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

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE PLAZMA VİSFATİN DÜZEYİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih DURAK

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ

ŞANLIURFA
2009

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE PLAZMA VİSFATİN DÜZEYİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih DURAK

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 859 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2009

TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesinde ve uzmanlık eğitimimde her konuda yardımını gördüğüm, bana her zaman desteğini, sabır, içtenlik ve titizlikle sürdüren, danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ'a saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden her türlü destek ve yardımı gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Himmet KARAZEYBEK, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Doç. Dr. C. Dost ZEYREK, Doç. Dr. Kabil ŞERMATOV, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Yrd. Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Doç. Dr. M. Mansur TATLI ve Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK'e ayrıca teşekkür ederim.

Klinikteki çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Pediatri kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline, laboratuar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili eşime, anneme ve babama teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Salih DURAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……. i
İÇİNDEKİLER……..... ii
ŞEKİLLER …….. iv
GRAFİKLER……..... v
TABLOLAR……..... vi
KISALTMALAR…… vii
TÜRKÇE ÖZET……..... viii
ABSTRACT…… x
1.GİRİŞ VE AMAÇ……..... 1
2.GENEL BİLGİLER……..... 3
2.1.Obezitenin Tanımı……... 3
2.2.Obezitenin Sınıflandırılması……..... 3
2.3.Obezite Prevalansı…….. 5
2.4.Obezitenin Etyopatogenezi……. 7
2.4.1.Genetik…….. 8
2.4.2.Yaş……. 9
2.4.3. Cinsiyet…… 10
2.4.4. Beslenme Alışkanlıkları……... 10
2.4.5. Fiziksel Aktivite……... 11
2.4.6. Sosyoekonomik Kültürel Düzey…….. 12
2.4.7. Psikolojik Etkiler…….. 12
2.5. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri……... 14
2.5.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü…….. 14
2.5.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü……..... 15
2.6. Obezitenin Komplikasyonları…… 17
2.6.1. Obezitenin Kardiyovasküler Komplikasyonları……... 19
2.6.2. Obezitenin Endokrin Komplikasyonları……... 20
2.6.3. Obezitenin Solunum Sistemi Komplikasyonları…….. 21
2.6.4. Obezitede Karaciğer ve Safra Kesesi Hastalıkları……... 21
2.6.5. Obezitenin Kemik, Eklem ve Bağ Dokusu Komplikasyonları…… 22

2.6.6. Obezitenin Psikolojik Komplikasyonları……. 22
2.6.7. Obezitenin Nörolojik Komplikasyonları ……. 22
2.7. Obeziteden Korunma…….. 22
2.8. Çocukluk Çağı Obezitesinde Tedavi Yöntemleri……... 23
2.9. Obezitede İnsülin Direnci …….. 26
2.9.1. İnsülin Direncinin Ölçüm Metodları……..... 28
2.10. Adipokinler……... 29
2.10.1. Leptin…… 30
2.10.2. Adiponektin……..... 31
2.10.3. Resistin……... 32
2.10.4. TNF-α……. 32
2.10.5. İnterlökin-6 ……..... 33
2.10.6. Visfatin (PBEF)…….. 34
2.10.7. Plazma Aktivatör İnhibitör – 1 (PAI-1)…… 38
2.10.8. C-Reaktif Protein (CRP)……..... 38
3. MATERYAL VE METOD……..... 39
3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Olguların Belirlenmesi…….. 39
3.2. Çalışma Verilerinin Toplanması……..... 40
3.2.1. Fizik Muayene…….. 40
3.2.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması……... 40
3.2.3. Laboratuar Tetkikleri…… 40
3.3. İnsülin Direncinin Hesaplanması……... 41
3.4. İstatistiksel Analiz…….. 41
4. BULGULAR……... 42
5. TARTIŞMA……..... 50
6. SONUÇLAR……..... 57
7. KAYNAKLAR……..... 59
EK-1……..... 72
EK-2……..... 73

ŞEKİLLER

Şekil 1. Adipoz doku, adipokinler ve insülin direnci……... 29

Şekil 2. Visfatinin hücresel hedefleri……... 35

Şekil 3. Visseral yağ dokusu ve visfatin……..... 36

GRAFİKLER

Grafik 1. Grupların Vücut Kitle İndekslerinin grafik ile gösterimi…… 43

Grafik 2. Grupların HOMA-IR düzeylerinin grafik ile gösterimi……... 44

Grafik 3. Grupların visfatin düzeylerinin grafik ile gösterimi…… 45

TABLOLAR

Tablo 1.	ABD, İsrail ve 13 Avrupa ülkesinde 1997–1998 yıllarında adolesanlarda yürütülen okul tabanlı çalışmalardan elde edilen veriler…….....	7
Tablo 2.	Obezitenin komplikasyonları…….....	18
Tablo 3.	Olguların yaş, cins, puberte evresi ve antropometrik ölçümleri…….....	42
Tablo 4.	İnsülin, visfatin ve insülin duyarlılığı-direnci parametreleri…….....	44
Tablo 5.	Tüm olgularda visfatin düzeyinin puberte durumuna göre karşılaştırılması…….....	45
Tablo 6.	Tüm olgularda visfatin düzeyinin cinsiyet durumuna göre karşılaştırılması…….	46
Tablo 7.	Visfatin ve HOMA-IR ile antropometrik ölçümler ve insülin duyarlılığı-direnci parametreleri arasındaki korelasyon……...	46
Tablo 8.	Grupların serum lipid konsantrasyon değerleri…….....	47
Tablo 9.	Obez ve kontrol gruplarının yaş, cins, puberte evresi ve antropometrik ölçümleri……..	48
Tablo 10.	Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri…….....	49

KISALTMALAR

CRP : C-Reaktif Protein
DEXA : Dual energy x-ray absorptiometry
DM : Diabetes mellitus
HDL : High- density lipoprotein
HOMA-IR : Homeostasis Model Assestment- Insulin Resistance
hsCRP : high sensitivity C-Reactive Protein
IGF–1 : İnsülin like growth factor-1
IL–6 : İnterlökin–6
IR : İnsülin rezistansı
IRS : İnsülin reseptör substrat
IVGTT : İntravenöz glukoz tolerans testi
kDA : Kilodalton
LDL : Low-density lipoprotein
LPL : Lipoprotein lipaz
mRNA **:** mesajcı Ribonükleik Asit
NF-kB : Nuclear transcription factor - kappaB
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
NY : Nöropeptid – Y
OGTT : Oral glukoz tolerans testi
PAI–1 : Plazminojen aktivatör inhibitör–1
PBEF : Pre-B-cell colony-enhancing factor
PKOS : Polikistik over sendromu
SD : Standart Deviasyon
SYA : Serbest yağ asidi
TG : Trigilserid
TNF-α : Tumor necrosis factor-alfa
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VLDL : Very Low-Density Lipoprotein

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE PLAZMA VİSFATİN DÜZEYİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Özellikle abdominal obezitenin insülin direnci ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. İnsülin direnci gelişimine visseral adipoz dokuda üretilen ve adipokin olarak adlandırılan faktörlerin de rol oynadığı yakın geçmişteki birçok çalışmada vurgulanmıştır. Son dönemlerde keşfedilen ve visfatin olarak adlandırılan bir adipokinin visseral yağ dokusunda büyük miktarda üretildiği ve insüline benzer etkileri olduğu tespit edilmiştir. Bu özellikleri ile visfatinin insülin direnci patogenezinde bir rolü olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle bu çalışmamız çocukluk çağı obezitesinde insülin direncinin etyopatogenezinde visfatinin rolünü araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza insülin direnci olan ve olmayan obez olgular ile obez olmayan sağlıklı toplam 90 olgu dâhil edildi. Bu olguların antropometrik, biyokimyasal ölçümleri yapıldı. Plazma visfatin düzeyleri ölçüldü. Elde edilen verilerin gruplar ile ilişkisi ve kendi aralarındaki korelasyonu değerlendirildi.

Bulgular: İnsülin direnci olan ve olmayan obez gruplar arasında plazma visfatin düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen her iki obez grubun ortalama plazma visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). İnsülin direnci olan ve olmayan obez gruplar ile kontrol grubunun plazma visfatin düzeyleri sırasıyla 6.72±1.56, 6.19±1.46 ve 5.05±1.40 ng/ml idi. Çalışmamızda plazma visfatin düzeyinin insülin düzeyi, vücut ağırlığı, VKİ ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Tüm olgular puberte durumu açısından değerlendirildiğinde prepubertal ve pubertal grupların visfatin düzeyleri benzer saptandı ($p>0.05$). Visfatin düzeyleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çocukluk çağı obezitesinde visfatin düzeyinin yüksek bulunması, visfatin düzeyinin insülin düzeyi, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve HOMA-IR ile korele

bulunması nedeniyle gerek obezite gerekse insülin direncinin gelişiminde visfatinin rolü olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, obezite, adipokin, visfatin, insülin direnci

ABSTRACT

THE RELATION OF PLASMA VISFATIN LEVEL WITH INSULIN RESISTANCE IN PEDIATRIC OBESITY CASES

Aim: Obesity is an important risk factor in insulin resistance, hyperinsulinemia and type 2 diabetes mellitus. A notable relation between abdominal obesity and insulin resistance have been found. In many recent studies, it has been stressed that factors those called as adipokine which being produced in visceral adipose tissue, were also playing a role in insulin resistance development. Recently a new adipokine which called as visfatin has been identified. It has been determined that visfatin is abundantly produced by the visceral adipose tissue and has similar effect to insulin. It has been pointed out that with these features, visfatin could have a role in insulin resistance. For this reason, our study is made to investigate the role of visfatin in pediatric obesity cases.

Method: A total of 90 healthy obese and non-obese children with and without insulin resistance were involved in our study. We performed anthropometric and biochemical measurements to these cases. Plasma visfatin levels were measured. The realtion of the data between groups and correlations have been assesed.

Results: Despite there was no significant difference between insulin resistant and non-insulin resistant obese groups in terms of visfatin levels, the average visfatin levels in both groups were higher compared to control group patients ($p<0.05$). Plasma visfatin levels in obese patients with and without insulin resistance and in control group patients were 6.72±1.56, 6.19±1.46 and 5.05±1.40 ng/ml respectively. In our study, it has been found that plasma visfatin levels have shown a positive correlation with insulin level, body weight, BMI and HOMA-IR ($p<0.05$). In pubertal state assesment of all cases, there was similar visfatin levels in pubertal and prepubertal groups ($p>0.05$). There was also no statistically significant difference in different sexes in terms of visfatin levels ($p>0.05$).

Conclusion: Because of high visfatin levels in pediatric obesity cases and because of the correlation of visfatin levels with insulin levels, body weight, BMI and HOMA-IR, it has

been concluded that visfatin can have a role both in obesity and insulin resistance development.

Key words: Child, obesity, adipokine, visfatin, insulin resistance.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, enerji alımının enerji harcanmasından fazla olması sonucu vücutta yağ dokusu artışına yol açan, beraberinde getirdiği komplikasyonlar ile yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan kronik bir hastalıktır.

Obezitenin görülme sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 6–17 yaş aralığında kilolu çocuk prevalansı %22, obez çocuk prevalansı ise %10.9 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise yapılan çalışmalarda 6–12 yaş aralığında obezite prevalansı %7–7.5 olarak bulunmuştur.

Obezitede insülin direncine sık rastlandığı, insülin direnci nedeniyle meydana gelen metabolik bozuklukların morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Obezitenin insülin direncine nasıl yol açtığına dair son dönemlerde yeni bir teori öne sürülmüştür. Bu teoriye göre, adipoz dokuda yağın aşırı birikimi, adipositlere spesifik olarak sekrete edilen ve adipokin olarak da bilinen moleküllerin repartuarını değiştirebilmekte, bu adipokinler adipoz dokunun yanı sıra karaciğer ve kaslarda da insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir.

Fukuhara ve arkadaşlarının 2004 yılında visseral yağ dokusundan izole ettikleri ve visfatin adını verdikleri yeni bir adipokin, insülin benzeri etkileri nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir. Visfatin (pre B hücre koloni arttırıcı faktör, PBEF) özellikle visseral adipoz dokuda üretilen, insülin benzeri etkileri olan protein yapısında yeni bir adipokindir. İntravenöz yolla verildiğinde plazma glukoz düzeyini düşürdüğü ancak insülin konsantrasyonu üzerinde bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Bu durum visfatinin doğrudan hipoglisemik bir etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, yüksek yağ içerikli diyeti takiben plazma visfatin düzeyinde artış meydana gelmesi, visfatinin diyet veya obezitenin tetiklediği insülin direnci üzerinde önemli bir role sahip olabileceğini akla getirmektedir. Visfatinin özellikle

intraabdominal adipoz dokudan sekrete edilmesi ve insülin direncinin visseral adipoz doku kitlesinin artışı ile ilişkilendirilmesi bu adipokinin önemini arttırmaktadır.

Bu çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan obez çocuklarda plazma visfatin düzeyini belirlemeyi, visfatin düzeyinin antropometrik bulgular, yaş, cinsiyet, pubertal durum ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun aşırı birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen bir metabolik bozukluktur (1). Obezite nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir. Vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık yoktur. Genellikle alınan enerji harcanandan fazla olup bu grup basit (ekzojen) obezite olarak adlandırılır (2).

2.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etyolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç şekilde sınıflandırılabilmektedir (3, 4).

1. Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obezite

A. Hiperplastik tip (hipersellüler) obezite: Yağ hücre sayısının artışı ile seyreden obezitedir. Çocuklardaki obezite bu tiptedir.

B. Hipertrofik tip obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriği artmıştır, fakat yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir.

2. Vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre obezite

A. Android tip obezite (abdominal/santral): Özellikle erkeklerde daha çok karın bölgesinde yağ toplanmaktadır. Çocuk ve adolesan yaş grubunda da santral yağ birikimi ile giden tipte obezite ile anormal glukoz-insülin homeostazı arasında ilişki gösterilmiştir.

B. Gynoid tip obezite (gluteal/periferal): Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır. Daha çok kadınlara görülen obezite tipidir.

3. Başlama yaşına göre obezite

A. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

B. Erişkin dönemde başlayan obezite

4. Etyolojiye göre obezite

A- Basit (ekzojen) obezite

B- Sekonder obezite (metabolik veya hormonal)

I- Obezite ile ilgili endokrin bozukluklar

a) Hipotalamusa bağlı sebepler

1-Travma

2-Tümör (Kraniofarengioma)

3-Enfeksiyon sonrası (ensefalit)

4-Frochlich Sendromu

b) Cushing hastalığı ve sendromu

c) Hipotiroidizm

d) Büyüme hormonu eksikliği

e) Psödohipoparatiroidi

f) İnsülinoma, hiperinsülinizm

g) Polikistik over sendromu

II- Obezite ile ilgili ilaçlar

a) Glukokortikoidler

b) Amitriptilin

c) Siproheptadin

d) Fenotiazin

e) Östrojen

f) Progesteron

g) Lityum

C- Bazı genetik sendromlarla giden obezite

Prader Willi sendromu

Bardet Biedl sendromu

Kohen sendromu

Karpenter sendromu

Turner senromu

Alstrom sendromu

2.3. Obezitenin Prevalansı

Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Bunun nedeni modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziki aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir (5, 6).

Ülkemizde obezitenin sıklığı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte Hüsrev Hatemi ve arkadaşlarının 1999–2000 yılları arasında yürüttüğü, 11 ilde 23.888 kişinin tarandığı kesitsel bir populasyon çalışmasında toplum genelinde fazla kilolu olma oranı %41.7 ve obezite prevalansı %25.2 bulunmuştur. Büyük kentlerimizde okul çağında ve adölesanlarda obezite prevalansının %10–15 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (7).

Kocaoğlu ve Köksal'ın araştırmasında 11–15 yaş arasındaki adölesanlarda yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocukların %7.4'ü, düşük sosyoekonomik düzeydeki çocukların ise %15.3'ü obez olarak saptanmıştır (8). Kanbur ve arkadaşları 2000 yılında 6462 adölesanda (9–16 yaş) yaptığı bir araştırmada obezite sıklığını %2.3 olarak bulmuştur. Soylu ve arkadaşları 2002 yılında 1024 prepubertal ilkokul çağı çocuklarında yaptıkları bir taramada yüksek gelirli aile çocuklarında obezite prevalansının %1.7, orta gelirli aile çocuklarında %1.9 ve dar gelirli aile çocuklarında %0.5 olarak bulunmuştur (9, 10).

Ankara'da yapılan bir çalışmada iki okulda toplam 2267 olgu çalışmaya alınmıştır. Obezite, sosyokültürel düzeyi yüksek olan okulda %19, sosyokültürel düzeyi düşük olan

okulda %4, ortalama %9 oranında saptanmıştır (11). Marmara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 2.5–18 yaş arası 1311 çocuk çalışmaya alınmış, obezite prevalansı kızlarda %16.2 erkeklerde %21.4 ve genel olarak %17.6 olarak bulunmuştur (12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) obezitenin endemik oranlara ulaştığı ve çocuk nüfusunun %25'inin obezite kapsamına alınabileceği ifade edilmektedir. ABD'de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları (NHANES) obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. NHANES III 1988–1994 yılları arasında gerçekleştirilen taramadır ve sonuçları itibarı ile VKİ'i 95. persentil üzerinde olan 6–11 yaş çocukların oranı %13.7 ve 12–17 yaş çocukların ise %11.5 olarak belirlenmiştir. NHANES II dönemine denk gelen 1976 ve 1987 yılları arasında dönemde obezite prevalansı 6–11 yaş grubunda %54 ve 12–21 yaş grubunda ise %64 oranında artış göstermiştir (13–15).

Türkiye'nin de aralarında bulunduğu gelişmekte olan 50 ülkede okul öncesi çocuklar üzerinde gerçekleştirilen geniş bir çalışmada, bu ülkelerden 32'sinde obezite prevalansı beklenen değer olan %2.3'ün altında kalmıştır. En yüksek obezite prevalansı %12.5 ile Özbekistan'da ve %7.5 ile Mısır'da gözlenmiştir. 1993 verilerine göre Türkiye'de gözlenen obezite prevalansı ise %2.2 olarak belirlenmiştir (16).

ABD, İsrail ve 13 Avrupa ülkesinde 1997 ve 1998 yıllarında, adolesanlarda yürütülen okul tabanlı çalışmalardan elde edilen veriler karşılaştırıldığında; ABD, İrlanda, Yunanistan ve Portekiz'in fazla kilolu olma açısından en yüksek prevalansa sahip oldukları gösterilmiştir (Tablo 1) (17). Değişik Avrupa ülkelerinde yürütülen 21 çalışmadan elde edilen veriler batı ve güney Avrupa'da fazla kilolu çocuk prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde fazla kilolu çocuk prevalansı %20–40 aralığında iken, kuzey Avrupa bölgelerinde %10–20 aralığında bulunmuştur (18).

Obesite prevalansının gittikçe artmasını etkileyen en önemli faktörler yaş, cins ve ırk olmakla birlikte sosyokültürel düzey, ailede obez bireylerin varlığı ve beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve günlük enerji harcamasının azalmasının etkili olduğu bilinmektedir (19).

