

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Dr. Şerife TUNÇEZ
UZMANLIK TEZİ

Konya-2014

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Dr. Şerife TUNÇEZ
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK

Konya-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan başta tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek olmak üzere tüm hocalarıma, vakaların istatistiksel değerlendirmeleri sürecinde yardımcı olan Adnan Karaibrahimoğlu'na, hayatımın her aşamasında bütün destekleri ile yanımda olan sevgili aileme, değerli fikirleri ile tezimin hazırlanmasında beni en iyiye yönlendiren, zamanını ve yardımını esirgemeyen, varlığı ile gücüme güç katan, kıymetli eşim, hayat arkadaşım Dr. Abdullah Tunçez'e ve annesinden ayrı kalma zorluğuna katlanmayı başaran, yaşam sevincim, canım oğlum Muhammed Fatih'e minnet ve şükran duygularıyla en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Amaç: Çocukluk çağında artan obezite prevalansına paralel olarak, metabolik sendrom prevalansı da artmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom artmasına rağmen metabolik sendrom tanısı için standart kriterler yoktur. Bu çalışmada, obez çocuk ve adolesanlarda modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığını belirledik ve modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığını karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: 138 kız, 131 erkek, toplam 269 çocuk ve adolesan çalışmaya alındı. Tüm vakaların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi. VKİ SDS'si $\geq +1,64$ olan vakalar obez kabul edildi. Tüm vakalarda, 8-12 saatlik açlık sonrasında elde edilen açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri kaydedildi. Tüm vakalarda 1.75 mg/kg (maksimum 75 gr) glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapıldı. Bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı, diyabeti olan vakalar belirlendi. Metabolik sendrom tanısı için Modifiye WHO kriterleri; yaş ve cinsiyete uygun BMI>95 persentil kriterini karşılayan obezite, anormal glikoz dengesi, hipertansiyon (yaş ve cinsiyete göre sistolik kan basıncının >95 persentil olması) ve dislipidemiden üç kriterin varlığı olarak kabul edildi. Anormal glikoz dengesi; açlık hiperinsülinemisi ve/veya bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glukoz intoleransı idi. Dislipidemi ise hipertrigliseridemi [10 yaşından küçükler için >105 mg/ dL (>1.2 mmol/L), 10 yaşından büyükler için >136 mg/ dL (>1.5 mmol/L)] ve/veya HDL düşüklüğü <35 mg/dL (<0.9 mm ol/L) ve/veya hiperkolesterolemi (total kolesterol >95 persentil olması) idi. IDF kriterlerine göre 6 yaştan küçük olanlar çalışmaya alınmadı. 6-10 yaşındakilerden aile hikayesi olanlar çalışmaya dahil edildi. 16 yaşından büyük olanlar için erişkin IDF kriterleri kullanıldı. 10-16 yaş metabolik sendrom tanısı için kullanılan IDF kriterleri; abdominal obezite tanısına ek olarak açlık hiperglisemisi (açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 100 mg/dL) veya tanı konulmuş tip 2 DM, hipertrigliseridemi (açlık plazma trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL), HDL düşüklüğü (açlık plazma HDL düzeyi

<40 mg/dL) ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı ölçümü ≥ 130 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncı ölçümü ≥ 85 mmHg) kriterlerinden iki tanesinin varlığı olarak kabul edildi. 16 yaşından büyük olanlarda metabolik sendrom tanısı için kullanılan IDF kriterleri; abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kızlarda ≥ 80 cm) tanısına ek olarak açlık hiperglisemisi (açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 100 mg/dL) veya tanı konulmuş tip 2 DM, hipertrigliseridemi (açlık plazma trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL), HDL düşüklüğü (açlık plazma HDL düzeyi erkeklerde <40 mg/dL, kızlarda <50mg/dl) ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı ölçümü ≥ 130 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncı ölçümü ≥ 85 mmHg) kriterlerinden iki tanesinin varlığı olarak kabul edildi.

Bulgular: Obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom prevalansı modifiye WHO kriterine göre %41 iken, IDF kriterlerine göre %35 olarak tespit edildi. Her iki kriterle metabolik sendrom tanısı alan ve almayan obez vaka sayısı benzerdi. İstatiksel olarak tanı koymada anlamlı fark tespit edilmedi. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre kızlarda ve erkeklerde metabolik sendrom sıklığı benzerdi. İstatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre, pubertal dönemde ve prepubertal dönemde metabolik sendrom sıklığı benzerdi. İstatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Modifiye WHO metabolik sendrom kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 14 vakada (%16) bozulmuş glikoz toleransı, 35 vakada (%32) bozulmuş açlık glikozu, 74 vakada (%67) açlık hiperinsülinemisi, 69 vakada (%63) anormal glikoz dengesi, 76 vakada (%71) hipertansiyon, 93 vakada (%86) dislipidemi saptandı. IDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 54 vakada (%100) bel çevresinde artma, 21 vakada (%38) açlık hiperglisemisi, 33 vakada (%61) hipertansiyon, 29 vakada (%53) trigliserit yüksekliği, 45 vakada (%83) HDL düşüklüğü saptandı.

Sonuç: Metabolik sendromun kesin prevalansının belirlenmesi, erken tanısı, önlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için standart tanı kriterlerine ihtiyaç vardır. Bu tanı kriterleri belirlenirken etnik farklılıklar göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı son 10 yıl içerisinde artmıştır. Modifiye WHO ve IDF kriterleri arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark yoktur.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, obezite, çocuklar ve adolesanlar

SUMMARY

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

Aim: In line with the dramatic rise in childhood obesity and overweight, the prevalence of metabolic syndrome is also increasing. Although the metabolic syndrome is increasing in children and adolescents, no unified criteria have been established. In this study, we determined the prevalence of metabolic syndrome and compared the frequency of the metabolic syndrome in obese children and adolescents using the criteria of modified WHO criteria adapted for children and IDF criteria.

Material and Methods: 138 girls, 131 boys in total 269 children and adolescents were examined. Ages, sexes, heights, weights, waist circumference, systolic and diastolic blood pressures of all the cases were noticed. The cases whose BMI SDS $\geq +1.64$ were called obese. Baseline blood sample values (blood glucose, insulin, total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, HDL cholesterol) which were obtained after 8-12 hours fasting were noted. Oral glucose tolerance test was performed with the administration of 1.75g of glucose per kilogram of body weight. The cases who have impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes were obtained. According to modified World Health Organization (WHO) criteria adapted for children, MS was defined as having three of the following criteria: (1) obesity, BMI >95th percentile for age and sex; (2) abnormal glucose homeostasis, such as fasting hyperinsulinemia, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance; (3) hypertension, systolic blood pressure of >95th percentile for age and sex; and (4) dyslipidemia, such as high triglycerides [>105 mg/dL (>1.2 mmol/L), children of <10 years of age, and >136 mg/dL (>1.5 mmol/L), children of >10 years of age], low HDL-C [<35 mg/dL (<0.9 mmol/L)], and high total cholesterol (>95th percentile). According to IDF criteria that are less than 6 years of age were excluded from the study. 6-10 year-olds with a family history were included in the study. IDF adult criteria were used for those older than 16 years. The IDF criteria for MS in adolescents aged 10–16 years include abdominal or central obesity (90th percentile of waist circumference or adult cutoff if

lower) plus at least two of the following features: fasting plasma triglyceride of ≥ 150 mg/dL, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) of < 40 mg/dL, systolic blood pressure of ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure of ≥ 85 mmHg, fasting plasma glucose of ≥ 100 mg/dL, or known type 2 diabetes mellitus. The IDF criteria for MS in adults include abdominal or central obesity (waist circumference for men ≥ 94 cm, for women ≥ 80 cm) plus at least two of the following features: fasting plasma triglyceride of ≥ 150 mg/dL, for men high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) of < 40 mg/dL, for women high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) of < 50 mg/dL, systolic blood pressure of ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure of ≥ 85 mmHg, fasting plasma glucose of ≥ 100 mg/dL, or known type 2 diabetes mellitus.

Results: Metabolic syndrome, defined according to modified WHO criteria for children and adolescents, was found as 41% of the subjects. The prevalence of MS, according to IDF criteria, was found as 37.1 % in the same population. There was no statistically significant difference for the prevalence of MS between these two definitions. According to the modified WHO and IDF criteria, the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls was similar. There was no statistically significant difference. Also gender and pubertal stage were not statistically different between these two groups. According to the modified WHO criteria, in patients with metabolic syndrome in 14 cases (16%) had impaired glucose tolerance, in 35 cases (32%) had impaired fasting glucose, in 74 cases (67%) had fasting hyperinsulinemia, 69 cases (63%) had, abnormal glucose hemostasis, 76 cases (71%) had hypertension, 93 cases (86%) had dyslipidemia. According to the IDF criteria for the diagnosis of metabolic syndrome in 54 cases (100%) had abdominal obesity, in 21 cases (38%) fasting hyperglycaemia, in 33 cases (61%) had hypertension, in 29 patients (53%) had hypertriglyceridemia, in 45 patients (83%) had low HDL level was detected.

Conclusion: Unified criteria for metabolic syndrome is necessary to determine prevalence of metabolic syndrome and also it will be useful for early diagnosis and treatment of metabolic syndrome. While setting these criterias, race and ethnic differences must be considered. According to the results of our study prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents has increased over the last 10 years. There was no statistically significant difference for the prevalence of MS between modified WHO and IDF criteria.

Key words: metabolic syndrome, obesity, children and adolescents

İÇİNDEKİLER**Sayfa No:**

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması	2
2.1.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre	2
2.1.2. Başlama Yaşına Göre	3
2.1.3. Etiyolojiye Göre.....	3
2.2. Obezite Prevalansı.....	5
2.3. Obezite Etyopatogenezi	6
2.3.1. Enerji Dengesinde Rol Alan Faktörler	8
2.3.2. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri	10
2.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	13
2.4.1. Vücuttaki Yağın Direk Ölçüm Metodları	14
2.4.2. Vücuttaki Yağın İndirek Ölçüm Metodları.....	14
2.5. Obezitenin Komplikasyonları	16
2.5.1. Obezite ve Kalp-Damar Hastalıkları	17
2.5.2. Obezite ve Hipertansiyon	17
2.5.3. Obezite ve Dislipidemi	18
2.5.4. Obezite ve Ateroskleroz	18
2.5.5. Obezite ve Yağlı Karaciğer Hastalığı (Hepatosteatoz).....	18
2.5.6. Obezitenin Endokrin İşlevler Üzerine Etkisi.....	19
2.6. Metabolik Sendrom	22
2.6.1. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi.....	22
2.6.2. Metabolik Sendrom Klinik Özellikleri	23

2.6.3. Metabolik Sendrom Komponentleri	24
2.6.4. Metabolik Sendrom Sıklığı.....	27
2.6.6. Metabolik Sendromda Primer ve Sekonder Koruma.....	32
3. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	48
6. KAYNAKÇA.....	54

