

## MYELODİSPLASTİK SENDROMDA SERUM BETA 2-MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİ

Abdullah HACIHANEFİOĞLU\*, Reyhan KÜÇÜKKAYA\*\*, Mehmet TURGUT\*\*\*,  
Mustafa N. YENEREL\*\*, Meliha NALÇACI\*\*

### ÖZET

Lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklarda serum  $\beta$ 2-m (beta 2-mikroglobulin) düzeylerindeki yükseklik kötü prognosisla birlikte görülmektedir. Bu çalışmada MDS li (myelodisplastik sendromlu) yirmi üç hastada  $\beta$ 2-m düzeylerine bakıldı. Serum  $\beta$ 2-m düzeyleri ile MDS arasında anlamlı ilişki bulunurken, MDS nin alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. MDS de yükselmiş olan serum  $\beta$ 2-m düzeylerinin hücre turnoverındaki artıştan ve/veya inefektif eritro/myelopoezden kaynaklanması olasıdır.  $\beta$ 2-m düzeylerinin MDS nin prognostik olarak değerlendirilmesinde değil, fakat tanıda yardımcı olabileceği söylenebilir. Prognostik önemi için daha fazla sayıda MDS alt gruplarının yer alacağı çalışmalara gerek vardır.

**Anahtar kelimeler:** Myelodisplastik sendrom, serum  $\beta$ 2-mikroglobulin düzeyi

### SUMMARY

*Serum beta 2- microglobulin levels in myelodisplastic syndrome.* Elevated serum  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-m) levels are associated with poor prognosis in several lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. Twenty three patients with myelodisplastic syndrome (MDS) had  $\beta$ 2-m estimated at presentation. A significant association was found between  $\beta$ 2-m and MDS, although the difference between the MDS FAB subtypes was not statistically significant. These raised serum levels are probably derived from increased cell turnover and/or ineffective eritro/myelopoiesis. Monitoring serum  $\beta$ 2-m levels may provide significant diagnostic, not prognostic, information. Its prognostic importance in MDS requires investigation in much more cases of MDS subtypes.

**Key words:** Myelodisplastic syndrome, serum  $\beta$ 2-microglobulin level

### GİRİŞ

Beta 2-mikroglobulin ( $\beta$ 2-m) class I HLA-ABC antijenlerinin hafif zincir parçasıdır. Hücrelerin çoğunun membran yüzeyinde eksprese edilir (3). Normal ve neoplastik hücrelerin yüzeyinden  $\beta$ 2-m nin serbest şekli serumda geçerek renal ekskresyon ile serumdaki uzaklaştırılır (8). Serum  $\beta$ 2-m tümör yükünü yansıtmaktadır. Ayrıca renal yetmezlikte de serum  $\beta$ 2-m düzeyleri yüksek bulunur (3,8).

Multipl myelom ve lenfoproliferatif hastalıklarda serum  $\beta$ 2-m düzeylerinin güçlü bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir

(i,5,9,10). Son zamanlarda AML (akut myeloblastik lösemi) nin, özellikle monositik tiplerinde yüksek olduğu saptanmıştır (6). Bunlarda yükselmiş olan serum  $\beta$ 2-m düzeylerinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (6). Yapılan çalışmalarda myeloproliferatif hastalıklarda, ayrıca Norfolk ve ark nın yaptığı bir çalışmada myelodisplastik sendromda da  $\beta$ 2-m düzeyi yüksek bulunmuştur (2,7).

Biz de MDS (myelodisplastik sendrom) tanısına yardımcı olmak amacı ile ve prognosisla ilişkisi olabileceği düşüncesi ile hücre turnoverının ve inefektif eritropoezin artmış ol-

Mecmuaya geldiği tarih: 22.03.2001

\* Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

duğu bilinen MDS li hastalarda  $\beta 2$ -m düzeylerine baktık.