Tablo 1. ABD, İsrail ve 13 Avrupa ülkesinde 1997–1998 yıllarında adolesanlarda yürütülen okul tabanlı çalışmalardan elde edilen veriler

	Erkekler (%)		Kızlar (%)	
Ülkeler	≥ 85. persentil	≥ 95. persentil	≥ 85. persentil	≥ 95. persentil
Avusturya	11.6	5.1	10.9	4.4
Belçika	13.1	5.2	15.4	5.8
Çek Cumh.	8.1	1.9	9.3	3.5
Danimarka	10.4	3.2	18.2	6.5
Finlandiya	15.6	4.9	14.5	5.1
Fransa	9.8	2.7	12.8	4.0
Almanya	14.2	5.4	14.8	5.1
Yunanistan	28.9	10.8	16.4	5.5
İrlanda	19.3	2.8	14.2	4.7
İsrail	20.1	6.8	16.4	6.2
Litvanya	5.2	0.8	8.1	2.1
Portekiz	14.3	5.2	20.8	6.7
Slovakya	16.5	4.4	11.3	1.1
İsveç	12.3	4.0	12.3	3.4
ABD	28.2	13.9	31.0	15.1
Toplam	15.0	5.3	15.3	5.5

2.4. Obezitenin Etyopatogenezi

Obezite etyolojisinde tüketilenden daha fazla enerji alınması önemli yer tutar. Enerji alımı = bazal metabolizma hızı + fiziksel aktivite + vücutta ısı oluşumu (termogenez) denklemini son derece karışık hale getiren, tüm bunların birbirleriyle etkileşimi ve her bir bileşenin genetik olarak değişiklik gösterebilmesidir. Obezite, tüm bunları etkileyen henüz bilinmeyen genetik ve bilinen çevresel etkenlerin değişik oranda rol oynaması ile ortaya çıkmaktadır (20).

İnsanlarda obezite genelde aileseldir, fakat genetik faktörlerin ayırt edilmesi zordur (21). İkizler ile yapılan çalışmalarda, farklı ortamlarda yetişen ikizlerde belirgin VKİ farkı olmaması, genetik etkiyi belirlemektedir (22). Termogenez (ısı oluşumu) enerji harcamasının önemli yollarından biri olup, obezite oluşumunda önemli bir faktördür. Aşırı kalori genelde termogenez arttırılarak yok edilir. Karaciğer başta olmak üzere, dokulardaki bazı kimyasal olaylar sırasında termogenez yoluyla kalori harcanır (23, 24). Obezite patogenezinde, son

zamanlarda adaptif termogenez bozukluklarının rol aldığı ileri sürülmüştür. Normal bireylerde aşırı yiyecek alımına, vücudun termik etki olarak adlandırılan bir cevabı olmakta ve kişi normal kilosunu koruyabilmektedir. Obezlerin bir kısmında bu termik yanıtın bozuk olduğu bazı araştırıcılar tarafından saptanmıştır (25).

Organizmada kilo ve enerji dengesi kontrolünü hipotalamus yapmaktadır. Lateral hipotalamus (LH) beslenmeyi, ventromediyal hipotalamus (VMH) ise doymayı kontrol eder. LH ve VMH hormonların, opioidlerin, katekolaminlerin, nöropeptid-Y (NY) gibi peptidlerin kontrolü altında çalışır. Beta endorfin ve dinorfin yağlı ve lezzetli gıdalara yönelmeyi uyarırlar. NY, karbonhidrat ağırlıklı olarak beslenmeyi uyarırken opioid antagonistler beslenmeyi baskılarlar (25). Yağ dokusu organizmanın temel enerji deposudur. Son yıllarda yağ dokusunun enerji metabolizması kontrolünde son derece aktif olduğu, adeta bir endokrin bez gibi adipokin denilen bazı peptidleri salgılayarak hipotalamusu etkileyip beslenmeyi kontrol ettiği gösterilmiştir. Arkuat nükleustaki nöronlar lateral hipotalamus ile etkileşir ve melanokortikotropin hormon ve oreksin salgılayarak serebral korteks üzerinden iştah ve yeme davranışını düzenlerler. Aynı nöronlar paraventriküler nükleuslarla etkileşerek, otonom sinir sistemi ve nöroendokrin sistem yoluyla enerji kullanımını etkiler (26, 27).

Organizmada kalori alımı, alınan kalorinin harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde olmaktadır. Bu dengenin bozulması ile obezite oluşmaktadır. Obezitenin daha çok artmış alım ile ilgili olduğu, olguların büyük bir bölümünde altta yatan başka bir hastalığın olmadığı görülür. Bu tip obeziteye basit, idiopatik, ekzojen, ya da primer obezite denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Ekzojen obezite etyolojisinde faktörler çeşitlidir (28).

2.4.1.Genetik

Son zamanlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin genetik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Farklı genlerin oluşturduğu yatkınlık ile birlikte çevresel faktörlerin de etkisiyle kompleks bir hastalık olan obezite ortaya çıkmaktadır (29).

Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn-çocuk ilişkisi yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40–50, her ikisi de obez değilse %7–9 oranında bulunmuştur. İkizlerde yapılan çalışmalar da obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot ikizlerde VKİ neredeyse benzer olup, bu durum ağırlık kontrolünde genetiğin rolünü gösterir. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımının ve VKİ'lerinin kendi ana-babalarına benzediği de gösterilmiştir (30). Bu gözlemlerden yola çıkılarak yapılan araştırmalarda vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunmuştur (ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni) (31).

2.4.2.Yaş

Obezite her yaşta görülmektedir, ancak obezitenin gelişiminde özellikle önemli olan üç dönem vardır. Bunlar; birinci yılın ikinci 6 aylık dönemi, 5–7 yaş ve ergenliktir. Araştırma verileri, VKİ'nin yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermektedir. Bir çocuğun hayatında ilk yılın ikinci yarısında meydana gelen obezite ilerdeki dönemlerde obezite riski açısından önemlidir (32). Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna yağlanmanın tekrarlandığı dönem denmektedir. Bu dönem ergenlik ve yetişkinlikteki şişmanlamada etkilidir (33).

Ergenlik, kalıcı yağlanmanın oluştuğu son kritik dönemdir. Bu dönemde kızlarda yağ dokusu artarken erkeklerde azalır. Bununla birlikte yağ dokusu kızlarda kalçada yoğunlaşırken, erkeklerde santral yerleşim gösterir. Adölesan kızlarda şişmanlığın getirdiği morbidite sorunları erkek çocuklara göre daha yüksek oranlarda görülmüştür. Şişman kız ve erkek adölesanların erişkin dönemdeki morbidite oranının, obez olmayan adölesanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32).

Obez bebeklerin, normal ağırlıktaki bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2.5 kat fazladır (34). Bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelmesi mümkün olmasına karşın, çocukluk ve adölesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir (33).

2.4.3. Cinsiyet

Obezite her iki cinste de görülmekle birlikte kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Ancak bu durum ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya'da kız çocuklarında obezite daha sık iken, İtalya ve Avusturya'da erkek çocuklarında oran daha yüksektir (32). Yetişkinlerdeki obezitenin kadınlarda daha yüksek oranda görülmesinin nedeni olarak, gebelikte kazanılan ağırlığın emziklilik döneminde verilememesi, birbirini izleyen gebelikler ve menapoz döneminde hormon dengesinin bozulması gibi etkenler sayılabilir (35).

Kız adölesanlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Obezite kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülür (35).

2.4.4. Beslenme Alışkanlıkları

Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir. Bebeklik döneminde diyetin (ve özellikle aşırı beslemenin) ileride obezite riski taşıdığı hipotezi sık olarak düşünülmüştür, ancak erken diyetin çocukluk çağı sonrasında obezite gelişimine etkisini gösteren çok az sayıda çalışma vardır (36).

Süt çocukluğu dönemindeki karışık ya da yapay beslenme obezite riskini arttırırken, anne sütüyle beslenme obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir (37). Bir çalışmaya göre 3 ile 6 ay arası anne sütü alan çocuklar, almayanlara göre %35 oranında daha az obez olma olasılığına sahiptirler (38). Bazı küçük çalışmalar anne sütü ile geç dönem obezite arasında ilişki gösterememiş ise de birkaç büyük kohort çalışmasında anne sütü ile beslenen bebeklerin ileride obeziteye daha az maruz kaldıkları gösterilmiştir (36, 39).

Öğün sıklığı ve düzeni de vücut ağırlığını etkileyen önemli bir faktördür. Günde üç veya daha fazla beslenen, öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir veya iki kez düzensiz beslenenlerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (40). Öğün sayısı azaldığında, öğünde yenilen miktar arttığından daha çok besin öğesinin emilimi insülin yanıtını arttırarak

depolamayı arttırmaktadır. Az ama sık sık yeme ise insülin konsantrasyonunu düşürerek trigliserid sentezini azaltmaktadır (41). Kahvaltı yapılmaması, akşam öğününe ağırlık verilmesi, öğün aralarında kalorisi yüksek yiyeceklerin tüketilmesi de obeziteye neden olabilen beslenme alışkanlıklarındandır (42).

Avrupa'da yapılan birçok çalışmada obez çocukların özellikle hayvansal kökenli yağ ve proteinleri aşırı tükettikleri gözlenmiştir. Ayrıca diyetteki yağ oranı ile vücudun yağ oranı arasında %100'e yakın bir korelasyon olduğu saptanmıştır, bu da yağların düşük termogenez etkisine bağlanmıştır. Ağız yoluyla alınan yağların %3'ü, proteinlerin %8'i ve karbohidratların %25'i termogenezde rol almaktadır. Bununla birlikte alınan proteinlerin Insulin Like Growth Faktör-1'i (IGF–1) ve insülini arttırarak yağ depolanmasının artmasına ve matür adipositlerin proliferasyonuna neden oldukları saptanmıştır (39).

2.4.5. Fiziksel Aktivite

Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir. (43). Endüstrinin makineleşmesi, ev işlerini kolaylaştıran aletlerinin çoğalması, ulaşımda kolaylıklar, araba kullanımının ve televizyon izlemenin yaygınlaşması, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (44).

Düşük düzeyde fiziksel aktivitenin obezitenin nedeni olmaktan daha çok sonucu olduğu da düşünebilir. Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürenler veya inaktif hale gelenler, genellikle aktif kişilere göre daha obezdir. Hareketsizlik obezite nedeni olarak gözlenmekte, obezite ise hareket eksikliğine yol açarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (45). Obezite tedavisine ilişkin çalışmalar incelendiğinde kilo kaybı sağlamada, egzersizin diyete göre daha az etkin olduğu görülmektedir. Egzersiz diyet ile birleştirildiğinde yağ kaybını artırmakta ve yağsız doku kitlesini korumaktadır (46).

Televizyon izleme, sedanter yaşam ve seyirle beraber yeme aktivitesi nedeni ile obezite riskini arttıran bir faktördür. televizyon reklâmları, kişinin tükettiği gıdanın nitelik ve niceliklerini etkilemekte, obeziteye yol açan kötü diyet alışkanlıklarına neden olmaktadır (47). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, çocukluk çağı ve adölesan dönemde televizyon

izlemenin erken erişkinlik döneminde fazla ağırlık, düşük kardiyorespiratuar sağlık, artmış serum kolesterolü ve sigara kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (48).

2.4.6. Sosyoekonomik Kültürel Düzey

Ailenin sosyoekonomik durumu obezite etyolojisinde önemli bir faktördür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocukları aşırı beslenme nedeniyle şişmanlarken, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocukları dengesiz beslenmeye bağlı olarak şişmanlamaktadır. Dengeli beslenme alışkanlığı kazanmamış özellikle okul çağındaki çocuklar ve gençlerin yağ ve şeker içeriği yüksek, hızlı hazır yemek türü gıdalarla beslenmeye eğilimleri daha fazla olmaktadır (49).

Gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde obezite prevalansı artmasına karşın; gelişmekte olan ülkelerde yüksek sosyoekonomik düzeydeki tüm bireylerde obezite prevalansının arttığı bildirilmektedir. A.B.D.'de obezite prevalansı, eğitim düzeyi düşük bireylerde daha yüksek saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde obezitenin yüksek sosyoekonomik sınıfta daha az görülmesinin nedeni olarak, bireylerin eğitim ile yanlış değer yargılarını değiştirmelerinin önemli bir etken olduğu belirtilmektedir (50).

Ebeveynin eğitim durumu ve meslek sahibi olmaları ile obezite arasındaki ilişki için de farklı iddialar olsa da, zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (51). Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir. Sosyoekonomik olarak orta düzeydeki ailelerde görülmesi ülkemizdeki orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiğini düşündürmektedir (52).

2.4.7. Psikolojik Etkiler

Anne-baba-çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir (31).

Obezitede psikosomatik görüş, obezitenin emosyonel uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkan aşırı yemeye bağlı olduğudur. Öfke, korku ve endişe gibi uyarıcı durumlarda en sık gelişen yanıt iştah kaybıyken, bazı bireylerin daha fazla yiyerek tepki verdikleri öne sürülmektedir. Yeme, emosyonel durumu modifiye eder; örneğin anksiyeteyi azaltır. Bu nedenle aşırı yeme, bir dayanma yanıtı ya da aktivasyon ve stres ile ilişkili iç etkilerden kaynaklanan ipuçları ve doğal açlık ile ilgili ipuçlarındaki karışıklığın sonucu olarak düşünebilecek, öğrenilmiş bir davranıştır (53).

Psikanalitik kurama göre fazla yeme, psikoseksüel gelişmenin oral dönemine fiksasyondan kaynaklanır. Yemek yeme, parmak emme gibi oral etkinlikler erken yaşlarda yakınlığa ve sevgiye eşdeğerdir. Daha sonraki yaşamda sevgi ve güvenliğe olan gereksinim doyurulmamışsa, oburluk bunların yerine geçer. Yaşam üzücü ise, kişi yiyeceği duygularını doyurmak için kullanır. Aslında aşırı yeme depresyon ve anksiyete ile kötü uyumlu baş etme tepkisi olarak görülmektedir. Obez bireylerin aşırı yiyerek anksiyete ile baş etmeyi öğrendikleri ve bu bireylerin edilgen, bağımlı özelliklerininin bu kişileri alternatif baş etme becerileri geliştirmekten alıkoyduğu öne sürülmektedir (54).

2.5. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır (1).

2.5.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

Vücut dansitesinin hesaplanması: Vücut kompartımanlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler içersinde en güvenilir olanıdır. 'Altın standart' olduğu kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu sualtı tartımı ile belirlenmektedir. Bu tekniğin bazı hastalarda ve özellikle çocuklarda kullanımı oldukça zordur (1).

İmpedans ölçümü: Kol ve bacağa yerleştirilen bir çift elektrod ile tek frekans (50 KHz) veya değişken frekanslar uygulanarak impedans ölçümü yapılır. Ağrısız bir uygulamadır. Temel olarak vücut su miktarı, intrasellüler ve ekstrasellüler sıvı miktarının tespitine yardımcı olur (1).

Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması: İki veya 3 değerli hidrojen kullanılarak izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı (%70–72) sabit kabul edilerek hesaplama yapılır. Vücut ağırlığından hesaplanan yağsız vücut kitlesinin çıkarılması ile vücut yağ miktarı tespit edilir (1).

Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi: Potasyum vücutta yağsız doku kompartımanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir. K–42 kullanılarak izotop dilüsyonu veya K–40 kullanılarak tüm vücut taraması ile ölçüm yapılabilir. İntrasellüler sıvıdaki potasyum içeriği sabit farzedilerek hesaplama yapılmaktadır (1).

Dual enerji absorbsiyonunun ölçümü: Dokular tarafından fotonların veya x-ışınlarının farklı absorbe edilmesi ve bunun ölçümü vücut kompozisyonunu belirlemede altın standart

kabul edilen vücut dansitesinin ölçümüne yakın sonuçlar sağlamaktadır. Kolay uygulanabilirliği, düşük radyasyon dozu nedeni ile dual-enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA) foton absorbsiyometriye tercih edilmektedir (1).

İletkenliğin saptanması: Elektomanyetik alanda yağ dokusu ile sıvı kompartımanın verdiği cevabın farklı olması vücut yağının ölçümüne olanak sağlayan bu metodun geliştirilmesini sağlamıştır. Ağrısız bir metoddur. Bu metodu kullanmak için gerekli malzemelerin yüksek fiyatı kullanımını kısıtlamaktadır (1).

Nötron aktivasyonu: Vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bir metoddur. Nötron bombardımanı ile kimyasal maddeler aktive edilir ve gamma emisyon spektra ile tespit edilir. Kemiklerin içerdiği kalsiyum miktarı ve protein yapısında nitrojen oranı sabit kabul edilerek vücut protein ve nitrojeni hesaplanır. Hastaların radyasyona maruz kalmaları ve kullanılan malzemelerin teminindeki zorluklar bu tekniğin kullanımını kısıtlamaktadır (1).

Görüntüleme yöntemleri: BT ve MR bölgesel yağ dağılımı konusunda fikir vermektedir. BT ile x-ray radyasyon kullanılır ve 1 cm kesitlerle tüm vücudu tarayabilir. MR'ın riski yoktur ancak BT'ye göre işlem daha uzun sürmektedir.

Vücut yağının direkt olarak ölçümüne olanak sağlayan bu yöntemlerin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın olarak klinik uygulamaya girmemiştir.

2.5.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir (Quetelet indeks).

Boya göre ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA): Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşın 50

persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır (1).

$$\text{Rölatif ağırlık} = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

Rölatif ağırlığın %120 üzerinde olması obezite kabul edilmektedir. Uzun yıllar obezitenin epidemiyolojik çalışmalarında kullanılan rolatif ağırlık, bu parametrenin yağ dokusundaki artışı yansıtmaması nedeniyle ve ayrıca kemik-kas yapısı gelişmiş çocukları yanlış olarak obez değerlendirmesi nedeniyle eski önemini kaybetmiştir.

Çevre ölçümleri: Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır.

Deri kıvrım kalınlıkları: Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm kaliper denen özel aletlerle yapılır. En sık kullanılanlar “Harpenden” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps, biseps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir (1).

Obezitede yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür. Triseps cilt kıvrım kalınlığı VKİ ile kombine olarak değerlendirildiğinde vücut yağ oranının tanımlanmasında duyarlılığı artmaktadır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulanması zordur (55).

Vücut kitle indeksi, “Body Mass Index” (BMI), “Quetelet İndeks”: Vücut kitle indeksinin (VKİ) obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik metodlardan biri olduğu kabul edilmektedir.

$$\text{Vücut kitle indeksi (VKİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{[\text{Boy (m)}]^2}$$

VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Bu tabloya göre 95. persentil üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu tanım persentillerin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Örneğin şişmanlık oranının %25'lere vardığı ABD çocuklarının 82. persentil değeri, Brezilya çocuklarının yaklaşık 95. persentil değerine ve İngiliz çocuklarının yaklaşık 90 persentil değerine uymaktadır. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2–18 yaş arası uluslararası VKİ değerleri elde edilmiş ve şişmanlık tanımı için bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (56).

