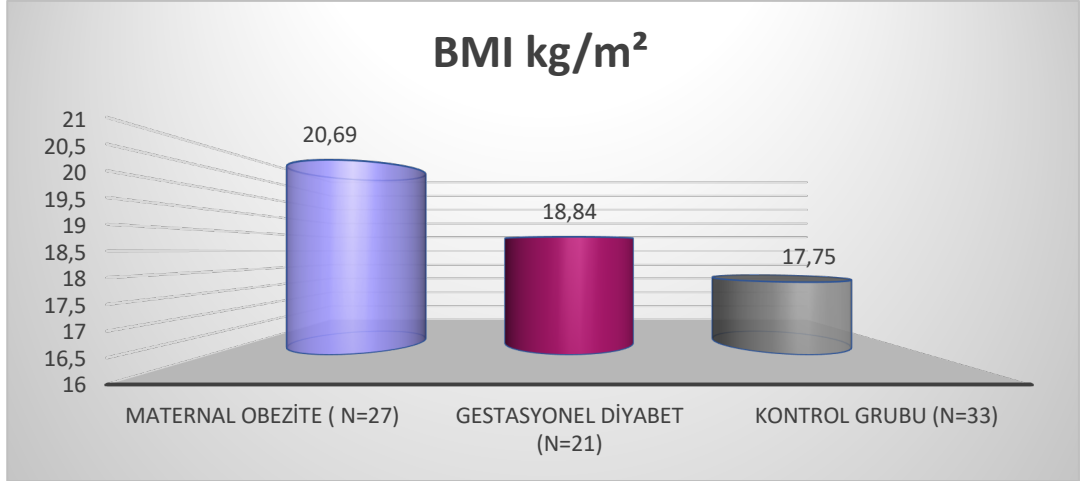
Kontrol ve çalışma gruplarının yaş (ay) ortalamaları, cinsiyet dağılımları, boy ve kilo ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Çocukların BMI değerleri, persentillerine göre incelendi. Türk çocuklar için referans alınan değerlere (31) göre, maternal obezitesi olan çocukların %44'ü ($n=12$), GDM'li anne çocuklarının %14'ü ($n=3$), kontrol grubu çocukların %18'i ($n=6$) obezdi. Ortalama BMI, maternal obezitesi olan çocuklarda $20,69 \pm 4,34 \text{ kg/m}^2$, GDM'li anne çocuklarında $18,84 \pm 4,06 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $17,75 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$) (Tablo 10) (Şekil 6).

Tablo 10. Çalışma ve kontrol gruplarına ait demografik ve antropometrik özellikler

		Maternal Obezite		Gestasyonel Diyabet		Kontrol grubu		p ¹
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	10	37,04	10	47,6	20	60,61	0,189 ²
	Kız	17	62,96	11	52,4	13	39,39	
Yaş(ay)		89,00±28,7	90	102,29±36,1	119,0	105,15±28,8	113,0	0,083 ¹
Boy (cm)		127,91±17,1	124,5	131,78±18,7	135,6	134,53±15,4	136	0,278 ¹
Kilo (kg)		34,87±14,8	31,0	33,69±13,3	35,4	32,65±11,0	32,2	0,968 ¹
BMI (kg/m²)		20,69±4,34	20,0	18,84±4,0	17,9	17,75±3,5	16,4	0,013¹

¹Kruskal Wallis Testi ²Ki-Kare Testi (n yerine ort+s.s, % yerinde medyan verilmiştir). Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. BMI: Body Mass Index



Şekil 6. Çalışma ve kontrol grubunda BMI karşılaştırması.

Çalışma ve kontrol grubuna ait antropometrik ölçümler ile klinik özellikler Tablo 11 ve Şekil 7’de verilmiştir.

Maternal obezitesi olan çocukların %62’sinin (n=17), GDM’li anne çocuklarının %47’sinin (n=10) ve kontrol grubu çocukların %39’unun (n=13) bel çevresi Hatipoğlu ve arkadaşlarının belirlediği referans değerlere göre (31,33) 90 persantil üzerindeydi ancak ortalama değerlere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,456).

Kol çevresi obezitesi olan anne çocuklarının %70’inde (n=19), GDM’li anne çocuklarının %47’sinde (n=10), kontrol grubunun %36’sında (n=12) Çiçek ve ark.’nın belirlediği referans değerlere göre (30), 90 persantil üzeri olarak saptandı. Kol ve el bileği çevresi ölçümleri ortalaması maternal obezite ve GDM’li anne çocuklarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 11) (Şekil 7).

Her üç grup arasında sistolik kan basıncı ve kalp tepe atımı açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Kontrol grubunun diyastolik arter basıncı ortalamaları, çalışma grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,04). Ölçümlerimiz sırasında hem çalışma hem kontrol grubu çocukların kan basıncı değerleri boy persantillerine göre değerlendirilip, kan basıncı yüksekliği olanlar takibe alınmıştır. Ancak kontrol grubunda hem sistolik hem diyastolik kan basıncı boy

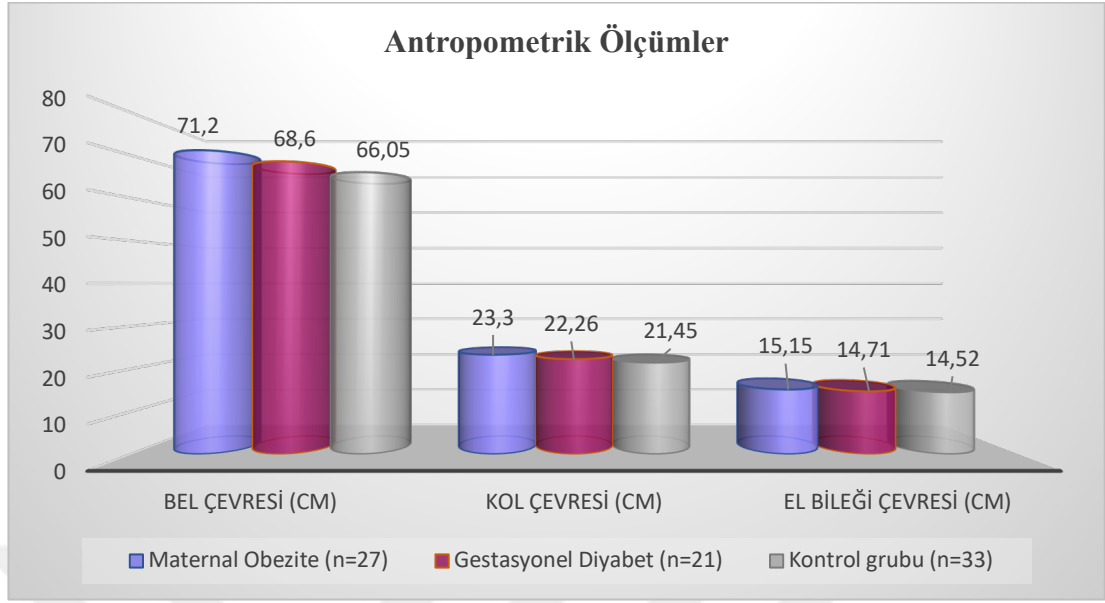
persantiline göre yüksek saptanıp takibe alınmış bir olgumuz yoktur. Bu nedenle çalışmamız açısından anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Çalışma ve kontrol gruplarımız arasında anne sütü alım süresi ve doğum kiloları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). Maternal obezitesi olan çocukların tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı ortalama 6,56 ay, kontrol grubunda ise 5,8 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,043$).

Tablo 11. Çalışma ve Kontrol gruplarına ait antropometrik ve klinik özellikler

	Maternal obezite grubu (n=27)	Gestasyonel Diyabet Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=33)	p ¹	K-M p ²	K-G p ²
Bel çevresi (cm)	71,20±14,60	68,60±12,88	66,05±9,47	0,46	0,23	0,64
Kol çevresi (cm)	23,30±3,96	22,26±4,26	21,45±3,58	0,19	0,06	0,7
El bileği çevresi (cm)	15,15±1,70	14,71±1,35	14,52±1,31	0,42	0,19	0,53
Anne sütü aldığı süre (ay)	15,19±9,72	17,76±9,59	17,36±13,19	0,51	0,56	0,53
Çocuk doğum kilosu (gr)	3089,44±975,5	3141,43±696,5	3123,64±54	0,87	0,59	0,72
Tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı (ay)	6,56±1,63	6,05±1,02	5,88±0,55	0,09	0,04	0,88
KTA/dk	90,74±17,80	93,86±16,83	88,94±15,08	0,48	0,83	0,28
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)	99,63±15,72	98,90±15,75	104,42±9,96	0,24	0,13	0,2
Diastolik Kan Basıncı (mmhg)	60,78±14,00	61,24±14,02	69,27±8,56	0,04	0,02	0,06

¹Kruskal Wallis Testi, ²Mann Whitney U Testi Değerler ort+s.s şeklinde verilmiştir. K: Kontrol grubu, M: Maternal Obezite ve G: Gestasyonel Diyabet KTA:Kalp tepe atımı $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 7. Çalışma ve kontrol grubu antropometrik ölçümleri

4.2. BİYOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, TSH, FT4, FT3, lipid paneli (HDL, LDL, Non-HDL, Total kolesterol, Trigliserit) düzeylerine bakıldı. Laboratuvar bulgularına ait veriler Tablo 12 'te sunulmaktadır.

TSH ve FT3 düzeyleri hem maternal obezitesi olan çocuklarda hem de GDM'li anne çocuklarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (her parametre için sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$).

Maternal obezitesi ve GDM'i olan anne çocuklarında, kontrol grubuna göre HDL düzeyleri, anlamlı derecede düşük ($p=0,028$), trigliserit düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,026$) (Tablo 12). Maternal obezitesi olan çocukların %18'inde ($n=5$), GDM'li anne çocuklarının %33'ünde ($n=7$) trigliserit düzeyi >150 mg/dl idi, kontrol grubunda ise bozulmuş lipid profili olan olgu saptanmadı.

İnsülin direnci ($HOMA-IR >2,5$) maternal obezitesi olan çocukların %18'inde ($n=5$), GDM'li anne çocuklarının %33'ünde ($n=7$) saptandı, kontrol grubunda insülin direnci görülmedi.

Her üç grup arasında açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, FT4, LDL, Non-HDL T.kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (her parametre için $p > 0,05$). Çalışmaya katılan olguların antropometrik ve laboratuvar verileri metabolik sendrom açısından incelendiğinde, maternal obezitesi olan çocuklardan bir tanesine IDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konuldu (35).

Tablo 12. Çalışma ve kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırması

	Maternal Obezite (n=27) Ort.±s.s.	Gestasyonel Diyabet (n=21) Ort.±s.s.	Kontrol grubu (n=33) Ort.±s.s.	p
Glukoz mg/dl)	86,93±8,99	84,9±8,39	86,9±8,60	0,536
İnsülin (uU/ml)	8,17±6,90	10,49±9,14	6,35±2,66	0,275
HOMA-IR	1,8±1,41	2,17±1,80	1,37±0,60	0,316
TSH (uIU/ml)	2,04±0,75	2,16±0,98	1,46±0,57	0,002
FT4 (ng/dl)	1,02±0,10	0,96±0,10	1,14±0,62	0,281
FT3 (pg/ml)	4,22±0,51	4,15±0,57	3,66±0,62	<0,001
HDL (mg/dl)	56,48±12,48	50,95±11,69	60,81±13,51	0,028
Non-HDL (mg/dl)	114,48±26,92	104,8±26,11	102,1±20,45	0,159
LDL (mg/dl)	92,85±26,32	79,76±22,96	87,27±20,36	0,147
T .kolesterol (mg/dl)	169,7±28,83	155,7±28,46	162,7±23,55	0,179
Trigliserit (mg/dl)	107,78±75,39	125,2±86,61	68,84±21,20	0,026

Kruskal Wallis Testi Değerler ort± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Rezistans, TSH:tiroid stimulan hormon, FT4: serbest tiroksin, FT3: serbest triiyodotironin, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, Non-HDL:yüksek dansiteli olmayan lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, T. Kolesterol: total kolesterol. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi

4.3 EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

Çalışma ve kontrol grubunun subklinik ateroskleroz parametrelerine ait sonuçlar Tablo 13, Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12’de gösterilmiştir.

Epikardiyal yağ dokusu maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $4,68 \pm 1,16$ mm, GDM’li anne çocuklarında $4,3 \pm 1,14$ mm, kontrol grubunda $2,77 \pm 1,31$ mm olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 8).

Karotis intima media kalınlığı maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $1,12 \pm 0,34$ mm, GDM’li anne çocuklarında ortalama $1,10 \pm 0,33$ mm, kontrol grubunda $0,79 \pm 0,16$ mm olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 9).

Arteriyel stiffness ortalaması maternal obezitesi olan çocuklarda $15,87 \pm 14,35$ mmHg, GDM’li anne çocuklarında $17,86 \pm 14,90$ mmHg, kontrol grubunda ise $7,48 \pm 4,26$ mmHg olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Şekil 10).

Arteriyel strain ortalaması maternal obezitesi olan çocuklarda $0,19 \pm 0,15$, GDM’li anne çocuklarında $0,17 \pm 0,12$, kontrol grubunda ise $0,26 \pm 0,12$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$) (Şekil 11).

Arteriyel distensibilite ortalaması maternal obezitesi olan çocuklarda $0,0097 \pm 0,007$, GDM’li anne çocuklarında ortalama $0,01 \pm 0,011$, kontrol grubunda ise $0,014 \pm 0,007$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Şekil 12).

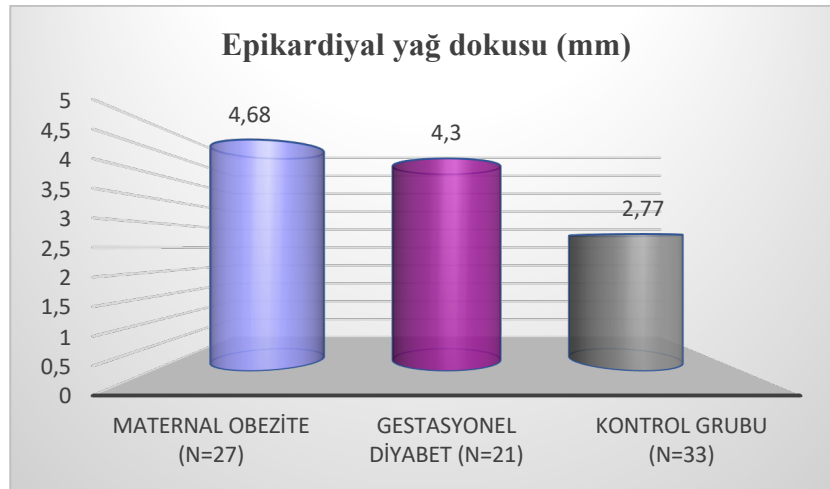
Aortik PWV maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $108,46 \pm 20,0$ cm/sn, GDM’li anne çocuklarında ortalama $104,93 \pm 16,20$ cm/sn, kontrol grubunda $107,28 \pm 19,70$ cm/sn olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,856$).

LV kitlesi maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $66,74 \pm 28,12$ gr, GDM’li anne çocuklarında ortalama $67,84 \pm 24,30$ gr, kontrol grubunda ise $67,29 \pm 19,24$ olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,805$).