## MATERYAL ve METOD

**Laboratuvar:** Çalışmaya İÜ, İTF, Hematoloji polikliniğine başvuran toplam 23 hasta alındı. Bunlar 11 i RA (refrakter anemi), 3 ü RARS (ring sideroblastik refrakter anemi), 9 u RAEB (artmış blastlı refrakter anemi) tanısı konulmuş hastalardı. Hastalara Myelodisplastik sendrom tanısı kemik iliği aspirasyonu ile konuldu ve FAB sınıflandırması yapıldı. Serum  $\beta 2$ -m düzeyleri için daha önce saptanmış olan 2300 ng/L değeri normal olarak kabul edildi. Çalışmaya serum  $\beta 2$ -m düzeylerini etkileyebileceği için renal yetmezlikli hastalar alınmadı. Serum  $\beta 2$ -m düzeyleri fakültenin biofizik laboratuvarında RIA yöntemi ile çalışıldı.

**İstatistiksel yöntem:** Veriler SPSS Windows version 8.0 paket programında analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılık Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Grup ortalamalarının önemlilik testi ölçümlere logaritmik dönüşüm uygulanarak one sample t testi ile yapıldı. Analizlerde  $p < 0.05$  lik değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm hastaların LDH değerleri normal olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

## SONUÇ

MDS li hastaların FAB alt gruplarına göre bulunan serum  $\beta 2$ -m değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Yaptığımız çalışmada MDS li hastaların serum  $\beta 2$ -m düzeyleri ile normal serum  $\beta 2$ -m düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.0001$ ). Fakat MDS alt grupları arasında serum  $\beta 2$ -m düzeyleri anlamlı bir farklılık göstermiyordu ( $p = 0.721$ ). Tek tek gruplar ele alındığında her bir gruptaki hastaların se-

rum  $\beta 2$ -m düzeyleri normal değer ile anlamlı farklılık göstermekteydi (Her bir alt grup için  $p < 0.0001$ ).

## TARTIŞMA

Myeloproliferatif hastalıklarda megakaryositlerin, granülosit öncül hücrelerinin ve olgun granülositlerin yüzeylerinde  $\beta 2$ -m bulunmasından dolayı serum  $\beta 2$ -m düzeylerindeki artışın hücre turnoverındaki artışı yansıtabileceği bildirilmiştir (7). Gerçekten de yapılan bazı çalışmalarda myeloproliferatif hastalıklarda ve akut myeloblastik lösemide serum  $\beta 2$ -m düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (4,6,7).

MDS de serum  $\beta 2$ -m düzeylerinin inefektif eritropoezin ve/ veya myelopoezin artışına, kısmen de yüksek blast sayısı ile nitelenen RAEB ve RAEB-T (transformasyonda yüksek blastlı refrakter anemi) gibi alt gruplarda hücre turn overındaki artışa bağlı olarak, myeloproliferatif hastalıklarda olduğu gibi, yüksek bulunması beklenir.

Norfolk ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada MDS li hastalarda serum  $\beta 2$ -m düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (7). Bu sonuç bizim çalışmamızdakine uymaktadır. KMML(Kronik myelomonositik lösemi) ve RAEB gibi myeloid öncül hücrelerinin arttığı MDS tiplerinde bu hücrelerin yüzeylerinde bulunan  $\beta 2$ -m in seruma dökülmesi serum  $\beta 2$ -m düzeylerindeki artışı açıklayabilir (7). Fakat myeloid öncüllerin artmadığı RA ve RARS da serum  $\beta 2$ -m artışının bu

**Tablo 1.** MDS li hastaların FAB alt gruplarına göre bulunan serum  $\beta 2$ -m değerleri (serum  $\beta 2$ -m nin normal değeri:2300ng/L)

FAB	HASTA SAYISI	$\beta 2$ -M ( $\pm$ SD ng/L)	Aralık (ng/L)	Ortanca (ng/L)
RA	11	2454 $\pm$ 275	1094-3640	2283
RARS	3	2768 $\pm$ 816	1652-4358	2296
RAEB	9	2887 $\pm$ 383	1496-4551	2730

dır (3). Bununla birlikte, çalışmalar, çevresel faktörlerin de etyolojide önemli olduğunu göstermektedir (5).

Boy uzunluğu, yaşamın erken dönemlerinde etkili olan çevresel faktörlerin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (18). Çeşitli araştırmacılar boy kısalığı ile çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki bulunduğunu göstermişlerdir. 1954 de Gertler ve White (8), miyokard infarktüsü geçiren erkeklerin normal kontrol grubuna göre 4.5 cm daha kısa olduğunu saptamışlardır. "Nurses Health Study", kadınlarda boy uzunluğunun koroner arter hastalığı riski ile negatif ilişkili olduğunu göstermektedir (17). Yani boy uzunluğu azaldıkça koroner arter hastalığı riskinin arttığı ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, diabetes mellituslu hastaların normal glukoz toleransı olanlara göre boyları daha kısa bulunmuştur (10).