Bel-kalça oranı: Bel kalça oranı çocuklarda fazla kullanılmamakla birlikte 0.8'in üstünde olması özellikle glikoz, insülin veya lipoprotein metabolizmasında dengesizliklere bağlı obezite göstergesidir (57).

2.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite mortalite ve morbidite gelişiminde başlı başına bir risk faktörüdür. Obezite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir. Çocukluk çağı obezitesi son zamanlarda koruyucu hekimliğin önde gelen konularından birini oluşturmaktadır. Çocukluk ve adölesan dönem obezitesinin erişkin dönem hastalıkları ile ilişkisi bunda önemli rol oynamaktadır. Organizmada obeziteden etkilenmeyen çok az sistem vardır (58).

Tablo 2. Obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler	**Endokrinolojik**
· Hipertansiyon	· Hiperinsülinemi ve insülin direnci
· Hipertrigliseridemi	· Tip 2 Diabetes Mellitus
· Artmış LDL, artmış VLDL, azalmış HDL	Kadınlarda
	· Fertilitede azalma
	·Erken menarş
Gastrointestinal	· Erken menopoz
· Safra kesesi (özellikle kolelitiazis)	·Menstrüel bozukluklar
· Hepatik steatoz	·Polikistik over hastalığı
	Erkeklerde
	·Azalmış testosteron
İmmünolojik	·Artmış estradiol ve estron
· Azalmış hücresel immünite	·Oligospermi
Kas iskelet sistemi	**Neoplastik**
· Blount hastalığı	· Kadınlarda: Meme, serviks, over endometrium, safra kesesi,
· Gut	· Erkeklerde: Kolon, rektum, prostat
· Osteoartrit	
· Femur başı epifiz kayması	
Dermatolojik	**Nörolojik**
· Akantozis nigrikans	· Psödotümör serebri
Obstetrik	**Pulmoner**
· Hipertansiyon	· Pickwick Sendromu
· Artmış sezeryan sıklığı	· Obstrüktif uyku apnesi
· Uzamış doğum eylemi	· Primer alveoler hipoventilasyon
· Toksemi	· Pulmoner fonksiyon bozuklukları

2.6.1. Obezitenin Kardiyovasküler Komplikasyonları

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (59). Yetişkin obezitesinin yarattığı kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin kaynağı çocukluk çağına kadar uzanır. Özellikle ergenlik çağında kazanılmış obezitenin, yetişkin obezitesinin önemli bir belirleyicisi olduğu ve yetişkin yaşta koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği gibi kalp hastalıklarından ölümlerin artışından sorumlu olduğu gösterilmiştir (60).

Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda çocuk ve adolesan çağındaki kardiyovasküler risk faktörleri için beş major neden ileri sürülmüştür: Sigara kullanımı, dislipidemi (artmış LDL, azalmış HDL), hipertansiyon, azalmış aktivite ve obezite (61).

Bazı çalışmalar çocukluk ve adolesan çağda obez olan kişilerin kardiyovasküler risk faktörlerinden birini taşıdığını göstermişlerdir. Bu riskler; aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, obstrüktif uyku apnesi ve aterosklerozdur (62).

Otopsi çalışmaları koroner aterosklerozun çocukluk yaşta başladığını ve bunun özellikle yüksek serum total kolesterol, LDL, VLDL ile azalmış HDL düzeyleri ile ilgili olduğunu göstermiştir. Obez çocuklarda, obez olmayan çocuklara göre total kolesterol düzeyleri 2–4 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek düzeyin yetişkin çağda koroner arterlerdeki yağlı çizgilenme, aort ve koroner arterlerdeki kalsifikasyonlarla ilişkili olduğu söylenmektedir (63).

Hipertansiyon çocuklarda, sistolik ve/veya diastolik kan basıncının yaşa ve cinse göre 95. persentilin üzerinde olması olarak tanımlanır. ABD'de hipertansiyon klinik değerlendirme komitesinin bir milyonu aşkın bir populasyon üzerinde yaptıkları bir çalışmada kilo fazlalığının çocuk ve erişkinlerde hipertansiyon prevalansını %50 arttırdığı saptanmıştır (60). Hipertansiyonu saptanan çocukların %60'ında cins, yaş ve boya göre hesaplanan kilonun %120'nin üzerinde olduğu görülmüştür (64). Obezlerde hipertansiyon gelişiminin insülin direnci, sempatik sinir sistemi aktivitesi ve katekolaminler, artmış aldosteron düzeyi, tuz alımına aşırı duyarlılık ve hemidinamik bozukluklar gibi çeşitli mekanizmaların yol açabileceği öne sürülmüştür (65).

2.6.2. Obezitenin Endokrinolojik Komplikasyonları

Yağ dokusu kas dokusu ile karşılaştırıldığı zaman insülin etkisine çok dirençlidir. Obezite insülin direncinin major nedenidir. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır (66). İnsülin direncinin artışının çeşitli etkileri vardır. Karaciğerde VLDL sentezi artar, periferik dokularda insülinin lipoprotein lipaz etkisinde direnç oluşur, kolesterol sentezi artar, HDL yıkımı artar, sempatik aktivite artar ve damar duvarındaki düz kas hücrelerinde proliferasyon olur.

İnsülin direnci kahverengi hiperpigmentasyon ile karakterize kadifemsi hiperkeratotik lezyon olan akantozis nigrikansa neden olur. Akantozis nigrikans sıklıkla boynun arka kısmı, aksilla ve diğer kıvrım yerlerinde ortaya çıkar (66).

Obezitenin endokrin komplikasyonlarından biri de metabolik sendromdur. Adult Treatment Panel'e göre aşağıdaki kriterlerden üçünün varlığı durumunda metabolik sendrom tanısı konulur (67).

1. Abdominal obezite (bel çevresi kadında 88 cm, erkekte 102 cm den daha fazla olması)
2. Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)
3. HDL kolesterol düşüklüğü (erkekte< 40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
4. Kan basıncı yüksekliği (≥130/85 mmHg)
5. Kan şekeri yüksekliği (≥110 mg/dl)

ABD'de bu kriterlere göre bir milyon adolesanda metabolik sendrom olduğu tahmin edilmektedir. Adolesanlar arasında metabolik sendrom prevalansı % 4'tür, fakat bu oran obez çocuklarda % 30-50'dir (60). Sendromun primer nedeni obezite gibi görünmektedir.

Yağ dokusu adipokinleri (leptin, adiponektin, resistin, visfatin) ve diğer sitokinleri (interlökin–6, TNF-α, plazminojen aktivatör inhibitör–1) üretir. Bu nedenle yağ dokusunun aşırı artışının patolojik sonuçları geniştir ve birçok organ ve sistemi etkiler. (60).

Tip 2 DM ile obezite arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Obezitenin derecesi, süresi, vücut yağının santral dağılımı ile DM gelişme riski artar. Tip 2 DM'nin %80'inden fazlası obeziteye bağlanmaktadır (68). Tip 2 DM primer olarak erişkin yaşın hastalığı olmasına rağmen VKİ > 30 olan adolesanlarda da görülmektedir (60).

Obez kızlarda menstrüel anormallikler daha sık görülür. Menstrüasyon genellikle vücut ağırlığı 31 kilograma ve vücut yağ oranı %22'ye ulaştığı zaman başlar. Bu nedenle obez kızlarda erken menarş görülür. Geç menstrüasyon ve amenore de görülebilir. Obezite ile birlikte olan oligomenore ve amenore, insülin direnci, hirşutizm, akne ve akantozis nigrikans Polikistik over sendromunu oluşturur. Her vakada polikistik overlerin olması şart değildir. Kronik anovulasyon, kistik overlerin gelişmesine neden olur. PKOS'lu kadınların %40-60'ı obezdir (68).

2.6.3. Obezitenin Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obez insanlarda pulmoner fonksiyonlarda bozukluklar saptanmıştır. Obezitenin solunum fonksiyonları üzerindeki temel etkisi diyafragmaya artmış abdominal basınç sonucu artmış rezidüel volümdür (69). Genellikle obezitenin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkileri benign olmakla birlikte, obezite ilişkili uyku apnesi ciddi bir problem olmaktadır. Bazı çalışmalarda obez çocukların %30'unda bronşiyal astım geliştiği saptanmakla birlikte, bazı çalışmalarda ise bu ilişki bu kadar yüksek bulunmamıştır (70).

2.6.4. Obezitede Karaciğer ve Safra Kesesi Hastalıkları

Obezite, biliyer kolesterol sekresyonunu arttırdığından dolayı safra kesesi taşı oluşumu için bir risk faktörüdür. Kolelitiazis, obezitenin hepatobiliyer sistemdeki primer bulgusudur. Morbid obez hastaların %50'sinde safra taşı öyküsü bulunmaktadır (71). Obezitenin gastrointestinal sistemde etkilediği ikinci organ, karaciğerdir. Karaciğerde steatoz, obezitede karakteristiktir. Steatoz, hiperinsülinemiye bağlı olarak artmış VLDL üretimi ile ilgilidir. Ağır vakalarda steatohepatit, karaciğerde fibrozis ve hepatite neden olabilir. Steatohepatitin fibrozise ilerleyişi, obezitenin derecesi, süresi ve erkek cinsiyet ile ilişkilidir (68).

2.6.5. Obezitenin Kemik, Eklem ve Bağ Dokusu Komplikasyonları

Obezlerde osteoartrite sık rastlanır. Diz ve ayak bileklerinde gelişen osteoartrit fazla kiloların yarattığı travma ile oluşur. Blount hastalığı ve sıyrılmış femoral epifiz özellikle obez adölesanlarda gelişebilen kalıcı bir deformitelerdir. Tekrarlayan ayak bileği burkulmaları da obez çocuklarda sıktır. Her iki durum da obezitedeki artmış yükten kaynaklanmaktadır (72).

2.6.6. Obezitenin Psikolojik Komplikasyonları

Obez bireylerde obeziteye özgü psikolojik sorunlar bulunmaktadır. Anksiyete, depresyon, distoni gibi psikopatolojik bulgular, obezitenin nedeni olmaktan çok sonucudurlar. Beden imajının aşağılanması ve küçümsenmesi morbid obezlerde sık rastlanılan bir sorundur. Obez bireylerin çoğu, diğer kişilerin kendilerinden tiksindiğini ya da küçük gördüğünü düşünürler. Bu nedenle olumsuz bir benlik kavramına sahip olup sosyal işlevleri bozulur (73). Obez bireylerin azalan sosyal aktiviteleri nedeniyle kendilerini pasifize ettikleri, toplumdan soyutladıkları, yalnız yaşamaya eğilimli oldukları saptanmıştır (74).

2.6.7.Obezitenin Nörolojik Komplikasyonları

Epidemiyolojik çalışmalarda, vücut ağırlığı ideal ağırlığın %10'undan fazla olanlarda psödotümör serebri riski 14 kat, %20'sinden fazla olanlarda 20 kat fazla bulunmuştur. Psödotümör serebri hastalarının ise %90'ının obez olduğu saptanmıştır. Obez kişilerde artmış intraabdominal basıncın, plevral ve kardiyak dolma basıncının artışına neden olduğu, bunun da beyinden gelen venöz dönüşe direnci arttırdığı düşünülmektedir (68).

2.7. Obeziteden Korunma

Obezitenin komplikasyonu fazla, tedavisi zor ve topluma maliyeti yüksek bir hastalık olmasından dolayı korunmanın obezite ile mücadelede en etkili yol olduğu tüm dünyada kesin görüş birliği sağlamıştır. Korunmanın hedefi daima kilo verdirmek yerine normal büyüme özelliklerinin sürdürülmesi olmalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi 2003 yılında kilo fazlalığı ve obeziteden korunma için bazı öneriler yayınlamıştır. Buna göre:

1. Obezite tanısı VKİ ile konulmalıdır.
2. Çocukların VKİ değerleri yılda bir hesaplanmalıdır.
3. Anne sütü ile besleme desteklenmelidir.
4. Aileler doğru beslenme alışkanlığı (sebze ve meyvelerin tüketiminin arttırılması, düşük enerji ve az yağ içeren gıdaların verilmesi, yiyecek seçimi konusunda doğru karar verilmesi) kazanılması açısından çocuklara örnek olmalıdır.
5. Okulda ve evde çocukların aktif olmaları teşvik edilmelidir.
6. Televizyon ve/veya bilgisayar başında geçirilen süre günde 2 saatin altına düşürülmelidir.
7. Obezite ile ilişkili olabilecek komplikasyonlar yakından takip edilmelidir.
8. Çocuğa yeme alışkanlığına örnek olabilecek bireyler eğitilmelidir (aile, öğretmen vb.) (75).

Yakın zamanda yayınlanmış bazı çalışmalarda prenatal koşullar ile yetişkin dönemdeki obezite arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Buna göre annenin gebelik esnasında yetersiz beslenmesi, annenin sigara kullanması, plasental yetmezlik ve diyabetik anne bebeği olma gibi durumlar ileri yaşlarda obezite ile ilişkili olabilir. Bu nedenle gebelik döneminde sigara içiminin önlenmesi, VKİ'nin normal sınırlarda tutulması, egzersiz yapılması ve gestasyonel diyabetin kontrolünün sağlanması gibi önlemler ile hayatın ileri dönemlerinde obezite gelişimini engellenebilir (76).

2.8. Çocukluk Çağı Obezitesinde Tedavi Yöntemleri

Obezite yol açtığı çeşitli sağlık sorunları nedeniyle tedavi edilmesi zorunlu bir hastalıktır. Tedavi ekip çalışması gerektirir. Günümüzde bu tedavide yer alan ekip üyeleri; hekim, hemşire, diyetisyen, klinik psikolog, fizyoterapist ve kişinin ailesidir.

Obezitenin hangi yöntem veya yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüş ayrılıkları olmasına rağmen obezite tedavisinde ana ilke, alınan enerji ile tüketilen enerjinin

dengelenmesi ve bu dengenin o kişi için uygun vücut ağırlığını gösteren rakamlar çerçevesinde tutulmasıdır (77). Obezite tedavisinde değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar diyet tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavidir. Bu yöntemlerden diyet tedavisi, egzersiz tedavisi ve davranış değişikliği tedavisinin aynı anda kullanılması başarı oranını artırmaktadır. (78).

Diyet Tedavisi: Beslenme düzenlenirken kalorisi çok kısıtlanmış diyetler tercih edilmemelidir. Hastanın alması gereken kalori miktarı boy ve yaşına göre düzenlenmiş kalori cetvellerinden hesaplanabilir. Obez çocuklarda uygulanan diyet büyüme ve gelişmeyi sağlayacak miktarda enerji ve protein içermeli ve beslenme bozukluklarına neden olmamalıdır (79). Düşük kalorili diyetler negatif nitrojen dengesine neden olurlar. Ağır diyet uygulanması yağsız vücut kitlesinde azalmaya ve diğer fizyolojik olmayan sonuçlara neden olabilir (80).

Obezite diyetinde 1–3 yaş arası çocuklarda yağ %30–40, protein %5–20, karbonhidrat %45–65, 4–18 yaş arası çocuklarda yağ %25–35, protein %10–30, karbonhidrat %45–65 oranında olmalıdır (62).

Egzersiz: Kilo kaybının kalıcı olabilmesi veya kilo alımının engellenmesi için düzenli fizik aktivite tedavi programında önemli bir noktayı oluşturur. Günümüzde günde 30–60 dakika düzenli egzersiz önerilmektedir. Ayrıca egzersiz obez çocuklarda olduğu kadar normal kilolu çocuklara da önerilmektedir. (62). Genellikle kapsamlı bir egzersiz programından ziyade aktif yaşam tarzının benimsetilmesi (ev dışı aktivitelere yönlendirilmesi) önerilmektedir. Çocuğun doğal aktivitesine izin verilmeli, çocuğun aktiviteden hoşlanmasının sağlanması ve grup oyunlarına katılması teşvik edilmelidir (66).

Davranış tedavisi: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün obezite konusu ile ilgili önerilerinde, obezite tedavisinde birinci ve en önemli adımın yaşam tarzı değişikliği olduğu belirtilmektedir. Obez bireylerde gıda alma alışkanlıkları değiştirilmelidir. Öncelikle gıda alımı yavaşlatılmalıdır. Yeme işlemini tetikleyici olaylardan ayırmak (televizyon veya radyo olmayan bir odada yemek gibi) gerekir. Enerjiden zengin gıdalar elimine edilmelidir. Obez birey yorgun, sıkılmış ve stres altındayken yeme dürtülerini kontrol etmelidir.

Davranış değişikliği tedavisi, terapiste ve uygulanan bireye göre farklılıklar gösterse de tedavi planı genellikle kendi kendini gözlemleme, uyaran kontrolü, alternatif davranış geliştirme, pekiştirme-kendi kendini ödüllendirme, kognitif yapılanma ve sosyal destek olmak üzere beş basamaktan oluşur. Kendi kendini gözlemleme tedavinin temelidir ve kişinin obeziteye neden olan ve değiştirilmesi gereken hatalı davranışlarının farkına varması sağlanmış olur (81).

İlaç Tedavisi: Obezitede farmakolojik tedavinin kullanımı ile ilgili çalışmalar daha çok erişkinler üzerinde yapılmıştır. Ancak morbid obezite bulguları olan ve tüm standart tedavilere yanıt vermeyen çocuk ve adölesanlarda denenmesi öngörülmüştür. Bu tür vakalarda önerilen ve tercih edilen hastanın özel kliniklerde yatırılarak, yakın monitörizasyon ile ilaç tedavisinin uygulanmasıdır (27).

Fentermin, mazindol, dietil propiyon anoreksijenik nörotransmiter olan norepinefrini arttırarak etki gösterirler. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada adolesanlara 8–21 hafta arasında bu ajanlar verilmiş, plasebo alan gruba göre daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir. Uzun dönemli takiplerde hiçbir hastada anoreksi gözlenmemiştir. Sibutramin norepinefrin, dopamin ve serotonin geri alımını inhibe eden bir ilaçtır. Randomize kontrollü bir çalışmada ilk altı ayda plasebo grubuna göre obez hastalarda daha anlamlı kilo kaybı olmuş, ancak ikinci altı ayda hastaların %40'ında yan etkileri nedeniyle doz azaltılmış ya da ilaç kesilmiştir (82).

Orlistat, pankreatik lipazı inhibe eden bir ilaçtır. Barsaktan yağ emilimini %30 oranında azaltır. Serum total kolesterol ve LDL düzeylerini de düşürür. Glukoz toleransı bozulmuş yetişkinlerde tip 2 DM riskini azaltır. ABD'de 12 yaşından büyük çocuklarda Orlistat'ın kullanıma FDA onay vermiştir. (82) Metformin karaciğerde glukoz tutulumunu arttırırken, glukoz üretimini inhibe ederek etki gösterir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci olan obez çocuklarda kullanıldığında başarılı sonuçlar alınmıştır. Metforminin major avantajları besin alımını azaltması, kilo kaybına yol açması, yağ depolarını azaltması, lipid profilinde iyileşme sağlaması ve glukoz toleransı bozulan yetişkinlerde tip 2 DM oluşumunu azaltmasıdır. İlacın yan etkileri bulantı, kusma, ishal, vitamin B12 eksikliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve laktik asidozdur (83). Efedrin ve kafein termogenezi arttırarak enerji tüketimini arttırırlar (82).