KISALTMALAR VE SİMGELER

NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
IDF	: International Diabetes Federation
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
WHO	: World Health Organization
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
CoA	: Malonil-koenzim A
TG	: Trigliserit
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat
GLUT-4	: Glikoz Transporter
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
IL-6	: İnterlökin-6
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör-Aktivatör Reseptör- γ
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
NHBPEP	: National High Blood Pressure Education Program
NPY	: Nöropeptit-Y
MCH	: Melanin Konsantre Edici Hormon
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
AGRP	: Aguti-İlişkili Protein

GABA	: Gama Aminobütirik Asit
MSH	: Alfa Melanin Stimüle Edici Hormon
POMC	: Proopiomelanokortin
MC3R, MC4R	: Melanokortin Reseptörler 3,4
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CART	: Kokain ve Amfetamin Regülated Transkript
DM	: Diabetes Mellitus
KVH	: Kardiovasküler Hastalık
IMT	: İntima Media Kalınlığı
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi

TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Çocukluk yaş grubunda obezitenin ayırıcı tanısı.....	4
Tablo2. Obezitenin komplikasyonları.....	16
Tablo 3. Metabolik sendromun klinik özellikleri	24
Tablo 4. 10 - < 16 yaş grubu çocuklarda metabolik sendrom IDF tanı kriterleri	29
Tablo 5. Erişkinlerde metabolik sendrom IDF tanı kriterleri	30
Tablo 6. Metabolik sendrom modifiye WHO tanı kriterleri.....	31
Tablo7. Metabolik sendrom NCEP ATP III tanı kriterleri	31
Tablo 8. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakalar	40
Tablo 9. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre kız ve erkek çocuklarda metabolik sendrom sıklığı	41
Tablo 10. Prepubertal ve pubertal vakaların Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom oranlarının karşılaştırılması	41
Tablo 11. Modifiye WHO kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan grupların demografik ve biyokimyasal özellikleri.....	42
Tablo 12. IDF kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan grupların demografik ve biyokimyasal özellikleri	42
Tablo 13. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakaların karşılaştırılması	43
Tablo 14. Modifiye WHO kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 15. IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması	45
Tablo 16. WHO kriterlerine göre prepubertal ve pubertal dönemde metabolik sendrom risk faktörlerinin görülme sıklığının karşılaştırılması.....	46
Tablo 17. IDF kriterlerine göre prepubertal ve pubertal dönemde metabolik sendrom risk faktörlerinin görülme sıklığının karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

- Grafik 1.** Modifiye WHO kriterlerine göre MS tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması.....44
- Grafik 2.** IDF kriterlerine göre MS tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması.....45
- Grafik 3.** IDF kriterlerine göre MS tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması.....46
- Grafik 4.** IDF kriterine göre Prepubertal ve pubertal dönemde MS risk faktörlerinin görülme sıklığının karşılaştırılması.....47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom, genetik predispozisyon etkisi altında ortaya çıkan; temelinde insülin direncinin rol oynadığı; santral obezite, esansiyel hipertansiyon, glikoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, dislipidemi, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte giden bir bozukluktur [1,2].

Gelişmiş ülkelerde olduğu kadar geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde de obezite artan oranlarda görülmektedir. Tüm dünyada 2010 yılı 5 yaş altı kilolu çocuk sayısının 43 milyonun üzerinde olduğu belirlenmiştir.

Obeziteye bağlı problemlerin yanı sıra çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde mortalite ve morbidite artmakta, adolesan döneme obez girenlerin %50'si erişkin dönemde de obez olmaktadır [3]. Obez çocukların erişkin dönemde de obez olma riski obez olmayan çocuklara göre 2 kat fazla bulunmuştur [4]. Obez olarak geçirilen süre ve obezitenin derecesi arttıkça komplikasyonlar daha erken görülmekte ve sıklığı artmaktadır. Avrupa'da sağlık harcamalarının %2-8'i ve ölümlerin % 10-13'ü obeziteden kaynaklanmaktadır [3].

Tüm dünyada obezite prevalansı giderek artmakta, sonuç olarak çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Metabolik sendrom, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden olan diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi riskini önemli oranda artırmaktadır [6]. Bu yüzden metabolik sendrom ile ilgili tüm çalışma ve programlar erken tanı ve müdahale üzerine odaklanmıştır.

Çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom tanısı için belirlenmiş bir görüş birliği yoktur ve bu nedenle metabolik sendrom prevalansını farklı toplumlarda yapılmış araştırmalar ile karşılaştırmak oldukça güçtür.

Obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom tanısının konulması ve oluşabilecek komplikasyonların takip ve tedavisinde metabolik sendrom tanı kriterlerinin belirlenmesinin önemi büyüktür.

Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç, obez çocuk ve adolesanlarda modifiye WHO ve IDF kriterlerini kullanarak metabolik sendrom sıklığını belirlemek ve metabolik sendrom tanısını koymada aralarında fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun aşırı birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve tıbbi komplikasyonları olabilen önemli bir enerji metabolizma bozukluğudur [7-11]. En önemli nedeni tüketilenden daha fazla enerji alınmasıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %10'nun morbid obez, %15'inin obez, %25'inin fazla kilolu olduğu bilinmektedir. Obezitenin etkilemediği nüfus, dünya nüfusunun sadece %25'ini oluşturmaktadır. DSÖ tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir [12].

Özellikle şehir merkezinde yaşayan çocukların beslenme modellerine “batılılaşma tipi” diyet olan basit karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek diyetlere (fast-food tipi) fazla oranda yer verilmesi ile çocukların fiziksel aktiveden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleri, obezite için bilinen en önemli risk faktörleridir [13-15].

Özelliklerine göre obezite farklı şekilde sınıflandırılır [16]:

1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre,
2. Obezitenin başlangıç yaşına göre,
3. Etiyolojide rol alan faktörlere göre sınıflandırılır.

2.1.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre

Vücutta yağ dokusu, adipositlerin sayıları ve büyüklükleri ile ilişkilidir. Yağ hücrelerinin sayısı alınan kalori ile bağımlı olarak özellikle intrauterin dönemde ve doğumu izleyen iki yılda artma gösterir. Bu artma ergenliğe kadar devam etmekle birlikte hücrelerin artış sayısı yaşla azalır [17].

a. Hipersellüler obezite: Hipersellüler obezite yağ hücre sayısında artış olmasıdır ve çocukluk çağında görülen obezite tipidir. Nadir olarak da erişkin dönemde ortaya çıkabilir. Obezite çocukluk veya ergenlik dönemde başlarsa, yağ hücre sayısı normalin 3-5 katı artmaktadır.

b. Hipertrofik obezite: Hipertrofik obezite yağ hücrelerinin büyüklüğü ve içeriğinde artış olmasıdır. Erişkin dönemde ve gebelikte görülen obezite bu tiptedir.

c. Yağ dağılımına göre obezite:

i. Jeneralize obezite; Yağ dokusunun tüm vücut bölgelerinde yaygın dağılımıdır.

ii. Android obezite; Yağ dokusunun gövdenin üst kısmında lokalizasyonudur.

iii. Gynoid obezite; Yağ dokusunun pelvik ve gluteofemoral lokalizasyonudur.

vi. Visseral obezite; Yağ dokusunun karın bölgesinde lokalizasyonudur.

Abdominal obezitenin, erişkinlerde insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, insüline bağımlı olmayan diyabet ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından risk oluşturduğunun belirlenmesi; bu konuya olan ilgiyi artırmış ve pek çok çalışmanın yapılmasını sağlamıştır. Çocuk ve ergen yaş grubunda da santral yağ birikimi ile giden tipte (abdominal) obeziteyle anormal glikoz-insülin homeostazı arasındaki ilişki gösterilmiştir [9].

2.1.2. Başlama Yaşına Göre

a. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

b. Erişkin dönemde başlayan obezite olarak değerlendirilebilir.

2.1.3. Etiyolojiye Göre

a. Primer Obezite (Basit ya da Eksojen Obezite): Obezitenin büyük çoğunluğunu oluşturur. Genellikle altta yatan başka bir hastalık yoktur.

b. Sekonder Obezite: Metabolik ve hormonal bozukluklara bağlı olarak gelişir. Obez hastaların %10'dan az bir kısmını oluşturur. Obezite tanısı konan hastada altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar dışlanmalıdır.

i. Endokrin nedenler:

- Hipotalamik bozukluklar: Fröhlich Sendromu, Kleine-Levin sendromu, infiltrasyon (lösemi, histiyositoz), travma, kraniyofarenjiyoma ve diğer beyin tümörleri, post-enfeksiyöz
- Cushing hastalığı ve sendromu
- Hipotiroidizm

- Büyüme hormonu eksikliği
- Pseudohipoparatiroidi
- İnsulinoma, Hiperinsulinizm
- Polikistik over sendromu
- Stein-Leventhal sendromu
- Hipogonadal sendromlar: Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu

ii. İlaçlar

- Glukokortikoidler
- Trisiklik antidepresanlar ve Lityum
- Siproheptadin
- Antitiroid ilaçlar
- Fenotiazin, sodyum valproat
- Östrojen, progesteron

iii. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

- Prader-Willi Sendromu
- Laurence-Moon-Biedl Sendrom
- Down Sendromu
- Cohen Sendromu
- Carpenter Sendromu
- Alström Sendromu
- Borseson-Forssmann-Lehmann Sendromu
- Beckwith-Wideman Sendromu
- Rothmund sendromu

Tablo 1. Çocukluk yaş grubunda obezitenin ayırıcı tanısı

	EKZOJEN OBEZİTE	SEKONDER OBEZİTE
AİLE ÖYKÜSÜ	Pozitif	Negatif
BOY	Uzun(>%50)	Kısa
ZEKA DURUMU	Normal	Genellikle Düşük
KEMİK YAŞI	Normal	Geri
FİZİK MUAYENE	Normal	Patolojik Bulgu(+)

2.2. Obezite Prevalansı

Obezite, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur [18]. Çeşitli çalışmalarda obezitenin tüm çocuk ve ergen grubunun % 10,9-20'sini etkilediği bildirilmektedir. Yapılan birçok çalışmada çocukluk çağı obezitesinin prevalansının son yıllarda artmakta olduğu gösterilmiştir. Obezitenin tüm dünyadaki prevalansının (çocuk ve erişkin) % 8,2 olduğu belirlenmiştir. Obezite sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir [19-22].

Erişkinlerin büyük çoğunluğunda obezite başlangıcının çocukluk çağlarına uzandığı bilinmektedir. Özellikle 4-11 yaşlarında başlayan obezitenin, erişkin dönemde de devam etmesi ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi sorunlarla birlikteliği önemlidir. Bu nedenle çocukluk ve ergenlik döneminde obeziteden korunma ve tedavi giderek önem kazanmaktadır [23].

DSÖ 2010 verilerine göre obezite tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 50. sırada yer almaktadır. Bu nedenle DSÖ 2008-2013 yıllarını kapsayan bir süreçte obeziteyi engellemek ve kontrol altında tutmak üzere bir küresel strateji planı hazırlamıştır. Avrupa çocukluk çağı obezitesi sürveyans girişimi; European Childhood Obesity Surveillance Initiative, 17 Avrupa ülkesinde ilkokul çağı çocukları rutin olarak oksolojik olarak takip etmekte ve 6-9 yaş arası çocuklarda fazla kiloluluk veya obezite oranını % 24 olarak bildirmektedir.