Ülkemizde boy uzunluğunun metabolik risk göstergesi olarak değerini inceleyen bir çalışma bilinmemektedir. Bu çalışma şişman kadınlarda boy uzunluğu ile metabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamına İstanbul Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Şişmanlık polikliniğine başvuran 1998 kadın hasta alındı (ortalama yaş  $37.13 \pm 11.74$  yıl, median: 36 yıl, sınırları 18-81 yıl). Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirildi. Beden kitle indeksinin (BKİ)  $27 \text{ kg/m}^2$  nin üzerinde olması şişmanlık kriteri olarak kabul edildi. Açlık kan şekerinin  $126 \text{ mg/dL}$  nin, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin  $200 \text{ mg/dL}$  nin, damar basıncının  $140/90 \text{ mm Hg}$  nm, ürik asit düzeyinin  $5.5 \text{ mg/dL}$  nin üzerinde ve HDL kolesterol düzeyinin  $45 \text{ mg/dl}$  nin altında bulunması risk göstergesi olarak kabul edildi. Hastalarda ayrıca her risk faktörü varlığına bir puan verilerek toplam risk pua-

nı hesaplandı. İnsulin düzeylerinin belirlenmesi ve insulin direncinin indirekt bir göstergesi olan HOMA (homeostasis model assesment) hesaplanması 360 hastada gerçekleştirildi.

Hastalarda antropometrik ölçümler, sabah, aç karnına, oda giysileri içinde ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık, ayakkabısız olarak, denge ayarı yapılmış tartı ile en yakın  $0.1 \text{ kg}$  a göre ölçüldü. Boy, ayakta, duvara sabitlenmiş bir "stadiometer" kullanılarak, en yakın  $0.01 \text{ m}$  ye göre ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ) ağırlık (kg)/boy (m)<sup>2</sup> formülüne göre hesaplandı. Bel çevresi, arkus kostarum ve processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfiz pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Bel/kalça çevresi oranı, bel çevresi (cm)/ kalça çevresi (cm) formülü ile elde edildi.

Kan örnekleri 12-14 saat süren açlık sonrasında sabah saat 8 00 ve 9 00 saatleri arasında alındı. Glukoz, ürik asit, total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları "Technicon DAX 72 autoanalyzer" ile Merkez Biokimya laboratuvarında belirlendi. HDL-kolesterol konsantrasyonları fosfotungstik asit ve magnezyum klorür presipitasyonundan sonra "RA-XT autoanalyzer" da ölçüldü. LDL-kolesterol konsantrasyonları Friedewald formülüne göre hesaplandı. İnsulin konsantrasyonları RIA ile ticari bir kit (Diagnostic System Laboratories, Webster, Texas, USA) kullanılarak belirlendi.

Kan basıncı, sağ koldan, oturur durumda, en az 5 dakikalık istirahatten sonra ve uygun genişlikte bir manşon kullanılarak ölçüldü. Ardarda iki ölçümün ortalaması kan basıncı değeri olarak kabul edildi.

HOMA değeri (homeostasis model assesment)  $\text{HOMA} = \text{bazal insülin } (\mu\text{U/mL}) / 22.5 \times e^{-\ln(\text{bazal glukoz mmol/L})}$  formülüne göre hesaplandı (14).

İstatistiki değerlendirilmede eşlenmemiş seri t testi ve lineer regresyon analizi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular şu şekilde sıralanabilir.

1. Hastalarda boy uzunluğu ile yaş ( $r=-0.2512$ ,  $p<0.0001$ ), maksimum damar basıncı ( $r=-0.1157$ ,  $p<0.0001$ ), minimum damar basıncı ( $r=-0.0952$ ,  $p=0.0001$ ), BKİ ( $r=-0.2335$ ,  $<0.0001$ ), kolesterol ( $r=-0.1256$ ,  $p<0.0001$ ), glukoz ( $r=-0.0593$ ,  $p=0.0093$ ), bel/kalça oranı ( $r=-0.0543$ ,  $p=0.0162$ ) ve risk skoru ( $r=-0.1183$ ,  $p<0.0001$ ) arasında anlamlı ve negatif ilişkiler bulundu.