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavi, çocuk ve adölesanlarda obezitenin tedavisinde kullanılan tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı, morbid obez semptomlarının olduğu seçilmiş hastalarda son yöntem olarak düşünülebilir. Adölesan ve çocuklara ait çok az cerrahi tedavi deneyimleri mevcuttur. Üstelik araştırmacılar bu operasyonların kullanımını rutin olarak önermezler (84).

2.9. Obezitede İnsülin Direnci

İnsülin direnci, iskelet adalesi ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. Glukozun insülin ile uyarılan karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç (İnsülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (85) .

İnsülin direncinin etyolojisi ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde santral obezitenin ön plana çıktığı görülmektedir (86). Obezitenin insülin direncine nasıl yol açtığına dair iki tanımlayıcı teori mevcuttur:

1. Teori: Adipoz doku aşırı derecede büyüdüğünde depo kapasitesini doygunluğa ulaştıran bir eşik değere ulaşılır. Sonuç olarak, yağ dokusu daha fazla yağ biriktirme özelliğini yitirir. Bu evreye ulaşıldığında fazla yağ karaciğer, pankreas veya kas gibi diğer organ ve dokularda birikmeye başlar. Bu organlarda lipid birikimi toksik olabilir ve lipotoksisite olarak bilinen bir fenomen olan insülin direncine neden olur.

2. Teori: Adipoz dokuda yağın aşırı birikimi adipokin olarak da bilinen ve adipositlere spesifik olarak sekrete edilen moleküllerin repartuarını değiştirir. Adipokinlerden bazıları sadece adipoz dokuda değil, aynı zamanda karaciğer ve kaslar gibi metabolik olarak ilişkili diğer organlarda da insülin duyarlılığını değiştirir. Bu sitokinlere örnek olarak adiponektin, leptin, resistin, IL–6 ve TNF-α verilebilir. Bu yüzden adipoz dokunun, yağın depolanması için özelleşmiş bir organ olduğu kadar lokal ve sistemik olarak insülin

duyarlılığını değiştirebilen hormonların sentez ve sekresyon yeteneğine sahip en büyük endokrin bez olduğu düşünülmektedir (87).

Yağ kitlesi arttıkça insülin direncininin ortaya çıkması ile ilişkin en olası aday faktörler arasında, serbet yağ asitleri (SYA), TNF-α, leptin yer almaktadır (58). İnsülin direnci ile ilişkili olan visseral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL–2 ve IL–6 gibi akut faz proteinlerinde de bir artış olur (88).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipozitlerde triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday, uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının insülin direncini başlatabileceği gösterilmiştir (89). Adipozitlerden lipoliz ile serbestleşen SYA'nın dolaşımdaki düzeyleri obezitede artar (90). Bazal lipoliz hızı, yağ kitlesi arttıkça yükselir, ancak altta yatan mekanizma bilinmemektedir. Yüksek SYA düzeylerinin glukoz-yağ asidi döngüsü yoluyla, karaciğer ve kasta insülin duyarsızlığını uyarabileceği düşünülmektedir (91).

Kasta SYA oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Sonuç olarak ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyararak, glukoz metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu arttırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine etkili bir biçimde karşı koyar. Artmış SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Portal dolaşıma doğrudan salgılanan SYA, doğrudan karaciğere gönderildiği için özellikle diabetojenik olabilir. Bu visseral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklayabilir (85, 90).

2.9.1. İnsülin Direncinin Ölçüm Metodları

A. İndirekt Metodlar

a. Açlık insülin düzeyleri: Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi ≥13 μU/ml olanların %74'ünde, ≥18 μU/ml olanların tümünde insülin direnci saptanmıştır. Normal ve insülin direnci olan kişiler arasında ciddi düzeyde benzerlikler olması, insülin ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir (92).

b. İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci:

- İnsülin (pm) / glisemi oranı (pm) oranı >22
- Glisemi (mg/dl) / insülin (μU/ml) oranı <6
- İnsülin (pm) / C-peptid (pm) oranı >0.1 bulunması periferik insülin direncini gösterir.

c. OGTT'de 1. saat insülin düzeyi: Normal bireylerde OGTT'de glukoz yüklemesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 150 μU/ml'nin altındadır. Bunun üstündeki değerler insülin direncini gösterir.

B. Direkt Metodlar

a. Hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği: Periferik insülin direncini saptamak için hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği ''altın standart'' metod olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem β-hücre sensitivitesini göstermemekte, kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuarlara sınırlamaktadır.

b. HOMA-IR (Homeostasis Model Assestment-Insulin Resistance) formülü: Hem insülin direnci hem de β-hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci saptanır. Geniş popülasyonlara uygulanabilir.

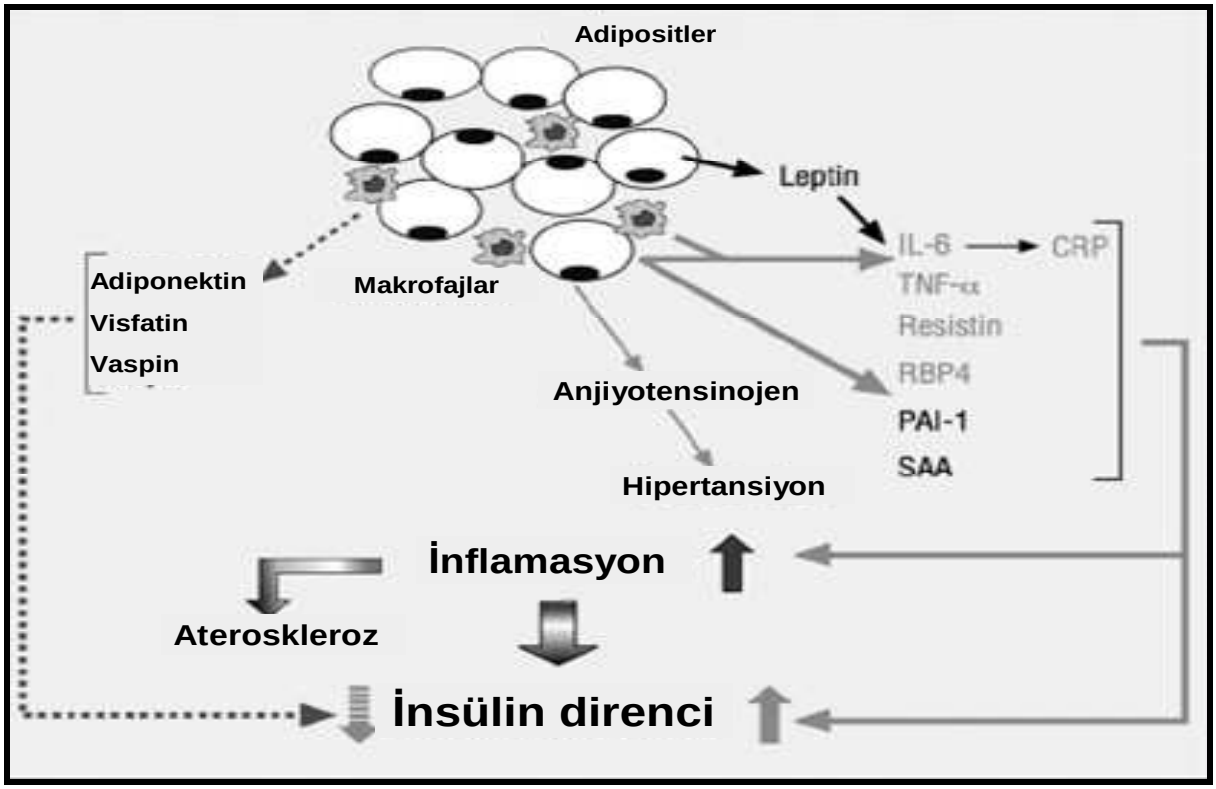
HOMA-IR = Açlık insülin düzeyi (μU / ml) × açlık glukozu (mg / dl) / 405

c. Glukozun sürekli infüzyon modeli (CİGMA): Hem glukoz intoleransı, insülin direnci hem de β hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir.

d. Minimal model (sık aralıklarla İVGTT): İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir.

2.10. Adipokinler

Adipoz doku, adiposit, preadiposit ve makrofajları da içeren pek çok hücreden oluşmuştur (93). Aynı zamanda adipoz doku adipokin olarak da bilinen ve metabolik olarak önemli olan çok sayıda proteini sekrete eden aktif bir metabolik dokudur (94, 95). Bazı adipokinler özellikle santral veya visseral obezite olmak üzere obezite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar ve insülin direncinde major rol oynarlar (şekil 1).



Şekil 1. Adipoz doku, adipokinler ve insülin direnci

2.10.1. Leptin

Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamustaki reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve harcanması arasındaki dengeyi düzenler (96, 97). Leptin 167 aminoasit içeren, molekül ağırlığı 16 kDA olan bir hormondur. Kanda serbest ve proteinlere bağlı olmak üzere iki şekilde bulunur (97, 98). Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest şekilde olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin direnci olduğu düşünülmektedir (98).

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da birçok faktör leptinin salgılanmasında rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini uyarırken; tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptini baskılayıcı etki gösterir (99). Leptin başlıca etkisini besin alımını azaltarak ve enerji harcanımını arttırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (98, 99). Bu etkisini birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nukleustan salınımı ve ekspresyonunu baskılayarak yapmaktadır.

Leptin eksikliğinin ve direncinin obezite ile sonuçlandığı bilinmektedir. Ob/ob farelerde bir mutasyon nedeniyle adipozitlerden leptin sentez ve salınımı bozulmuş olup bu durum leptin eksikliğine yol açarak obezite, artmış gıda alımı ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır. Obez insanlarda da serum leptin konsantrasyonlarının obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif korelasyon göstermesi leptin direnci ile açıklanmaktadır (96). Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verilmesi ile tekrar azalır (97).

Leptin ile ilişkili olan en önemli hormonlardan biri insülindir. Serum leptin, insülin ve C-peptid düzeyleri arasında pozitif korelasyon söz konusudur. İnsanlarda akut hiperinsülineminin leptin düzeyine etkisi gösterilmez iken, uzun süreli hiperinsülinemide leptin düzeyleri artmıştır. Ağırlık kaybı, açlık ve aşırı beslenme esnasında insülin seviyesindeki değişiklik leptin ile paralellik gösterir (100). Hiperinsülinemili ve obez olan tip 2 diyabetli hastaların serum leptin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda

obeziteden bağımsız olarak insülin direnci yüksek leptin düzeyleri ile paralellik göstermektedir (101).

Leptin in vitro olarak izole karaciğer hücrelerinde insülinin etkisini azaltmakta, adipositlerde yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırmakta, yağ dokusunda insülinin etkilerini ve insülin reseptörlerini azaltmakta ve pankreastan insülin salınımını azaltmaktadır (102).

2.10.2. Adiponektin

Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur (103).

Artmış adipoz doku, proinflamatuvar sitokin olan TNF-alfa salınımını arttırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Bu iki molekül NF-kB adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonistik olarak hareket ederler. TNF-alfa aracılıklı NF-kB indüksiyonu sonucu oksidatif stres özellikle de LDL oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF-kB'nin TNF-alfa tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki inflamatuar etkisini baskılar (104).

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve SYA düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta TG üretimini azaltırken yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını arttırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında azalır (105). Yapılan çalışmalar adiponektinin insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırdığını göstermiştir (106).

Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (104). Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (103). Adiponektinin plazma konsantrasyonu VKİ, vücut yağ yüzdesi, açlık insülin konsantrasyonu, TG ve LDL düzeyleri ile negatif, plazma HDL konsantrasyonu ile pozitif koreledir (105).

Adiponektinin serum konsantrasyonu düşük olan metabolik sendromlu hastalarda kilo kaybını takiben tekrar yükselmeye başladığı gösterilmiştir. Bu da adiponektinin yağ depolanması üzerinde "negatif feedback" etkisi olduğunu düşündürmektedir (107). Adiponektin düzeyleri diyabetin ortaya çıkmasından önce insülin duyarlılığındaki düşüklüğe paralel seyretmektedir. Çesitli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ve diyabet gelişimi açısında düşük adiponektin düzeylerinin prediktif değeri olduğu tespit edilmiştir (103).

2.10.3. Resistin

Resistin, geni kromozom 19 p13'te lokalize 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa'lık sisteinden zengin bir proteindir. Yapılan araştırmalarda resistinin tip 2 DM'de yükseldiği gözlenmiştir. Bu durum molekülün obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Farelere yapılan rekombinant resistin enjeksiyonu sonucunda insülin etkisinin azaldığı ve glukoz toleransının düştüğü gözlemlenmiştir. Leptin eksikliği bulunan ob/ob farelerde ve leptin dirençli db/db farelerde resistin konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu farelerde resistin kan glukozunu yükseltmekte ve insülin duyarlılığını bozmaktadır (104).

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyleri ile resistin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. İnflamasyonu olan hastalarda yapılan araştırmalarda inflamasyon belirteçleri ile resistin arasında korelasyon tespit edilmiştir. Obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek düzeylerde resistin bulunur ve bu VKİ ile korelasyon göstermektedir (108) .

2.10.4. TNF-α

TNF-α proinflamatuar bir adipokin olup, anti-inflamatuar olan adiponektinin sekresyonu ve ortamda kalması TNF-α yanıtında bir azalma yaparken leptin ve IL–6 dâhil diğer inflamatuar mediatörlerin stimülasyonunda primer bir rol oynar (109).

TNF-α başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenir. Bunlar mononükleer hücreler, aktif T ve B lenfositleri, endotel hücreleri ve düz kas hücreleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir. Obezitede TNF-α seviyesinin arttığı bilinmektedir. VKİ ve adipoz doku TNF-α mRNA seviyesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kilo kaybı adipoz dokuda azalmış TNF-α mRNA ekspresyonu ile ilişkilidir (110).

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezitenin artmış TNF-α düzeyleri ile ilişkili olduğu ve artmış fiziksel aktivitenin, kas kütlesini arttırdığı ve yağ miktarını ve TNF-α düzeyini azalttığı düşünülmektedir (111).

2.10.5. İnterlökin–6

Obezlerde IL–6 düzeylerinin artmış olmasını açıklayabilecek muhtemel mekanizma yağ dokusunun IL–6 üretip salgılayabilme özelliğine bağlanabilir. Ancak obez bireylerdeki adipozitlerden IL–6 üretiminin mekanizması tam anlaşılamamıştır (112). Açlık serum IL–6 konsantrasyonları Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, açlık insülin direnç indeksi) ilişkilidir. IL–6 düzeylerinin TNF-α ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnci ile daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yağ dokusundan salgılanan ve insülin direncinde rol alan IL–6 yemeklerden sonra da yükselmektedir (113).

IL–6'nın hücresel düzeyde insülin direncine yol açma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak artmış plazma serbest yağ asidi ve yağ oksidasyonu, yağ dokusu LPL aktivitesinde azalma ile birlikte olan katabolik durumu anımsatan fizyolojik değişikliklerin IL–6 ile ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin tümü insülin etkisinin tersi etkilerdir ve böylelikle insülin etkisini bozarlar. Benzer şekilde IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu ve glisemiyi arttırdığı gösterilmiştir (114).

VKİ > 30 kg/ m² olan obezlerde IL–6 düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu da insülin duyarlılığında azalmayla ilişkilendirilmiştir. Yine bu çalışmada yaş ve VKİ aynı olan hastalarda ölçülen yüksek IL–6 plazma düzeyinin, insülin direncinden bağımsız olarak obeziteyi etkilediği de gösterilmiştir (115).

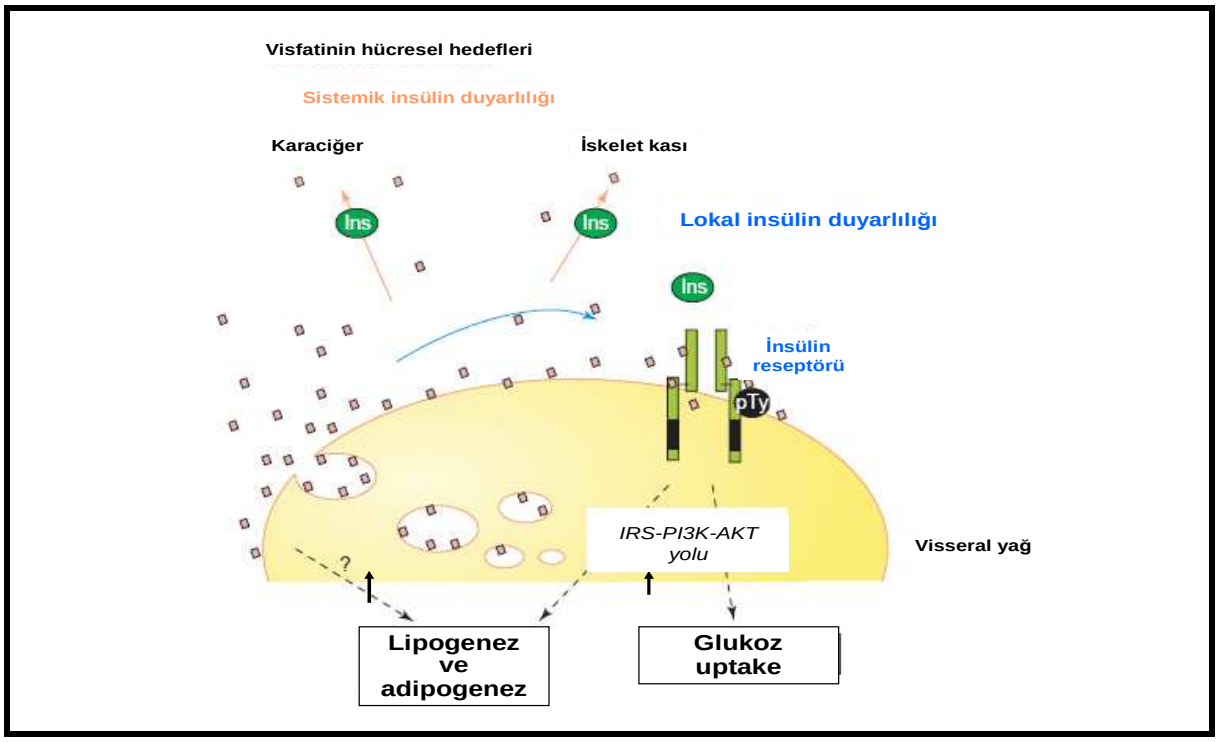
2.10.6. Visfatin (PBEF)

Yeni bir adipokin Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2004 yılında izole edilmiştir. Bu adipokin "visfatin" olarak adlandırılmış, rodent ve insanların visseral adipoz dokusunda yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Visfatinin lenfositlerden eksprese edilen ve daha önce pre B hücre koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak bilinen sitokin ile aynı olduğu bulunmuştur (116).