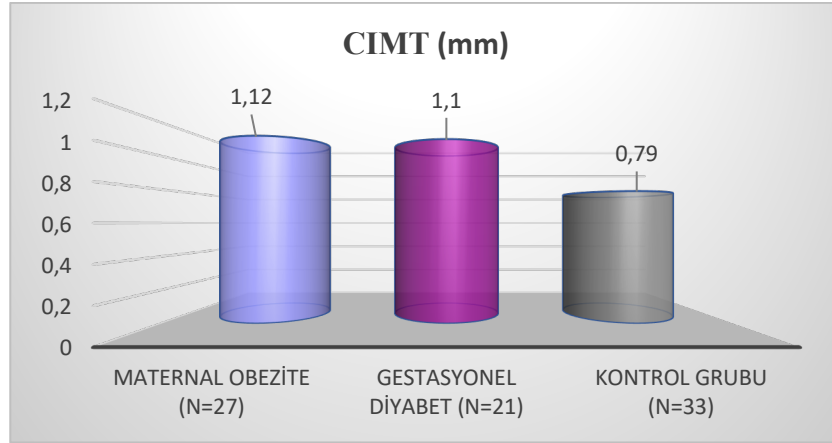
Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarının subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırması

	Maternal Obezite (n=27)	Gestasyonel Diyabet (n=21)	Kontrol grubu (n=33)	p
	Ort. $\pm$ s.s.	Ort. $\pm$ s.s.	Ort. $\pm$ s.s.	
Aortik PWV (cm/sn)	108,46 $\pm$ 20,00	104,93 $\pm$ 16,20	107,28 $\pm$ 19,70	0,856
LV kitle (gr)	66,74 $\pm$ 28,12	67,84 $\pm$ 24,30	67,29 $\pm$ 19,24	0,805
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	4,68 $\pm$ 1,16	4,3 $\pm$ 1,14	2,77 $\pm$ 1,31	<0,001
CIMT (mm)	1,12 $\pm$ 0,34	1,1 $\pm$ 0,33	0,79 $\pm$ 0,16	<0,001
Arteriyel Distensibility (cm².dyn)	0,0097 $\pm$ 0,007	0,01 $\pm$ 0,011	0,014 $\pm$ 0,007	0,003
Arteriyel Strain	0,19 $\pm$ 0,15	0,17 $\pm$ 0,12	0,26 $\pm$ 0,12	0,008
Arteriyel Stiffness (mmhg)	15,87 $\pm$ 14,35	17,86 $\pm$ 14,90	7,48 $\pm$ 4,26	0,003

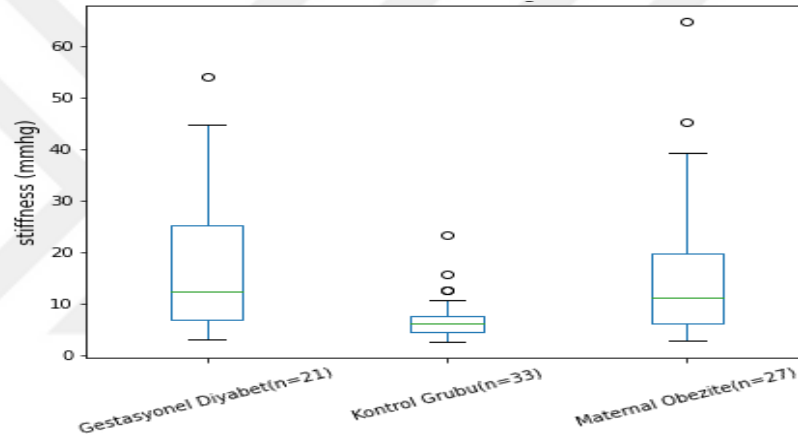
Kruskal Wallis Testi. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterilmiştir
Aortik PWV: aortik peak wave velocity, LV kitle: sol ventrikül kitlesi CIMT: karotis intima media tabakası. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



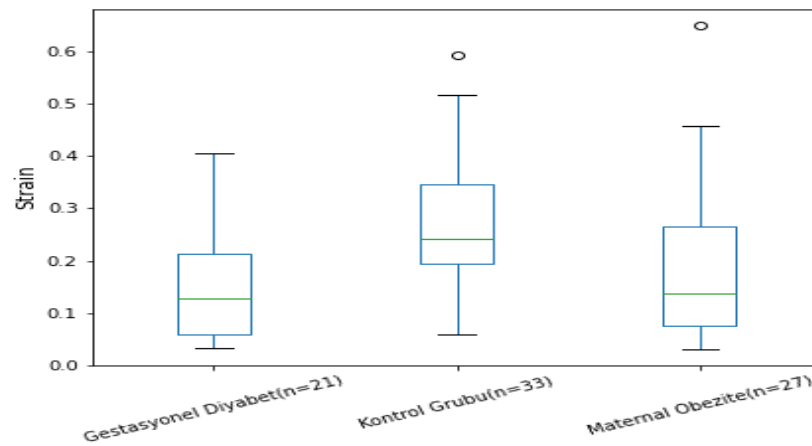
Şekil 8. Çalışma ve kontrol gruplarının epikardiyal yağ dokusu ortalama değerleri



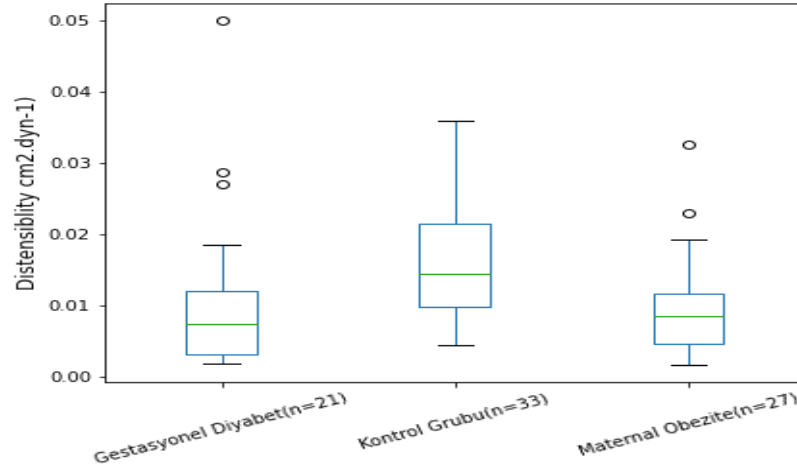
Şekil 9. Çalışma ve kontrol gruplarının CIMT ortalama değerleri



Şekil 10. Çalışma ve kontrol gruplarında arteriyel stiffness karşılaştırması



Şekil 11. Çalışma ve kontrol gruplarında arteriyel strain karşılaştırması



Şekil 12. Çalışma ve kontrol gruplarında arteriyel distensibilite karşılaştırması

Çalışma ve kontrol grubunun kardiyak yapı ve fonksiyonlarına ait sonuçlar Tablo 14’te gösterilmiştir.

Karotis sistolik çapı maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $4,88 \pm 1,02$ mm, GDM’li anne çocuklarında ortalama $5,02 \pm 0,73$ mm, kontrol grubunda ortalama $5,08 \pm 1,15$ mm olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,916$).

Karotis diyastolik çapı maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $4,15 \pm 0,92$ mm, GDM’li anne çocuklarında ortalama $4,34 \pm 0,80$ mm, kontrol grubunda ortalama $4,1 \pm 1,11$ mm olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,433$).

IVSd maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $0,61 \pm 0,12$ cm, GDM’li anne çocuklarında ortalama $0,62 \pm 0,11$, kontrol grubunda ortalama $0,6 \pm 0,10$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,72$).

LVIDd maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $3,7 \pm 0,59$ cm, GDM’li anne çocuklarında ortalama $3,7 \pm 0,46$ cm, kontrol grubunda ortalama $3,73 \pm 0,42$ cm olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,941$).

LVPWd maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $0,71 \pm 0,15$ cm, GDM’li anne çocuklarında ortalama $0,76 \pm 0,14$ cm, kontrol grubunda ortalama $0,74 \pm 0,11$ cm olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,405$).

IVSs maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $0,80 \pm 0,16$ cm, GDM'li anne çocuklarında ortalama $0,84 \pm 0,20$ cm, kontrol grubunda ortalama $0,81 \pm 0,14$ cm olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,848$).

LVPWs maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $1,21 \pm 0,26$ cm, GDM'li anne çocuklarında ortalama $1,22 \pm 0,27$ cm, kontrol grubunda ortalama $1,23 \pm 0,20$ cm olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,766$).

KF % değeri maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $\% 40,28 \pm 5,21$, GDM'li anne çocuklarında ortalama $\% 38,96 \pm 4,38$, kontrol grubunda $\% 40,02 \pm 4,57$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,587$).

EF % değeri maternal obezitesi olan çocuklarda ortalama $\% 71,65 \pm 6,17$, GDM'li anne çocuklarında ortalama $\% 69,94 \pm 5,18$, kontrol grubunda $\% 70,86 \pm 5,21$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,616$).

Tablo 14. Çalışma ve kontrol gruplarının kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması

	Maternal Obezite (n=27)	Gestasyonel Diyabet (n=21)	Kontrol grubu (n=33)	p
	Ort.± s.s.	Ort.± s.s.	Ort.± s.s.	
Karotis sistolik çap (mm)	4,88±1,02	5,02±0,73	5,08±1,15	0,916
Karotis diastolik çap (mm)	4,15±0,92	4,34±0,80	4,1±1,11	0,433
IVSd (cm)	0,61±0,12	0,62±0,11	0,6±0,10	0,72
LVIDd (cm)	3,7±0,59	3,7±0,46	3,73±0,42	0,941
LVPWd (cm)	0,71±0,15	0,76±0,14	0,74±0,11	0,405
IVSs (cm)	0,80±0,16	0,84±0,20	0,81±0,14	0,848
LVPWs (cm)	1,21±0,26	1,22±0,27	1,23±0,20	0,766
KF(%)	%40,28±5,21	%38,96±4,38	%40,02±4,57	0,587
EF (%)	%71,65±6,17	%69,94±5,18	%70,86±5,21	0,616

Kruskal Wallis Testi. Değerler ortalama±standart sapma şeklinde gösterilmiştir IVSd: interventriküler septum diyastolik kalınlık, LVIDd: sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık, LVPWd: sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık, IVSs: interventriküler septum sistolik kalınlık, LVPWs: sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık, KF: kısalma fraksiyonu; EF: ejeksiyon fraksiyonu

4.4. ANNELERİN SOSYOEKONOMİK, DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin sosyoekonomik, demografik, klinik ve antropometrik özellikleri değerlendirildi. Annelerin gebelikte alınan kilo miktarı, gebelik sonu kilosu ve gebelik BMI ile ilgili veriler Tablo 15 ile Şekil 13'te gösterilmiştir. Maternal obezite grubundaki annelerin gebelik BMI ortanca değeri 33,05 kg/ m², GDM'li annelerin gebelik BMI ortanca değeri 29,3 kg/m², kontrol grubundaki annelerin ise 26,0 kg/m² olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı (K-M için <0,001, K-G için p<0,001).

Annelerin gebelik başındaki kilolarının ortanca değeri; maternal obezite grubunda 75 kg, GDM grubunda 60 kg, kontrol grubunda 58 kg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (K-M için p<0,001, K-G için p=0,015).

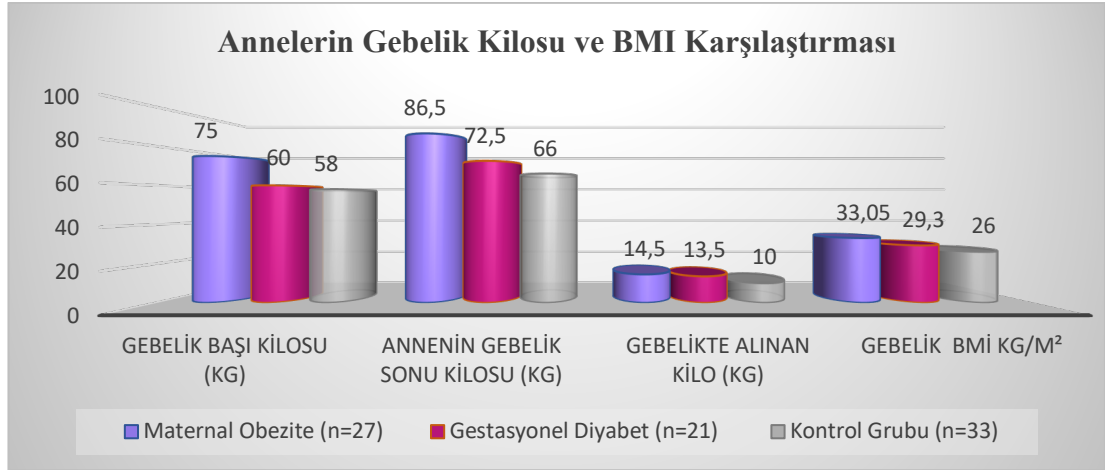
Annelerin gebelik sonundaki kiloların ortanca değeri; maternal obezite grubunda 86,5 kg, GDM grubunda 72,5 kg, kontrol grubunda 66 kg olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (K-M için p<0,001, K-G için p=0,004).

Annelerin gebelikte alınan kiloların ortanca değeri ise maternal obezite grubunda 14,5 kg, GDM grubunda 13,5 kg, kontrol grubunda 10 kg olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (K-M için p<0,001, K-G için p=0,028).

Tablo 15. Çalışma ve kontrol grubu annelerin gebelik kilo ve BMI karşılaştırması

	Maternal obezite (n=27) medyan	Gestasyonel Diyabet (n=21) medyan	Kontrol grubu (n=33) medyan	K-M p	K-G p
Gebelik başı kilosu (kg)	75	60	58	<0,001	0,015
Gebelik sonu kilosu (kg)	86,5	72,5	66	<0,001	0,004
Gebelikte alınan kilo (kg)	14,5	13,5	10	<0,001	0,028
Gebelik BMI kg/m²	33,05	29,3	26	<0,001	<0,001

Mann Whitney U Testi. BMI: body mass index G:gestasyonel diyabet grubu K:kontrol grubu , M:maternal obezite grubu



Şekil 13. Çalışma ve kontrol grubu annelerinin gebelik kilo verileri ve BMI karşılaştırması

Çalışma ve kontrol grubu annelerin demografik, sosyoekonomik ve klinik özelliklerine ait veriler Tablo 16’da gösterilmiştir.

GDM’i olan annelerin %47’si (n=10) insülin, %14’ü (n=3) metformin tedavisi alıp %33’ü (n=7) sadece diyet ile takip edilmişti. Maternal obezite grubunda %25 (n=7), GDM grubunda % 14 (n=3) ve kontrol grubunda % 9 (n=3) annede gebeliğe bağlı ek hastalık ve/veya komplikasyon yaşanmıştı, en sık görülen komplikasyon hipertansiyon idi. Bu durum istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (K-M için $p=0,082$, K-G için $p=0,554$).

Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin eğitim düzeylerine bakıldığında maternal obezite grubunun %51’i (n=14), GDM’li annelerin %38’i (n=8), kontrol grubunun %27’si (n=9) ilkokul mezunu olup bu farklılık maternal obezite grubu için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,020$). Maternal obezite grubunun %14,8’i (n=4), GDM’li annelerin %9’u (n=2), kontrol grubu annelerin %30’u (n=10) üniversite mezunu olup, bu durum GDM’li anneler için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$).