Buna karşılık boy uzunluğu ile HDL kolesterol ( $r=0.0104$ ,  $p=0.6625$ ), trigliserid ( $r=-0.0313$ ,  $p=0.1724$ ), ürik asit ( $r=-0.0187$ ,  $p=0.4748$ ), insulin ( $r=-0.0396$ ,  $p=0.4536$ ), HOMA ( $r=0.0354$ ,  $p=0.5035$ ), bel çevresi ( $r=-0.0265$ ,  $p=0.2416$ ) ve kalça çevresi ( $r=0.0089$ ,  $p=0.6946$ ) arasında anlamlı ilişkiler saptanmadı.

Boy uzunluğu ile çeşitli parametreler arasındaki ilişkiler tablo 1'de gösterilmektedir.

2. Boy uzunluğu, kolesterol ( $156.69 \pm 6.16$  ve  $158.11 \pm 6.60$  cm,  $p<0.01$ ), damar basıncı ( $156.72 \pm 6.31$  ve  $158.11 \pm 6.64$  cm,  $p=0.01$ ) ve glukoz ( $155.86 \pm 6.89$  ve  $157.45$

$\pm 6.36$  cm,  $p<0.05$ ) düzeyleri yüksek olanlarda normal olanlardan anlamlı olarak düşük bulundu. Buna karşılık, trigliserid ( $p=0.613$ ) ve ürik asit ( $p=0.475$ ) düzeyi yüksek ve HDL kolesterol ( $p=0.619$ ) değeri düşük olanlarda, normal olan gruplara göre boy uzunluğu bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Risk faktörleri normal ve patolojik olan gruplar arasındaki boy uzunluğu kıyaslaması tablo 2'de gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Erkek ve kadın hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar boy uzunluğunun bir risk göstergesi olabileceğini göstermektedir. 1954 yılında yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü geçiren erkeklerin normal olanlardan ortalama 4.5 cm daha kısa olduğu saptanmıştır (8). Bir İtalyan çalışmasında miyokard infarktüsü geçiren ve geçirmeyen kadınlar kıyaslandığında kısa boylu kadınlarda infarktüs riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Bir 1995 yılı çalışması (Nurses Health Study) kadınlarda boy uzunluğunun koroner arter hastalığı riski ile negatif ilişkili olduğunu göstermektedir (17). Yani boy uzunluğu azaldıkça koroner arter hastalığı riski artmaktadır. Bir İtalyan çalışması ise akut miyokard infarktüsünden sonra kadınlarda

Tablo 1. Şişman kadınlarda boy uzunluğu ile çeşitli parametreler arasındaki ilişkiler

Parametre	r	p	Parametre	r	p
Yaş (yıl)	-0.2512	<0.0001*	Mak. DB(mm Hg)	-0.1157	<0.0001*
Min. DB (mm Hg)	-0.0952	0.0001*	BKİ(kg/m <sup>2</sup> )	-0.2335	<0.0001*
Kolesterol (mg/dL)	-0.1256	<0.001*	HDL kol.(mg/dL)	0.0104	0.6625
Trigliserid (mg/dL)	-0.0313	0.1724	Ürik asit(mg/dL)	0.0187	0.4748
Glukoz (mg/dL)	-0.0593	0.0093*	HOMA	0.0354	0.5035
İnsulin (µU/mL)	-0.0396	0.4534	Bel çevresi(cm)	-0.0265	0.2416
Risk skoru	-0.1183	<0.0001*	Kalça çevresi	0.0089	0.8946
Bel/kalça oranı	-0.0543	0.0162*			

\*İstatistik anlamlı

Min DB: minimum damar basıncı, Mak. DB: maksimum damar basıncı, BKİ: beden kitle indeksi, HDL kol.: HDL-kolesterol, HOMA (homeostasis model assesment)

kısa boyun kötü prognoz göstergesi olduğunu yansıtmaktadır (20).