Visfatin 52 kDa. moleküler ağırlığa sahiptir. Gen kodlama bölgesi 491 aminoasitlik yapıyı kodlar (116). Her ne kadar visseral adipoz dokuda üretiliyor ise de, iskelet kası, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de bulunmaktadır. Visfatin (PBEF) ekspresyonu; lipopolisakkarit, IL-1B, TNF-α ve IL–6 gibi insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir (117). Visfatinin birkaç özelliği, bu molekülün visseral ve subkutan adipoz doku arasındaki biyolojik farklılıkların ve bu dokuların metabolik sendroma olan katkılarının anlaşılmasında önemli olduğunu düşündürmektedir. İlk olarak visfatin plazma konsantrasyonu intraabdominal yağ kitlesi ile korele bulunmuştur. Ayrıca, yüksek yağ içerikli diyeti takiben plazma visfatin düzeyinde artış meydana gelmesi, visfatinin diyet veya obezitenin tetiklediği insülin direnci üzerinde önemli bir role sahip olduğu ihtimalini akla getirmiştir.

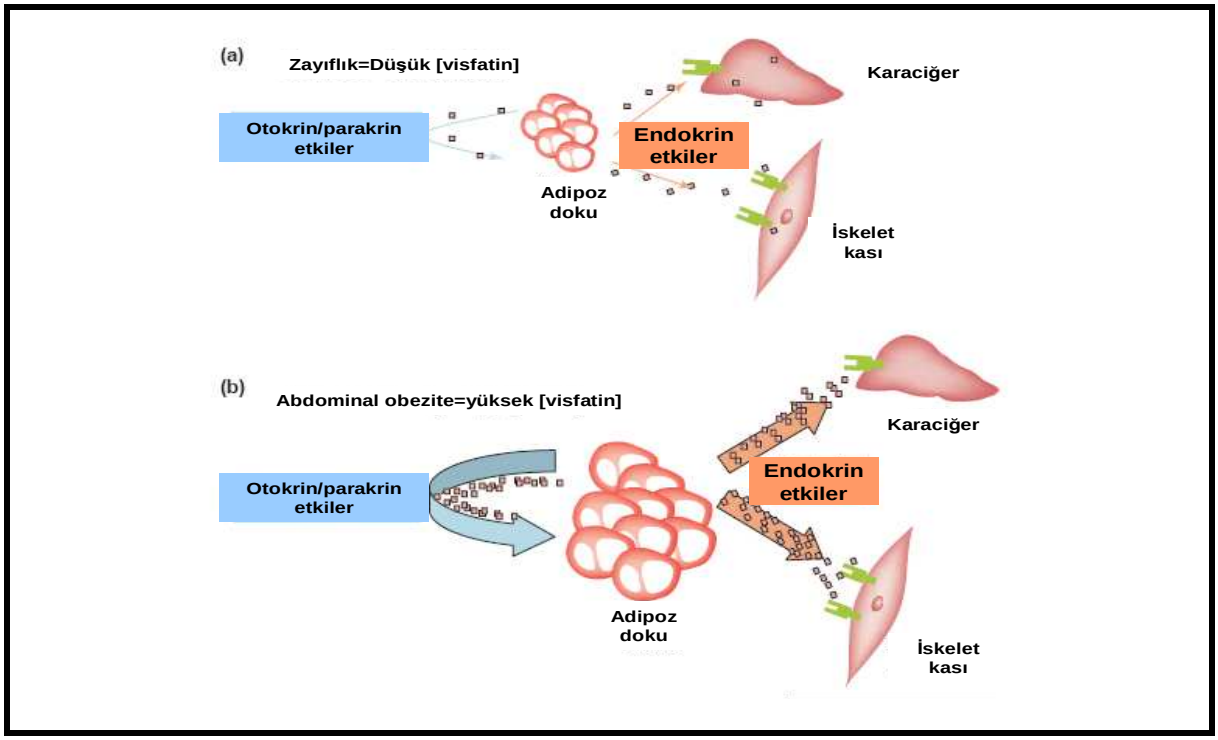
Her ne kadar Fukuhara ve arkadaşları açık bir şekilde visfatin için endokrin bir rol ileri sürmüş ise de, onun proadipojenik ve lipojenik etkileri yoluyla adipoz dokunun farklılaşmasını kolaylaştırdığı ve bu şekilde visseral adipoz doku üzerinde parakrin bir etkiye sahip olduğunu dışlamamaktadır. Gerçekte, visfatin ekspresyonu preadiposit hücre hattında matür adipositlere farklılaşmayı kolaylaştırır ve lipogenez ve glukoz transportu aktivasyonu ile yağ birikimini arttırır (116). Nukleus ve stoplazmadaki lokalizasyonu, hücre siklusu regülasyonunda önemli bir role sahip olduğunu gösterir ve bu durum adipoz doku üzerinde

visfatinin doğrudan etkisi olduğunu desteklemektedir (118). Bu nedenle, visfatin çift fonksiyona sahiptir; yağ depolanması ve hücre farklılaşmasını kolaylaştırıcı etkisi ile adipoz doku üzerinde otokrin/parakrin fonksiyon ve periferik organlarda insülin duyarlılığını düzenleyen endokrin rol (Şekil 2–3).



Şekil 2. Visfatinin hücresel hedefleri

Visfatinin akut intravenöz verilişi plazma glukoz düzeyini düşürürken, insülin konsantrasyonu üzerinde bir etkisi yoktur. Bu durum visfatinin insülin sekresyonunu stimüle etmediğini doğrudan hipoglisemik bir etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır (116). İnsülinin yaptığı gibi, visfatin 3T3L1 preadipositler ve L6 miyositlere verildiğinde lipogenezi ve glukoz transportunu arttırır ve hepatositlerde glukoz üretimini azaltır. Diyabetik farelere doğrudan verildiğinde, glukoz düzeylerini düşürerek insülin duyarlılığına yol açar. Bu insülin benzeri etkisinin analizi iki sürpriz bulguyu açığa çıkarmıştır: 1. visfatinin etkileri insülin reseptörü aracılığıyla meydana gelmekte ancak visfatin, reseptöre farklı bir bölgeden insüline benzer affinite ile bağlanarak etkisini göstermektedir. 2. Visfatinin insülin sensitize etkisi insülinin etkisine additif olmakta, bu additif etkinin de yeni bir mekanizma aracılığıyla insülin reseptör aktive edici yolu kullanarak yaptığı ileri sürülmektedir (116).



Şekil 3. Visseral yağ dokusu ve visfatin

Visfatin insülin reseptörüne insülinden farklı bir bölgeye bağlanır ve insülin reseptörü, insülin reseptör substrat 1 ve 2 (IRS–1 ve IRS–2) fosforilasyonunu stimüle eder. Ayrıca visfatin TG birikimini indükler, glukozdan TG sentezini hızlandırır ve adipoz dokuya spesifik olan markerlerden peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-γ (PPARγ), yağ asidi sentaz, diaçilgliserol açil transferaz ve adiponektini kodlayan genlerin ekspresyonunu stimüle eder. Her ne kadar visfatinin insülin reseptörüne affinitesi insüline benzer ise de, plazma visfatin düzeyi açlık durumunda yaklaşık olarak insülinin %10'u, tokluk durumuna ise sadece %3'ü kadardır. Bu nedenle, ögliseminin sürdürülmesinde endojen visfatinin katkısı daha azdır (119).

Visfatin plazma düzeyi beslenme ve açlık ile regüle olmaz. Bu durum visfatinin insülin sensitize edici etkilerinin fizyolojik önemi hakkında kuşkulara yol açmaktadır. Bununla birlikte, obez farelerde visseral adipoz dokuda visfatin düzeyinin dramatik artışı, obezitenin patofizyolojisinde visfatinin önemli bir role sahip olduğunu akla getirir. Ancak visfatinin insülin direncine kompensatuar bir yanıt olarak mı, yoksa çok basit olarak doku spesifik imflamatuar bir markeri olarak mı üretildiği açık değildir (120).

Visfatinin visseral adipoz dokuda yüksek düzeyde tespit edilmesi, bu sitokinin visseral adipoz doku üzerinde insüline benzer parakrin etkileri olduğu fikrini akla getirmektedir. Bu nedenle, visfatinin otokrin/parakrin etkileri ile intraabdominal yağ deposunda büyümeyi kolaylaştırdığı düşüncesi, visfatinin insülin sensitivitesine katkı sağlayan bir endokrin etkiye sahip olduğu düşüncesine göre biyolojik olarak daha akla yatkın gelmektedir (120).

Visfatin sentezini düzenleyen birkaç faktör tanımlanmıştır. Kültüre edilen 3T3-L1 adipositlerde, glukokortikoidler visfatin sentezini stimüle ederken, TNF-α, IL–6, büyüme hormonu ve β-adrenerjik reseptör agonistleri tersi bir etkiye sahiplerdir. Kortizol 11 β hidroksisteroid dehidrogenaz vasıtasıyla adipoz dokuda lokal olarak inaktive kortizondan sentez edildiği için, glukokortikoidler obezite ile ilişkili visfatin artışına katkı sağlıyor olabilir (121).

İnsanlarda, plazma visfatin düzeyi visseral adipoz dokudaki visfatin mRNA düzeyi, VKİ, vücut yağ yüzdesi ile anlamlı derecede korele bulunmuştur, ancak visfatin ile visseral yağ kitlesi veya bel-kalça oranı arasında korelasyon bulunmamıştır. (122). Diyabetik olmayan kişilerde plazma visfatini ile açlık plazma insülini, açlık glukoz ve insülin duyarlılığı arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Yakın geçmişteki bir çalışmada plazma visfatin düzeyi tip 2 diabetik hastalarda normoglisemik kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte daha yüksek visfatin düzeylerinin diyabetik kişilerde visseral adipoz dokunun artmış miktarı ile veya diyabetin kendisi ile ilişkili olup olmadığı açık değildir (123).

Visfatinin insülin benzeri özelliklerinin tanımlanması oldukça heyecan verici bulunmuştur. Bu heyecan, visfatinin bu özelliklerinin potansiyel olarak insülin etkisine additif olmasından kaynaklanmakta, böylece insülin direncinin tedavisi için geliştirilecek sinerjistik stratejilerde bu sitokinin özelliklerinin kullanışlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca visfatinin visseral adipoz doku üzerindeki trofik etkisi doğrulanır ise, obezitenin önlenmesi veya tedavisi amacıyla visfatinin etkisini inhibe etmeye yönelik stratejiler geliştirilebilir. Alternatif olarak beslenme paterninden bağımsız yüksek plazma düzeyleri ile birlikte visfatinin insülin benzeri özellikleri, tip 1 diyabet hastalarının tedavisinde potansiyel terapötik kullanım ihtimalini güçlendirmektedir (120).

2.10.7. Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI)-1

Plazminojen aktivatör inhibitörü–1 (PAI–1) ile VKİ arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PAI–1 ile insülin direncinin derecesi ve abdominal yağ birikiminin derecesi arasında da bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Yakın zamanlarda yağ dokusunun aktif PAI–1 üretiminin bir yeri olduğu gösterilmiştir Uygunsuz PAI–1 üretiminin yeri subkutan yağ dokusundan çok visseral yağ dokusudur. İnsülinin PAI–1 üretimini stimüle ettiği ve bu yolla insülin direnci durumunu arttırdığı gösterilmiştir. (124).

2.10.8. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, akut faz inflamatuar proteinidir ve insanlarda IL–6, IL–1 ve TNF-α dengesi sonucu üretilir. Son zamanlarda, CRP serum konsantrasyonunun bazal durumda yağ dokusu IL–6 sekresyonu tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (125). IL–6 ve CRP serum konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipotezle paraleldir. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde, zayıflamanın CRP düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (126). Bununla birlikte obezite ve CRP düzeyleri arasındaki bağlantının doğrudan yağ dokusu fazlalığından mı yoksa obeziteye bağlı metabolik değişikliklerden mi kaynaklandığı açık değildir. Örneğin insülin direncinin kilo kaybı ile azaldığı bilinmektedir (127). Bu bağlamda obezite ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda plazma CRP düzeyi ve açlık insülin düzeyi arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir (128, 129). İnsülin direncinin insülin duyarlılığını arttıran ajanlarla azaltılmasıyla kilo kaybının olmadığı durumlarda bile CRP düzeylerinde düşme saptanmıştır (130).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Olguların Belirlenmesi

Çalışma grubu: Bu çalışmada Ocak 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin Polikliniği'ne obezite nedeniyle başvuran, bilinen sistemik, endokrin, nörolojik, kronik patolojisi olmayan 8–18 yaşları arasındaki 60 olgu incelemeye alındı. Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra yapıldı.

HOMA-IR formülü kullanılarak olgular insülin direnci olan ve olmayan 30 hastadan oluşan iki grup halinde değerlendirildi. Seksüel gelişimleri pubertal ve prepubertal olarak belirlendi. Prepubertal dönem kriteri için; Tanner ölçütlerine göre evre 1 olması, pubertal dönem kriteri için; Tanner ölçütlerine göre evre 2 ve üzerinde olması, obez olma kriteri için; VKİ yaşa ve cinse göre 95. persentilin (Ek–1) üzerinde olanlar kabul edildi.

Obeziteye neden olan sekonder hastalığı olanları belirlemek amacıyla hastalara kanda serbest T3, serbest T4, TSH, total testesteron, LH, FSH, serbest kortizol düzeyi bakıldı, kemik yaşı belirlendi ve anormal sonuç bulunanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışmaya alınan vakaların tıbbi özgeçmişlerinde bir problem yoktu. Çalışmaya alınanlar obeziteye neden olan ilaç kullanmıyorlardı. Bu kriterleri sağlayan 8–18 yaş arasındaki yaş ortalaması 11.3±1.9 yaş, VKİ ortalaması 29.1±3.9 kg/m² olan 60 olgu çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dâhil edildi.

Kontrol grubu: Rutin kontrol muayene ve tetkik için hastanemiz Genel Çocuk Polikliniğine başvuran 30 sağlıklı obez olmayan çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu. Yaş

ortalaması 11.6±1.9 yaş, VKİ ortalaması 18.0±3.9 kg/m² olan 30 olgu çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Çalışma Verilerinin Toplanması

Çalışma verilerinin toplanması; anamnez bilgilerinin alınması (kronik hastalık, doğum kilosu, ailede (1.derece yakını) aterosklerotik risk faktörüne sahip birey sorgulaması), fizik muayene yapılması ve antropometrik ölçümlerin (boy, tartı) alınması, laboratuar tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinin (kemik yaşı tespiti için sol el bilek grafisi) uygulanması olmak üzere üç aşamada gerçekleştirildi.

3.2.1. Fizik Muayene

Tüm olguların rutin fizik muayenesi yapıldı. Sistolik ve diastolik kan basınçları ERKA sfingomanometresi kullanılarak üç kez farklı zamanlarda ölçüldü. Bu ölçümün ortalaması mmHg olarak ifade edildi. Yaşa ve cinse göre hazırlanan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından (NHANES III) elde edilen değerler ışığında önerilen eşik değerler kullanıldı (Ek–2).

3.2.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması

Araştırmaya dâhil edilen tüm olguların çıplak ayakla ayakta duvara monte stadiometre ile boyları, üzerlerinde hafif giysiler varken digital tartı cihazı (Oncomed elecronic body scale CS–105) ile ağırlıkları ölçüldü. Boy ve ağırlık ölçüleri kullanılarak obez ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri – VKİ = Ağırlık (kg) / [Boy (m)] ² hesaplandı. Vaka grubunun VKİ'leri, VKİ esas alınarak hazırlanan persentillerden yararlanılarak, yaşa ve cinse göre VKİ 95. persentilin üzerinde olanlar obez kabul edildi (Ek-1).

3.2.3. Laboratuar Tetkikleri

Biyokimyasal ölçümler, en az 10 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde enzimatik kalorimetrik yöntem ile hastanemiz Biyokimya Laboratuarında ABBOTT

AEROSET Biyokimya otoanalizörü cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmamızda glukoz ölçümleri, hastanemiz Biyokimya Laboratuarında ABBOTT AEROSET Biyokimya analizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. Serum kortizol, total ve serbest testosteron, insülin düzeyleri, İMMULİTE 2000 hormon analizörü cihazı ile ölçüldü. Luteinizan horman (LH), Follikül stimülan hormon (FSH), Prolaktin ve Östradiol ELECSYS E170 Hormon Analizör cihazı ile ticari kitler kullanılarak ölçüldü. HDL, LDL, Total Kolesterol ve TG ölçümleri ABBOTT AEROSET Biyokimya otoanalizörü kullanılarak yapıldı.

Plazma visfatin düzeyi - 80 °C'de saklanan plazma örneklerinden BİOVİSİON marka hazır kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Çalışmaya dâhil edilen olguların kemik yaşları sol el bileği grafilerine Greulich-Pyle (G-P) yöntemi kullanılarak belirlendi.

3.3 İnsülin Direncinin Hesaplanması

Homeostasis model assesment (HOMA) insülin direnci (IR) indeksine göre insülin direnci hesaplandı. Dörtten büyük değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

HOMA-IR = Açlık insülin düzeyi (μU / ml) × açlık glukozu (mg / dl) / 405

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz için bir bilgisayar programı (SPSS ver. 11.5, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. Hastalara ait demografik ve biyokimyasal verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Parametrelerin birbiri ile ilişkisinin test edilmesinde Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığının test edilmesinde Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın anlamlılığın test edilmesinde Mann-Whitney U testi veya Student t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 90 olgudan 30'u insülin direnci olan obez grubu, 30'u insülin direnci olmayan obez grubu ve 30'u ise kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların antropometrik-demografik özellikleri ve gruplar arasındaki istatistik değerleri tablo 3'de gösterilmiştir.