Obezitesi olan annelerin %18,5’i (n=5), GDM’li annelerin %9,5’si (n=2), kontrol grubu annelerin %9’u (n=3) sigara kullanmaktaydı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (K-M için $p=0,285$, K-G için $p=0,957$). Gebelikte folik asit kullanımı maternal obezite grubunun %85’i (n=23), GDM grubunun %100’ü (n=21), kontrol grubunun %90’nında (n=30) mevcuttu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (K-M için $p=0,492$, K-G için $p=0,155$). Gebelik sırasında çalışma durumu, meslek, aylık ev

geliri, akraba evliliği, kronik hastalık varlığı, gebeliğe bağlı görülen ek hastalık ve komplikasyonlar açısından maternal obezite veya GDM varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubundaki annelerin %45'i ($n=15$), maternal obezitesi olanların %18,5'i ($n=5$), GDM'i olanların %14'ü ($n=3$) gebelik sırasında egzersiz yapmıştı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (K-M için $p=0,028$, K-G için $p=0,018$).

Tablo 16. Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin sosyoekonomik ve demografik özellikleri

		Maternal Obezite (n=27)		Gestasyonel Diyabet (n=21)		Kontrol grubu (n=33)		K-M p	K-G p
		n	%	n	%	n	%		
Eğitim durumu	İlkokul	14	51,85	8	38,1	9	27,27	0,020	0,173
	Ortaokul	0	0	3	14,29	5	15,15	0,020	0,5
	Lise	8	29,63	7	33,33	9	27,27	0,388	0,282
	Üniversite	4	14,81	2	9,52	10	30,3	0,094	0,046
Çalışma durumu	Evet	4	14,81	7	33,33	11	33,33	0,099	1
	Hayır	23	85,19	14	66,67	22	66,67		
Meslek (var/yok)	Var	4	14,81	7	33,33	10	30,3	0,158	0,815
	Yok	23	85,19	14	66,67	23	69,7		
	Hayır	27	100	19	90,48	26	78,79		
Aylık ev geliri	<4000	15	55,56	12	57,14	11	33,33	0,084	0,085
	>4000	12	44,44	9	42,86	22	66,67		
Sigara	Var	5	18,52	2	9,52	3	9,09	0,285	0,957
	Yok	22	81,48	19	90,48	30	90,91		
Kronik hastalık varlığı	Evet	9	33,33	4	19,05	7	21,21	0,291	0,847
	Hayır	18	66,67	17	80,95	26	78,79		
Folik asit kullanımı	Evet	23	85,19	21	100	30	90,91	0,492	0,155
	Hayır	4	14,81	0	0	3	9,09		
Gebeliğe bağlı ek hastalık öyküsü	Evet	7	25,93	3	14,29	3	9,09	0,082	0,554
	Hayır	20	74,07	18	85,71	30	90,91		
Gebelikte egzersiz	Evet	5	18,52	3	14,29	15	45,45	0,028	0,018
	Hayır	22	81,48	18	85,71	18	54,55		
Akraba evliliği	Evet	4	14,81	7	33,33	7	21,21	0,524	0,322
	Hayır	23	85,19	14	66,67	26	78,79		

Ki-Kare Testi, K: Kontrol grubu, M: Maternal Obezite ve G: Gestasyonel Diyabet

4.5 EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların antropometrik ölçümleri ile ekokardiyografik verileri arasındaki ilişki incelendi. Maternal obezitesi olan çocukların ekokardiyografik parametreleri ve antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 17'de gösterilmektedir. Maternal obezitesi olan çocukların;

LV kitle ile BMI ($p=0,001$, $r=0,6$), bel çevresi ($p<0,001$, $r=0,698$), kol çevresi ($p<0,001$, $r=0,698$), el bileği çevresi ($p<0,001$, $r=0,828$) arasında orta ve yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Epikardiyal yağ dokusu ile BMI ($p<0,001$, $r=0,631$), bel çevresi ($p<0,001$, $r=0,693$), kol çevresi ($p<0,001$, $r=0,629$), el bileği çevresi ($p<0,001$, $r=0,624$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

CIMT ile BMI ($p=0,001$, $r=0,612$), bel çevresi ($p=0,002$, $r=0,575$), kol çevresi ($p=0,003$, $r=0,557$), el bileği çevresi ($p=0,023$, $r=0,437$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Subklinik ateroskleroz parametrelerinden Aortik PWV, arteriyel distensibilite, strain, stiffness değerleri ile maternal obezitesi olan çocukların antropometrik ölçümleri arasında korelasyon görülmedi.

IVSd ile BMI ($p=0,003$, $r=0,547$), bel çevresi ($p=0,025$, $r=0,431$), kol çevresi ($p=0,018$, $r=0,452$), el bileği çevresi ($p=0,007$, $r=0,511$) arasında, **LVIDd** ile kol çevresi ($p=0,03$, $r=0,418$) ve el bileği çevresi ($p=0,002$, $r=0,574$) arasında, **LVPWd** ile BMI ($p<0,001$, $r=0,722$), bel çevresi ($p<0,001$, $r=0,766$), kol çevresi ($p<0,001$, $r=0,723$), el bileği çevresi ($p<0,001$, $r=0,731$) arasında, **LVPWs** ile BMI ($p<0,001$, $r=0,662$), bel çevresi ($p<0,001$, $r=0,695$), kol çevresi ($p<0,001$, $r=0,659$), el bileği çevresi ($p<0,001$, $r=0,789$) arasında, **IVSs** ile BMI ($p=0,017$, $r=0,457$), bel çevresi ($p=0,017$, $r=0,454$), kol çevresi ($p=0,038$, $r=0,401$), el bileği çevresi ($p=0,003$, $r=0,553$) arasında orta ve yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 17. Maternal obezitesi olan çocuklarda antropometrik ölçümler ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi

Maternal Obezite	BMI		Bel çevresi (cm)		Kol çevresi (cm)		El bileği çevresi (cm)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LV kitle (gr)	0,6	0,001	0,698	<0,001	0,698	<0,001	0,828	<0,001
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	0,631	<0,001	0,693	<0,001	0,629	<0,001	0,624	<0,001
CIMT (mm)	0,612	0,001	0,575	0,002	0,557	0,003	0,437	0,023
IVSd (cm)	0,547	0,003	0,431	0,025	0,452	0,018	0,511	0,007
LVIDd (cm)	0,228	0,253	0,37	0,058	0,418	0,03	0,574	0,002
LVPWd (cm)	0,722	<0,001	0,766	<0,001	0,723	<0,001	0,731	<0,001
IVSs (cm)	0,457	0,017	0,454	0,017	0,401	0,038	0,553	0,003
LVPWs (cm)	0,662	<0,001	0,695	<0,001	0,659	<0,001	0,789	<0,001

Spearman Korelasyon Testi. LV kitle: sol ventrikül kitlesi, CIMT: karotis intima media tabakası, IVSd: interventriküler septum diyastolik kalınlık, LVIDd: sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık, LVPWd: sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık, IVSs: interventriküler septum sistolik kalınlık, LVPWs: sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık

GDM’li anne çocuklarının ekokardiyografik parametreleri ve antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 18’de gösterilmektedir. GDM’li anne çocuklarının,

LV kitle ile BMI ($p=0,005$, $r=0,587$), bel çevresi ($p=0,003$, $r=0,611$), kol çevresi ($p=0,008$, $r=0,562$), el bileği çevresi ($p=0,011$, $r=0,542$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Epikardiyal yağ dokusu ile BMI ($p=0,002$, $r=0,637$), bel çevresi ($p=0,001$, $r=0,659$), kol çevresi ($p=0,003$, $r=0,622$), el bileği çevresi ($p=0,005$, $r=0,593$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Bel çevresi ölçümleri ile **arteriyel distensibilite** ($p=0,04$ $r=-0,451$) ve **arteriyel strain** ($p=0,047$ $r=-0,439$) değerleri ile arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı.

Subklinik ateroskleroz parametrelerinden Aortik PWV, CIMT, arteriyel stiffness değerleri ile GDM’li anne çocuklarının antropometrik ölçümleri arasında korelasyon görülmedi.

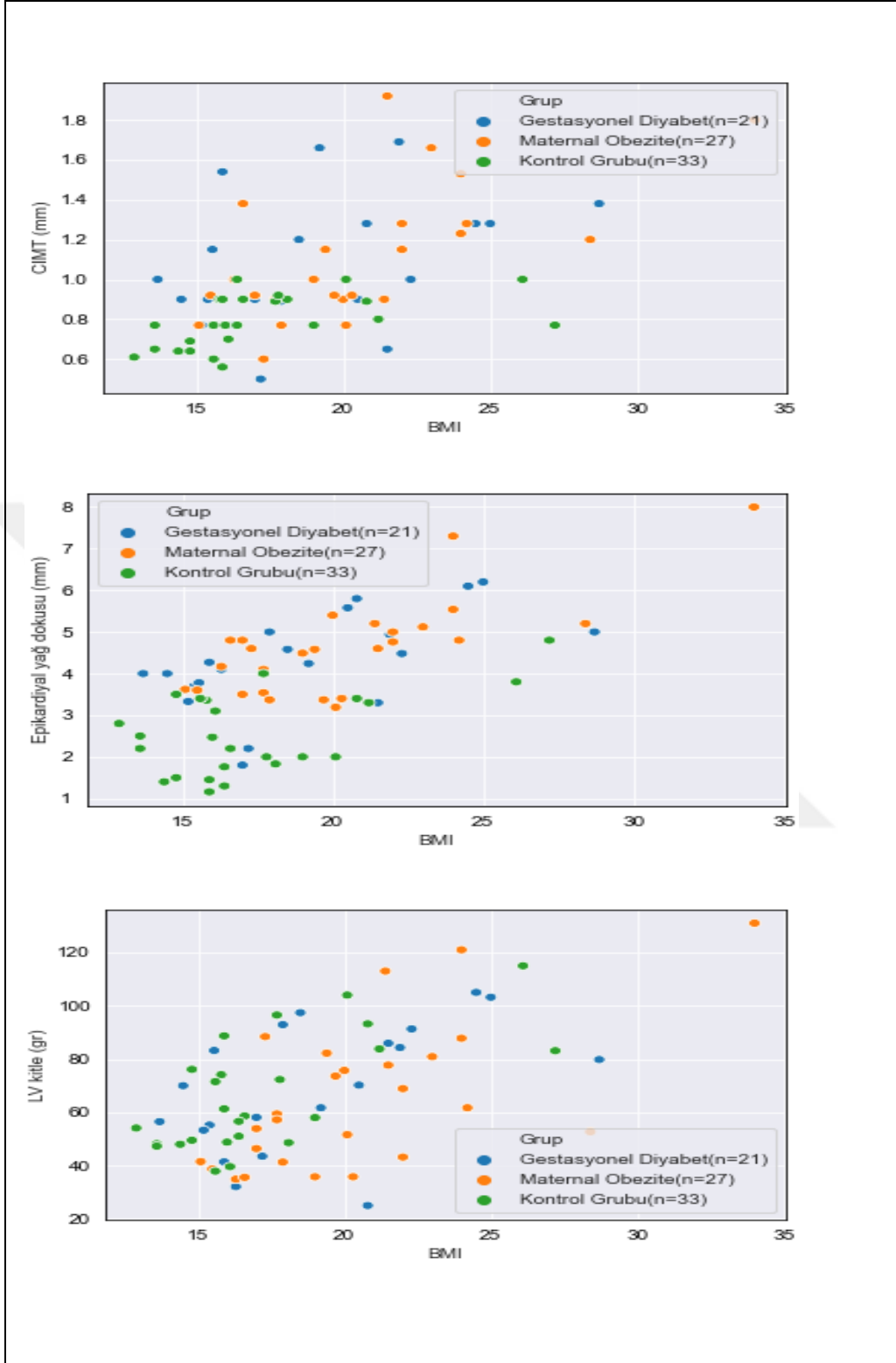
IVSd ile BMI ($p=0,001$, $r=0,648$), bel çevresi ($p=0,003$, $r=0,620$), kol çevresi ($p=0,004$, $r=0,598$), el bileği çevresi ($p=0,002$, $r=0,637$) arasında, **LVIDd** ile BMI

($p=0,016$, $r=0,519$), bel çevresi ($p=0,001$, $r=0,668$), kol çevresi ($p=0,001$, $r=0,667$), el bileği çevresi ($p=0,001$, $r=0,676$) arasında, **IVSs** ile BMI ($p=0,001$, $r=0,681$), bel çevresi ($p<0,001$, $r=0,748$), kol çevresi ($p=0,001$, $r=0,689$), el bileği çevresi ($p=0,001$, $r=0,651$) arasında, **LVPWs** ile BMI ($p<0,001$, $r=0,702$), bel çevresi ($p=0,002$, $r=0,644$), kol çevresi ($p=0,002$, $r=0,625$), el bileği çevresi ($p=0,021$, $r=0,5$) arasında, **LVPWd** ile BMI ($p=0,013$, $r=0,532$) ve el bileği çevresi ($p=0,048$, $r=0,436$) arasında orta ve yüksek düzeyde pozitif korelasyon , **karotis diyastolik çapı** ise sadece kol çevresi ile ($p=0,034$, $r=0,465$) orta düzeyde pozitif korelasyon görüldü.

Tablo 18. GDM’li anne çocuklarında antropometrik ölçümler ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi

Gestasyonel Diyabet	BMI		Bel çevresi (cm)		Kol çevresi (cm)		El bileği çevresi (cm)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LV kitle (gr)	0,587	0,005	0,611	0,003	0,562	0,008	0,542	0,011
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	0,637	0,002	0,659	0,001	0,622	0,003	0,593	0,005
Karotis diastolik çap (mm)	0,372	0,097	0,429	0,052	0,465	0,034	0,427	0,053
Arteriyel Distensibility $\text{cm}^2.\text{dyn}$	-0,244	0,286	-0,451	0,04	-0,342	0,13	-0,368	0,101
Arteriyel Strain	-0,203	0,378	-0,439	0,047	-0,29	0,203	-0,341	0,131
IVSd (cm)	0,648	0,001	0,62	0,003	0,598	0,004	0,637	0,002
LVIDd (cm)	0,519	0,016	0,668	0,001	0,667	0,001	0,676	0,001
LVPWd (cm)	0,532	0,013	0,426	0,054	0,387	0,083	0,436	0,048
IVSs (cm)	0,681	0,001	0,748	<0,001	0,689	0,001	0,651	0,001
LVPWs (cm)	0,702	<0,001	0,644	0,002	0,625	0,002	0,5	0,021

Spearman Korelasyon Testi. LV kitle: sol ventrikül kitlesi, IVSd: interventriküler septum diyastolik kalınlık, LVIDd: sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık, LVPWd: sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık, IVSs: interventriküler septum sistolik kalınlık, LVPWs: sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık



Şekil 14. CIMT, EYD ve LV kitlesinin BMI ile ilişkisi ve dağılımı

Şekil 14'te görüldüğü üzere CIMT, EYD ve LV kitlesi çocukların BMI ile korele olmasına rağmen aynı BMI değer aralığındaki ölçümlerde çalışma grubu, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek değerlerde dağılım göstermektedir

4.6 KAN PARAMETRELERİ İLE EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kan değerleri ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki spearman korelasyon testi ile incelendi. Maternal obezitesi olan çocukların insülin ile LV kitlesi ($p=0,014$, $r=0,467$), epikardiyal yağ dokusu ($p=0,043$, $r=0,393$) ve LVIDd ($p=0,005$, $r=0,523$) arasında; HOMA-IR ile LV kitle ($p=0,014$, $r=0,468$) ve LVIDd ($p=0,006$, $r=0,518$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görüldü (Tablo 19).