ABD'de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramalarına (NHANES) göre 2003-2006 yıllarında 2-19 yaş grubu çocuklar ve adolesanların %16,3'ünün obez olduğu bildirilmiştir [24]. Healthy People 2010 grubu obezite sıklığını düşürmek için tüm dünyada çalışmalar başlatmış ve ilk olarak sıklığı %10'lara düşürmeyi hedeflemişlerdir.

Ülkemizde tüm ülke genelini yansıtan yeterli sayıda çalışma bulunmamakta; fakat çeşitli illerde yapılan ve yerel prevalansı bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Cinaz ve arkadaşlarının 6-14 yaş arası 12,600 okul çocuğunu kapsayan geniş saha çalışmasında obezite prevalansı %7,5 olarak saptanmıştır [25]. Aydın ilinde 2006 yılında yapılan bir çalışmaya göre 9-10 yaşındaki çocuklarda obezite sıklığı %10,2

olarak saptanmış ve yüksek sosyoekonomik düzey ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [26].

Ankara'da 9-16 yaş grubunda 6462 ergen çocukta VKİ>95 persentil obezite kriteri alınarak yapılan değerlendirmede obezite prevalansı % 2,3 olarak saptanmıştır [27].

Samsun merkez ilçede toplam 4120 ortaokul ve lise öğrencisi taranarak yapılan bir çalışmada obezite prevalansı kızlarda %7,3, erkeklerde %4 olmak üzere toplamda %5,5 saptanmıştır [28].

2.3. Obezite Etyopatogenezi

Obezite etyolojisinde, tüketilenden daha fazla enerji alınması önemli yer tutar. Fizyolojik/ biyokimyasal yaklaşım, yağ olarak depolanan enerjinin alınan ve harcanan enerji arasındaki farka bağlı olduğu temeline dayanmaktadır. Dolayısıyla obez hastalarda pozitif enerji balansından söz edilmektedir. Örneğin günlük enerji alımının, enerji tüketiminden 25 kilokalori daha fazla olması obezitenin gelişmesi için yeterlidir.

Toplam enerji harcanımının %60-70'ini bazal metabolizma, %20-30'unu fizik aktivite, %10'unu termogenez oluşturur. Yağsız vücut kitlesi, bazal metabolizma hızının en önemli belirleyicisi olmakla birlikte; ırk, yaş, genetik faktörler gibi ek faktörlerin varlığı da bazal metabolizma hızını etkilemektedir.

Fizik aktivite total enerji harcamasının en önemli belirleyicisi olarak gözükmektedir. Evlerde işleri kolaylaştıran aletlerin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımının ve televizyon izlemenin artması kısacası sedanter yaşam enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır [75].

Karaciğer başta olmak üzere, dokulardaki bazı kimyasal olaylar sırasında termogenezle kalori harcanır. 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 araştırmacılar tarafından saptanmıştır [34].

Ağırlık ve enerji dengesi kontrolü hipotalamusta yapılmaktadır. Hipotalamusun nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip açlık ve tokluk

duyusu oluşturan sinyalleri ileterek enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ventromedial hipotalamus tokluk, lateral hipotalamus ise açlık sinyallerini alan merkezdir. Ventromedial hipotalamusun hasarına neden olan patolojilerde obezite geliştiği bilinmektedir [30]. Enerji dengesini düzenleyen üç ana nöroendokrin komponent vardır:

- Aferent Sistem: Periferik açlık sinyalleri, glukoz, kortizol ve ghrelin iken; periferik tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir [30-31].

- MSS: Periferik sinyallere ek olarak beynin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini ayarlamak yoluyla koordine eder [12,30]. Ventro-medial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamus görevlidir.

- Eferent Sistem: Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise depolanmasında rol alır. Kahverengi yağ dokusundaki β adrenerjik reseptörün uyarılmasıyla uncoupling protein 1'in aktivasyonu sonucunda termogenez artar, dolayısıyla enerji harcanımı gerçekleşir. Parasempatik sistem ise, nervus vagus yolu ile insülin salınımını arttırarak enerji depolanmasına neden olur. Bu sistemlerin herhangi birindeki bozulma obezite ile sonuçlanır [30,32].

Enerji alımını, iştah arttırıcı (oreksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörler etkiler.

Enerji alımını arttıran faktörler; noradrenalin, opiyatlar (β -endorfin, metenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptit-Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, aguti-ilişkili protein (AGRP), oreksin, gama aminobütirik asit (GABA), glutamat, norepinefrin α reseptördür [30,31].

Enerji alımını azaltan faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-I, alfa melanin stimüle edici hormon (MSH), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regülatö transkript (CART), norepinefrin β reseptör, kalsitonin geni-ilişkili peptit ve adrenomedüllindir [25].

2.3.1. Enerji Dengesinde Rol Alan Faktörler

2.3.1.1. İnsülin

Kaslarda ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artıran anabolik bir hormondur. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir [33]. Beynin birçok bölgelerinde insülin reseptörleri bulunmaktadır. Hormonun iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nukleustaki reseptörler yolu ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Özel bir transport sistemiyle insülinin kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir [30].

2.3.1.2. Leptin

Metabolik hızı ve aktiviteyi artırırken, iştahı azaltır [6,34]. Besin alımını ve yağ depolanmasını azaltır ve lipolizi uyarır, obezite gelişmesine direnç sağlar. Leptin, insülin duyarlılığını artırır ve yağ dokusu dışında ektojik yağ birikimini de engeller [36]. Leptinin yokluğu ağır obeziteye neden olur [37]. Morbid obezitesi olan iki erkek çocukta leptin mutasyonuna bağlı olarak kanda leptin saptanamamıştır. Rekombinant teknoloji ile leptin verilmesi ile kompulsif yeme davranışlarının ve obezitetlerinin düzeldiği gözlenmiştir [36].

Obez insanlarda ob mRNA ve serum leptin miktarının yüksek olduğu ve insanlarda ob gen üretiminin vücut yağı ve VKİ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da insanlarda serum leptin konsantrasyonlarının vücuttaki yağ dokusunun miktarını yansıttığını gösterir [38].

Genel olarak, obezite yüksek leptin düzeyleriyle birlikte [39]. Bu durum obezlerde leptin direncinin varlığıyla açıklanmaktadır.

2.3.1.3. Nöropeptit Y

İştah arttırıcı faktörlerin en önemlisidir. NPY ayrıca enerji harcanımını azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasını artırır [40].

2.3.1.4. Ghrelin

Kuvvetli bir büyüme hormonu stimülatörü olan ghrelin leptinle zıt yönlerde çalışır, iştah açar, beslenmeyi stimüle eder. Obezlerde ghrelin düzeyleri düşük olarak

tespit edilmiş ve kilo kaybıyla normale döndüğü gösterilmiştir. Obezlerde ghrelin düşük bulunmasının nedeninin, pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir [41].

2.3.1.5. Serotonin

Serotoninin gıda alınımını inhibe edici, doyumluğu arttırıcı etkisi vardır. Reseptörünün agonistleri tokluk hissini arttırırken, antagonistleri beslenmeyi uyarır [42-46].

2.3.1.6. Melanokortin Reseptörleri ve Aguti-İlişkili Protein (AGRP) Melanokortinler

AGRP ve α -MSH'yı da içeren bir hormon grubudur. Beş melanokortin reseptörü mevcuttur. MC4R ve MC3R, vücut ağırlığının regülasyonu ile ilgilidir. α -MSH'in MC4R'ye bağlanmasıyla tokluk hissi oluşur. Obezlerde en sık görülen genetik defekt, MC4R mutasyonlarıdır. Bu mutasyon sıklığının obezlerde % 5 olduğu bildirilmiştir [25].

2.3.1.7. Opioidler

Pro-opiomelanokortin (POMC) geni POMC prekürsör polipeptidini kodlar. Bu prekürsör polipeptitten bir opioid olan B-endorfin ve nonopioid peptitler olan ACTH ve α MSH oluşur. Opioidler oreksijenik etki gösterir. Başlıcaları β -endorfin, dinorfin α , enkefalinlerdir [30,47]. POMC mutasyonlu hastalarda erken başlayan obezite ve hiperfaji ile birlikte POMC'den yapılan nöropeptidlerin eksikliğine bağlı pigmentasyon değişikliği, adrenal yetersizlik gibi bir seri semptom izlenmiştir [48,49].

2.3.1.8. Adiponektin

Ateroskerozu önleyici ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Obezlerde adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, insülin direnci ile yakın korelasyon göstermektedir. Yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir [50,51].

2.3.2. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri

Obezite gelişmesinde; genetik, çevresel, beslenme, psikolojik faktörler etkindir. Sosyokültürel ve ekonomik düzey, gebelikte annenin sigara içmesi, düşük ya da iri doğum ağırlığı, anne sütü alma süresinin az oluşu, hızlı yeme, fast food tarzı beslenme, kalori yoğunluğu yüksek içecekler, çocuğun aktivasyon derecesi, televizyon seyredilmesine ayrılan süre ve aile içi olumsuz ilişkiler bu etkenler içinde yer alan önemli nedenlerdendir.

2.3.2.1. Genetik Faktörler

Obeziteye neden olan tek gen defektleri bilinmekle birlikte obezite büyük çoğunlukla pek çok genin ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöryel kalıtım gösteren bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada 500 çocuğu yaklaşık 40 yıl süre ile takip etmişler, çıkan sonuçlara göre ailede obezite öyküsü ve puberte yıllarındaki kilo fazlalığı erişkin vücut ağırlığının temel belirleyicileridir [52].

Anne ve babaları obez olan çocuklar obezite gelişimi için yüksek risk altındadırlar [53]. Anne ve babası obez olan çocuklarda obezite gelişimi %80, anne ve babadan biri obez ise %40, her ikisi obez olmaması durumunda %14 oranında bulunmuştur [54]. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı dizigot ikizlere göre daha fazladır. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımı ve VKİ'leri kendi anne-babalarına benzediği de gösterilmiştir [55].

Obezlerde rastlanan en sık genetik defekt MC4R defektidir. Burada MC4R fonksiyon kaybı vardır ve hipotalamus tokluk merkezi çalışamaz. Erken başlayan obezite, lineer büyümede artış, hiperinsülinizm, yeme bozuklukları, yağsız vücut kitlesinde artış karakteristik özelliklerdir [56,33].

Vücut ağırlığını kontrol eden ob, fat, db geni gibi bazı genler bulunmuştur. Ob geni leptin sentezini düzenler ve iştahı azaltır. Db geni ise leptin bağlanmasını düzenler [57].

2.3.2.2. İntrauterin Etkiler

İkinci dünya savaşı sırasında gebe olan ve gebeliğinin ilk iki trimestrinde ağır açlık yaşayan gebelerden doğan çocuklarda, 18 yaşında obezite sıklığı iki kat fazla bulunmuştur. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu da gösterilmiştir [58].

Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki vardır [59].

2.3.2.3. Yaş

Obezite gelişiminde üç önemli dönem; doğum öncesi, 5-7 yaş ve ergenlik dönemleridir [60]. Bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelmesinin mümkün olmasına rağmen, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde başlayan obezitenin erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir. Obez çocukların 1/3'ü, obez ergenlerin ise % 80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadır. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının % 30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir [25,61].

Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin, çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir. Obez bebeklerin, normal tartılı bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2,5 kat daha fazladır [62].

Whitaker ve ark. 1998 yılında yaptığı bir çalışmada, VKİ'nin, yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermişlerdir. VKİ beş yaşından itibaren tekrar artmakta ve buna "adipoz rebound" dönemi denmektedir [63]. Bu dönem, ergenlik ve yetişkin dönem obezitesinde etkilidir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin döneme geldiklerinde VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri, 5 yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum erken kilo almaya başlayan çocuklarda daha uzun süre yağ depolamasına bağlanmıştır [64].

Kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik dönem ergenlik dönemidir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin obez kadınların %30'unun ergenliğin erken evrelerinde de obez olduklarını göstermektedir [65].

Obezitenin çocukluk çağında başladığı yaş da, erişkin çağda obezitenin ciddiyeti ile yakından ilişkilidir [66].

2.3.2.4. Cinsiyet

Obezite her iki cinste de görülmekle birlikte kızlarda oran daha yüksektir. Bu durumun östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisine bağlı olabileceği belirtilmiştir [67]. Türkiye’de yapılmış bir çalışmada 6-18 yaş arası kızlarda obezite %10,4 iken erkeklerde bu oran %7,5 olarak bulunmuştur [67]. Ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya’da kız çocuklarında daha sık iken, İtalya ve Avusturya’da erkekçocuklarında oran daha yüksektir [68].

2.3.2.5. Beslenme Şekli

Çocuklar için yeme, genellikle sosyal bir durumdur; aileyi, akranlarını ve diğer insanları gözlemleyerek kendi yeme davranışlarını ve tercihlerini oluştururlar [69].

DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu tarafından yayımlanan çeşitli dökümanlarda 6 ay tek başına anne sütü verilmesinin, 6. aydan sonra emzirmenin sürdürülmesi ile birlikte güvenilir, uygun kalite ve miktarda tamamlayıcı besinlere başlanılmasının ve en az 2 yıl emzirmenin devam ettirilmesinin kısa ve uzun dönemde obezite ve kronik hastalık riskini azaltabileceği belirtilmiştir [70]. Armstrong ve arkadaşları 32,200 oyun çağı çocuğunda yaptıkları bir araştırmada obez olanların süt çocukluğu döneminde %25’inin anne sütü ile, %7’sinin anne sütü ve formüla mama ile, %68’inin ise sadece formüla mama ile beslenmiş olduklarını tespit etmişlerdir [71]. Bir çalışmada 134,557 çocukta okula başlama yaşında hiç anne sütü almamış çocuklarda obezite görülme sıklığının, anne sütü almış çocuklara göre yaklaşık iki kat olduğu tespit edilmiştir [72].

Yanlış beslenme alışkanlıkları obezite oluşumunda önemlidir. Azalan öğün sayısı ile serum lipid ve insülin seviyesi artmaktadır. Yüksek karbonhidrat içerikli gıdalar, plazma insülinini arttırarak, sonuçta insüline bağımlı lipogenez ve dolayısıyla vücut yağ kitlesinde artışa yol açmaktadır [73]. Doymuş yağdan zengin yüksek kalorili beslenme, hızlı ve az çiğneyerek yemek yeme alışkanlığı riski arttırmaktadır [74].

2.3.2.6. Fiziksel Aktivite

Günümüz koşullarında özellikle batı tarzı beslenme ile alınan kalori fazlalığının yanında endüstri sahalarında ve ev işlerinde makinelerin ve aletlerin yaygınlaşması, ulaşım kolaylıkları, kısa mesafelerde bile taşıtların kullanılması, sosyal aktivitelerin yerini televizyon ve bilgisayarın alması, enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır [75].

Uzun süreli TV izlemek, video ve bilgisayar oyunları oynamak ve bu sırada yüksek kalorili gıdaların tüketilmesi sonucunda obezite oluşumu kolaylaşır [76,77]. Giammattei ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada çocuklarda VKİ artışı ile gün içinde televizyon izlemeye ayrılan zaman arasında pozitif korelasyon olduğu; bu süre iki saati geçtiğinde bunun daha belirginleştiğini belirtmişlerdir [78].

2.3.2.7. Sosyoekonomik Kültürel Düzey

Çalışmalardan bir kısmında yüksek sosyoekonomik düzeyde bazılarında da düşük sosyoekonomik düzeyde obezite sıklığının arttığını göstermektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocuklarında şişmanlama aşırı beslenmeye bağlıyken, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocuklarındaki şişmanlık dengesiz beslenmeye bağlıdır [79]. Ülkemizde ise obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerin çocuklarında görülmektedir [80].

2.3.2.8. Psikolojik Faktörler

Anne baba çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir. Bazı obez çocukların öyküsünde belirli bir psikolojik travma tespit edilebilir. Zeka geriliği olan çocuklarda da obezite sıklığı yüksektir [57,81].

2.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan doğrudan ve dolaylı yöntemler vardır.

2.4.1. Vücuttaki Yağın Direk Ölçüm Metodları

- Kimyasal analiz (kadavra)
- Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi (K40): Sağlıklı bireylerde toplam vücut potasyumunun ölçülmesi ile yağsız kitle hesaplanabilir.
- Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması: Vücut yağı su içermez. Yağsız doku kitlesi ise ortalama %72 oranında su içerir. Toplam vücut suyunun ölçülmesi ile yağsız doku kitlesi bulunabilir.
- Nötron aktivasyonu: Tritiyum enjeksiyonu sonrası gama ışını gönderilir ve yansıyan radyasyon spektrumu ölçülüp analiz edilir.
- Su altında tartım ile vücut dansitesinin ölçülmesi: Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Altın standarttır ama uygulanması zordur.
- Ultrasonografi ile yağ kalınlığının ölçülmesi
- Dual enerji x-ray absorpsiyonu (DEXA): İki gamma ışınının vücut dokuları tarafından tutulması sonucu vücut yağ dokusu, yağsız vücut dokusu ve toplam vücut kemik mineral düzeyi saptanabilmektedir.
- Biyoelektriksel impedans analizi: Çok düşük voltajlı (50 KHz) bir elektrik akımı bir bacadan diğerine gönderilir. Yağ dokusu elektrik akımını çok zayıf ilettiği için akıma karşı rezistansın ölçülmesiyle vücut yağı hesaplanır.
- Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans
- Direk yöntemler pahalı ve zahmetlidir. Kullanımı bilimsel çalışmalar

ile sınırlı kalmıştır [82].

2.4.2. Vücuttaki Yağın İndirek Ölçüm Metodları

Kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için antropometrik ölçümler obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar içinde en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), vücut kitle indeksi, cilt kıvrım kalınlıkları ve çevre ölçümleridir.

2.4.2.1. Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık)

Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık değerlerini içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına (boyunun 50. persentilde olduğu yaş) göre olması

gereken ağırlık (ideal ağırlık) bulunur. Rölatif ağırlık hastanın ağırlığı x 100/ideal ağırlık formülüyle hesaplanır. Rölatif ağırlık %110-120 arasında ise fazla kilolu (overweight), %120'nin üstünde ise obezite olarak kabul edilir [33,60,83].

2.4.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), “Body Mass Index” (BMI), “Quetelet İndeks”

Vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olarak kabul edilir. Ağırlık formülü ile hesaplanır. VKİ vücut yağı ile koreledir. Çocuklar için VKİ değil, yaşla değişir. Bu nedenle çocuklar için VKİ değerleri genellikle yaş ve cinsiyete spesifik olan referans değerlerle kıyaslanır [65]. Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş çizelgelerde 85 ile 95 persentil arası fazla kilolu, 95 persentil üzeri ise obezite olarak tanımlanır. VKİ > 25 olan obez olgularda komplikasyon riski artar [83,84].

2.4.2.3. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Obezitede fazla yağın büyük bir kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Cilt altı kalınlığı triceps, biceps, supscapular, suprailiac bölgelerden kaliper adı verilen bir alet ile ölçülür. Cinsiyet ve yaşa göre geliştirilmiş tablolara göre 85. persentil üzeri ise obezite olarak tanımlanır [83]. Deri altı yağ dokusu ile total vücut yağı arası %70-80 oranında korelasyon mevcuttur [9].

2.4.2.4. 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. Bel, kalça ölçümleri ve BKO yağ dağılımını belirleyen ölçütlerden biridir. Özellikle obezite tiplendirilmesinde kullanılmaktadır. Bel/kalça oranının artması, bireyde abdominal obezite olduğunu düşündürür. Abdominal obezite ise, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM için risk oluşturmaktadır. VKİ sabit kalsa bile, bel/kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasını sağlayabilir. Bel/kalça oranı çocuklarda fazla kullanılmamakla birlikte 0,8'in üstünde olması özellikle glikoz, insülin veya lipoprotein metabolizmasında dengesizliklere bağlı obezite göstergesidir [85]. Bel/kalça oranı ülkelere, yaşam stiline ve kültürel özelliklere göre farklılık gösterir [33,83]. Bu nedenle her topluma özgü eğrilerin

kullanılması gerekmektedir. Ülkemiz için Hatipoğlu ve arkadaşları tarafından okul çağı çocuklarında BKO eğrileri geliştirilmiştir [86].

2.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite, mortalite ve morbidite gelişiminde başlıbaşına bir risk faktörüdür [87]. Her yıl yaklaşık 300.000 insanın obezitenin hazırladığı kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir [88]. Vücutta obeziteden etkilenmeyen sistem yok gibidir. Endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi yanında psikososyal durum değişik oranlarda bu hastalıktan etkilenir. Hem fiziksel, hem de ruhsal önemli komplikasyonları vardır (Tablo2).

Tablo2. Obezitenin komplikasyonları

ETKİLENEN SİSTEM	KOMPLİKASYONLAR
KARDİYOASKÜLER SİSTEM	Hipertansiyon Dislipidemi: Hiperkolesterolemi Hipertrigliseridemi LDL↓, VLDL↑, HDL↓ Ateroskleroz
DERMATOLOJİK	Akantozis Nigricans
ENDOKRİNOLOJİK	Hiperinsulinemi, insulin rezistansı, Tip II DM Erken menarş ve menopoz Fertilité↓ Polikistik over sendromu
GASTROİNTESTİNAL	Kolelitiazis, Hepatik steatozis Siroz, Karaciğer fibrozisi Gastroözofajial reflü
İMMÜNOLOJİK	Hüresel immunité↓
KAS-İSKELET	Gut Osteoartritis Femur başı epifiz kayması Blount hastalığı
NEOPLASTİK	Kadınlarda meme, endometrium, serviks, safra kesesi, over Erkekte kolon, rektum, prostat
OBSTETRİK	Hipertansiyon, Uzamış eylem
PULMONER	Obstriktif uyku apnesi, Primer alveoler hipoventilasyon Pulmoner fonksiyon bozukluğu, Pick-Wick sendromu
ARTMIŞ MORTALİTE	Serebrovasküler hastalık, Koroner kalp hastalığı, DM, Kanser
PSİKİYATRİK	Depresyon, Anksiyete

Obezitenin süresi uzadıkça ve ağırlığı arttıkça komplikasyonları daha erken ve daha sık görülmektedir. Bu da çocukluk çağı obezitesinin önemini arttırmaktadır. Sonuçta obezitenin komplikasyonlarının önlenmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve obezite tanısının erken konulması gerekmektedir.