Bulgularımıza göre kan glukoz düzeyi ile boy arasında anlamlı fakat zayıf negatif bir ilişki saptanmıştır (tablo 1). Yani boy kısalıkça açlık kan şekeri düzeyi yükselme göstermektedir. Diğer taraftan diabetik hastalarda boy uzunluğunun normal glukoz toleransı olanlardan anlamlı kısa olduğu görülmektedir (tablo 2). Gerçekten diğer çalışmacılar da boy kısalığı ile glukoz intoleransı arasında ilişki bulunduğuna işaret etmektedir (10). Siyah Afrikalılarda yapılan bir çalışmada benzer şekilde glukoz düzeyleri ile boy uzunluğu arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (15). Bunun yanısıra, çeşitli çalışmalar gestasyonel diabetli kadınlarda da benzer ilişkiler bulunduğunu yansıtmaktadır. Güney Asya ve Avrupa kökenli Güney Afrikalı (13), Yunan (1), Koreli (11), Brezilyalı (4), ve Afrika Amerikalısı (15) kadınlar arasında gestasyonel diabetik olanların boyları normal glukoz toleransı olanlara göre daha kısa bulunmuştur.

Bulgularımız ayrıca hem sistolik hem de diastolik damar basıncı ile boy uzunluğu arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunduğunu

yansıtmaktadır (tablo 1). Yani boy kısalıkça sistolik ve diastolik damar basıncında yükselme görülmektedir. Ayrıca, hipertansiyonlu şişman kadınların boyu normal damar basıncı olanlardan daha kısa bulunmuştur (tablo 2). Bununla birlikte, literatürde boy uzunluğu ile damar basıncı arasındaki ilişkiyi inceleyen fazla sayıda çalışma mevcut değildir. Afrika Amerikalılarında uzunluk ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (15).

Bulgularımız arasında dikkati çeken bir diğer nokta total kolesterol düzeyleri ile boy uzunluğu arasındaki negatif ilişkidir (tablo 1). Yani boy kısalıkça total kolesterol düzeylerinde yükselme görülmektedir. Ayrıca hiperkolesterolemik şişman kadınların normal kolesterol düzeyi olanlardan anlamlı kısa olduğu saptanmıştır.

Literatürde kolesterol düzeyleri ile boy uzunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcut değildir. Bununla birlikte, değişik çalışmalarda boy kısalığı ile çeşitli kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (6,8,17,19,20). Yani boy uzunluğu azaldıkça koroner arter hastalığı riskinin arttığı ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2. Risk faktörü bulunan ve olmayan şişman kadınlarda boy uzunluğunun karşılaştırılması

Normal olanlar	Patolojik olanlar	p değeri
Normal kolesterol grubu 158.11 ± 6.60 cm	Yüksek kolesterol grubu 156.69 ± 6.16 cm	<0.0001*
Normal trigliserid grubu 157.38 ± 6.49 cm	Yüksek trigliserid grubu 157.20 ± 6.16 cm	0.613
Normal HDL kolesterol grubu 157.32 ± 6.34 cm	Düşük HDL kolesterol grubu 157.47 ± 6.52 cm	0.619
Normal damar basıncı grubu 158.11 ± 6.64 cm	Yüksek damar basıncı grubu 156.72 ± 6.31 cm	<0.0001*
Normal glukoz grubu 157.45 ± 6.36 cm	Yüksek glukoz grubu 155.86 ± 6.89 cm	0.009*
Normal ürik asit grubu 157.33 ± 6.59 cm	Yüksek ürik asit grubu 157.02 ± 6.41 cm	0.475

\* istatistik anlamlı

Boy uzunluğu ile çeşitli kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmasına rağmen kısa boy ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki neden-sonuç ilişkisi açık değildir. Kısa boy, çocukluk ve adolesan çağındaki kötü yaşam koşullarını ve elverişsiz çevresel faktörlerinin varlığını yansıtabilir (18). İn utero veya erken bebeklik çağındaki dış etkenler, kişinin olgun yaşamındaki boy uzunluğunu