Tablo 19. Maternal obezitesi olan çocukların ekokardiyografik parametreleri ile kan değerleri arasındaki ilişki

Maternal Obezite	İnsülin (uU/ml)		HOMA-IR
LV kitle (gr)	r	0,467	0,468
	p	0,014	0,014
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	r	0,393	0,342
	p	0,043	0,081
LVIDd (cm)	r	0,523	0,518
	p	0,005	0,006

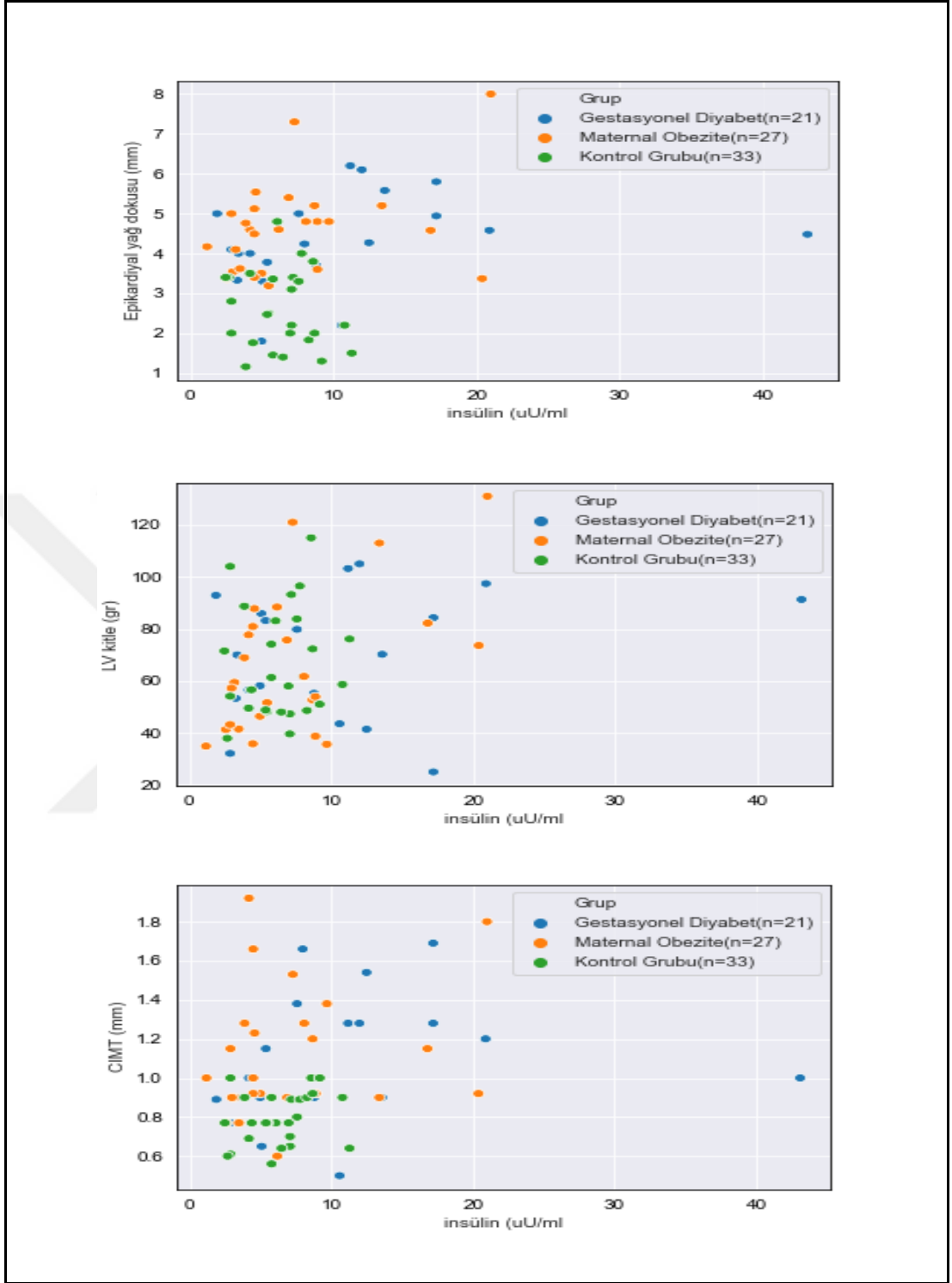
Spearman Korelasyon Testi LV kitle: sol ventrikül kitlesi, LVIDd: sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Rezistans

GDM’li anne çocuklarının ise insülin ile epikardiyal yağ dokusu ($p=0,028$, $r=0,478$), CIMT ($p=0,019$, $r=0,505$), IVSd ($p=0,033$, $r=0,466$), LVPWs ($p=0,049$, $r=0,435$) değerleri arasında; HOMA-IR ile epikardiyal yağ dokusu ($p=0,03$, $r=0,473$), CIMT ($p=0,026$, $r=0,485$), IVSd ($p=0,031$, $r=0,473$) değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. GDM’li anne çocuklarının ekokardiyografik parametreleri ile kan değerleri arasındaki ilişki

Gestasyonel Diyabet	İnsülin (uU/ml)		HOMA-IR
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	r	0,478	0,473
	p	0,028	0,03
CIMT (mm)	r	0,505	0,485
	p	0,019	0,026
IVSd (cm)	r	0,466	0,473
	p	0,033	0,031
LVPWs (cm)	r	0,435	0,416
	p	0,049	0,061

Spearman Korelasyon Testi CIMT: karotis intima media tabakası, IVSd: interventriküler septum diyastolik kalınlık, LVPWs: sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Rezistans



Şekil 15. CIMT, EYDve LV kitlesinin insülin ile ilişkisi ve dağılımı

Şekil 15’te görüldüğü üzere EYD ve CIMT insülin ile korele olmasına rağmen insülin ile aynı değer aralığındaki ölçümlerde çalışma grubu, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek değerlerde dağılım göstermektedir. LV kitlesi ise insülin ile korele bir şekilde tüm gruplarda homojen bir dağılıma sahiptir.

4.7 ANNELERİN GESTASYONEL KİLO VERİLERİ İLE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER VE ÇOCUKLARIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gebeliğe ait kilo değerleri ve gebelik BMI ile çocukların ekokardiyografi ile bakılan subklinik ateroskleroz parametreleri ve kardiyak fonksiyonları arasındaki ilişki incelendi.

Maternal obezite grubundaki annelerin BMI ile çocukların IVSd değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p=0,046$, $r=0,387$) (Tablo 21).

Tablo 21. Maternal obezitesi olan annelerin BMI ile çocukların IVSd arasındaki ilişki

Maternal Obezite	Gebelik BMI	
	r	p
IVSd	0,387	0,046

Spearman Korelasyon Testi IVSd: interventriküler septum diyastolik kalınlık, BMI: body mass index

GDM'li annelerin gebelik sonu kilosu ile çocukların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ($p=0,026$, $r=0,486$) ve IVSd arasında ($p=0,044$, $r=0,444$) orta düzeyde pozitif korelasyon, arteriyel strain ile ($p=0,048$, $r=-0,437$) negatif korelasyon; annelerin BMI ile çocukların epikardiyal yağ dokusu arasında ise ($p=0,002$, $r=0,628$) pozitif korelasyon saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. GDM'li annelerin gebelik kiloları ve BMI ile çocukların ekokardiyografik parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Gestasyonel Diyabet	Annenin gebelik sonu kilosu (kg)		Gebelik BMI	
	r	p	r	p
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	0,486	0,026	0,628	0,002
Arteriyel Strain	-0,437	0,048	-0,379	0,091
IVSd (cm)	0,444	0,044	0,339	0,133

Spearman Korelasyon Testi Aortik PWV: Aortik Peak Wave Velocity, IVSd: interventriküler septum diyastolik kalınlık, BMI: body mass index

Gebeliğe ait kilo değerleri ve gebelik BMI ile çocuklardaki antropometrik ölçümler arasındaki ilişki değerlendirildi. Maternal obezite grubundaki annelerin gebelikte aldıkları kilo, BMI, gebelik başı ve sonu kilosu ile çocukların vücut antropometrik ölçümleri arasında ilişki görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 23). GDM’li annelerin ise gebelik sonu kilosu ile çocukların bel çevresi ($p=0,035$, $r=0,463$) ve el bileği çevresi ($p=0,009$, $r=0,556$) arasında; annelerin gebelik BMI ile çocukların bel çevresi ($p=0,026$ $r=0,483$) ve el bileği çevresi ($p=0,042$, $r=0,447$) arasında pozitif korelasyon görüldü. (Tablo 23).

Tablo 23. Çalışma grubundaki annelerin gebelik kiloları ve BMI ile çocukların antropometrik ölçümleri arasındaki korelasyon analizi

		BMI		Bel çevresi (cm)		Kol çevresi (cm)		El bileği çevresi (cm)	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Maternal Obezite	Gebelik başı kilosu (kg)	-0,084	0,676	-0,160	0,424	-0,117	0,561	-0,045	0,825
	Gebelikte alınan kilo (kg)	0,110	0,587	0,110	0,584	0,060	0,767	0,186	0,353
	Annenin gebelik sonu kilosu (kg)	0,035	0,862	-0,020	0,920	-0,001	0,997	0,052	0,796
	Gebelik BMİ	0,026	0,899	-0,010	0,960	0,023	0,908	0,047	0,815
Gestasyonel Diyabet	Gebelik başı kilosu (kg)	0,290	0,202	0,276	0,226	0,392	0,078	0,434	0,050
	Gebelikte alınan kilo (kg)	0,112	0,628	0,359	0,110	0,194	0,400	0,316	0,163
	Annenin gebelik sonu kilosu (kg)	0,312	0,168	0,463	0,035	0,413	0,062	0,556	0,009
	Gebelik BMİ	0,379	0,090	0,483	0,026	0,368	0,101	0,447	0,042

Spearman Korelasyon Testi, BMI: body mass index

4.8 SOSYOEKONOMİK VE DEMOGRAFİK VERİLER İLE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Maternal obezitesi olan çocukların ekokardiyografik verileri ile annelerin sosyoekonomik, demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 24’te gösterilmiştir. Maternal obezite ve kronik hastalık öyküsü olan annelerin çocuklarında karotis sistolik çapı, diyastolik çapı ve CIMT; kronik hastalık öyküsü olmayan anne

çocuklarına göre artmış olup anlamlı bulundu (her parametre için sırasıyla $p=0,02$, $p=0,03$, $p=0,03$). Maternal obezitesi olup çalışmayan annelerin çocuklarının LV kitlesi ile LV diyastol sonu iç kalınlığı, çalışan anne çocuklarına göre anlamlı düzeyde artmış bulundu (her parametre için sırasıyla $p=0,04$, $p=0,03$).

Tablo 24. Maternal obezite grubundaki annelerin kronik hastalık ve çalışma bilgileri ile çocukların ekokardiyografik parametreleri arasındaki ilişki

Maternal Obezite	Kronik hastalık varlığı						p
	Evet			Hayır			
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	
Karotis sistolik çap (mm)	5,5	±,77	5,7	4,58	±1,01	4,4	0,02
Karotis diastolik çap (mm)	4,7	±,78	4,6	3,87	±,88	4	0,03
CIMT (mm)	1,3	±,37	1,28	1,03	±,29	0,92	0,03
Maternal Obezite	Çalışma durumu						p
	Evet			Hayır			
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	
LV kitle (gr)	44	±12,35	38,55	70,8	±28,28	68,9	0,04
LVIDd (cm)	3,1	±,19	3,13	3,8	±,59	3,91	0,03

Mann Whitney U Testi CIMT: karotis intima media kalınlığı, LV kitle: sol ventrikül kitlesi, LVIDd: sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık

Gestasyonel diyabeti olan annelerin sosyoekonomik, demografik ve klinik özellikleri ile çocukların ekokardiyografik değerleri arasındaki ilişki Tablo 25'te gösterilmiştir. GDM'li anne çocuklarının karotis arter distensibilite ve strain değerleri aylık ev geliri 4000 tl altında olanlarda, 4000 tl üstünde olanlara göre azalmış, stiffness değeri ise artmış olarak saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (her parametre için sırasıyla $p=0,039$, $p=0,033$, $p=0,028$).

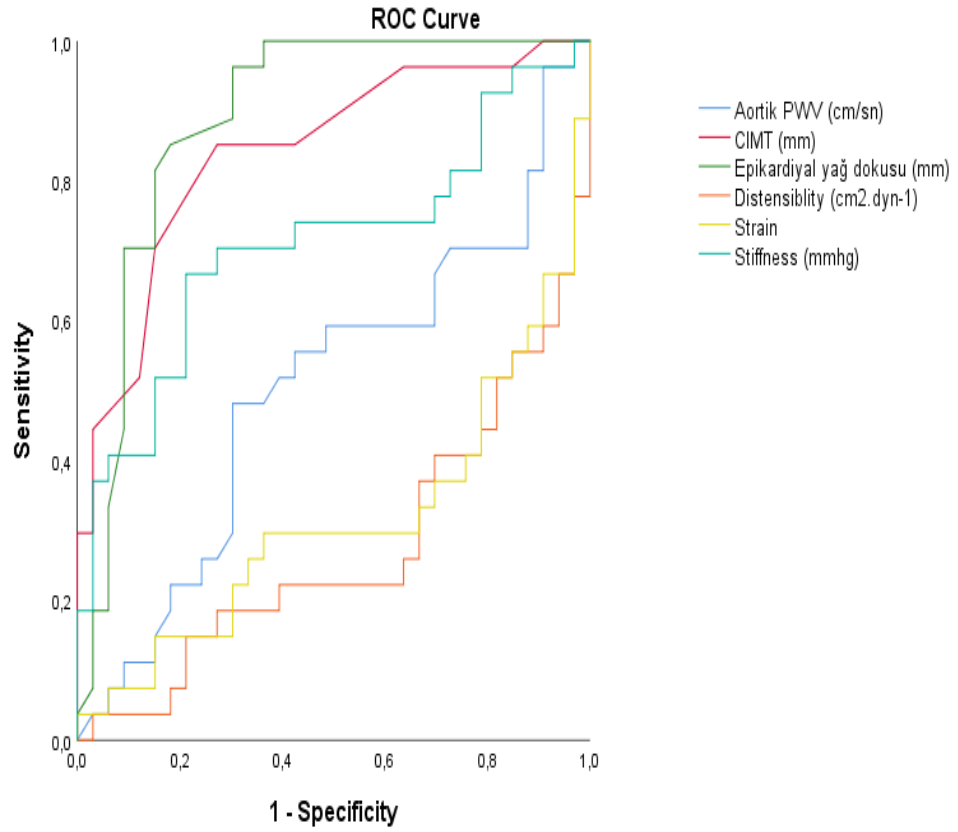
Tablo 25. GDM'li anne çocuklarının aylık ev geliri ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişki

Gestasyonel Diyabet	Aylık ev geliri				p
	<4000 tl		>4000 tl		
	Ort.	s.s.	Ort.	s.s.	
Arteriyel Distensiblite (cm ² .dyn)	0,007007	±,01	0,0162653	±,01	0,039
Arteriyel Strain	0,12	±,11	0,23	±,11	0,033
Arteriyel Stiffness (mmhg)	24,03	±16,62	9,65	±6,46	0,028