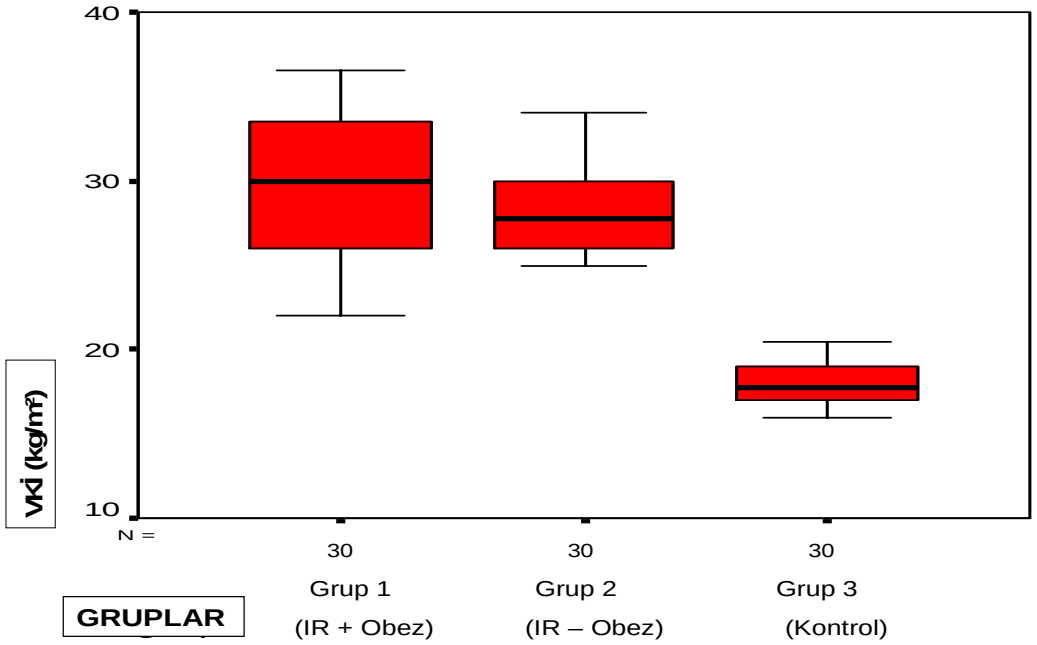
Gruplar arasında antropometrik ölçümlerden vücut ağırlığı, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.001). VKİ açısından grup 3 (kontrol grubu) ile diğer her iki obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.001). Her iki obez grubun VKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Yaş, cinsiyet, puberte durumu ve boy açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05)

Tablo 3. Olguların yaş, cins, puberte evresi ve antropometrik ölçümleri

	Grup 1 İR + Obez	Grup 2 IR - Obez	Grup 3 Kontrol	p	p 1-2	p 2-3	p 1-3
Yaş (yıl)	11.7±2.0	11.0±1.9	11.6±1.9	0.269	0.307	0.387	0.990
Cinsiyet Erkek	11	11	14	0.200	1.000	0.257	0.257
Cinsiyet Kız	19	19	16				
Prepubertal	11	15	15	0.506	0.560	1.000	0.585
Pubertal	19	15	15				
Vücut Ağırlığı (kg)	69.9±19.6	60.1±11.7	39.2±8.1	**0.001**	**0.023**	**0.001**	**0.001**
Boy (cm)	151.3±13.0	145.4±9.8	146.1±10.6	0.099	0.115	0.969	0.210
VKİ (kg/m²)	29.9±4.9	28.1±2.4	18.0±1.4	**0.001**	0.890	**0.001**	**0.001**

IR + Obez: İnsülin direnci olan obez
IR – Obez: İnsülin direnci olmayan obez

İnsülin direnci olan obez grup, insülin direnci olmayan obez grup ve kontrol grubunun VKİ ortalama ± SD'ları sırasıyla 29.9±4.9, 28.1±2.4 ve 18.0±1.4 olup kontrol grubunun VKİ her iki obez gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0.001).



Grafik 1. Grupların VKİ'lerinin grafik ile gösterimi

Olgular açlık glukoz, insülin ve visfatin düzeyleri, HOMA-IR, hsCRP düzeyi açısından değerlendirildiğinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). İnsülin, visfatin düzeyleri ve insülin duyarlılığı-direnci parametreleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Açlık glukoz düzeyi insülin direnci olan obez grupta (Grup 1) insülin direnci olmayan obez gruba (Grup 2) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken (p=0.004), her iki obez grup ile kontrol grubu (Grup 3) arasında açlık glukoz düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (p değeri sırasıyla 0.118 ve 0.460).

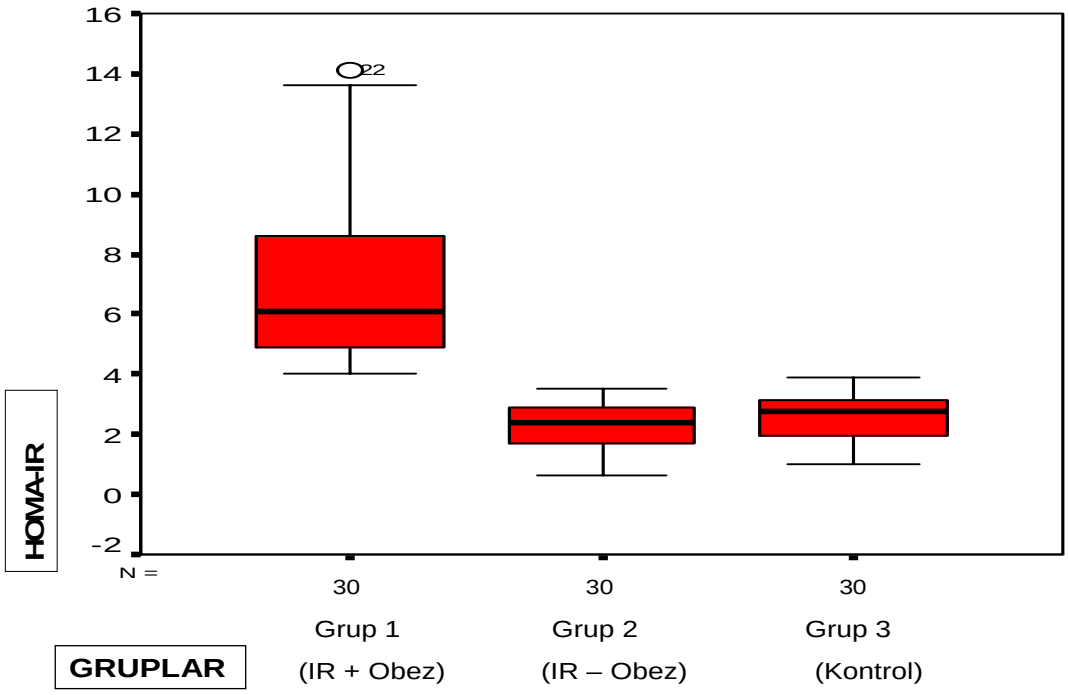
İnsülin direnci olan obez grupta açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri diğer iki gruptan anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.001). Her iki obez gruptaki ortalama hsCRP düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p değeri sırasıyla 0.005 ve 0.001).

Tablo 4. İnsülin, visfatin ve insülin duyarlılığı-direnci parametreleri

	Grup 1 İR + Obez	Grup 2 IR - Obez	Grup 3 Kontrol	p	p 1-2	p 2-3	p 1-3
Açlık glukoz (mg/dl)	95.4±15.6	85.2±8.4	89.0±10.3	**0.005**	**0.004**	0.460	0.118
Açlık insülin (µIU/ml)	30.0±10.6	10.7±3.8	11.7±2.8	**0.001**	**0.001**	0.865	**0.001**
HOMA-IR	7.24±3.46	2.28±0.83	2.61±0.77	**0.001**	**0.001**	0.831	**0.001**
Visfatin (ng/ml)	6.72±1.56	6.19±1.46	5.05±1.40	**0.001**	0.343	**0.015**	**0.001**
hsCRP (mg/L)	0.55±0.69	0.31±0.25	0.14±0.16	**0.006**	0.124	**0.001**	**0.005**

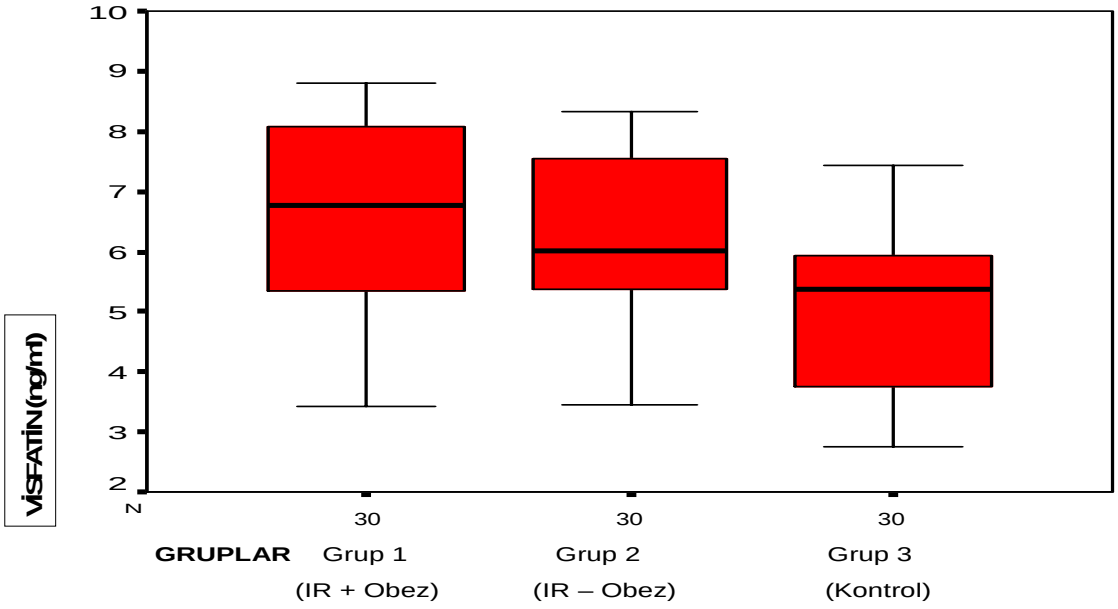
IR + Obez: İnsülin direnci olan obez
IR – Obez: İnsülin direnci olmayan obez

İnsülin direncini gösteren HOMA-IR değeri insülin direnci olan obez grupta 7.24±3.46, insülin direnci olmayan obez grupta 2.28±0.83 ve kontrol grubunda 2.61±0.77 olarak hesaplanmıştır (Şekil 5).



Grafik 2. Grupların HOMA-IR düzeylerinin grafik ile gösterimi

Her iki obez grup arasında visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ancak, obez grupların ortalama visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p değeri sırasıyla 0.001 ve 0.015)



Grafik 3. Grupların visfatin düzeylerinin grafik ile gösterimi

Olguların tümü puberte durumuna göre değerlendirildiğinde prepubertal ve pubertal gruplar arasından visfatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.681, 0.527 ve 0.808).

Tablo 5. Tüm olgularda visfatin düzeyinin puberte durumuna göre karşılaştırılması

	V i s f a t i n (ng/ml)		p
	Prepubertal (n)	Pubertal (n)	
Grup 1 (IR + Obez)	6.88±1.42 (n=11)	6.63±1.67 (n=19)	0.681
Grup 2 (IR – Obez)	6.01±1.42 (n=15)	6.36±1.54 (n=15)	0.527
Grup 3 (Kontrol)	5.12±1.60 (n=15)	4.99±1.22 (n=15)	0.808

Visfatin düzeyleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunamadı (p değeri sırasıyla 0.537, 0.253 ve 0.488).

Tablo 6. Tüm olgularda visfatin düzeyinin cinsiyet durumuna göre karşılaştırılması

	Visfatin (ng/ml)		p
	Erkek (n)	Kadın (n)	
Grup 1 (IR + Obez)	6.96±1.67 (n=11)	6.60±1.52 (n=19)	0.537
Grup 2 (IR – Obez)	6.60±1.20 (n=11)	5.95±1.58 (n=19)	0.253
Grup 3 (Kontrol)	4.89±1.40 (n=17)	5.28±1.43 (n=13)	0.488

Tüm obez olguları içeren korelasyon analizinde, visfatin düzeyinin insülin düzeyi, VKİ ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (sırasıyla r=0.335 p=0.002, r=0.0320 p=0.003 ve r=0.335 p=0.002). Visfatin ile vücut ağırlığı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu (r=0.241 p=0.025). Açlık glukoz düzeyi, lipidler ile visfatin arasında anlamlı derecede korelasyon bulunamadı (Tablo 7). HOMA-IR ile açlık glukoz ve insülin düzeyi güçlü pozitif korelasyon mevcut iken; HOMA-IR ile VKİ, visfatin düzeyi, vücut ağırlığı ve hsCRP arasında zayıf pozitif korelasyon tespit edildi. Lipid profili ölçümleri ile HOMA-IR arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Visfatin ve HOMA-IR ile antropometrik ölçümler ve insülin duyarlılığı-direnci parametreleri arasındaki korelasyon

	Visfatin		HOMA–IR	
	r	p	r	p
Açlık Glukoz	0.126	0.249	**0.625**	**0.001**
İnsülin	**0.335**	**0.002**	**0.951**	**0.001**
Vücut kitle indeksi (VKİ)	**0.320**	**0.003**	**0.343**	**0.001**
Visfatin			**0.335**	**0.002**
HOMA-IR	**0.335**	**0.002**		
Yaş	-0.051	0.642	0.156	0.152
Vücut ağırlığı	**0.241**	**0.025**	**0.338**	**0.001**
Trigliserid	0.215	0.052	0.118	0.291
T. Kolesterol	0.028	0.799	0.063	0.570
HDL	-0.039	0.725	-0.031	0.782
LDL	0.048	0.666	0.055	0.623
hsCRP	0.109	0.339	**0.217**	**0.055**

Sadece insülin direnci olan hasta grubunda gerçekleştirilen korelasyon analizinde, visfatin düzeyinin insülin düzeyi ve HOMA-IR ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (sırasıyla r=0.268 p=0.039 ve r=0.286 p=0.027).

Trigliserid ve LDL düzeyleri açısından her üç grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p değeri sırasıyla 0.022 ve 0.013). İnsülin direnci olan obez grupta serum trigliserid konsantrasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.021). LDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda her iki obez gruba göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı (p değeri sırasıyla 0.045 ve 0.010).

Ancak T. Kolesterol ve HDL açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Tablo 8'de serum lipid konsantrasyon değerleri gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların serum lipid konsantrasyon değerleri

	Grup 1 İR + Obez	Grup 2 IR - Obez	Grup 3 Kontrol	p	p 1-2	p 2-3	p 1-3
Trigliserid (mg/dl)	134.0±57.6	111.9±35.6	100.3±33.6	**0.022**	0.144	0.619	**0.021**
T. kolesterol (mg/dl)	159.8±28.3	163.5±30.5	145.8±27.6	0.075	0.874	0.074	0.187
HDL (mg/dl)	40.6±8.9	40.3±7.9	45.3±13.4	0.151	0.992	0.182	0.219
LDL (mg/dl)	92.4±23.6	100.9±26.5	78.3±25.0	**0.013**	0.550	**0.010**	**0.045**

IR + Obez: İnsülin direnci olan obez
IR – Obez: İnsülin direnci olmayan obez

İnsülin direnci olan ve olmayan obez hastalar (grup 1 ve grup 2) bir grup olarak kontrol grubu (grup 3) ile karşılaştırıldı. Grupların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Her iki obez grup birlikte bir grup olarak değerlendirildiğinde obez olguların vücut ağırlığı, VKİ ortalama değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.001).

Yaş, cinsiyet, puberte durumu ve boy açısından obez olgular (grup1 ve grup 2) ile kontrol grubu (grup 3) arasında bir farklılık bulunmadı. Tablo 9'da obez olgular ile kontrol grubunun antropometrik ölçümleri gösterilmiştir.

Tablo 9. Obez ve kontrol gruplarının yaş, cins, puberte evresi ve antopometrik ölçümleri

	Obez (Grup 1 ve Grup 2) (n=60)	Kontrol (Grup 3) (n=30)	p
Yaş (yıl)	11.3±2.0	11.6±1.9	0.491
Cinsiyet (Erkek / Kız)	22 / 38	14 / 16	0.072
Puberte (Prepubertal / pubertal)	26 / 34	15 / 15	0.574
Vücut Ağırlığı (kg)	65.0±16.8	39.2±8.1	**0.001**
Boy (cm)	148.3±11.8	146.1±10.6	0.414
VKİ (kg/m²)	29.0±3.9	18.0±1.4	**0.001**

Çalışmaya alınan obez olgular ile kontrol grubunun açlık glukoz düzeyleri benzerdi (p=0.663). Ancak insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri açısından obez olgular ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p değeri 0.001 ve 0.003).

Obez olgularda visfatin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.001). Lipid düzeyleri açısından obez ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri obez grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iken HDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda obez gruba göre daha yüksek bulundu.

Obez olgularda hsCRP düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda daha yüksek seviyede idi (p=0.011)

Tablo 10. Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri

	Obez (Grup 1 ve Grup 2) (n=60)	Kontrol (Grup 3) (n=30)	p
Açlık glukoz (mg/dl)	90.3±13.4	89.1±10.3	0.663
Açlık insülin (µIU/ml)	20.4±12.5	11.7±2.9	**0.001**
HOMA-IR	4.76±3.53	2.61±0.77	**0.003**
hsCRP (mg/L)	0.433±0.533	0.137±0.159	**0.011**
Visfatin (ng/ml)	6.45±1.52	5.05±1.40	**0.001**
Trigliserid (mg/dl)	123.2±49.0	100.3±33.6	**0.043**
T. kolesterol (mg/dl)	161.6±29.2	145.8±27.6	**0.026**
HDL (mg/dl)	40.5±8.3	45.3±13.4	**0.042**
LDL (mg/dl)	95.0±23.9	78.3±25.0	**0.006**

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada prevalansı hızla artmakta olan obezite en yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir (80, 131, 132). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında obezite prevalansının her geçen yıl arttığı gösterilmiştir. Obezitenin morbidite ve mortalite artışı ile ilişkisinin ortaya çıkarılmasından sonra, Dünya Sağlık Örgütü bu durumun "epidemik bir hastalığın küresel artışı" olarak tanımlamıştır. Obezitenin epidemik boyutlara ulaşan bu artışının, gelecek yıllarda obeziteye bağlı morbidite ve mortalite oranlarında da epidemik düzeylere varan bir artışa neden olabileceği tahmin edilmektedir (28). Günümüzde 250 milyon insan ya da bir başka deyişle dünya nüfusunun yaklaşık %7'si obezdir. Bu rakamın 2–3 katı kadar insan ise fazla kiloludur (131).

Obezite prevalansı ve obezite ile ilişkili komplikasyonlar ırklar arasında farklılık gösterir (133, 134). İsrail, ABD ve 13 Avrupa ülkesinde 1997–1998 yılları arasında adolesanlar arasında yapılan okul taramalarında en yüksek fazla kilololuluk prevalansı ABD, İrlanda, Yunanistan ve Portekiz'de saptanmıştır (17). Başka bir dizi çalışmadaki verilerde ise Akdeniz ülkelerinde obezite prevalansı % 20–40 arasında iken, Orta Doğu ülkelerinde % 7, Kuzey Afrika'da % 8 oranındadır (18). Türk çocuklarında ise obezite prevalansının % 7.5–12.8 arasında olduğu bildirilmiştir (8, 9, 66).

Çocukluk çağında başlayan obezite, ileri yaşlarda çeşitli metabolik ve kardiyovasküler hastalık risklerinin artmasına yol açtığından kaygı vericidir (135). Obezite sıklıkla ateroskleroz ve tip 2 diabetes mellitus için risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci ve onun bileşeni olan hiperinsülinemi ile birliktedir (136).