2.5.1. Obezite ve Kalp-Damar Hastalıkları

Framingham Çalışması'nda 26 yıl izlenen yaklaşık 3000 kişide obezitenin, cinsiyet farklılığından, yaştan, kolesterol düzeyinden, sistolik kan basıncından, sigara tiryakiliğinden, glukoz intoleransından ya da sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız bir şekilde, KKH ve konjestif kalp yetersizliği açısından güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [89].

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında başlayan obeziteye bağlı olarak serum trigliserid, kolesterol, LDL ve VLDL seviyelerinde artma, HDL seviyelerinde azalma, sistolik veya diastolik kan basıncında yükselmenin erişkin dönemde görülen kardiovasküler hastalıkların (KVH) çocukluk çağında başladığı ileri sürülmüştür [90,91].

Abdominal obezite kardiovasküler hastalıklar için ek risk oluşturmaktadır. Visseral yağ dokusu artışı direkt ölçüm yöntemleri ile gösterilebilir ancak pratikte en sık bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Ayrıca bel / kalça oranı da bu amaçla kullanılmaktadır. Obez çocuklarda başta insülin direnci olmak üzere metabolik sendromun komponentleri ile bel çevresinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.5.2. Obezite ve Hipertansiyon

Obezlerde aşırı besin alımı, yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenmeyle sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmakta ve katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Artmış katekolaminlerin, doğrudan etkisi ile kan basıncında ve kalp tepe atımı hızında artış; dolaylı olarak da renin anjiotensin-aldosteron sistemini uyararak sodyum emiliminde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür.

2.5.3. Obezite ve Dislipidemi

Yanlış beslenme alışkanlıklarına ve sedanter yaşam koşullarına bağlı olarak gelişen obezite ile birlikte kan lipid parametrelerinde de olumsuz değişiklikler meydana gelmektedir. Cruz'un 128 obez çocukla yapmış olduğu bir çalışmada hipertrigliseridemi % 26, düşük HDL düzeyi % 67 oranında saptanmıştır ve VKİ ile total kolesterol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Doymuş yağ oranının ve fast food türü gıda tüketiminin artmasıyla total kolesterol düzeyinde de artış görülmektedir [92]. Kan kolesterol düzeyi 140-150 mg'ı aşınca KVH ve CVH hastalık riski ortaya çıkmakta, bu düzey 200 mg'ı aşınca risk yüksek oranlara ulaşmaktadır [67,93].

HDL, kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında önemli rol üstlenir. Bu nedenle aterosklerozdan korunmada etkili bir faktör olarak kabul edilir. Obezite, sigara, diyabet, renal yetmezlik gibi faktörler HDL düzeyini düşürürken, egzersiz ise HDL düzeyini yükseltmektedir [94,95].

2.5.4. Obezite ve Ateroskleroz

WHO, ateroskerozu "tıbbi değişiklikler ile birlikte arterlerin intimasında; lipidler, kompleks karbonhidratlar ve kan ürünü birikmesi, bağ dokusu reaksiyonu ile kalsiyum oturması" olarak tanımlamıştır. Obezite, ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Çocuklarda erken ateroskleroz, artmış IMT olarak ortaya çıkabilir. İntima media kalınlığının artışı, yüksek rezolüsyonlu USG ile görüntülenebilir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda karotis IMT > 0,8 mm olduğunda KVH' da belirgin risk artışı saptanmıştır [96,97].

2.5.5. Obezite ve Yağlı Karaciğer Hastalığı (Hepatosteatoz)

Yağlı karaciğer hastalığı, genellikle obezite ve insülin direnciyle birlikte olan ve alkol alımı yokken karaciğerde makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir durumdur. Steatoz, hiperinsülinemiye bağlı olarak artmış VLDL üretimi ile ilgilidir. Obez çocukların %20-25'i artmış transaminaz düzeyleri veya ultrasonografik bulgularla steatohepatit belirtileri gösterir. Yapılan bir otopsi

çalışmasında obez hastaların % 70'inde ve zayıf hastaların % 35'inde hepatosteatoz saptanmıştır [98,99].

2.5.6. Obezitenin Endokrin İşlevler Üzerine Etkisi

2.5.6.1. Adrenal ve Gonadal Etkiler

Obezitede hipotalamus hipofizadrenal eksenin uyarılması ile artan ACTH, genellikle abdominal yağ birikimine, adrenal seks steroidlerinin (DHEA, testosteron) yapımının artmasına ve prematür adrenarşa yol açar [100].

Erkek obez çocuklarda puberte zamanlaması, genellikle normaldir. GnRH uyarısına testiküler yanıt, azalmıştır. Morbid obez erkek çocuklarda lüteinize edici hormonun pulsatil salınımının bozulmasına bağlı olarak serbest ve total testosteron düzeyleri azalır.

Obez kızlarda erken menarş ve anormal over işlevinin göstergesi olan klinik bulgular (adet düzensizliği, hirsütizm, infertilite) görülür. Obez hirsütizimli kızlarda testosteron ve DHEA-S düzeyleri yüksek bulunur. Kız çocuklarda obeziteye en sık eşlik eden sendrom, polikistik over sendromudur. Puberte gecikmesi, kızlara göre erkek çocuklarda daha sık görülür.

2.5.6.2. Tiroid Hormonuna Etki

Obezitede tiroid işlevleri genellikle normaldir. Bazı çalışmalarda T3 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükseklik periferik T4'ün T3'e dönüşümünün artmasına bağlıdır.

2.5.6.3. Büyüme Hormonuna Etki

Obezlerde büyüme hormonu düşük olmasına rağmen büyüme normal, hatta fazladır. Bunun nedeni olarak; büyüme hormonu etkisinin normal kalması, artmış IGF-1 biyoyararlanımı, artmış leptin, insülin ve seks steroidlerinin kemikte büyüme merkezlerine büyüme hormonundan bağımsız olarak etki etmeleri sayılabilir. Obez çocuklar genellikle yaşlılarından uzundurlar, fakat nihai boyları normaldir. Ancak nihai boylarının beklenenden daha uzun ya da daha kısa olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur [25,33,101].

2.5.6.4. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

Obezite direkt olarak insülin direncine yol açarak kan insülin seviyelerini yükseltir. Gerek visseral gerekse subkutan yağ dokusu artışı obeziteye yol açarken özellikle visseral ve santral obezite daha fazla direnç gelişimine yol açmaktadır [102,103]. Öyle ki normal VKİ'ne sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir [104].

İnsülin, etkilerini hücrede bulunan insülin reseptörleri aracılığı ile yapar. Alfa birimleri ekstrasellülerdir, insülini bağlar. Beta birimleri ise membran boyunca olup, intrasellüler bölümü tirozin kinaz enzimatik aktivitesini içerir. Tirozin kinaz aktivitesi, haberleşme fonksiyonu görür ve insülin etkisinin büyük çoğunluğundan sorumludur [105].

Reseptörlerinin yapım ve yoğunluğunu etkileyen faktörler; açlık, beslenme, egzersiz, menstrüel siklus, gebelik gibi fizyolojik koşullar, oral antidiyabetik ajanlar ve kortikosteroidler gibi ilaçlar ve büyüme hormonu, nükleotidler, ketonlar, otoantikolar gibi özel moleküllerdir. İnsülin reseptörlerinin yapım ve yıkımında en önemli faktör ise yine insülinin kendisidir.

İnsülin direncinin oluşmasında en önemli faktörler, genetik zemin ve buna etki eden çevresel faktörlerdir. Çevresel faktörlerin en önemlileri beslenme ve fiziksel aktivitedir [105-107].

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel aktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 DM, esansiyel HT, dislipidemi, aterosklerotik KVVH, ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur [106].

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmasıdır. Başka bir anlatımla, normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının, hepatik glukoz yapımının bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır.

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan

interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekir. Basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, organizmanın insüline beklenenden daha az yanıt vermesi ile sonuçlanır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için β hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyinde de normale göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur [108].

Hiperinsülinemi, lipoliz inhibisyonu yolu ile obezitenin devam etmesine neden olur. Obezlerde insülin direncinin oluşumunda; insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör düzeyinde bozulma ile birlikte glukoz taşıyıcılarından GLUT-4'ün hücrede azalması rol oynar.

Etkili diğer faktörler ise; artan serbest yağ asitleri, TNF- α ve rezistin'dir. VKİ ile orantılı olarak artan yağ dokusundan salgılanan TNF- α , insülin reseptörlerinin fonksiyonunu bozarak insülin direncine neden olmaktadır. İnsülin direncinde önemli yeri olan rezistin ise hücrelerin glikoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur [109,110]. Serbest yağ asitleri, karaciğerde glikoneogenezi uyarırken, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını engelleyerek insülin direncine neden olur [105,106].

İnsülin enerji dengesinde anabolik etki ile kas ve yağ dokusunda glikozun hücre içine girişini, enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini sağlar. Lipoprotein lipaz enzimini aktive edip, trigliserit yıkımını ve serbest yağ asitlerinin dokular tarafından alımını artırarak etki gösterir. Aşırı miktarda alınan karbonhidratlar karaciğer ve yağ dokusunda insülinin etkisi ile trigliserite dönüştürülürler ayrıca insülin büyüme hormonu ile sinerjik etki gösterip aminoasitlerin hücreler tarafından alımını artırır [30]

Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı, ileri yaşlarda Tip 2 DM, KVH, hiperlipidemi ve hipertansiyon, sonuç olarak metabolik sendrom gelişme riskini arttırmaktadır [111].

2.6. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşan kardiyometabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir sağlık sorunudur. Metabolik sendrom yalnızca erişkinler için ciddi bir sağlık sorunu olmayıp, artan oranda çocuk ve adölesanları da tehdit etmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikler obezite sıklığında artışa yol açmakta ve metabolik sendromun epidemik hale gelmesine neden olmaktadır.

İlk kez Reaven tarafından 1988'de tanımlanan bu sendrom aynı zamanda Dismetabolik Sendrom, Sendrom X, İnsülin Rezistans Sendromu, Obezite Sendromu, Plurimetabolik Sendrom, Ölümcül Dörtlü, Yeni Dünya Sendromu ve Reaven Sendromu olarak da adlandırılmıştır. İlk tanımlandığında hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi gibi birkaç risk faktörünü içerdiği düşünülen bu hastalığın artmış kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı ve temelde yatan problemin insülin direnci olduğu ve birçok metabolik değişikliğe yol açtığına da anlaşılmasıyla "Metabolik Sendrom" tanımı kullanılmaya başlanmıştır [112].

2.6.1. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

Çocukluk çağında metabolik sendrom epidemiyolojisi ile ilgili en geniş çalışma olan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III), obez çocukların %70'inde metabolik sendrom saptanamamıştır. Yakın zamanda bu soruyu aydınlatmak üzere yapılan bir çalışmada obezite etkisi düzeltilerek analizler yapılmış ve metabolik sendrom olan ergenlerde insülin duyarlılığının %62 daha düşük olduğu gösterilmiştir [113-115]. Bu veriler metabolik sendromun obezitenin basit bir sonucu olmadığını, daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan patolojik bir durum olduğunu göstermektedir.