Mann Whitney U Testi

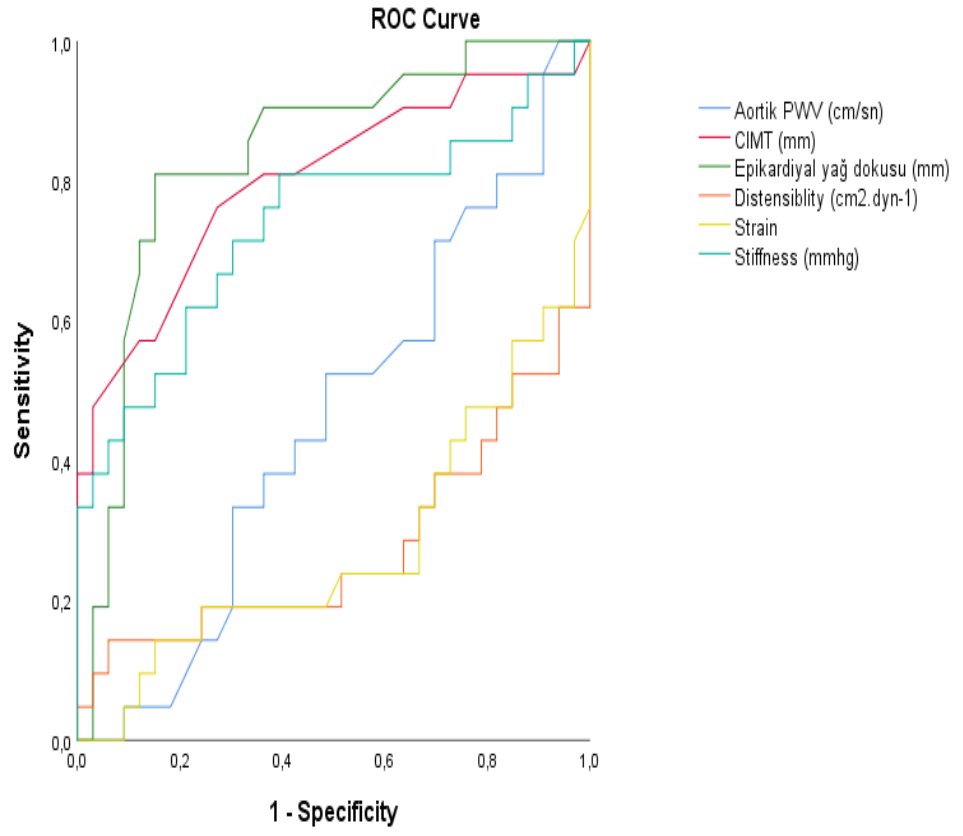
Annelerin eğitim düzeyi, sigara kullanımı, gebelikte folik asit kullanımı, gebeliğe bağlı hastalık / komplikasyon varlığı, gebelikte egzersiz yapması, akraba evliliği varlığı, çocukların anne sütü alım süresi, tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı ile her iki gruptaki çocukların subklinik ateroskleroz ve ventrikül fonksiyon ve kalınlıkları arasında ilişki saptanmadı (tüm parametreler için $p > 0,05$).

Maternal obezite ve GDM varlığında çocuklarda subklinik ateroskleroza gösteren en sensitif ve spesifik parametreyi saptamak amacıyla yapılan ROC analizinde maternal obezitesi olan çocuklarda epikardiyal yağ dokusu en spesifik (%81,8) ve en sensitif (%85,1) parametre olarak saptandı [Eğri altında kalan alan (AUC):0,887 (0,800-0,975) $p<0,001$] (Şekil 16). CIMT yüksek sensitivite (%85,1) ve spesifiteye (%63,64) sahip [(AUC):0,842 (0,740-0,944) $p<0,001$]; arteriyel stiffness %70,37 sensitivite, %69,7 spesifiteye [(AUC):0,710 (0,572-0,849) $p=0,005$] sahip diğer parametreler olarak bulundu (Şekil 16).



Şekil 16. Maternal obezitesi olan çocuklarda subklinik ateroskleroz belirteçleri ve ROC analizi

GDM'li anne çocuklarında ise en sensitif (%80,9) ve en spesifik (%84,8) parametre olarak epikardiyal yağ dokusu saptandı [Eğri altında kalan alan (AUC): 0,836 (0,722-0,950) $p<0,001$] (Şekil 17). CIMT yüksek sensitivite (%76,1) ve spesifiteye (%72,7) sahip [(AUC):0,802 (0,672-0,931) $p<0,001$], arteriyel stiffness ise %80,9 sensitivite, %60,6 spesifiteye sahip [(AUC):0,737 (0,589-0,886) $p=0,004$] diğer parametreler olarak bulundu (Şekil 17).



Şekil 17. GDM’li anne çocuklarında subklinik ateroskleroz belirteçleri ve ROC analizi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda maternal obezitenin ve gestasyonel diyabetin çocukluk çağında kardiyak fonksiyonlar, erken aterosklerotik değişiklikler, vücut kompozisyonu ile lipid ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini araştırdık.

Glukoz fetüsün en temel enerji kaynağı olduğu için gebelik süresince annede glukoz üretimi artar. Bu nedenle tokluk döneminde dahi maternal glukoz düzeyi uzun süre yüksek kalır. Fetüs için gerekli olan glukozu kanda en yüksek düzeyde sağlayabilmek için gelişen insülin direnci obez annelerde daha sık görülmekle birlikte gestasyonel diyabete de yol açar.

Fetal hayatta intrauterin ortamdaki fizyolojik ve patolojik değişiklikler çocukların metabolik ve nörogelişimini etkilediği varsayılarak fetal programlama hipotezine inanılmaktadır (4,45,52). Gestasyonel obezitesi ve/veya GDM'i olan annelerde artmış glukoz, serbest yağ asitleri, insülin ve leptin gibi hormonlar, çeşitli büyüme faktörleri fetal gen ekspresyonunda ve merkezi sinir sisteminde bozukluklara yol açarak iştah dengesinin bozulmasına ve hiperfajiye neden olmaktadır (4,5,46)

5.1.1 Vücut Antropometrisi ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Gestasyonel diyabetin ve maternal obezitenin çocukluk çağı obezite riski ile ilişkisi bilinmektedir (4,5,46,67). Gestasyonel diyabet ve/veya obezite varlığında maternal hiperglisemi fetal hiperglisemiye neden olup; fetal hiperglisemi pankreas β hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi yaparak hiperinsülinemiye yol açar. Hiperglisemi ve hiperinsülineminin etkisiyle hepatik glukoz alımı, glukojen sentezinde artış, karaciğer hücrelerinde sitoplazma artışı ve miyokardiyal hipertrofi gibi değişiklikler gerçekleşir (6,49). Hiperinsülinemi fetal yağ kütlelerini arttırarak ileriki yaşlarda obezite riskini de arttırmaktadır (6,45). Ayrıca çocukların beyin gelişimini de etkileyerek (47), ileriki yaşlarda yüksek enerji ve karbonhidrat ağırlıklı beslenme eğilimine yol açmakta; bu da hiperlipidemi, hipertansiyon, KVH gibi komorbiditelerin artmasına neden olmaktadır (4,5,46). Hollanda'da yapılan 4871 anne, baba ve çocuğun katıldığı geniş çaplı kohort çalışmasında hem maternal hem paternal BMI'nin çocuk BMI ile

ilişkili olduğu ancak, maternal BMI ile çocukların BMI ve toplam vücut yağ kitlesinin daha güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (67). Maternal BMI'nin etkileri intrauterin dönemle ilişkiliyken, paternal BMI ile ilişkinin daha çok yaşam tarzı veya genetik faktörlerden kaynaklandığı düşünülmüştür (67). Maternal BMI'den bağımsız olarak GDM'nin çocukların BMI'ne etkisini araştıran başka bir çalışmada ise GDM varlığı ile çocukların ileri yaşlardaki BMI ilişkili bulunmuştur (68).

Gebelik BMI kadar gebelikte alınan kilo miktarı da çocukluk çağı obezitesinde önemlidir. Gebelikte kilo alımı ile obezitenin etkilerini araştıran bir çalışmada gebelikte > 7 kg ağırlık artışının adolesan dönemdeki obezite riskini 1.5 kat artırdığını, annenin gebelik öncesi BMI normal iken gebelik BMI > 30 kg/m² ise bu riskin 4 kat arttığı gösterilmiştir (69). Çalışmamızda ise gebelikte alınan kilo ile çocukların BMI ve antropometrik ölçüleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Obeziteyi tanımlarken vücuttaki yağsız doku ile yağ dokusu oranı ve dağılımı önemlidir. BMI vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Vücuttaki yağ dağılımı için bel çevresi, kol çevresi, el bileği çevresi, bel / kalça oranı, deri kıvrım kalınlığı gibi antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Bel çevresi visceral yağlanmayı gösteren önemli bir ölçüt olup santral obezite hakkında bilgi verir. Santral obezite kalp ve damar hastalıkları açısından önemli bir risk faktörüdür. Bel çevresi referans değerleri yaş, cinsiyet ve toplumlara göre değişmekle birlikte ülkemizde çocuklar için Hatipoğlu ve ark.'nın, kol çevresi için ise Çiçek ve ark.'nın belirlediği referans değerler kullanılmaktadır (30,31,33). Kol ve el bileği çevresi ölçümlerinin bel çevresine göre avantajları mevcuttur. Bel çevresinden farklı olarak solunum ve mide dolgunluğundan etkilenmez, boyutları gün boyunca değişmez, hızlı ve pratik bir ölçüm biçimidir (28). Artmış insülin seviyesi, insülinin anabolik etkileri ve osteoblastik proliferasyona etkisinden dolayı kemik gelişimi ve yeniden şekillenmesine neden olur (29). Çeşitli çalışmalar, hiperinsülineminin etkilerinden dolayı el bileği çevresinin KVH, DM, metabolik sendrom ile ilişkisini göstermiştir (28,29). Birçok çalışma maternal obezite ve diyabetin çocuklarda obezite riskini arttırdığını belirtmesine rağmen vücut yağ dağılımını etkileyip etkilemediği konusunda belirsizlik devam etmektedir. Maternal diyabetin, çocukların vücut yağ dağılımına etkisini araştıran bir çalışma, intrauterin yüksek glikoz maruziyetinin, çocukların fiziksel aktivitesi ve beslenme tarzından bağımsız olarak hem yağsız vücut ağırlığı hem de yağ dağılımı

üzerine etkili olduğunu göstermiştir (70). Bir başka çalışma GDM'li obez annelerin bebeklerinde intraabdominal ve karaciğer yağlanmasını Manyetik Rezonans görüntüleme ile değerlendirdiğinde bu bebeklerin intrahepatik yağlanmasında artış olduğunu ve referans gruba göre deri kıvrım kalınlığında artış olduğunu saptamıştır (71). Çalışmamızda ise maternal obezite ve GDM varlığında çocukların bel, kol ve el bileği çevresi ortalama değerleri referans gruba göre artmış saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gebelik kilosu ve kilo alım miktarının vücut yağ dağılımıyla ilişkisinde ise GDM'li annelerin pregestasyonel kilosu ile çocukların el bileği çevresi ölçümleri arasında; gebelik sonu kilosu ve BMI ile bel çevresi ve el bileği çevresi ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu bulguların özellikle GDM'li anne çocuklarında saptanması hiperglisemi ve hiperinsülineminin, fetal hayatta yanlış metabolik programlanma sonucu çocuk vücut kompozisyonu ve yağ dağılımına etkilerini gösterdiğini düşünmekteyiz. Çalışmamız diğer çalışmalarda olduğu gibi, hem gestasyonel diyabetin hem obezitenin çocukların ileriki yaşlarda artmış BMI ve yağ dağılımı üzerinde etkisini desteklemektedir (4,5,46,67,73).

Yapılan çalışmalar gebelikte obezite ya da diyabet varlığında çeşitli inflamatuvar sitokinlerin, yüksek insülin ve IGF-1 düzeylerinin etkisi ile çocuklarda kan basıncı yüksekliğine neden olduğunu gösterse de (52,67,73); çalışmamızda çalışma grubu ve kontrol grubunun sistolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yuan ve ark. ile Antikainen ve ark.'nın GDM'li anne çocuklarında yaptıkları çalışmalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir (53,74). Maternal ve paternal obezitesi olan çocukların değerlendirildiği bir kohort çalışmasında ise maternal obezite varlığı ile çocukların sistolik kan basıncı arasında ilişki saptanmışken, diyastolik kan basıncı ile ilişki bulunmamıştır (67). Bizim çalışmamızda ise diyastolik kan basıncı kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sağlıklı çocuklarda boy ile kan basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (107). Çalışmamızda, kontrol grubunun diyastolik kan basıncının yüksek olmasında kontrol grubunun yaş ve boy ortalamasının çalışma grubuna göre yüksek olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ölçümlerimiz sırasında kontrol grubu olgularda boy ve yaş persantiline göre hipertansif olgu saptanmamıştır. Bu nedenle bu sonuç çalışmamız açısından anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

5.1.2 Kan Parametreleri Üzerine Etkileri

Maternal obezite ve GDM'li anne çocuklarının TSH ve serbest T3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durum özellikle tiroid hormonlarının birçok metabolik yolu düzenlemesi ve enerji tüketimine olan etkisi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Yağ dokuda TSH ve tiroid hormon reseptörleri bulunmaktadır, tiroid hormonları hem lipogenez hem lipolizde rol almaktadır. Düşük kilolu ya da diyet yapan bireylerde çevresel dokularda T4'ün T3'e dönüşümü bozulmakta ve T4 hormonu daha çok inaktif form olan reverse T3'e dönüşmektedir (108). Bu dönüşüm vücudun, enerji tüketimini azaltmak için başvurduğu bir yöntem olup daha fazla enerji ve kalori kaybını önlemektedir. Ötiroid erişkinlerde obeziteyle birlikte TSH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (75,76). Obez çocuklarda ise kilo kaybı sonucu TSH ve FT3 düzeylerinde azalma olduğu Reiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (108). Bu azalma bu hormonların obeziteye yol açmaktan çok, yüksek hormon düzeylerinin obezitenin bir sonucu olduğunu desteklemektedir. Serbest T4 düzeylerinin BMI ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlanmıştır (75,76); çalışmamızda serbest T4 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç obezite varlığında oluşan subklinik hipotiroidiyi desteklemektedir.

Çalışma grubu ve kontrol grubunda bozulmuş glukoz toleransı olan çocuk saptanmadı. Çalışma grubunun insülin ve HOMA-IR ortalama değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. İnsülin direnci (HOMA-IR >2,5) maternal obezitesi olan çocukların %18'inde, GDM'li anne çocuklarının %33'ünde saptanırken, kontrol grubu çocuklarda saptanmadı. GDM'in maternal vücut ağırlığından bağımsız olarak çocuklarda artmış yağ doku, fazla insülin salınımı ve düşük HDL düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Maternal ve paternal BMI'nin çocukların vücut kompozisyonu ve glukoz, insülin, lipid profili üzerine etkilerini araştıran bir başka çalışmada maternal BMI ile çocukların insülin düzeyleri arasında güçlü korelasyon görülmüştür (67). Plasenta aracılığıyla yüksek düzeyde besin ögesinin fetüse geçmesi ve depolanması, fetüste hiperglisemik ortama neden olarak makrozominin ve insülin direncinin temel mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Ayrıca annenin yüksek şeker ve yağlı diyeti fetusun pankreas β hücrelerinin gen ekspresyonunu etkileyerek çocukluk çağında görülen insülin direnci

mekanizmasında etkili olmaktadır (45). Plagemman ve ark.'nın diyabetik anne çocuklarının kan glukoz ve insülin düzeylerini araştıran çalışmasında hem yenidoğan döneminde hem de ileriki çocukluk yaşlarında kan glukoz ve insülin düzeyi referans popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (77). Bu durum gebelikteki hipergliseminin uzun etkilerini desteklemektedir.