Son yıllarda yağ dokusunun sanıldığı gibi sadece yağ depolama işlevinin olmadığı, aynı zamanda vücuttaki değişimlere tepki veren ve salgıladığı bazı faktörler ile adeta bir endokrin organ gibi fonksiyon gördüğü anlaşılmıştır (104, 137) . Bu nedenle çalışmalar adipoz dokudan salgılanan hücresel medyatörler olan ve adipokin olarak adlandırılan bu

faktörler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu mediatörler özellikle visseral yağ dokusunda üretilmeleri, karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenlemeleri ve tip 2 diyabet gelişimine zemin hazırlayan insülin direncine yol açmaları nedeniyle önem kazanmaktadırlar. İnsülin direncinin patogenezinde rol oynayan etkenlerden birinin abdominal obezite olması ve adipokinlerin büyük oranda visseral adipoz dokudan sekrete edilmeleri, insülin direnci araştırmalarında bu mediatörleri güncel konu haline getirmiştir.

Fukuhara ve ark.ları tarafından 2004 yılından keşfedilen ve visfatin olarak adlandırılan bir adipokin, insüline benzer etkilerinin olması ve obezite ile birlikte visseral adipoz dokuda oldukça yüksek miktarda sekrete edilmesi nedeniyle popüler bir molekül haline gelmiştir (116). Son yıllarda obezitenin tetiklediği insülin direncinin anlaşılmasında visfatinin rolünü araştırmaya yönelik birçok çalışma yapılmasına karşın çocukluk yaş grubu ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Visfatin düzeyi ile obezite ve obezitenin tetiklediği insülin direnci arasındaki ilişkiye yönelik bulgular çelişkilidir. Birçok çalışmada obez hastalarda visfatin düzeyinin daha yüksek olduğu ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon olduğu rapor edilirken, bazı çalışmalarda obez olgularda plazma visfatin düzeyinin anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (138).

Çalışmamızda HOMA-IR kullanılarak olgular insülin direnci olan (HOMA-IR>4) ve olmayan (HOMA-IR<4) iki grup halinde değerlendirildi. İnsülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarının plazma visfatin düzeyleri sağlıklı obez olmayan olguların plazma visfatin düzeyleri ile karşılaştırıldı. Her iki obez grup arasında visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=343). Ancak her iki obez grubun ortalama plazma visfatin düzeyleri sağlıklı obez olmayan olguların ortalama visfatin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. (p=0.001). Ayrıca çalışmamızda tüm obez olguları kapsayan korelasyon analizinde plazma visfatin düzeyi ile HOMA-IR arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.335 p=0.002).

Chen ve ark.ları, tip 2 diabetes mellitusu olan yetişkin hastalardaki visfatin düzeyinin diyabetik olmayan kontrol grubunun visfatin düzeyine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (123). Ayrıca bu çalışmada plazma visfatin düzeyinin tekli

regresyon analizinde HOMA-IR ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu ancak çoklu regresyon analizi ile bu ilişkinin kaybolduğunu rapor etmişlerdir.

Kenji ve ark.ları, Hawai'de gerçekleştirdikleri ve toplam 295 Japon kökenli hastanın dâhil olduğu çalışmalarında, HOMA-IR ile değerlendirildiğinde dolaşımdaki visfatin düzeyinin insülin direncini yansıtmadığını ancak visfatin düzeyinin IL–6 ve CRP gibi inflamatuar belirteçler ile korele olduğunu saptamışlardır. Diğer bazı çalışmalarda da (140–142) serum visfatin düzeyleri ile vücut kompozisyonu parametreleri veya insülin direnci ile ilişki olmadığı öne sürülmüştür (139).

Hua ve ark.larının yaşları 11–18 arasında değişen 72 obez adolesan üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, serum visfatin konsantrasyonunun obezlerde belirgin düzeyde daha yüksek bulunduğu ancak visfatin ile HOMA-IR ve 2 saatlik OGTT arasında bir ilişki bulunmadığı rapor etmişlerdir (143).

Buna karşın, bir çalışmada obez hastalara gastrik banding yapıldıktan 6 ay sonra kilo kaybı ve HOMA-IR değerlerinin düşmesi ile birlikte plazma visfatin düzeylerinin de azaldığı ve HOMA-IR ile visfatin arasında korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (144). Kilo kaybı ile birlikte insülin sensitivitesinde meydana gelen değişikliğin plazma visfatin düzeyindeki anlamlı değişiklik ile korele olması, insülin direnci gelişimi üzerinde kilo kaybının faydalı etkilerinin ortaya çıkmasında visfatinin rolü olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan obez gruplar arasında visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın, HOMA-IR ve visfatin düzeyi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olması nedeniyle sonuçlarımız yukarıdaki belirtilen son çalışma ile uyumlu görünmektedir.

Kronik inflamasyonun insülin direncinin patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir (145–147). Düşük grade kronik inflamasyonun markerleri olarak CRP ve IL–6 konsantrasyonları insanlarda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (148, 149) . İnsan monositlerinde IL–6 üretiminin p38 mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) ve MAPK kinaz 1 (MEK1) yolları üzerinden visfatin vasıtasıyla gerçekleştirildiği rapor edilmiştir (147). Ayrıca karaciğerde CRP sentezinin esas olarak IL–6 ile stimüle olması (150), visfatinin

sadece IL–6 değil, aynı zamanda CRP üretimini de dolaylı olarak stimüle ederek insülin direnci gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmektedir (139). Çalışmamızda her ne kadar visfatin düzeyi ile hsCRP arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş ise de, obez hasta grubu sağlıklı obez olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hsCRP düzeyinin istatistiksel olarak daha yüksek bulunması ve hsCRP ile HOMA-IR arasında pozitif ilişkinin var olması, sonuçlarımızın yukarıda öne sürülen bilgiler ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Birçok çalışmada obez olgularda plazma visfatin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116, 122, 143, 144, 151–153). Fukuhara ve ark.ları, 101 olgudan ölçülen plazma visfatin konsantrasyonunun bilgisayarlı tomografi ile hesaplanan visseral yağ dokusu ile güçlü korelasyon gösterdiğini, visfatin düzeyinin obezite ile arttığını bulmuşlardır (116). Ancak bazı çalışmalarda obez hastalarda visfatin düzeyi daha yüksek ölçülmekle birlikte VKİ ile visfatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (143, 151). Diğer yandan VKİ ile plazma visfatin düzeyi arasında negatif korelasyon tespit eden bazı çalışmalar da literatürde mevcuttur (142, 154). Ching-Chu ve ark.ları çalışmalarında, erkek hastalarda VKİ ile visfatin düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğunu diğer antropometrik parametreler ile visfatin arasında ilişki olmadığının belirtmişlerdir (142). Çalışmamızda tüm obez olguları kapsayan grubun ortalama plazma visfatin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.001$) ve tüm obez olguları kapsayan korelasyon analizinde VKİ ile plazma visfatin düzeyi arasında pozitif ilişki bulundu ($r=0.320$ $p=0.003$). Ancak insülin direnci olan hasta grubunda gerçekleştirilen korelasyon analizinde visfatin ile VKİ arasında korelasyon bulunamadı. Bu nedenle çalışmamızın bulguları Fukuhara ve ark.larının çalışma bulguları ile uyumlu görünmektedir.

Fukuhara ve ark.ları visfatinin proadipojenik ve lipojenik etkileri yoluyla adipoz dokuda preadiposit hücre hattında matür adipositlere farklılaşmayı kolaylaştırdığını ve lipogenez ve glukoz transportu aktivasyonu ile yağ birikimini arttırdığını, bu şekilde visseral adipoz doku üzerinde visfatinin parakrin bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (116). Ekzojen obezitede artış gösteren visseral adipoz doku kitlesi, visfatinin üretim ve sekresyonunun artmasına neden olurken, artmış visfatin düzeyinin yukarıda belirtilen parakrin etkileri ile visseral adipoz doku kitlesinin artışına katkı sağlayarak VKİ artışında ve insülin direnci gelişiminde rol oynadığı ileri sürülebilir.

Çalışmamızda insülin direnci olan obez grubun insülin düzeyi, insülin direnci olmayan grup ve sağlıklı obez olmayan kontrol grubunun insülin düzeyine göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Korelasyon analizinde insülin ve visfatin arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ($r = 0.335$ $p = 0.002$). Çalışma sonuçlarımız abdominal obezitede insülin direncinin bir göstergesi olan hiperinsülinemi tablosuna yüksek visfatin düzeylerinin eşlik ettiği gösteren çalışmalar ile uyumludur. (116, 122, 141, 144). Ancak visfatinin adipoz doku kitlesi veya fonksiyonunun bir markeri ya da glukoz metabolizmasında regülatör bir rol oynayan marker olup olmadığı açık değildir. İnsülin gibi hepatositlerden glukoz salınımını baskılaması, kas hücreleri ve adipositlere glukoz girişini stimüle etmesi, metabolik etkileri için insülin ile aynı reseptörü kullanması ve en önemlisi insülin direnci geliştirilen farelerde intravenöz yoldan verildiğinde hızlı bir şekilde glukoz düzeyini düşürmesi (116) nedeniyle obez olgularda yüksek visfatin düzeyinin insülin direnci gelişen olgularda kompensatuar bir rol oynadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda visfatin düzeyi ile yaş, cinsiyet ve puberte ilişkisini de araştırıldı. Çalışmaya alınan her üç grup yaş, cinsiyet ve puberte durumu açısından benzerdi ($p>0.05$). Yaş ile visfatin düzeyi arasında gerçekleştirilen korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r = -0.051$ $p = 0.642$). Bu bulgu yaşın visfatin düzeyi üzerinde bir etkisinin olmadığını gösteren önceki birçok çalışma ile uyumludur (123, 152). Ancak Hua ve ark.ları bir çalışmalarında obez populasyonda VKİ ve cinsiyetten bağımsız olarak visfatin düzeyinin yaş ile anlamlı derecede negatif korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir (143).

Visfatinin metabolik etkilerine yönelik yapılan çalışmaların birçoğunda cinsiyetin visfatin düzeyi üzerinde belirleyici bir etkisinin olmadığı, her iki cinsiyette benzer visfatin düzeyleri tespit edildiği rapor edilmiştir (123, 138). Visfatin düzeyleri açısından cinsiyet farklılığının olmamasının muhtemel bir nedeninin visfatin mRNA üretiminin adipositler dışında makrofajlar tarafından da gerçekleştirilmesi olabileceği ileri sürülmektedir (155). Cinsiyet açısından olgularımızın plazma visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında visfatin düzeyi açısından anlamlı derecede farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bu nedenle sonuçlarımız yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçları ile benzerdir.

Visfatinin metabolik etkileri ile ilgili çalışmaların büyük bir kısmının yetişkin yaş grubunda gerçekleştirilmesi nedeniyle, visfatin ve pubertal durum arasındaki ilişki için yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda prepubertal olguların ortalama plazma visfatin düzeyi ile pubertal olguların plazma visfatin düzeyi arasında anlamlı derecede farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışma sonuçlarımıza göre puberte durumunun visfatin düzeyleri ile ilişkili olmadığı ileri sürülebilir.

Çalışmamızda her üç grubun lipid profil parametreleri (TG, T. Kolesterol, HDL, LDL) karşılaştırıldı ve bu parametrelerin visfatin ile korelasyon analizleri yapıldı. İnsülin direnci olan obez hasta grubunun TG düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Sağlıklı obez olmayan kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyi her iki obez grubun LDL kolesterol düzeyleri ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gözlendi. Ancak visfatin ile herhangi bir lipid profil parametresi (TG, T. Kolesterol, HDL, LDL) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla $r = 0.215$ $r = 0.028$ $r = -0.039$ $r = 0.048$).

Visfatin düzeyi ile lipidler arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Zahorska-Markiewicz ve ark.ları obez kadınlarda serum visfatin düzeyleri ile lipidler arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir (151). Hua ve ark.ları obez adolesanlarda yüksek serum visfatin düzeyinin HDL kolesterol ile korele olduğunu göstermiş, visfatinin NAD metabolizması vasıtasıyla HDL kolesteroldaki değişiklikler ile bağlantılı olabileceğini ileri sürmüştür (143). Ching-Chu ve ark.ları obez kadınlarda lineer regresyon analizi ile lipid profilinin visfatin düzeyi ile ilişkili olduğunu açığa çıkarmışlardır. ve çalışmalarında visfatinin HDL kolesterol ile pozitif korelasyon, LDL kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar ile visfatinin kolesterol ester transfer proteinini inhibe ederek kolesterol homeostazında etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (142).

Farelerde yüksek yağlı diyet sonrası plazma visfatin düzeyinin artması nedeniyle, visfatinin hiperlipideminin tetiklediği insülin direncinde önemli bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Rekombinant visfatinin lipogenez ve glukoz transportu aktivasyonu vasıtasıyla yağ birikimini arttırdığını gösteren hücre kültür deneyleri bu varsayımı desteklemektedir (116). Kowalska ve ark.ları hem obez hastalarda hem de sağlıklı bireylerde plazma visfatin düzeyi ile serbest yağ asitleri düzeyi arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (153).

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen verilerde obez hastalarda visfatin düzeyinin daha yüksek olması, plazma visfatin düzeyinin insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermesi nedeniyle, obezitede insülin direncinin gelişim mekanizmasında visfatinin önemli bir role sahip olduğu düşünülebilir. Ancak insüline benzer etkileri olan bu adipokinin düzeyinin obezitede insülin direncine karşı kompensatuar bir mekanizma dolayısıyla mı ya da obezitenin etyopatogenezindeki rolü nedeni ile mi yükseldiği yoksa büyüyen adipoz dokunun bir markeri olarak mı artış gösterdiği henüz açığa çıkarılamamıştır. Bu nedenle obezite ve obezitenin tetiklediği insülin direnci üzerinde visfatinin rolünün anlaşılmasına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin Polikliniği'ne başvuran yaşları 8–18 arasında 38 kız ve 22 erkek olmak üzere toplam 60 ekzojen obezitesi olan hasta ve Genel Çocuk polikliniği'ne başvuran kontrol grubu olarak yaşları 8–16 arasında değişen 30 sağlıklı çocukta yapıldı.

Bu çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan obez çocuklarda plazma visfatin düzeyini belirlemek, visfatin düzeyinin antropometrik bulgular, yaş, cinsiyet, pubertal durum ve bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisini ortaya koymak amaçlandı.

1. İnsülin direnci olan, olmayan obez grup ve sağlıklı obez olmayan kontrol grubu yaş, cinsiyet, pubertal durum ve boy açısından benzerdi ($p>0.05$)

2. Gruplar arasında vücut ağırlığı, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Sağlıklı kontrol grubunun VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri her iki obez gruptan anlamlı derecede daha düşük saptandı $p<0.05$).

3. İnsülin direnci olan obez grupta açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri diğer iki grubun değerlerinden anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$).

4. İnsülin direnci olan ve olmayan obez gruplar arasında visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ancak her iki obez grubun visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

5. Tüm olgular puberte durumu açısından değerlendirildiğinde prepubertal ve pubertal gruplar arasında visfatin düzeyleri benzer saptandı ($p>0.05$). Visfatin düzeyleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

6. Çalışmamızda visfatinin insülin, vücut ağırlığı, VKİ ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Visfatin düzeyi açlık glukoz düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı, lipidler ile ilişkili değildi ($p>0.05$).

7. İnsülin direnci olan obez grupta serum trigliserid konsantrasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). LDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda her iki obez gruba göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$).

8. Obez olgularda visfatin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

9. Obez olgularda hs-CRP düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda daha yüksek seviyede idi ($p<0.05$)

7. KAYNAKLAR

1. Alikaşifoğlu A, Yordan N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 475–481.

2. Flier S, Folder DW. Eating Disorders: Obesty, Anorexia Nervosa, and Blumia Nervosa In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds) Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition. W.B. Saunders Company 1998, pp 1061–1095.

3. Poskitt EME. The Fat Child. In: Brook CGD (ed) Clinical Pediatric Endocrinology. 3nd ed. Oxford. Blackwell Scientific Publications 1995, pp 210–233.

4. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 500–506.

5. Güngör N, Arslanian SA. Nutritional Disorders In: Sperling MA (ed), Pediatric Endocrinology 2nd ed, Philadephia: Saunders. 2002; 689–725.

6. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesty In: Pediatric Endocrinology Lifshitz F.(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823–858.

7. Kurdoğlu G; Obezite, ed: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 1, Nobel Tıp Kitabevi, 1989; 378–382.

8. Kocaoğlu B, Köksal O. Sosyo-Ekonomik Koşulların Adölesanlarda Büyüme, Gelişme ve Şişmanlık Üzerine Etkisi. Beslenme ve Diet Dergisi, 1985;14: 25–37.

9. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. Int J Adolesc Med Health. 2002 Jan-Mar;14(1):61–5.

10. Soylu A, Kavukcu S, Turkmen M, Cabuk N, Duman M. Effect of socioeconomic status on the blood pressure in children living in a developing country. Pediatr Int 2000;42:37–42.

11. Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Akar N. İki farklı sosyokültürel düzeye sahip okulda obezite taraması. VIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi özet kitabı, Erzurum, 2003;233.

12. Turan S, Bereket A. Sosyoekonomik durum ve yaşın obeziteye etkileri. 48. Milli Pediatri Kongresi özet kitabı, Samsun, 2004; 213.

13. Styne DM. Childhood and adolescent obesty, prevalence and significance. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 823–854.

14. Freedman DS, Kettel Khan L, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesty among adults: The Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 543–549.

15. Salbe AD, Weyer C, Lindsay RS, Ravussin E, Tataranni PA. Assessing risk factors of obesty between childhood and adolescence: I. Birthweight, childhod adiposity, parental obesty, insülin, leptin. Pediatrics 2002; 110: 299–306.

16. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. Eur J Pediatr 2000;159: 14–34.

17. Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, Due P, Holstein BE, Hediger ML . Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 27–33.

18. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. Obes Rev 2003; 4: 195–200.

19. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. Curr Diab Rep 2003; 3: 737–739.

20. Damcı T. Kim Obezdir? Obezite Çalışma Grubu Bülteni. 1999.

21. Arslan M. Obezite. Endokrinoloji Temel ve Klinik, Koloğlu S (ed). Medical Network. Nobel Ankara 1996; 775–787.

22. West DB. Genetic of obesity in human and animals. Clin Endoc Metab North America. 1996; 25: 801–813.

23. Swinburn BA, Ravussin E. Energy and macronutrient metabolizm. Balliere's Clin Endoc Metab 1994: 8: 481–507.

24. Cooney GJ, Storlien LH. İnsülin action; thermogenesis and obesity. Balliere's Clin Endoc Metab 1994: 8: 481–507.

25. Geiselman PJ, Control of food intake. Clin Endoc Metab North America. 1996; 25: 815–829.

26. Yılmaz C. Obezite ve tedavisi. Dizgi Tasarım, Baskı ve Cilt Mart Matbacılık. İstanbul. 1999.

27. Duran Paola MD; Kramer, Robert E. Pediatric Obesity: Concerns and Controversies. Lippincot Williams& Wilkins, Inc. 2002; 7: 168–179.

28. Kiess W, Galler A, Reich A, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence, obesty rewiews (2001) 2; 19–24.