Metabolik sendromun temelini genetik ve çevresel faktörler oluşturur. Metabolik sendromun fizyopatolojisi ile insülin direnci arasında kuvvetli bir birliktelik vardır. Genetik olarak insülin direncine yatkınlığı olan kişilerde sedanter yaşam tarzı, dengesiz ve aşırı beslenme, fiziksel inaktivite metabolik sendrom gelişme riskini artırır [116,117].

Yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir [118]. Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda nükleer manyetik rezonans ile iskelet kasındaki trigliserit içeriği ölçülmüş ve obez ergenlerde kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile oral glikoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saat kan glikozu değerleri arasında uyum olduğu saptanmıştır [119].

Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve TNF α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obezitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır [51,120]. Vücut kitle indeksi 85 persentil üzerindeki çocuklarda C-reaktif protein seviyeleri yüksek bulunmuştur [121].

Çeşitli çalışmalarda da yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür [119,120]. Adiponektin, plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır. Karaciğerde glikoz üretimini baskılar. Adiponektin, hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller [122].

Her obez olanda insülin direnci olmadığı veya insülin direnci olanlarda da metabolik sendrom prezentasyonunun değişik fenotiplerde olabildiği görülünce, genetik faktörün araştırılması gerçeğini göstermiştir. Gerçekten de farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar bunu doğrular niteliktedir. Örneğin; obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü bir popülasyon olan Pima yerlilerinde, tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı artmışken, hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansı yüksek değildir [123,124].

2.6.2. Metabolik Sendrom Klinik Özellikleri

Metabolik sendrom insülin direnci temelinde ortaya çıkan santral obezite, esansiyel hipertansiyon, glikoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, dislipidemi, artmış kardiyovasküler hastalık riski gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir [1,2].

Metabolik sendrom artmış insülin salgılanması sonucunda birçok doku ve organda kronik değişikliklere, organ hasarına yol açan endokrinolojik bir hastalıktır. Artan insülin salınımı santral obeziteye, hipertansiyona, aterosjenik dislipidemiye VLDL ve trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulgularına, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi değişikliklere yol açar [125,126]. Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir süreçtir.

Tablo 3. Metabolik sendromun klinik özellikleri

METABOLİK SENDROMUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	
	Ailede diyabet, obezite, HT, KVH ve/veya inme öyküsü
	Annede gestasyonel diyabet öyküsü
	Düşük doğum ağırlığı (çoğunlukla), doğum ağırlığı fazlalığı (daha seyrek)
	Astım/alerjik rinit
	Prematür pubarş
	Kırmızı (yeni) ve beyaz (eski) stria
	Adrenarşla birlikte obezite gelişmesi veya obezitenin ilerlemesi
	İstirahatta azalmış enerji harcaması
	İstirahatta yağ karbonhidrat oksidasyon hızında düşüklük
	Akantozis nigrikans
	Uzun boy/psödoakromegali
	Adolesanla birlikte hirsutizm/polikistik over sendromu gelişimi
	Adipomastia/jinekomasti
	Akut pankreatit
	Erken arteriyoskleroz
	HT/glomerülonefrit
	TİP2 DM

2.6.3. Metabolik Sendrom Komponentleri

2.6.3.1. Abdominal Obezite

Metabolik sendromda, erişkinlerdekine benzer şekilde çocukluk yaş grubunda da abdominal obezite sıklığı periferik yağ dağılımının eşlik ettiği obeziteden daha

sıktır [127]. Tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı ve yine normal kilolu bireylerde de insülin direnci gelişebileceği gösterilmiştir [128,129].

Metabolik sendromun ortaya çıkışında yağ dokunun lokalizasyonu, toplam vücut yağının miktarından daha çok önem taşır [130]. İnsülin direnci ve metabolik sendrom gelişme riski visseral yağ doku fazlalığı olan bireylerde daha fazladır [131]. Visseral yağ dokusu insülin etkisine dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlıdır. Dolayısıyla yağ dokusunun artışı serbest yağ asitlerinin artmasına ve insülin direncine yol açar [132-133].

Visseral obezitede yağ dokusu omentumda toplanır. Buradaki yağ hücreleri hipertrofik karakterdedir ve metabolik olarak aktiftir. Aktif olan bu yağ dokusundan SYA açığa çıkar, portal sistem ile karaciğere ulaşır. Karaciğerde yüksek SYA varlığı insülin rezistansına ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır. Gluteal bölgedeki yağ hücreleri hiperplastik karakterlidir. Metabolik olarak aktif değildir. Bu yüzden obezitenin değerlendirilmesinde bel çevresi, bel/kalça oranı giderek önem kazanmaktadır [134].

2.6.3.2. İnsülin Direnci ve/veya Glikoz İntoleransı

Çalışmalar insülin direnci derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Metabolik sendrom vakalarında insülin direnci obeziteden bağımsız olarak temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır [117,119].

Periferik dokularda insülin duyarlı glikoz alımının büyük bir kısmı iskelet kası tarafından gerçekleştirilir. İnsülin direnci iskelet kasının yanı sıra; yağ doku, karaciğer ve endotel hücrelerinde de gelişebilmektedir. Hücre içinde serbest yağ asitlerinin artması glikoz transferini azaltmaktadır. Visseral yağ dokusunun artması ile birlikte lipoliz oranı artmakta, dolayısıyla artan serbest yağ asitlerinin kas ve karaciğerde oksidasyonu artmaktadır. Kaslarda serbest yağ asitlerinin alternatif enerji kaynağı olarak kullanılması ile glikoz kullanımı ve oksidasyonu azalmakta, hepatik lipogenez artmaktadır. Yağ dokuda insülinin antilipolitik etkisine direnç sonucunda serbest yağ asitleri ve gliserolun aşırı salınımı hiperglisemi ve bozulmuş glikoz toleransına yol açar.

İnsülin direnci olan kişi ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizmasını idame ettirebilmektedir. Sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücresi zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte daha fazla yükselen kan şekeri de beta-hücre desensitizasyonu yapmakta ve azalmış karbonhidrat toleransı ve tip 2 DM gelişebilmektedir [135].

2.6.3.3. Dislipidemi

Obezlerde görülen dislipideminin en önemli nedeni insülin direncidir. İnsülin direnci nedeniyle esterifiye olmamış yağ asitlerinin salınımı baskılanamaz. Ayrıca karaciğerde VLDL ve trigliseridlerin metabolizmasında önemli rol olan apolipoprotein B-100 insülin direnci varlığında hızla yıkılır [119].

İnsülin direncinde plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalırken, karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesi artar. Plazma lipoprotein lipaz aktivitesinin artmasıyla TG düzeyleri artarken, karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artmasıyla HDL yıkımı artar. İnsülin düzeylerinin artmasıyla serbest yağ asitlerinin düzeyinde artış olur. Artan serbest yağ asitleri karaciğerde TG birikmesine neden olur [137]. Yüksek serum TG düzeyleri, ve düşük HDL kolesterol düzeylerinin birlikteliği metabolik sendrom için karakteristiktir [136]. İnsülin direnci olduğunda ise lipoprotein lipaz aktivitesi düşük olduğu için TG katabolizması yavaşlamıştır. Kanda şilomikronlar ve özellikle VLDL artmıştır. LDL molekülü VLDL'den lipoprotein lipaz etkisi ile oluşur. Sirkülasyonda fazla miktarda VLDL bulunduğu için düşük LPL aktivitesine rağmen normal veya hafif artmış düzeyde LDL vardır. Fakat LDL kompozisyonu değişmiştir, daha aterojenik olan B tipi LDL orantısal olarak artmıştır.

Ateroskleroz, çocukluk çağında başlar ve metabolik sendromlu bireylerde giderek artan bir süreç gösterir [138]. Bogalusa kalp çalışması [139], çocukluk çağındaki insülin direncinin prematüre ateroskleroz gelişimini artırdığını ve yaşamın erken evrelerinde kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli risk taşıdığını göstermiştir.

2.6.3.4. Hipertansiyon

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığında hipertansiyonun oluşumu temel olarak beş mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar; sempatik sinir sistemi

aktivitesinin artması, böbreklerde proksimal tübüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonunun artması, düz kas hipertrofisi, membran iyon transport anormallikleri, PGI2 ve PGE2 sentezinin inhibisyonu olarak sıralanmaktadır [140].

2.6.4. Metabolik Sendrom Sıklığı

Çocuklardaki metabolik sıklığı farklı çalışmalarda oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik kısmen ölçüm yöntemlerinin, kısmen de tanı kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanır.

Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma “Bogalusa Hearth Study” kapsamında yapılmış, bu çalışmada VKİ, HT, trigliserid/HDL ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75. persentilin üzerinde olması MS tanımı için kullanılmış ve MS sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur [141].

Okul öncesi çocuklarda, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) eşik değerlerine göre, tüm dünyada tahmini olarak 5 yaş altında 22 milyon çocuğun fazla kilolu veya fazla kilolu olma riski altında olduğu düşünülmektedir [144]. Az ve orta düzeyde gelişmiş ülkelerde obezite sıklığı giderek artmaktadır [128,143].

Son epidemiyolojik çalışmalar, ABD’de yaşayan erişkinlerin (>20 yaş) %24’ünde MS olduğunu, bazı etnik gruplarda bu oranın %50’yi bulduğunu göstermektedir [144].

Metabolik sendrom çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmesine karşın çocuk ve adölesanlarda tüm dünyada artan obezite sıklığına paralel olarak metabolik sendrom prevalansında da artış olmaktadır. NHANES III’ün 1998-1994 yıllarında 12-19 yaş arası 2430 adölesanda yapmış olduğu çalışmada metabolik sendrom prevalansı aşırı kilolularda %6,8, obezlerde ise %28,7 tespit edilmiştir. NHANES 1999-2000 çalışmasında 12-19 yaş arası 991 adölesanda metabolik sendrom sıklığının erkeklerde %9,1’e, kızlarda %3,7’e yükseldiği tespit edilmiştir [24].

Avrupa ülkelerinde obez çocuklar üzerinde yapılan çalışmada metabolik sendrom oranı Fransa’da %15,9, İtalya’da %13,9; İspanya’da %18 olarak bildirilmiştir [145-147].

Türkiye’de Ağırbaşı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1385 okul çocuğunda metabolik sendrom oranı %2,2; obez çocuklarda ise %21,1 olarak belirlenmiştir. NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bu çalışmada fazla kilolu

ve obez çocuklardaki metabolik sendrom oranının normal kilolulara göre 10 kat fazla olduğu tespit edilmiştir [148].

Ülkemizde obez çocuklar arasında MS sıklığını belirlemek için yapılan çalışmalarda Samsun'da %30.1(kızlarda, %26.1 erkeklerde 34.7) [149], ve Ankara'da % 41.5 bulunmuştur [150].