Çalışma grubumuzda, kontrol grubuna göre trigliserit düzeyleri anlamlı derecede yüksek, HDL seviyeleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca maternal obezitesi olan çocuklardan bir tanesinde metabolik sendrom tanısı konulmuştur. Metabolik sendrom tanısının bir hastada konmasının, IDF'ye göre metabolik sendrom çocukluk çağı tanı kriterlerinin 10 yaşından itibaren başlaması ve çalışmamızın yaş grubu aralığının tanı için sınırlandırılmış olması olarak düşünmekteyiz. Gebelikte artmış BMI'nın çocukların inflamatuvar belirteç, adezyon molekül düzeyleri ve metabolik sendrom üzerine etkileri araştırıldığında; çocuklarda E-selektin, ICAM1 VCAM1 ve leptin seviyelerinde artış, adiponektin düzeyinde azalma, triaçilgliserol, LDL, HOMA-IR düzeylerinde artış ve HDL düzeylerinde azalma gözlenmiştir (65). Gestasyonel diyabeti veya obezitesi olan anne çocukları üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda hiperglisemi ve hiperinsülinemi etkisi ile çocuklarda yüksek BMI, artmış metabolik sendrom riski, artmış trigliserit ve azalmış HDL düzeyleri saptanmış olup literatürdeki bu veriler çalışmamızı destekler niteliktedir (6,66,67).

5.1.3 Subklinik Ateroskleroz Belirteçleri Üzerine Etkileri

Arterlerin intima media tabakasındaki kalınlaşmanın, hipertansiyon, obezite, bozulmuş glukoz toleransı gibi ateroskleroz risk faktörleri, genetik faktörler ve yaşlanmayla birlikte arttığı epidemiyolojik çalışmalar ve otopsi çalışmalarında gösterilmiştir (6,19,20,43). Bu süreçlerin bir göstergesi ve kardiyovasküler olayların habercisi olarak CIMT subklinik ateroskleroz ölçütü olarak kullanılmaktadır (8,54,78). Diyabetik annelerde artan hiperglisemi, fetüste yüksek IGF-1 (insülin like growth hormon) ve leptin düzeylerine neden olmaktadır (6,51). Artan serum IGF-1 düzeyleri vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyona neden olur (6). IGF-1, anabolik etkilerinden dolayı birçok organı etkilediği gibi miyositlerde mitojen etkisiyle hipertrofik kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyon ve yenidoğanda ventriküler septum kalınlığına neden olmaktadır (6,49,51,79).

Çalışmamızda GDM’li anne çocuklarının CIMT’ı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hipergliseminin etkisiyle oluşan inflamasyon ve oksidatif stres vasküler yapı ve fonksiyonları etkilemektedir, diyabetik anne bebeklerinin umbilical venlerindeki artmış IMT bunu desteklemektedir (79,81). Akcakuş ve arkadaşlarının makrozomik, GDM’li anne bebeklerinde yaptığı bir çalışmada benzer şekilde CIMT ve LV kitlede artış saptanmasına rağmen (6), Atabek ve arkadaşlarının diyabetik anne bebeklerinde yaptığı çalışmada referans gruba göre CIMT artış saptanmamış, bunun nedeni olarak aterosklerozun ilk abdominal aortada başlaması ve infant döneminde karotis tabakalarının henüz etkilenmediğini düşünülmüştür (82). Sundholm ve arkadaşlarının çalışmasında ise GDM’in CIMT artışında etkili olmadığı ancak, maternal BMI’in CIMT ve brakial IMT ile pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir (73). Yuan ve ark. GDM’li anne çocuklarının artmış CIMT’nı annelerin 26.gestasyonel haftadaki açlık glukozu ile ilişkili saptamışlardır (53).

Epikardiyal yağ dokusu kalp ve koroner arterlerin etrafına yerleşmiş, parakrin, vazokrin ve inflamatuvar etkilere sahip, embriyogenez sırasında kahverengi yağ dokudan oluşan visseral bir yağ dokudur (58,59). EYD miyokard ve perikard arasında bulunur ve miyokard ile arasında fasya olmadığı için aynı mikrosirkülasyonu paylaşır (59). Epikardiyal yağ dokusundan salınan adipokinler obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve KVV ile ilişkilidir. Visseral bir yağ doku olmasından dolayı vücut yağ kütlesi ve dağılımından etkilenir. Çalışmamızda maternal obezitesi ve GDM’i olan anne çocuklarının EYD’su kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olarak saptanmıştır. Maternal diyabet ya da obezitenin çocuklardaki EYD’nu araştıran çalışmalar sınırlı olmakla birlikte daha çok yenidoğan çalışmaları mevcuttur. Çocuklarda EYD diyabetik anne bebeklerinin antenatal dönemde değerlendirilen bir çalışmada hiperglisemiye maruz kalmış fetal EYD’nun kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür (59). Pregestasyonel obezite ve gestasyonel kilo alımının çocukların BMI ve visseral yağ doku miktarlarını araştıran 2354 ebeveyn ve çocuğun katıldığı bir kohort çalışmasında pregestasyonel BMI’in epikardiyal yağ dokuda artışa neden olduğu, ancak gestasyonel kilo alımının etkisinin olmadığı saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda ise GDM’li annelerin gebelik sonu kilosu ve BMI ile çocukların EYD arasında pozitif korelasyon saptanmıştır, literatürü destekler niteliktedir.

Epikardiyal yağ dokusu ile insülin direnci, BMI, bel çevresi, CİMT, arteriyel stiffness gibi parametrelerin ilişkisi daha önceden gösterilmiştir (55,60,84,85). Çalışmamızda maternal obezitesi olan çocukların hem epikardiyal yağ dokusu hem de CİMT BMI, bel, kol ve el bileği çevresi ölçümleri ile; GDM'li anne çocuklarının epikardiyal yağ dokusu BMI, bel, kol ve el bileği çevresi ölçümleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ancak çalışma ve kontrol grubunun aynı BMI aralığındaki EYD ve CİMT değerlerine bakıldığında, çalışma grubunun kontrol grubuna göre CİMT ve EYD'nun artmış dağılıma sahip olduğu görülmüştür. Bu da çocukların kendi BMI'ndan bağımsız, annede var olan diyabet veya obezitenin, CİMT ve EYD üzerindeki etkisini göstermektedir.

Maternal hiperglisemi ve hiperinsülinizmin çocuklarda interventriküler septal hipertrofiye, hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olduğu ve doğumdan sonra birkaç ay içinde düzeldiği bilinmektedir (6,86). LV kitlesi daha çok bireyin artan BMI, yağ kütlesi ile ilişkilidir. Obez bireylerde artan insülin hem sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncını arttırarak hem de böbreklerden sodyum reabsorbsiyonunda artışa yol açarak kan hacmini arttırır; LV kitlesinde artışa neden olur. Ayrıca obeziteyle artan vücut kitlesi, plazma hacminde artış ve ventriküler preload artışına yol açarak sol ventrikülde büyümesine katkı sağlar (98). Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubunun ortalama LV kitlesi birbirine yakın olup anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Litwin ve ark.'nın maternal obezite ve GDM'in 6 yaş grubu çocukların LV kitlesi üzerinde etkilerini araştırdığı çalışmada LV kitlesini sadece çocuğun BMI'nin etkilediği, maternal obezite, kilo alımı ve diyabetten bağımsız olduğu saptanmıştır (87). Aynı çalışmada GDM ve gestasyonel obezitenin çocukların LV kitlesine uzun dönemde direkt etkisinin olmadığı ancak çocuklarda obezite ve artmış yağ doku ile dolaylı olarak LV kitlesine etkili olduğu sonucu çıkarılmıştır (87). Bu çalışmaya benzer şekilde LV kitlesinin BMI ve vücut kompozisyonları ile ilişkisinin gösterildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur (60,85,88). Bizim çalışmamızda da hem maternal obezite hem GDM'li anne çocuklarının LV kitlesi ile BMI, bel çevresi, kol ve el bileği çevresi ölçümleri arasında orta ve yüksek düzeyde pozitif korelasyon görülmüştür. Ayrıca kan parametreleri ile ilişkisine bakıldığında insülin ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermesi patofizyolojik olarak da insülininden etkilenen bir parametre olduğunu desteklemektedir (79,88).

Arteriyel stiffness damar rijiditesi olup arterlerin elastik özelliğini kaybettiğini gösterir. Yaşlanma ile birlikte normal süreçte arteriyel sertleşme gerçekleşir. Hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, obezite, diyabet gibi aterosklerotik risk faktörleri varlığında artan sempatik nörohormonlar, adipozit dokulardan salgılanan biyoaktif peptitler gibi intralüminal faktörler ile kollajen, elastin gibi fibröz yapı proteinlerinin kompleks etkileşimleri sonucu daha erken yaşlarda görülebilir (61). Distensibilite arter duvar elastikiyetini ve kompliyansını gösterir. Sistol ve diyastol sırasında arter çapındaki değişimin nabız basıncına bölünmesi ile tanımlanır (89). Arterler elastikiyetini kaybettiğinde nabız dalga hızı (PWV) artar, sistolik kan basıncı artışı, diyastolik kan basıncı azalmasına neden olur (62,89). Diyastolik kan basıncındaki azalma koroner arterlerin beslenmesinde bozulmaya yol açarken, sistolik kan basıncındaki artış sol ventrikül afterload artışına neden olur ve LV hipertrofisi meydana gelir (62). Arteriyel stiffness'teki artış distensibilitedeki azalma ile direkt ilişkilidir. Strain, arteriyel duvar elastikiyetinin, damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliğini, gerinimi gösterir. Distensibilite ve stiffness kan basıncından etkilenirken strain kan basıncından bağımsızdır. Ayrıca hayvan çalışmalarında domuz arterlerindeki aterosklerotik alanlarla ilişkili seyrettiği için plak dağılımı hakkında daha hassas olduğu düşünülmektedir (63).

Çalışmamızda hem maternal obezitesi hem GDM'i olan anne çocuklarının kontrol grubuna göre subklinik ateroskleroz varlığını destekler şekilde arteriyel stiffness değeri yüksek, arteriyel strain ve distensibilite değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu durum gebelikte diyabet ve obezite varlığında oluşan hiperglisemi ile tetiklenen inflamasyon ve oksidatif stresin, vasküler yapı ve fonksiyonlarda bozukluklara yol açtığını destekler niteliktedir. Vasküler değişikliklerin intrauterin hayatta var olduğu, diyabetik anne bebeklerinin umbilikal korddan alınan insülin ve C-peptit seviyelerindeki artış ve umbilikal ven ve arterlerin intima media tabakasındaki artış doğrulamaktadır (81). Do W. ve ark. pregestasyonel diyabeti olan anne çocuklarının kardiyak fonksiyonlarını antenatal dönem, infant dönemi ve ortalama 5 yaşlarında değerlendirmiş, arteriyel stiffness hem infant döneminde hem de çocukluk döneminde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (79). Ayrıca annenin 3.trimester HbA1c'si ile aortik stiffness arasında pozitif korelasyon görülmüştür (79). Diyabetik anne bebeklerinin intrauterin hayatta maruz kaldığı hiperinsülinemi

etkilerini adölesanlarda araştıran bir çalışmada, yenidoğan dönemindeki umbilical kord insülin ve c-peptit seviyeleri ile adölesan dönemindeki arteriyel stiffness değerleri arasında ilişki saptanmıştır (90). Sundholm ve ark.'nın yaptığı çalışmada GDM'li annelerin 1. ve 2. Trimester açlık kan şekeri ile çocukların karotid arter stiffness arasında pozitif korelasyon, distensibilite arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (73). Aynı çalışmada maternal BMI ile karotid-femoral PWV arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (73). Chen ve ark.'nın diyabetik anne bebeklerinde yaptıkları incelemede ise arteriyel stiffness'ın annelerin BMI'ndan etkilenmediği, ancak annelerin HbA1c düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (80).

Çalışmamızda arteriyel distensibilite, strain ve stiffness parametreleri ile çocukların antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildi. GDM'li anne çocuklarının bel çevresi ölçümleri ile arteriyel distensibilite ve strain değerleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Bilindiği üzere obeziteyle ilişkili kanda artan serbest yağ asitleri, insülin ve leptin gibi hormonlar, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi endotelial disfonksiyona ve takibinde arteriyel sertlikte artışa neden olmaktadır (61,62). Erişkinlerde artan yaş, BMI, insülin direnci, dislipidemi gibi etkenlerle arteriyel elastisitenin olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise yaş ve cinsiyete göre bu sonuçlar farklılık gösterse de (91,92), bizim çalışmamıza benzer çocukluk çağındaki obezitenin erişkin çağında azalmış arteriyel elastikiyet için prediktif bir parametre olduğu ve vücut kompozisyonundan etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (93,94). İlginç bir şekilde başka bir çalışma obez çocuklarda arteriyel sertliğin azaldığını göstermiştir (95). Bunun nedeni, çocukluk çağında artmış kan volümü ve kan basıncına, arteriyel yapıda çap artışı ve gelişimin devam ederken uyum sağlaması olduğu, obez çocuklarda bu uyumun daha iyi olduğu düşünülmüştür (95).

Çalışmamızda hem GDM'li anne çocuklarının hem de maternal obezitesi olan çocukların klinik ve laboratuvar belirteçleri ile birden fazla subklinik ateroskleroz parametresi arasında ilişki saptanmıştır. Bu parametrelerden hangisinin aterosklerozu göstermede daha etkin bir belirteç olduğunu değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizi, her iki çalışma grubunda epikardiyal yağ dokusu, CIMT ve arteriyel stiffness'ın diğer parametrelere göre daha sensitivite ve spesifiteye sahip parametreler olduğunu göstermektedir.

5.1.4 Sol Ventrikül Yapı Ve Fonksiyonlarına Etkisi

Çalışma ve kontrol grubunun ventriküler yapı ve fonksiyonları konvansiyonel EKO yöntemleri ile değerlendirildi. LVIDd, LVPWs, LVPWd, IVSs, IVSd, EF %, KF % parametreleri çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Ölçümler her iki grup arasında benzer bulundu, anlamlı farklılık saptanmadı. Çocukların antropometrik ölçümleri ile arasındaki ilişki değerlendirildi. Maternal obezitesi olan çocukların IVSd, LVPWd, IVSs, LVPWs değerleri ile BMI, bel çevresi, kol ve el bileği çevresi ölçümleri arasında orta-yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı. GDM'li anne çocuklarının IVSd, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVPWs değerleri ile BMI, bel, kol ve el bileği çevresi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Gebelikte alınan kilo ve BMI'nin etkilerine bakıldığından sadece IVSd obez annelerin gebelik BMI ve GDM'li annelerin gebelik sonundaki kiloları ile orta düzeyde korelasyon gösterdi. Diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen kardiyak patoloji septal hipertrofidir. Ancak maternal diyabetin bu etkileri birkaç ay sonra gerilemektedir (6,86). Çalışma grubundaki çocukların neonatal dönemdeki kardiyak yapısını ve ventriküler fonksiyonları hakkında bilgimiz olmadığı için bu dönem hakkında yorum yapamamaktayız, bulgularımız uzun dönem sonuçlarını göstermektedir. Hoodbhoy ve ark'nın normal doğum ağırlıklı diyabetik anne çocuklarının 2-5 yaş arası kardiyak yapı ve fonksiyonlarını değerlendirdiği çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde ventriküler yapı ve fonksiyonlarda etkilenme görmemiştir (96). Diyabetik anne çocuklarının 7-8 yaşlarında kardiyak fonksiyon ve boyutlarının araştırıldığı başka bir çalışma ile de bulgularımız benzerdir (86). Çalışmamızda görüldüğü gibi IVS kalınlığı ölçümleri GDM ve maternal obezite grubu çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermese de özellikle her iki grup annenin gebelik BMI ile korele görülmüştür. Diyabetik ve obez annelerin fetuslarında ventriküllerin sistolik fonksiyonlarında azalma, ventriküllerde hipertrofi daha önceki çalışmalardan bilinmektedir (6,51,97). Yapılan hayvan çalışmalarında maternal yüksek yağlı diyet ve hiperglisemik ortamın fetal miyositlerde hipertrofi ve kasılma fonksiyonlarında azalmaya yol açması bu bulgumuzu desteklemektedir (72,79).