belirleyebilmektedir <sup>(21)</sup>. Bir çalışmada boy uzunluğu ile koroner arter lümen çapı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir <sup>(7)</sup>. Yani boy kısaltıkça koroner arter çapı da daralmaktadır. Bazı çalışmacılar ise boy kısalığı ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkinin "thrifty phenotype" hipotezinin destekleyicisi olduğunu ileri sürmektedir <sup>(15)</sup>. Bu hipoteze göre düşük doğum tartısı ve fetal büyüme geriliği, erişkin yaşamda tip 2 diabetes mellitus ve glikoz intoleransı sıklığında bir artışla birlikte. Barker hipotezi de fetal hayattaki malnutrisyona adaptasyonun, erişkin yaşlarda kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabetes sıklığında artıştan sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Bu hipoteze göre intrauterin yaşamdaki malnutrisyona uyumu sağlayan kardiyovasküler, metabolik veya endokrin değişiklikler, vücut yapısında ve fonksiyonlarında kalıcı etkiler oluşturmaktadır <sup>(2)</sup>. Bunun sonucunda doğum sırasındaki düşük tartı ve kısa boy, erişkin yaşamda artmış kardiyovasküler hastalık riskinin belirleyicisidir. Erişkin yaştaki boy, prenatal ve postnatal faktörlerin ortak etkisi ile belirlendiğine göre, erişkin yaştaki kısa boylu kişilerin en azından bir bölümünde, artmış kardiyovasküler riskten, olumsuz intrauterin faktörlerin ve Barker hipotezinin sorumlu olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda trigliserid, HDL kolesterol ve ürik asit düzeyleri ile boy uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, trigliserid, HDL kolesterol ve ürik asit düzeyleri üzerine intrauterin ve çocukluk yaşı faktörlerinden daha çok, erişkin yaşam biçiminin (diyet, egzersiz, sigara içimi gibi) etkili olduğunu akla getirmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SJ, Philippou G, Kyprianou K, Souvatzoglou A: Decreased stature in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 41: (1998).
2. Barker DJ: Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 31 (suppl 1): 3-6, (1999).
3. Bouchard C, Perusse L: Genetic of obesity. *Ann Rev Nutr* 13:337-354, (1993).
4. Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Po-usada JM, Duncan BB: Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia* 43:848-851, (2000).
5. Campfield LA, Smith FJ: The pathogenesis of obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 13:13-30, (1999).
6. D'Avanzo B, La Vecchia C, Negri E: Height and the risk of acute myocardial infarction in Italian women. *Soc Sci Med* 38:193-196, (1994).
7. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, Maynard C, Fritz JK, Kaiser G, Myers WD: Association of sex, physical size and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 84: 334-341, (1982).
8. Gertler MM, White PD: Coronary heart disease in young adults. A multidisciplinary study, Harvard University Press, Cambridge, (1954).
9. Gortmaker SL, Dietz WH Jr, Cheung LWY: Inactivity, diet and fattening of America. *J Am Diet Assoc* 90:1247-1252, (1990).
10. Han TS, Feskens EJ, Iena ME; Seidell JC: Associations of body composition with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 15:129-131, (1998).
11. Jang HC, Min HK, Lee HK, Cho NH, Metzger BE: Short stature in Korean women. A contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 41:778-783, (1998).
12. Kaplan NM: The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Ann Intern Med* 149:1514-1520, (1989).
13. Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Johnston DG, McCarthy MI: Women with a history of gestational diabetes of European and South Asian are shorter than women with normal glucose tolerance in pregnancy. *Diabet Med* 17:792-797, (2000).
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS; Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, (1985).
15. Olatunbosun ST, Bella AF: Relationship between height, glucose intolerance and hypertension in an urban African black adult population. A case for the thrifty phenotype hypothesis. *J Natl Med Assoc* 92: 265-268, (2000).
16. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, (1988).
17. Rich-Edwards JW, Manson JE; Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Height and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol* 142:909-917, (1995).
18. Smith GD, Shipley MJ, Rose G: Magnitude and causes of socioeconomic differentials in mortality. Further evidence from the Whitehall Study. *J Epidemiol Community Health* 44:265-270, (1990).
19. Walker M, Shaper AG, Wannamethee G: Height and social class in middle-aged British men. *J Epidemiol Community Health* 42:299-303, (1988).
20. Wamala SP, Mittleman MA, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K: Short stature and prognosis of coronary artery disease in women. *J Intern Med* 245: 557-563, (1999).
21. Whiteaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH: Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med* 337: 869-873, (1997).