Yine Türkiye'de Atabek ve ark.nın yaşları 7-18 yıl arasında 169 (100 prepubertal, 69 pubertal) obez çocuk ve adolesan üzerinde planladıkları çalışma sonucunda, çocuklara yönelik uyarlanmış modifiye WHO kriterleri kullanarak MS prevalansını %27,2 olarak belirlemişlerdir [151]. Bu değer adolesanlarda (12-18 yaş) %37.6, çocukluk çağındakilerde (7-11 yaş) ise %20 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 352 obez çocukta metabolik sendrom oranı %48,1 olarak bildirilmiştir [152].

Bir çalışmada obez adolesanlarda MS sıklığının tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATPIII' e göre % 19.5 iken, WHO kriterlerine göre %38.9 olduğu bildirilmiştir [153]. Bu çalışma daha sonra tartışılacağı üzere çocukluk çağında hiperinsülinizm yerine açlık glukozu kriter alındığında MS sıklığının düşük bulunduğunu göstermektedir.

2.6.5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Çocukluk çağında MS araştırmalarının artması ile birlikte çocukluk çağında MS tanımlanması, MS tanımı için kullanılacak komponentler ve kullanılacak kriterler için eşik değerler konularında tartışmalar sürmektedir [154].

Metabolik sendrom tanı kriterleri çeşitli sınıflamalarda ele alınmıştır. Bunlar erişkinlerde yüksek kan kolesterolünün tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik olan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III kriterleri (NCEP-ATP III), Modifiye NCEP-ATP III kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanı kriterleri ve Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation,(IDF)] tanı kriterleri olarak belirlenmiştir. Erişkinlerde genelde ABD National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ve Dünya sağlık örgütü tanı kriterleri kullanılırken [155,156], çocuklarda metabolik sendrom tanımlanmasında sıklıkla IDF tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Çocukluk çağı arařtırmalarında bozuk açlık glikozu çok dūřuk oranda bulunurken, bozuk glikoz toleransı (OGTT sırasında ikincil saatteki kan řekerinin ≥ 140 mg/dl olması) daha yūksok oranda bulunmakta veya açlık glikozu normal olan vakalarda hiperinsūlinizm saptanmaktadır [113,154]. Bu durumda çocukluk aęında MS bileřenleri arasında ya WHO nerisi olan hiperinsūlinizmin olması ya da bozuk açlık kan řekeri kriteri olarak Uluslararası Diyabet Federasyonu yeni önerilerindeki gibi açlık kan řekeri dūzeyinin ≥ 100 mg/dL deęeri kabul edilmesi önerilmektedir [154].

Çocukluk ağında MS'un tanımı Nisan 2007'de Barselona' da yapılan 2.Prediyabet ve MS kongresinde International Diabetes Federation(IDF) tarafından yař gruplarına göre yapılmıştır [157]. Buna göre tanımlamada 6- < 10, 10 - < 16 ve 16 yař üzeri olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Yeni IDF tanımlamasında abdominal obezite olmazsa olmaz kriteri olarak vurgulanmış ve bunun için de bel çevresi ≥ 90 . persentil değeri dikkate alınmıştır. Özellikle 10 yař altındaki ocuklarda MS tanısı konulmamalı bu çocukların ailelerinde MS, tip 2 DM, dislipidemi (TG de artma, HDL de azalma), KVH, yūksok tansiyonu ve /veya obezite gibi risk kriterlerine sahip kişiler varsa bu ocukların MS yönünden incelenmesi önerilmiştir. 10 - < 16 yař grubu ocuklarda MS tanısı için santral obezite (bel çevresi ≥ 90 p.) ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az iki tanesi pozitif olmalıdır [157](tablo 4).

Tablo 4. 10 - < 16 yaş grubu çocuklarda metabolik sendrom IDF tanı kriterleri

METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ	
	Santral obeziteye (bel çevresi≥ 90 p) ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az 2 kriter gereklidir:
	Trigliserid ≥ 150 mg/dl
	HDL ≤ 40 mg/dl
	Sistolik KB ≥ 130 mmHg veya diyastolik KB ≥ 85 mmHg
	Açlık plazma glikozu ≥ 100 mg/dl veya tanı konulmuş tip 2 diyabetli ise

Adolesan 16 yaşını geçmişse MS tanısı için IDF erişkin kriterleri kullanılmalıdır [158](tablo 5).

Tablo 5. Erişkinlerde metabolik sendrom IDF tanı kriterleri

ERİŞKİNLERDE METABOLİK SENDROM IDF TANI KRİTERLERİ	
Abdominal obezite; bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm	
kızlarda ≥ 80 cm tanısına ek olarak aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı:	
Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 100 mg/dL veya tanı konulmuş tip 2 DM	
Açlık plazma trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL	
Açlık plazma HDL düzeyi erkeklerde < 40 mg/dl	
kızlarda < 50 mg/dl	
Sistolik kan basıncı ölçümü ≥ 130 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncı ölçümü ≥ 85 mmHg	

Karın bölgesindeki yağlanma “abdominal obezite” olarak adlandırılır ve bel çevresi ölçümüyle değerlendirilir. Avrupalılarda sınır değerler şöyledir:

Kadınlarda: ≥ 80 cm

Erkeklerde: ≥ 94 cm

Abdominal obezite, bel kalça çevresi oranının 0,9'un üzerinde olması olarak da tanımlanmaktadır. Bel çevresi değerlendirilmesi için de Türkiye de belirlenmiş bel çevresi persentilleri saptanmıştır. Hatipoğlu ve arkadaşlarının hazırladıkları Türk Çocuğu bel çevresi normalleri bulunmaktadır [86].

Metabolik sendrom için düzenlenen modifiye WHO kriterleri tablo 6'da verilmiştir [159].

Tablo 6. Metabolik sendrom modifiye WHO tanı kriterleri

METABOLİK SENDROM MODİFİYE WHO TANI KRİTERLERİ	
	Aşağıdaki kriterlerden üçünün varlığı:
	1. Obezite; Yaş ve cinsiyete uygun BMI>95 persentil kriterini karşılayan obezite
	2. Anormal glikoz dengesi
	• Açlık hiperinsülinemisi ve/veya
	• Bozulmuş glikoz toleransı (Oral glikoz tolerans testinde 2. saatte kan glikozu 140-199 mg/dl) ve/veya
	• Bozulmuş açlık glikozu (Açlık kan glikozu 100-125mg/dl)
	3. Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >95 persentil)
	4. Dislipidemi
	Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl ve/veya
	HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl ve/veya
	Total kolesterol>95 persentil

Metabolik sendrom için düzenlenen NCEP ATP III tanı kriterleri tablo 7’de verilmiştir [112].

Tablo7. Metabolik sendrom NCEP ATP III tanı kriterleri

METABOLİK SENDROM NCEP ATP III TANI KRİTERLERİ	
	Aşağıdakilerden en az üçü:
	1. Abdominal obezite Erkek >102 cm Kadın > 88 cm
	2. Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,69$ mmol/l)
	3. Düşük HDL düzeyleri Erkek < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) Kadın < 50 mg/dl ($< 1,29$ mmol/l)
	4. Artmış kan basıncı Sistolik ≥ 135 mmHg veya Diyastolik ≥ 85 mmHg
	5. Artmış açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

**Modifiye NCEP-ATP III kriterlerinde bel çevresi yerine, vücut kitle indeksi (VKİ ≥ 30.0 kg/m²) kabul edilmiştir [160].

2.6.6. Metabolik Sendromda Primer ve Sekonder Koruma

2.6.6.1. Primer Koruma

Primer korumada en önemli faktör MS oluşmadan önce risk altındakilerin belirlenmesidir. Metabolik sendrom açısından risk taşıyanlar; hastalık öyküsü olanlar (KVH, PCOS, esansiyel HT, akontosiz nigrigans), aile öyküsü olanlar (tip 2 DM, KVH, esansiyel HT), yüksek kalorili diyet ve sedanter yaşam tarzı olanlar, 40 yaş üstü olanlar, VKİ>25.0 kg/m² olanlardır. Metabolik sendrom riski taşıyan kişiler belirlendikten sonra izlenmeli, düşük kalorili diyet, kilo kaybı ve fizik aktivitenin artırılması önerilmelidir [170].

2.6.6.2. Sekonder Koruma

Metabolik sendrom olan bireylere tanı konulmasını, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimini önleyecek tedbirlerin alınmasını, kilo kaybı ve fizik aktivitenin artırılmasını, düşük kalorili diyet uygulanmasını ve farmakolojik tedavi ve cerrahi tedaviyi içerir. Obezite tedavisinde değişmez ana ilke alınan enerji ile tüketilen enerjinin dengelenmesi ve bu dengenin o kişi için uygun vücut ağırlığını gösteren rakamlar çevresinde tutulmasıdır.

Obezite tedavisinde kullanılan yöntemler;

- Obezite tedavisinde eğitim ve davranış tedavisi ile psikolojik yaklaşım
- Obezitenin diyet uygulanarak tedavi edilmesi,
- Fizik aktivitenin artırılması ve egzersiz uygulanması,
- Obezitenin ilaçlarla tedavi edilmesi,
- Obezitenin cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesi şeklinde sıranabilir.

Hastaya neden tedavi edilmesi gerektiği, tedavisiz kalınca oluşabilecek yan etkiler, daha önemlisi obezitenin yaşam kısaltan bir hastalık olduğu iyice anlatılmalıdır. Tedaviye yönelik olarak başlatılan tüm girişimlerin ve kurulmaya çalışılan özel durumların yaşam biçimini değiştirme temeline dayalı olduğu mutlaka vurgulanmalıdır.

2.6.6.2.1. Diyet

Yüksek lif içerikli ve düşük glisemik indeksli diyetler insülin duyarlılığını artırmaktadır. Yüzde 5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. Total kaloringin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbonhidratlar total kaloringin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir.

2.6.6.2.2. Fizik Aktivite

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda; düzenli fizik aktivitenin insülin direncini düzelterek glikoz, lipit ve kan basıncı kontrolünü sağladığı ve kardiyovasküler fonksiyonları düzelttiği saptanmıştır [171-174]. Obez çocuklarda yapılan kesitsel bir çalışmada diyet yapmayan sadece fizik aktivite ile açlık insülin düzeyinin azaldığı ve dislipideminin düzeldiği gösterilmiştir [175].

İnsülin direnci ve hiperinsülinemiden korunmanın en önemli yolu sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktiviteden yoksun bir yaşam obezite ve tip 2 DM gelişmesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyle yakından ilişkili olduğundan, çocuklar günde en az 30 dakika fiziksel aktivite yapmaya, sedanter aktivitelerin kısıtlanıp, sportif faaliyetlere yönelmeleri konusunda teşvik edilmelidir [176,177].

2.6.6.2.3 Farmakolojik Tedavi

Metformin çocuklarda tip 2 DM tedavisinde olduğu gibi insülin direnci ve insülin direnci sendromu tedavisinde de kullanılır. Metformin insülin direncini düzeltir ve karaciğerde glikoz üretimini azaltır. Metformin insülin direncinde birkaç farklı mekanizma ile etki gösterir. İnsülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasını artırır. Glikozun periferik kullanımını artırır. IGFBP-1'i artırır, vasküler hasarlanmaya yol açan endotelin-1 ve karaciğerden glikoz üretimini azaltır. Metformin, TNF- α ekspresyonunu azaltır ve karaciğerde *uncoupling protein-2 mRNA* konsantrasyonunu azaltarak karaciğerde lipit biyosentezini azaltır. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır.