Gebelik BMI, gebelikte kilo alımı ile çocukların BMI ve obeziteye yatkınlığı ilişkilidir. Gebeliğin ilk aylarında annede artan kilo lipid depolanmasına bağlıdır ve çocukların yağ kitlesindeki artışa neden olurken, 2. ve 3.trimesterdaki ağırlık artışı

daha çok ekstrasellüler sıvı artışı, uterus ve plasenta büyüklüğünden kaynaklanır (72). Özellikle gebeliğin erken döneminde alınan kilo çocukların BMI'ini etkileyerek kardiyak boyutlarda artışa yol açmaktadır. Obez çocukların sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarını araştıran çalışmalarda sol ventrikül ölçülerinin obez grupta sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı, diyastolik fonksiyonlarının ise azaldığı saptanmıştır (85,88,98). Sol ventrikül çapındaki artışın yağ kitlesindeki artış sonucu oluşan hipervolemiye bağlı olarak kardiyak outputun artması olarak bildirilmiştir (85,98). Çalışmamızda; çocukların BMI, bel çevresi, kol ve el bileği çevresi ölçümleri ile kardiyak boyutları arasındaki korelasyon bu durumu desteklemektedir. Ayrıca annenin gebelikte aldığı kilo ve gebelik sonu BMI çocukların kilo, BMI, vücut yağ dağılımını etkilediği için dolaylı olarak çocukların kardiyak boyutlarını da etkilediğini düşünmekteyiz.

5.1.5 Kan Değerleri İle Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki

Çalışma grubunun açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c, lipid paneli (HDL, Non-HDL, LDL, Total kolesterol, Trigliserit), TSH, FT3, FT4 değerleri ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi. Maternal obezitesi olan çocukların insülin ve HOMA-IR değerleri ile LV kitlesi, epikardiyal yağ dokusu, LVIDd arasında; GDM'li anne çocuklarının insülin değeri ile epikardiyal yağ dokusu, CIMT, IVSd, LVPWs arasında pozitif korelasyon bulundu.

Çocuklardaki artmış BMI ve insülin direncinin kardiyak yapı ve fonksiyonlara etkisi daha önceden bilinmektedir (85,98). Hiperinsülinizm sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncı artışına dolayısıyla sol ventrikül afterload artışına neden olur. İnsülin direncine bağlı miyokardın kas / kollajen oranı değişerek ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını da etkilemektedir (88). Sol ventrikülde zamanla gelişen hipertrofi sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulmasına ve sol ventrikül dilatasyonuna neden olur. Sistolik fonksiyonlardaki bozulma ise diyastolik disfonksiyondan sonra görülür.

Epikardiyal yağ doku embriyonik kökenlerinden dolayı karın içi yağlanmayı gösteren ve bel çevresi ile ilişkili olan bir parametredir dolayısıyla artmış insülin ve HOMA-IR düzeylerinden etkilenir (60,85,88). Abacı ve ark.'nın çalışmasında epikardiyal yağ

dokusunun 4.1 mm ve üzeri olması insülin direncini belirlemede % 90 sensitiviteye, %61 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (99).

Karotis intima media tabakası aterosklerozun ilk belirteçlerinden biri olup, obezite, insülin direnci, dislipidemi, metabolik sendrom gibi aterosklerotik risk faktörlerinden etkilenir (18,19,54,56); insülin ile korelasyon göstermesi beklediğimiz bir bulgudur. Çalışmamızda aynı insülin değerlerine sahip çalışma ve kontrol grubu çocukların CIMT, EYD ölçümlerine bakıldığında çalışma grubunun CIMT ve EYD değerlerinin daha yüksek dağılıma sahip olduğu görülmüştür. LV kitlesinde ise aynı insülin değerlerine sahip çalışma ve kontrol gruplarının, LV kitlede homojen bir dağılıma sahip olduğu görülmektedir. Bu da bize CIMT ve EYD'nun maternal obezite ve GDM varlığından etkilendiğini gösterirken; LV kitlesindeki büyümenin maternal obezite ve GDM'den bağımsız olduğunu göstermektedir.

5.1.6 Sosyoekonomik, Demografik Ve Klinik Özelliklerin Çocukların Vücut Kompozisyonu Ve Kardiyovasküler Etkileri

Çalışmamızda gebelik obezitesi ve GDM öyküsü olan annelerin kontrol grubuna göre pregestasyonel kilosu, gebelikte aldıkları kilo, gebelik sonu kilosu ve gebelik BMI kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışma gruplarının gebelik öncesi kilolarının kontrol grubuna göre yüksek olması, kilo alımında yatkınlığa neden olarak gebelikte alınan kilo miktarı ve BMI'ni etkileyebileceği ve GDM'ye neden olabileceğini düşündürmektedir. IOM'nin önerdiği miktardan fazla alınan kilo maternal obezite gelişimi için başlıca risk faktörüdür (44). Saldana ve ark.'nın yaptığı çalışma pregestasyonel kilosu fazla olan gebelerin gebelikte aldıkları kilonun, normal ağırlıktaki gebelere göre daha fazla olduğunu göstermiştir (111). Ancak aynı çalışma gebelikte alınan kilo ile GDM gelişimi arasında ilişki saptayamamıştır (111). Artan adiposit dokudan salınan inflamatuvar sitokinlerin insülin direnci gelişimine neden olduğu bilinmektedir (109). Gebelikte alınan kilonun ortalama %30'unun yağdan oluştuğu göz önüne alındığında, fazla kilo alımı insülin direncini tetikleyerek GDM riskini arttırmaktadır (109,110). Çalışmamızda özellikle GDM'li annelerin gebelik sonu kilosu, BMI ve gebelikte aldıkları kilo miktarının anlamlı derecede yüksek olması gestasyonel kilo alımı ya da pregestasyonel fazla kilo varlığının etkisiyle artan insülin direncine bağlı olabileceğini desteklemektedir.

Yetişkinlerde düşük sosyoekonomik durum KVH'lar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Preterm doğum eylemi, düşük doğum ağırlığı, fiziksel aktivite azlığı, çocukluk çağı obezitesi ve hipertansiyonu sosyoekonomik düzeyi düşük aile çocuklarında daha sık görülmektedir (100). Altta yatan olası mekanizmanın düşük sosyoekonomik ve eğitim seviyelerinde artmış stres ile tetiklenen katekolamin, kortizon seviyelerindeki artış olduğu düşünülmektedir (89,101,104). Stres yağ metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkileyerek metabolik sendroma da yatkınlık oluşturmaktadır (102). Çalışmamızda annelerin eğitim durumu, çalışma durumu ve meslekleri, aylık ev geliri, sigara kullanımı, gebelikte hastalık ya da komplikasyon varlığı, gebelikte egzersiz yapılıp yapılmadığı, akraba evliliği, çocukların kaç ay anne sütü aldığı, tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanları sorgulandı. Sosyoekonomik durum belirteci olarak annelerin eğitim düzeyleri, çalışma durumları ve aylık ev gelirleri baz alındı. Gestasyonel obezitesi olan annelerin daha düşük eğitim seviyesine sahip olduğu, kontrol grubunun ise GDM'li annelere göre daha yüksek eğitim seviyesine sahip olduğu görüldü. Sosyokültürel ve eğitim seviyesi düşük toplumlarda bilinçsiz ve kötü beslenme daha yaygın olarak görülmektedir. Daha önceki çalışmalar düşük eğitim seviyesi ile kadınlardaki obezite ve metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiyi göstermiştir (100,103). Sosyoekonomik eşitsizlikler çocukluk döneminden itibaren etkisini göstermeye başlar. Yüksek sosyoekonomik seviye, çocuklarda sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite ve artmış yaşam standartlarını sağlar. Maternal obezitesi olan çocuklarda artmış BMI saptamamız, dolayısıyla düşük eğitim seviyesi olan anne çocuklarının obeziteyle artmış ilişkisini de göstermektedir. Çeşitli çalışmalar da düşük sosyoekonomik seviyenin çocuklarda artmış BMI ve kardiyometabolik bozukluklarla ilişkisini göstermiştir (100,103). Çalışmamızda GDM'li anne çocuklarından yüksek ev geliri olanların arteriyel distensibilitate, strain değerleri, düşük ev gelirli olanlara göre artmış, stiffness değerinin ise azalmış saptanması; çalışmayan obez annelerin çocuklarında çalışan anne çocuklarına göre LV kitle ve LV diyastol sonu kalınlıkta artış görülmesi sosyoekonomik seviyenin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde yetişkinler dışında çocuklarda da olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Çalışmamıza benzer şekilde hem yetişkin hem çocuklarda yapılan çalışmalar sosyoekonomik ve eğitim düzeyindeki azalma ile hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, arteriyel sertlikte ve kardiyak disfonksiyonda artış ilişkisini göstermiştir

(89,100). Yaşanılan toplumun olumsuz koşulları ve sosyoekonomik eşitsizliğin artmış stres faktörleriyle birlikte çocuklarda subklinik ateroskleroz belirteçlerinde artışı ilişkilendiren bir başka çalışma sonuçları da çalışmamızla benzerdir (102,104).

Çalışmamızda gestasyonel diyabeti ve obezitesi olan annelerin kontrol grubuna göre gebelikte daha az egzersiz yaptığını saptadık, ancak bunun çocuklardaki kardiyak fonksiyonlarla ilişkisi görülmedi. Bu sonucun yapılan egzersizin düzenli ve efektif olmamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma grubu ile kontrol grubu anneler arasında sigara kullanımı, folik asit kullanımı, akraba evliliği varlığı, gebeliğe bağlı ek hastalık ya da komplikasyon öyküsü açısından anlamlı farklılık bulunmadı, bu parametrelerin çocukların kardiyak fonksiyonları üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bu sonuçlarda belirgin farklılık saptamamamızın nedenini hem çalışma ve hem kontrol grubumuzun nispeten düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeylerine sahip olması olarak düşünmekteyiz.

Anne sütünün KVH risk faktörleri üzerinde önemli koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. DSÖ 6 ay boyunca sadece anne sütünü, 6 ay sonrasında kademeli olarak katı gıdalara başlanmasını, 2 yaşına kadar da anne sütü devamlılığını önermektedir. Çocukların vücut kompozisyonları ve subklinik ateroskleroz parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla anamnez sırasında çocukların anne sütü alım süresi ve tamamlayıcı gıdaya geçiş zamanı hakkında bilgi alındı. Çalışma ve kontrol grubumuzda anne sütü alım sürelerinde anlamlı farklılık bulunmadı. ESPGHAN'a göre tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı için önerilen en erken 17. hafta en geç 26. haftadır (105). Düşük ve orta gelirli ailelerde birçok anne tamamlayıcı beslenmeye daha erken başlayıp, emzirmeyi erken bırakmaktadır (106). Çalışmamızda ise tam tersi tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı maternal obezite grubunda ortalama 6,5 ay kontrol grubunda ise ortalama 5,8 ay olup anlamlı bulundu. Çalışmamızda bulduğumuz değerler istatistiksel olarak anlamlı olsa da çocukların metabolik ve antropometrik ölçülerini etkileyecek kadar farklı değildir. Çeşitli çalışmalar da tamamlayıcı beslenmenin 4 aydan önce 6 aydan sonra başlanmasının etkileri üzerine yoğunlaşmıştır ve sonuçlar birbirinden farklıdır (106). Bu nedenle anne sütü alım süresi ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı ile KVH açısından anlamlı sonuç elde edilememiştir.

5.2 SONUÇ

Çalışmamız maternal obezite ve GDM’li anne çocuklarının vücut kompozisyonu, obezite riski, insülin direnci, lipid profil değişiklikleri, kardiyak fonksiyonları ve subklinik ateroskleroz belirteçleri değerlendirildiğinde, annede obezite veya gestasyonel diyabet varlığının çocuklarda obezite riskini arttırdığı, insülin direnci gelişimini etkilediği, lipid profilinde olumsuz yönde bozukluklara neden olduğunu gösterdi. Aterosklerozun subklinik olarak çocukluk çağlarında başladığı bilinmesine rağmen, annede gestasyonel diyabet ya da obezitenin çocuklarda ateroskleroz gelişimine katkısı olduğu görüldü. Gebelik döneminde kilo alımının ve glisemik kontrolün yeterli olmaması anne sağlığını olumsuz yönde etkilemekle birlikte çocuklarda ileriki yaş ve gelecek nesillerde kardiyovasküler hastalık riski oluşturmaktadır. Bu nedenle gebelik takiplerinde obezite ve diyabet riskini önleyici stratejiler hem anne hem çocuklarda kardiyometabolik açıdan daha iyi bir gelecek sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Birli A. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri , 2019. 2020;7–12.
2. Kayikcioğlu M, Oto A. Control and Management of Cardiovascular Disease in Turkey. *Circulation*. 2020;7–9.
3. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111.
4. Iessa N, Bérard A. Update on Prepregnancy Maternal Obesity: Birth Defects and Childhood Outcomes. *J Pediatr Genet*. 2015;04(02):071–83.
5. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(11):1141–52.
6. Akcokus M, Koklu E, Baykan A, Yikilmaz A, Coskun A, Gunes T, et al. Macrosomic newborns of diabetic mothers are associated with increased aortic intima-media thickness and lipid concentrations. *Horm Res*. 2007;67(6):277–83.
7. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–528 p.
8. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75–80.
9. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007;58(5):513–22.
10. 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) Final Report. (2002). *Circulation*, 106(25), 3143-3143. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>

11. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. J Exp Clin Med. 2013;29(s3):S101–6.
12. Kelvinsong. arter duvar yapısı [Internet]. Available from: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Atardamar#/media/Dosya:Artery.svg>
13. Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu. Pamukkale Tıp Derg. 2011;(3):152–7.
14. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword. Nat Rev Immunol. 2006;6(7):508–19.
15. Weissberg PL. Atherogenesis: Current Understanding of the Causes of Atheroma. Indian Heart J. 2000;52(4):467–72.
16. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Coronary Death. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1262–75.
17. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Korean Circ J. 2010;40(1):1–9.
18. Santos, M. G. dos, Pegoraro, M., Sandrini, F., & Macuco, E. C. (2008). Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 90(4). <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008000400012>
19. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. Circulation. 2000;102(4):374–9.
20. Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W., Newman, W. P., Tracy, R. E., & Wattigney, W. A. (1998). Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. New England Journal of Medicine, 338(23), 1650-1656. <https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>
21. Heart N. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Pediatrics. 2011;128:213–56.
22. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 139, Circulation. 2019. 603–634 p.
23. Deleş B. Çocukluk Çağı Obezitesi. 2019;0(216):17–31.
24. TEMD. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu [Internet]. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018. 77–79 p. Available from:

http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144108.pdf

25. Obesity and overweight [Internet]. world health organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
26. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu. 2011;1–121. Available from: file:///C:/Users/NOVASYTEM/Desktop/turkiye_okul_cocuk_6_10yas_buyume_izlen_rap.pdf
27. Khoury P, Morrison JA, Kelly K, Mellies M, Horvitz R, Glueck CJ. Clustering and interrelationships of coronary heart disease risk factors in schoolchildren, ages 6-19. *Am J Epidemiol.* 1980;112(4):524–38.
28. Namazi, N., Djalalinia, S., Mahdavi-Gorabi, A., Asayesh, H., Mansourian, M., Noroozi, M., & Qorbani, M. (2020). Association of wrist circumference with cardio-metabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 25(1), 151-161. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0534-x>
29. Capizzi M, Leto G, Petrone A, Zampetti S, Papa RE, Osimani M, et al. Wrist circumference is a clinical marker of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents. *Circulation.* 2011;123(16):1757–62.
30. Çiçek B, Öztürk A, Mazıcıoğlu MM, Kurtoğlu S. Arm anthropometry indices in Turkish children and adolescents: Changes over a three-year period. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(4):216–26.
31. Öztürk A. Growth charts for 0-18 year old children and adolescents. *Türkiye Aile Hekim Derg.* 2011;15(3):112–29.
32. Mazıcıoğlu MM, Hatipoğlu N, Öztürk A, Çiçek B, Üstünbaş HB, Kurtoğlu S. Waist circumference and mid-upper arm circumference in evaluation of obesity in children aged between 6 and 17 years. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(4):144–50.
33. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *Eur J Pediatr.* 2013;172(1):59–69.