29. Cuuting TM, et al. Like mother, like daughter: familial patterns of overweight are mediated by mother's dietary disinhibition, Am J Clinical Nutrition 1999; 69: 608–613.

30. Bersh G, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. Nature 2000; 404: 644–651.

31. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. sted 2002, cilt 11, sayı 1, 8.

32. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1996; 871–85.

33. Dietz W, Bandini L, Morelli J,et al. Effects of Sedantary Activities on Resting Metabolic Rate. Am. J. Clin. Nutr. 1994; 59: 556–559.

34. Poskitt C, E.M.E. Obese from infancy. A- Revaluation. Topics in Pediatrics, 1980; 2: 81–89.

35. Uz G. Şişman Bireylerde Çiğ Havucun Serum Lipitleri ve Kolon Fonksiyonuna Etkisi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1991.

36. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int. J.Obes 1999; 23: 1–107.

37. Poskitt A. the Fat Child. In: Clinical Pediatric Endocrinology. Brokk G:D.(ed). 3 rd Ed. Blaclwell Scientific Publications. Oxford. 1995; 210–233.

38. Maffeis C, et al. Distribution of food intake as arisk factor for childhood obesity. International Journal of Obesity 2000; 24: 75–80.

39. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity; cross sectional study. BMJ 1999; 319: 147–150.

40. Kabalak T. Obezitenin diyetle tedavisi, ed: Yılmaz C, Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri, 1995; 107–137.

41. Yuttagül M. Hafif şişman ve şişman kadınların beslenme alışkanlıkları ve zayıflamaya ilişkin tutum ve davranışları. Beslenme ve Diyet Dergisi, 1995; 24 (1): 59–73.

42. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. Lancet 2001; 357:505–508.

43. Livingstone MBE. Epidemiology of childhood obesity in Europe. Europe J Pediatrics 2000;159: 14–34.

44. The Henry J. Kaiser Family Foundation The role of media in childhood obesity: http://www.kff.org/entmedia/upload/32431_1.pdf. World Wide Web. 2004. 6–2–2004.

45. Fitzgerald SJ, Kriska AM, Pereira MA, et al. Associations among physical activity television watching and obestiy in adult Pima Indians. Med. Sci. In Sports Exercise 1997: 910–915.

46. Özgen G. Obezite tedavisinde egzersizin rolü. Obezite ve tedavisi. Dizgi, Tasarım Baskı ve Cilt Mart Matbacılık. İstanbul, 1999.

47. Coon KA, Tucker KL. Television and children's consumption patterns. A rewiew of the literature. Minerva Pediatr–01-Oct–2002; 54 (5): 423–436.

48. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. Lancet 2004; 364:257–262.

49. Özenoğlu A, Sabuncu T, Ünüvar E. Eksojen Obezitesi Olan Adölesanların Günlük Dietlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı, Endokrinolojide Yönelişler, 2000; cilt 9 sayı: 1. 38–42.

50. American Obesity Association Fact Sheet: http://www.obesity.org/subs/ fastfacts/obesity_US. shtml. World Wide Web. 2004. 6–2–2004.

51. Gnavi R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. Eur J Epidemiol 2000;16: 797–803.

52. Tüzün M. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Mart Matbaacılık, 1999.

53. Ernsberger P, Nelson D. Refeeding hypertension in dietary obesity. Am J of Physiology 1995; 254: 47–55.

54. Yılmaz C, Tüzün N, Kabalak T. Obezite ve Tedavisi. Yılmaz C (ed). Mart Matbacılık Sanatları Ltd. 1. basım 1999; 1–190.

55. Thompson DL, Thompson WR, Prestridge TJ, Bailey JG, Bean MH, Brown SP, McDaniel JB. Effects of hydration and dehydration on body composition analysis: a comparative study of bioelectric impedance analysis and hydrodensitometry. J Sports Med Phys Fitness 1991; 31: 565–570.

56. Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1. Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 221–226.

57. Trmblay MS, Willms JD. Secular trend in the body mass index of Canadian Children. CMAJ 2000; J Vov 28; 163: 1461–2.

58. Thomson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime Health and Economic Consequence of Obesity. Arch İntern Med 1999; 159: 2177–2813.

59. Stephen R Daniels. Cardiovascular Disease Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Adolescents. Current Atherosclerosis Reports. 2001; 479–485.

60. Sinaiko A.R, Donahue R, Jacobs D. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescense to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. Circulation. 1999; 99: 1471–1476.

61. Gidding S. Preventive pediatric cardiology. Pediatric Clinical North America. Pediatric cardiology. 1999; 46: 259–260.

62. Stephen R. Daniels, Dona K. Arnett, Robert H. Eckel. Overweight in Children and Adolescents Pathophysiology, Consequences, Prevention and treatment. Circulation. 2005; 111: 1999–2012.

63. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. Pediatrics. 1998; 101: 141–147.

64. Troiano P, Katherine M. Overweight children and adolescents: Description, epidemiology and demographics. Supplement to Pediatrics, 1998; 101: 497–503.

65. Weidmann P, Courten M. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. Drugs. 1993; 46: 197–209.

66. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Pediatrik Endokrinoloji, birinci baskı. 2003; 487–505.

67. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2001-NIH publ. no. 01–3670.

68. Işık P, Naçar N. Obezitenin komplikasyonları. Katkı Pediatri Dergisi. 2000; 21(4): 587–597.

69. Freedman DS, Kettel Khan L, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesty among adults: The Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 543–549.

70. De Spiegelaere M, Dramix M, Hennart P. Socioeconomic status and changes in body mass from 3 to 5 years. Arch Dis Child 1998; 78: 477–478.

71. Amaral J, Thompson W. Gallbladder disease in morbidly obese. Am J of Surgery 1985; 149: 551–557.

72. Lusky A, Barell V, Lubin F, et al. Relationship between morbidity and exreme values of body mass index in adolescent. Int J Epidemiol 1996; 25: 829–834.

73. Yılmaz C, Tüzün N, Kabalak T. Obezite ve Tedavisi. Yılmaz C (ed). Mart Matbacılık Sanatları Ltd. 1. basım 1999; 1–190.

74. Kuskowska-Wolk A, Rössner S. Decreased social activity in obese adults. Diabetes Res Clin Pract 1990; 10: 265-269.

75. Arslan N. Obezite tedavisinde güncel yaklaşımlar. 7. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı. İzmir, 2006; 85–86.

76. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. N Engl J Med 2004; 350:865–875.

77. Yılmaz C. Obezite ve tedavisi. Dizgi Tasarım, Baskı ve Cilt Mart Matbacılık. İstanbul, 1999

78. Yücesan S. Şişmanlık Ağırlık Kaybı ve Kontrolüne Yönelik Diyet Önerileri. 22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. Obezite Eğitim Kursu. Antalya, 1999.

79. Cinaz P. Obezitenin önlenmesi ve obez çocuğun izleminde birinci basamak hekimin rolü. 48. Milli Pediatri Kongresi özet kitabı, Samsun, 2004; 130–135.

80. Yanovski JA. İntensive therapies for pediatric obesity. Pediatr Clin North Am 2001;48: 1041–1053.

81. Arslan P, Karaağaoğlu N, Mercanlıgil S, Erge G. Yeterli-dengeli Beslenme ve Zayıflama Rehberi. Özgür Yayınları. İstanbul, 2001.

82. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. Endocrine Reviews 1999; 20: 805–875.

83. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. Metabolism 2001; 50: 1457–1461.

84. Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. J Pediatr 2001; 138: 499–504.

85. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. Diabetes 1996; 45: 1684–1693.

86. Gerstein HC**,** Haynes RB eds. Evidence-Based Diabetes Care. BC. Decker Inc. Hamilton 2001.

87. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115: 911–919.

88. McCarty ME. Interleukin–6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline (In Process Citation). Med Hypotheses 1999; 52: 465–467.

89. Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. Clinical Sciense 1996; 90: 243–253.

90. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes, 1997; 46: 3–10.

91. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. Diabetes 1997; 46: 1001–1009.

92. American Diabetes Assocition. Consensus development conference on insülin resistance. Diabetes Care. 1998; 21(2): 310–314.

93. Hutley, L. and Prins, J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. Am J Med Sci, 2005; 330(6): p. 280–9.

94. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004; 92: 347–55.

95. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. Eur Cytokine Netw 2006;17: 4–12.

96. Maffei M, Halas J, Ravussin E, Pratley Re, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. Nat Med 1995;1: 1155–1161.

97. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. Ann Clin Biochem 2000; 37: 717–723.

98. Sinha MK, Opentova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. J Clin Invest 1996; 98: 1277–1282.

99. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. Nat Med 1995; 1: 1311–1314.

100. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. Physiol Res 2001; 50: 443–459.

101. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, et al. Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. BMJ 1996 Oct 19;313 (7063): 965–9.

102. Eminoğlu F.T. Obez çocuklarda alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında leptin ve insülin direncinin rolü. Uzmanlık tezi, Ankara, 2005

103. Matsuzawa Y.Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease Atherosclerosis Supplements 2005;67–14.

104. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. Clin Chem 2004;50(9): 1511–1529.

105. Ryo M, Nakamura T, Kihara S,et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J 2004; 68: 975 –81.

106. Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among korean people. Endocrine Journal 2006;53(2): 274–54.

107. Behre CJ, Gummesson A, Jernas M, et al. Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects with and without the metabolic syndrome. Metabolism. 2007;56(8):1022–8.

108. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. TRENDS in Endocrinology and Metabolism 2002;13(1): 18–22.

109. Hutley, L. and Prins, J.B., Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. Am J Med Sci, 2005. 330(6): p. 280–9.

110. Mitrakou A, Kelley d, Mokan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 1992; 326: 22–29.

111. Polonsky KS: Lilly Lecture 1994. The β cell in diabetes: from moleculer genetics to clinical research. Diabetes. 1995; 44: 705–717.

112. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, and Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin–6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4196–4200.

113. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, BIondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elavated levels of interleukin–6 are reduced inserum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3338–3342.

114. Stouthard JC, Romjin JA, Van Der Poll T, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin–6 in humans. Am J Physiol. 1995; 268:E813-E819.

115. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interlleukin–6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280: E745-E751.

116. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science, 2005; 307, 426–430.

117. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. J. Mol. Endocrinol, 2001; 26, 107–117.

118. Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. FEBS Lett, 2003; 544, 74–78.

119. Bełtowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? Med Sci Monit, 2006; 12(6): RA112–119.

120. Sethi J. K, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? TRENDS in Molecular Medicine 2005; 11(8): 344–347.

121. Kralisch S, Klein J, Lossner U et al: Interleukin–6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005; 289: E586–90

122. Berndt J, Kloting N, Kralisch S et al: Plasma visfatin concentrations and fat depot-specifi c mRNA expression in humans. Diabetes, 2005; 54: 2911–16.

123. Chen MP, Chung FM, Chang DM et al: Elevated plasma level of visfatin/ pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 295–99.

124. Okada H, Woodcock-Mitchell J, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor type I and type I collagen expression in rate cardiac microvascular endothelial cells by interleukin–1 and its dependence on oxygen-centered free radicals. Circulation 1998; 97: 2175–82.

125. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin–6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. Circulation, 1999; 99: 2221–2222.

126. Fermandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thrirtiness. Diabetologia, 1999; 42: 1367–1374.

127. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-a and insulin resistance: summary and future prospects. Mol Cell Biochem, 1998; 182:169–175.

128. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. Nature, 1999; 401: 73–76.

129. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 14;286(18):2233.

130. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-a antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycaemic control in patients with NIDDM. Diabetes, 1996; 45: 881–885.

131. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemark M, Gruters A, Hershkovitz E, Iughetti L, Krude H, Latzer Y, Lustig RH, Pescovitz OH, Pinhas-Hamiel O, Rogol AD, Shalitin S, Sultan C, Stein D, Vardi P, Werther GA, Zadik Z, Zuckerman-Levin N, Hochberg Z. Childhood obesity. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1871–1887.

132. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. JAMA 2003; 289: 1813–1819.

133. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-1243.

134. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest 2002; 110: 1093–1103.

135. Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, Cooper DM: Adipocytokines, body composition, and fitness in children. Pediatr Res (2003) 53: 148–152.

136. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzare T. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the comittee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in young (AHOY) of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Assocation. Circulation, 2002; 106: 143–160.

137. Wauters M,Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 2000;143(3):193–311.

138. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre–B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. J Clin Endocrinol Metab 2006;91: 3165–70.

139. Kenji O, Kiminori Y, Nozomu K, Hideki N. and Nobuoki K. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. Clinical Endocrinology 2007; 67: 796–800.

140. Smith, J, Al-Amri M, Sniderman A. & Cianflone, K. Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1. Clinical Endocrinology, 2006; 65: 667–672.

141. Varma, V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles A.M, Phanavanh B, Lee M.J, Starks T, Kern L.M, Spencer H.J, McGehee R.E. Jr Fried S.K. & Kern, P.A. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007; 92: 666–672.

142. Ching-Chu C., Tsai-Chung L., Chia-Ing L., Chiu-Shong L., Wen-Yuan L., Ming-Tsang W., Ming-May L., Cheng-Chieh L. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. Metabolism Clinical and Experimental, 2007; 56: 1216–1220.

143. Hua J, Boren J, Jinfeng T, Wenli L, Wei W, Libin Z, Wenbin S, Fengying L, Qingyun M, Ying Y, Mingdao C. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol Diabetes research and clinical practice, 2008; 79: 412–418.

144. Haider, D.G., Schindler, K., Schaller, G., Prager, G., Wolzt, M. & Ludvik, B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006; 91, 1578–1581.

145. Festa, A. D'Agostino, R. Jr, Howard, G, Mykkanen, L, Tracy, R.P. & Haffner, S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation, 2000; 102: 42–47.

146. Shoelson, S.E. Lee, J. & Goldfine, A.B. Inflammation and insulin resistance. Journal of Clinical Investigation, 2006;116: 1793–1801.

147. A.R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties, J. Immunol, 2007; 178:1748–1758.

148. Chambers, J.C., Eda, S., Bassett, P., Karim, Y., Thompson, S.G., Gallimore, J.R., Pepys, M.B. & Kooner, J.S. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. Circulation, 2001;104: 145–150.

149. Silha, J.V, Nyomba, B.L, Leslie, W.D. & Murphy, L.J. Ethnicity, insulin resistance, and inflammatory adipokines in women at high and low risk for vascular disease. Diabetes Care, 2007; 30: 286–291.

150. Arnaud, C, Burger, F, Steffens, S, Veillard, N.R, Nguyen, T.H., Trono, D. & Mach, F. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2005; 25: 1231–1236.

151. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocełak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, Dabrowski P, Skorupa A. Serum concentration of visfatin in obese women. Metabolism Clinical and Experimental, 2007; 56: 1131–1134.

152. T. Dogru, A. Sonmez, I. Tasci, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance, Diabetes Res. Clin. Pract, 2007; 76: 24–29.

153. Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, Wolczynski S. and Gorska M. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction, 2007; Vol.22, No.7 pp. 1824–1829.

154. Jian WX, Lou TH, Gu YY, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a chinese population. Diabet Med 2006; 51: 841–7.

155. Curat CA, Wegner V, Sengenes C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumie A Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. Diabetologia 2006; 49: 744–747.

EK–1. Yaş ve Cinsiyete Göre Düzenlenmiş VKİ Persentil Çizelgesi

5	10	25	50	75	90	95	Yaş	5	10	25	50	75	90	95
	E	R K	E K							K	I	Z		
4.6	15.4	16.1	17.2	18.5	19.4	19.9	1	14.7	15.0	15.8	16.6	17.6	18.6	19.3
4.4	15.0	15.7	16.5	17.6	18.4	19.0	2	14.3	14.7	15.3	16.0	17.1	18.0	18.7
4.0	14.6	15.3	16.0	17.0	17.8	18.4	3	13.9	14.4	14.9	15.6	16.7	17.6	18.3
3.8	14.4	15.0	15.8	16.6	17.5	18.1	4	13.6	14.1	14.7	15.4	16.5	17.5	18.2
3.7	14.2	14.9	15.5	16.3	17.3	18.0	5	13.5	14.0	14.6	15.3	16.3	17.5	18.3
3.6	14.0	14.7	15.4	16.3	17.4	18.1	6	13.3	13.9	14.6	15.3	16.4	17.7	18.8
3.6	14.0	14.7	15.5	16.5	17.7	18.9	7	13.4	14.0	14.7	15.5	16.7	18.5	19.7
3.7	14.1	14.9	15.7	17.0	18.4	19.7	8	13.6	14.2	15.0	16.0	17.2	19.4	21.0
4.0	14.3	15.1	16.0	17.6	19.3	20.9	9	14.0	14.5	15.5	16.6	18.0	20.8	22.7
4.2	14.6	15.5	16.6	18.4	20.3	22.2	10	14.3	15.0	15.9	17.1	19.0	21.8	24.2
4.6	15.0	16.0	17.2	19.2	21.3	23.5	11	14.6	15.3	16.2	17.8	19.8	23.0	25.7
5.1	15.5	16.5	17.8	20.0	22.3	24.8	12	15.0	15.6	16.7	18.3	20.4	23.7	26.8
5.6	16.0	17.1	18.4	20.8	23.3	25.8	13	15.4	16.0	17.1	18.9	21.2	24.7	27.9
6.1	16.6	17.7	19.1	21.5	24.4	26.8	14	15.7	16.4	17.5	19.4	21.8	25.3	28.6
6.6	17.1	18.4	19.7	22.2	25.4	27.7	15	16.1	16.8	18.0	19.9	22.4	26.0	29.4
7.2	17.8	19.1	20.5	22.9	26.1	28.4	16	16.4	17.1	18.4	20.2	22.8	26.5	30.0
7.7	18.4	19.7	21.2	23.4	27.0	29.0	17	16.9	17.6	18.9	20.7	23.3	27.1	30.5
8.3	19.1	20.3	21.9	24.0	27.7	29.7	18	17.2	18.0	19.4	21.1	23.7	27.4	31.0
9	19.7	21.1	22.5	24.4	28.3	30.1	19	17.5	18.4	19.8	21.4	24.0	27.7	31.3

EK–2. NHANES III'ün önerdiği eşik değerler

Risk Faktörü	Yaş (yıl)	Erkek	Kız
Yüksek Glukoz			
Açlık	-	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
OGTT	-	≥ 140 mg/dl	≥ 140 mg/dl
Sistolik Kan Basıncı	8	112	111
(mmHg)	12	119	119
	15	125	124
	17	133	125
	Yetişkin	≥ 130	≥ 130
Diastolik Kan Basıncı	8	73	71
(mmHg)	12	77	76
	15	79	80
	17	83	81
	Yetişkin	≥ 85	≥ 85
Trigliserid	12-16	135	170
(mg/dl)	16-19	165	168
Kolesterol	6-9	126-191	122-209
(mg/dl)	10-14	130-204	124-217
	15-19	114-198	125-216
LDL kolesterol	1-9	60-140	60-140
(mg/dl)	10-19	50-170	50-170
HDL kolesterol	6-8	37	37
(mg/dl)	9-11	39	38
	12-15	35	36
	16-19	33	37