34. Öztürk A, Çiçek B, Mazıcıoğlu MM, Zararsız G, Kurtoğlu S. Wrist circumference and frame size percentiles in 6-17-year-old Turkish children and adolescents in Kayseri. JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(4):329–36.
35. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. Transl Pediatr. 2017;6(4):397–407.
36. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertens Res. 2010;33(5):386–93.
37. Fahri Bayram , Emre Bozkırlı , Selçuk Can, Mustafa Fazıl Cesur, Ayşe Çarlıoğlu, İbrahim Demirci, Aslı Doğruk Ünal, Mehmet Ali Eren, Canan Ersoy, Fatih Süheyl Ezgü, Sibel Güldiken, Cem Haymana, Hülya Ilıksu Gözü, Ayşenur İzol Torun, Sinem Kıyıcı, Gonca Örü. Temd Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği [Internet]. 2018. 112 p. Available from: www.temd.org.tr
38. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi 2018 [Internet] Editör Prof.Dr.Zehra Aycan Bölüm Editörleri Prof.Dr. İlknur Arslanoğlu, Available from: <http://www.cocukendokrindiabet.org/uploads/dokumanlar/4rQmbOPqvZha1SywGHSV.pdf>
39. İnsülin Direnci Çalıştayı Editör Prof.Dr. Ahmet Kaya [Internet] https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Insulin_Direnci_Calistayi.pdf
40. Çayır Atilla TMİ. Diabete s Mellitusla İlişkili Kardiyak Bozukluklar Cardiac Disorders Related to Diabetes Mellitus. 2015;15(4):231–4.
41. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics, 114(2 Suppl 4th Report), 555–576.
42. Fuad Elshamaa M. Hypertension and Hypertensive Heart Disease in Children and Adolescents. Clin Case Reports Rev. 2018;4(1):1–12.
43. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: A systematic review of observational studies. Eur J Pediatr. 2011;170(6):719–29.
44. Davies, G. A. L., Maxwell, C., McLeod, L., Gagnon, R., Basso, M., Bos, H., Delisle, M.-F., Farine, D., Hudon, L., Menticoglou, S., Mundle, W., Murphy-

- Kaulbeck, L., Ouellet, A., Pressey, T., Roggensack, A., Leduc, D., Ballerman, C., Biringer, A., Duperron, L., Wilson, K. (2010). Obesity in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32(2), 165-173. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34432-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34432-2)
45. Intolerance G. Glukoz İntoleransı ve İnsülin Direncinin Fetal Orijinleri : Maternal Beslenme Durumunun Etkisi. 2012;40(3):245–9.
46. Santangeli, L., Sattar, N., & Huda, S. S. (2015). Impact of Maternal Obesity on Perinatal and Childhood Outcomes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(3), 438-448. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.009>
47. Page KA, Luo S, Wang X, Chow T, Alves J, Buchanan TA, et al. Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes Mellitus During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. 2019;42(August):1473–80.
48. Gümüş E, Satman I, Yetkin İ, Hatun Ş, Çakır B. Türkiye Diyabet Programı 1. 2015;1–66.
49. Reller MD, Kaplan S. Hypertrophic Cardiomyopathy in Infants of Diabetic Mothers: An Update. *Am J Perinatol*. 1988;5(4):353–8.
50. Karabayır N, Atalay C, Adal E, Önal H. Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite. 2011;3(3):139–46.
51. Bornaun H, Dedeoğlu R, Aldemir EY, Dedeoglu S, Erfidan E, Kemiş G, et al. Echocardiographic findings in newborns of gestational diabetic mothers and its relationship with somatomedin C. *Med J Bakirkoy*. 2018;14(2):209–15.
52. Manderson J, Mullan B, Patterson C, Hadden D, Traub A, McCance D. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2002;45(7):991–6.
53. Yuan WL, Lin J, Kramer MS, Godfrey KM, Gluckman PD, Chong YS, et al. Maternal glycemia during pregnancy and child carotid intima media thickness, pulse wave velocity, and augmentation index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):1–19.
54. Levent E. Çocuklarda Karotis İntima Media Kalınlığı Carotis Intima Media Thickness in Childhood. 2014;1(3):127–9.

55. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550–6.
56. Kota S, Mahapatra G, Kota S, Naveed S, Tripathy P, Jammula S, et al. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):716.
57. Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):499–504.
58. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304–10.
59. Yavuz A, Akkurt MO, Yalcin S, Karakoc G, Varol E, Sezik M. Second Trimester Fetal and Maternal Epicardial Fat Thickness in Gestational Diabetic Pregnancies. *Horm Metab Res*. 2016;48(9):595–600.
60. Akyol B, Boyraz M, Aysoy C. Relationship of Epidcardial Adipose Tissue Thickness with Early Indicators of Atherosclerosis and Cardiac Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(3):156–63.
61. Savant JD, Furth SL, Meyers KEC. Arterial Stiffness in Children: Pediatric Measurement and Considerations. *Pulse*. 2015;2(1–4):69–80.
62. Karakuş M, Akkurt S. Exercise and Arterial Stiffness. *Turkish J Sport Med*. 2017;52(1):025–35.
63. Larsson M, Verbrugghe P, Smoljkić M, Verhoeven J, Heyde B, Famaey N, et al. Strain assessment in the carotid artery wall using ultrasound speckle tracking: Validation in a sheep model. *Phys Med Biol*. 2015;60(3).
64. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: A comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*. 1992;13(8):1040–5.
65. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero N A West 1, T L Crume, M A Maligie, D Dabelea Affiliations expand PMID: 21153896 PMCID: PMC3035850 DOI: 10.1007/s00125-010-2008-1

66. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2464–70.
67. Gaillard R, Steegers EAP, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: The generation r study. *Hypertension.* 2014;63(4):683–91.
68. Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: Sibling study in a prospective cohort of 280 866 men from 248 293 families. *Circulation.* 2011;123(3):258–65.
69. Laitinen J, Jääskeläinen A, Hartikainen AL, Sovio U, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: A prospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(6):716–23.
70. Chandler-Laney PC, Mancuso MS, Bush NC, Gower BA, Rouse DJ. Maternal glucose concentration during pregnancy predicts fat and lean mass of prepubertal offspring. *Diabetes Care.* 2011;34(3):741–5.
71. Brumbaugh, D. E., Tearse, P., Cree-Green, M., Fenton, L. Z., Brown, M., Scherzinger, A., Reynolds, R., Alston, M., Hoffman, C., Pan, Z., Friedman, J. E., & Barbour, L. A. (2013). Intrahepatic Fat Is Increased in the Neonatal Offspring of Obese Women with Gestational Diabetes. *The Journal of Pediatrics*, 162(5), 930-936.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.017>
72. Toemen, L., Gishti, O., van Osch-Gevers, L., Steegers, E. A. P., Helbing, W. A., Felix, J. F., Reiss, I. K. M., Duijts, L., Gaillard, R., & Jaddoe, V. W. V. (2016). Maternal obesity, gestational weight gain and childhood cardiac outcomes: Role of childhood body mass index. *International Journal of Obesity*, 40(7), 1070-1078. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.86>
73. Sundholm, J. K. M., Litwin, L., Rönö, K., Koivusalo, S. B., Eriksson, J. G., & Sarkola, T. (2019). Maternal obesity and gestational diabetes: Impact on arterial wall layer thickness and stiffness in early childhood - RADIEL study six-year follow-up. *Atherosclerosis*, 284, 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.037>

74. Antikainen L, Jääskeläinen J, Nordman H, Voutilainen R, Huopio H. Prepubertal children exposed to maternal gestational diabetes have latent low-grade inflammation. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(2):109–15.
75. Torun E. Subclinical hypothyroidism in obese children. *Dicle Med J / Dicle Tıp Derg*. 2013;40(1):5–8.
76. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006;16(1):73–8.
77. 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(9):1094–100.
78. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–406.
79. Do, V., Eckersley, L., Lin, L., Davidge, S. T., Stickland, M. K., Ojala, T., Serrano-Lomelin, J., & Hornberger, L. K. (2020). Persistent Aortic Stiffness and Left Ventricular Hypertrophy in Children of Diabetic Mothers. *CJC Open*, S2589790X20301931. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.10.020>
80. Chen S, Chetty S, Lowenthal A, Evans JM, Vu C, Stauffer KJ, et al. Feasibility of neonatal pulse wave velocity and association with maternal hemoglobin A1c. *Neonatology*. 2015;107(1):20–6.
81. Sarikabadayi YU, Aydemir O, Kanmaz G, Aydemir C, Oguz SS, Erdevi O, et al. Umbilical artery intima-media and wall thickness in infants of diabetic mothers. *Neonatology*. 2012;102(2):157–62.
82. Atabek ME, Çağan HH, Eklioğlu BS, Oran B. Absence of increase in carotid artery Intima-Media thickness in infants of diabetic mothers. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(3):144–8.
83. Santos, S., Monnereau, C., Felix, J. F., Duijts, L., Gaillard, R., & Jaddoe, V. W. V. (2019). Maternal body mass index, gestational weight gain, and childhood abdominal, pericardial, and liver fat assessed by magnetic resonance imaging. *International Journal of Obesity*, 43(3), 581-593. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0186-y>

84. Cabrera-Rego JO, Iacobellis G, Castillo-Herrera JA, Valiente-Mustelier J, Gandarilla-Sarmientos JC, Marín-Juliá SM, et al. Epicardial fat thickness correlates with carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and cardiac geometry in children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(3):450–6.
85. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GGS, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1309–19.
86. Rijpert M, Breur JMPJ, Evers IM, De Valk HW, Heijnen CJ, Meijboom FJ, et al. Cardiac function in 7-8-year-old offspring of women with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011.
87. Litwin L, Sarkola T. Transgenerational effects of maternal obesity and gestational diabetes on offspring body composition and left ventricle mass : the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL) 6-year follow-up. 2019;1–10.
88. Mehta SK, Richards N, Lorber R, Rosenthal GL. Abdominal obesity, waist circumference, body mass index, and echocardiographic measures in children and adolescents. *Congenit Heart Dis.* 2009;4(5):338–47.
89. Puolakka E, Pahkala K, Laitinen TT, Magnussen CG, Hutri-Kähönen N, Kähönen M, et al. Childhood socioeconomic status and arterial stiffness in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Hypertension.* 2017;70(4):729–35.
90. Tam, W. H., Ma, R. C. W., Yip, G. W. kwok, Yang, X., Li, A. M., Ko, G. T. C., Lao, T. T.-H., & Chan, J. C. N. (2012). The association between in utero hyperinsulinemia and adolescent arterial stiffness. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 95(1), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.017>
91. Mikola H, Pahkala K, Ronnema T, Viikari JSA, Niinikoski H, Jokinen E, et al. Distensibility of the aorta and carotid artery and left ventricular mass from childhood to early adulthood. *Hypertension.* 2015;65(1):146–52.
92. Hauser M, Kühn A, Petzuch K, Wolf P, Vogt M. Elastic properties of the ascending aorta in healthy children and adolescents - Age-related reference values for aortic wall stiffness and distensibility obtained on M-mode echocardiography. *Circ J.* 2013;77(12):3007–14.
93. Banach AM, Peralta-Huertas J, Livingstone K, Petrella N, Klentrou P, Faught B, et al. Arterial distensibility is reduced in overweight pre- and early pubescent children. *Eur J Pediatr.* 2010;169(6):695–703.

94. Juonala M, Jarvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JSA, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Circulation*. 2005;112(10):1486–93.
95. Chalmers LJ, Copeland KC, Hester CN, Fields DA, Gardner AW. Paradoxical increase in arterial compliance in obese pubertal children. *Angiology*. 2011;62(7):565–70.
96. Hoodbhoy Z, Mohammed N, Aslam N, Fatima U, Ashiqali S, Rizvi A, et al. Is the child at risk? Cardiovascular remodelling in children born to diabetic mothers. *Cardiol Young*. 2019;29(4):467–74.
97. Kulkarni A, Li L, Craft M, Nanda M, Lorenzo JMM, Danford D, et al. Fetal myocardial deformation in maternal diabetes mellitus and obesity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(5):630–6.
98. Üner A, Doğan M, Epcacan Z, Epçaçan S. The effect of childhood obesity on cardiac functions. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3–4):261–71.
99. Abaci A, Tasclar ME, Sartas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kilic A, et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes*. 2009;33(4):440–6.
100. Bouthoorn SH, Van Lenthe FJ, De Jonge LL, Hofman A, Van Osch-Gevers L, Jaddoe VWV, et al. Maternal educational level and blood pressure, aortic stiffness, cardiovascular structure and functioning in childhood: The generation R study. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):89–98.
101. Thurston RC, Matthews KA. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. *Soc Sci Med*. 2009;68(5):807–13.
102. Puolakka E, Pahkala K, Laitinen TT, Magnussen CG, Hutri-Kähönen N, Tossavainen P, et al. Childhood socioeconomic status in predicting metabolic syndrome and glucose abnormalities in adulthood: The cardiovascular risk finns study. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2311–7.
103. Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson Orth-Gomer K. Education and the Metabolic Syndrome in Women. *Diabetes Care*. 1999;22(12):1999–2003.

104. Liu RS, Burgner DP, Sabin MA, Magnussen CG, Cheung M, Hutri-Kähönen N, et al. Childhood infections, socioeconomic status, and adult cardiometabolic risk. *Pediatrics*. 2016;137(6).
105. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *Nascere e Crescere*. 2008;17(2):87–9.
106. Schack-Nielsen L, Sørensen TIA, Mortensen EL, Michaelsen KF. Late introduction of complementary feeding, rather than duration of breastfeeding, may protect against adult overweight. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):619–27.
107. Regnault, N., Kleinman, K. P., Rifas-Shiman, S. L., Langenberg, C., Lipshultz, S. E., & Gillman, M. W. (2014). Components of height and blood pressure in childhood. *International Journal of Epidemiology*, 43(1), 149-159. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt248>
108. Reinehr, T., de Sousa, G., & Andler, W. (2006). Hyperthyrotropinemia in Obese Children Is Reversible after Weight Loss and Is Not Related to Lipids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 3088-3091. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0095>
109. Torloni, M. R., Betrán, A. P., Horta, B. L., Nakamura, M. U., Atallah, A. N., Moron, A. F., & Valente, O. (2009). Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity Reviews*, 10(2), 194-203. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x>
110. Herring, S. J., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Rich-Edwards, J. W., Stuebe, A. M., Kleinman, K. P., & Gillman, M. W. (2009). Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(1), 61.e1-61.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.039>