Thiazolidinedionlar, ise PPAR- γ agonistleridir. PPAR- γ agonistleri, enerji metabolizması, hücre proliferasyonu ve inflamasyonunu artıran ligant aktive eden transkripsiyon faktörleridir [178]. PPAR- γ reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Adipogenez ve lipogenezi uyararak lipitler üzerinde olumlu etkiler sağlar. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır.

Obez çocuklarda sibutramin ve orlistat kullanım izni olan iştah azaltıcı iki ilaçtır. Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir. Sibutramin 16 yaşından büyük obezlerde kullanılabilir. Sibutramin serotonin geri alınımını ve yemek öncesi hipoglisemileri azaltır. Sibutramin kan basıncını azaltır [178,179]. Orlistat, pankreatik lipaz inhibitörüdür. On iki yaşından büyük çocuklarda kullanılır ve VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol, açlık insülin ve kan glikozu düzeylerini azaltır [178,180].

Konjenital leptin eksikliği olan obez çocuklarda leptin tedavisi ile insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi, dislipidemi ve karaciğer yağlanmasında düzelme sağlanmaktadır.

Topiramate ve zonisamide kilo kaybına yol açan iki antiepileptik ilaçtır. Topiramate, obez çocuklarda kilo kaybına ve açlık kan sekerinde düşüşe yol açar.

Metabolik sendromun tedavisinde asıl amaç diyabet ve kardiyavasküler hastalık gelişimini engellemektir. Akarboz, alfa-glukosidaz inhibitörüdür. İnce bağırsaktan karbonhidratların salınımını engelleyerek tokluk hiperglisemilerini azaltır.

Metabolik sendromlu hastalarda diabetes mellitusun tedavisinde amaç insülin direncini azaltmaktır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir. Metformin ve akarboz hariç tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçların kilo alımına neden olabileceği unutulmamalıdır.

Metabolik sendromdaki dislipidemi profili aterojeniktir. Hipertrigliseridemi, karaciğer yağlanması, pankreatit, safra kesesi taşı riskini artırır. Fibratların serbest yağ asiti oksidasyonu, glukoneogenez, ve amino asit metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. Fibratlar, serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler. Statinler, kolesterol sentezinde mevalonat yolağında hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi 3-metilglutaril CoA

redüktaz enzimini baskılar. Statinler serum LDL düzeylerini düşürür ve ateroskleroz riskini azaltır. Aşikar DM ve koroner arter hastalığı varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler.

HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigaranın kesilmesi ve düzenli egzersiz etkili yöntemdir.

Hipertansiyon tedavisinde diyetle tuz kısıtlanmalıdır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırmaları ve Tip 2 DM gelişimini önlemelerinin yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda da kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.6.2.4. Cerrahi Tedavi

Obezitenin tedavisinde kullanılan tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı, morbid obez semptomlarının olduğu seçilmiş hastalarda son yöntem olarak cerrahi tedavi düşünülebilir.

3. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde obezite tanısıyla takipli, yaşları 4-18 yaş arasında değişen 269 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı. Bilinen sistemik veya metabolik problemi olanlar, sistemik obeziteye neden olabilecek endokrinolojik veya genetik herhangi bir hastalığı olanlar, vücut ağırlığını etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Olguların antropometrik ölçümleri kaydedildi. Olguların boy, ağırlık ve VKİ persentilleri yaş ve cinsiyete uygun çizelgelere göre değerlendirildi [161]. VKİ: Ağırlık (kg) / boy(m²) formülü ile hesaplandı. VKİ 10-85p olanlar normal kilolu, 85-95p olanlar fazla kilolu, 95 persentil ve üstü olanlar obez olarak kabul edildi [144]. Obez hastalar, VKİ SDS'sine göre belirlendi [162,163]. Yaş ve cinse göre VKİ SDS değeri; + 1.64 ve üzeri olanlar obez olarak değerlendirildi. Ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri yaşa ve cinse göre hazırlanmış uygun bilgisayar programında hesaplandı [164].

Çalışma grubunu oluşturan 269 obez hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm vakaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık ölçümleri, bel çevresi ölçümü sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Boy ölçümleri, çocukların ayakları çıplak ve yere düz basacak şekilde ve topukları birleşik olarak, boy ölçere baş arkası, sırt, kalça ve omuzların teması sağlanarak, baş dik ve karşıya bakar pozisyonda, saçlar üzerine gösterge ile bastırarak yapıldı. Vücut ağırlık ölçümleri 8-12 saat açlık sonrası ayakkabısız olarak yapıldı.

Çocuklar dik pozisyonda karınları serbest bırakılmış halde iken göbek çukuru hizasından mezura ile bel çevresi ölçüldü. Olguların bel çevreleri Hatipoğlu ve arkadaşlarının hazırladıkları Türk Çocuğu bel çevresi normallerine göre değerlendirildi. Bel çevresi ölçümüne göre 90 persentilin üzerindeki olgular belirlendi ve abdominal obezite tanımlamasında kullanıldı [86].

Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları; 20 dakikalık istirahattan sonra aynı sfingomanometre kullanılarak, aynı kişi tarafından sol kolun 2/3'ünü kaplayan

manşon ile iki ayrı (10–20 dakikalık aralarla) zamanda ölçülerek ortalamaları alındı. Sistolik basınç, sesin ilk başladığı andaki değer, diyastolik basınç ise 5. Korotkoff fazı olarak alındı. Değerler mmHg olarak kaydedildi. Hipertansif çocukları belirlemek için Tümer ve ark.'nın 5599 Türk çocuğunda yapmış oldukları çalışmadan elde ettikleri yaşa ve cinsiyete göre KB \geq 95 persentil değerleri referans değerleri kullanıldı [165].

Tüm vakalarda, 8-12 saatlik açlık sonrasında elde edilen açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol değerleri kaydedildi. OGTT yapılan vakalarda 1,75 mg/kg (maksimum 75 gr) glikoz ile yapılan oral glikoz tolerans testi sonuçları kaydedildi. Bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı, diyabeti olan vakalar belirlendi.

Amerikan Diabet Birliği'nin önerilerine göre OGTT yorumlamasında;

- Açlık glukozu \geq 100 mg/ dL (\geq 5.6 mm ol/L) ve $<$ 126 mg/dL (\geq 7.0 mmol/L) olanlar bozulmuş açlık glikozu kategorisinde,

-Yükleme sonrası 2. saat glukozu \geq 140 mg/dL (\geq 7.8mmol/L) ve $<$ 200mg/dL ($<$ 11.1 mmol/ L) olanlar bozulmuş glikoz toleransı kategorisinde,

- Açlık glukozu \geq 126 mg/dL (\geq 7.0 mmol/L) olanlar ve yükleme sonrası 2. saat glukozu \geq 200mg/dL ($<$ 11.1 mmol/ L) olanlar diabet kategorisinde değerlendirildi [151].

Modifiye WHO kriterlerinde belirtilen açık hiperinsülinemisi için açlık insülin sınırı puberte öncesi $>$ 15 mU/L, stage 2-4 puberte için $>$ 30 mU/L olarak kabul edildi [166].

Metabolik sendrom tanımlamasında IDF ve modifiye WHO kriterleri kullanıldı.

IDF kriterlerine göre 6 yaştan küçük olanlar çalışmaya alınmadı. 6-10 yaşındakilerden aile hikayesi olanlar çalışmaya dahil edildi. 16 yaşından büyük olanlar için erişkin IDF kriterleri kullanıldı [157].

10-16 yaş metabolik sendrom tanısı için kullanılan IDF kriterleri:

- Abdominal obezite tanısına ek olarak aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı:

1. Açlık plazma glikoz düzeyi \geq 100 mg/dL veya tanı konulmuş tip 2 DM
2. Açlık plazma trigliserit düzeyi \geq 150 mg/dL
3. Açlık plazma HDL düzeyi $<$ 40 mg/dL

4. Sistolik kan basıncı ölçümü ≥ 130 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncı ölçümü ≥ 85 mmHg

16 yaşından büyük olanlarda metabolik sendrom tanısı için kullanılan IDF kriterleri:

- Abdominal obezite; bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm; kızlarda ≥ 80 cm tanısına ek olarak aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı:

1. Açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 100 mg/dL veya tanı konulmuş tip 2 DM
2. Açlık plazma trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL
3. Açlık plazma HDL düzeyi erkeklerde < 40 mg/dl; kızlarda < 50 mg/dl
4. Sistolik kan basıncı ölçümü ≥ 130 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncı ölçümü ≥ 85 mmHg

Metabolik sendrom tanısı için çocuklara göre uyarlanmış Modifiye WHO kriterleri [159]:

Aşağıdaki kriterlerden üçünün varlığı:

1. Obezite; Yaş ve cinsiyete uygun BMI > 95 percentil kriterini karşılayan obezite

2. Anormal glukoz dengesi;

Açlık hiperinsülinemisi ve/veya

Bozulmuş açlık glikozu ve/veya

Bozulmuş glukoz intoleransı

3. Hipertansiyon; Yaş ve cinsiyete göre sistolik kan basıncının > 95 percentil olması

4. Dislipidemi;

Hipertrigliseridemi

10 yaşından küçükler için > 105 mg/ dL (> 1.2 mmol/L)

10 yaşından büyükler için > 136 mg/ dL (> 1.5 mmol/L) ve/veya

HDL düşüklüğü < 35 mg/dL (< 0.9 mm ol/L) ve/veya

Hiperkolesterolemi: Total kolesterol > 95 percentil olması

İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik veriler için frekans tabloları düzenlenmiştir. Sayısal veriler için tanımlayıcı ölçüler ortalama \pm St.Sapma ve Medyan şeklinde verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar hazırlanıp, yüzde değerleri hesaplanarak ki-kare analiz yöntemi kullanılmıştır. Sayısal veriler için Kolmogorov-Smirnov normallik testi yapılmıştır. Bir çok verinin normal dağılmadığı anlaşıldığından grup karşılaştırması için nonparametrik Mann-Whitney U test yöntemi kullanılmıştır. Analizlerin tamamında $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, toplam 269 vakanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Vakaların yaş aralığı 4-18 yıl idi. Vakalarda ortalama yaş 12 yıl idi. Modifiye WHO kriterlerine göre değerlendirilen 268 obez vakanın 110'u (%41) metabolik sendrom tanısı alırken; IDF kriterlerine göre değerlendirilen 154 obez vakanın 54'ü (%35) metabolik sendrom tanısı aldı (tablo 8).

Tablo 8. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakalar

	METABOLİK SENDROM (+)		METABOLİK SENDROM (-)	
	SAYI	%	SAYI	%
MODİFİYE WHO	110	41	158	59
IDF	54	35	100	65

269 obez vakanın 131'i erkek (%48,7), 138'i kız (%51,3) idi. Modifiye WHO kriterlerine göre obez kızlarda 62 vakada (%44) metabolik sendrom saptanırken, obez erkeklerde 48 vakada (%36) metabolik sendrom tespit edildi. IDF kriterlerine göre obez kızlarda 33 vakada (%41) metabolik sendrom saptanırken, obez erkeklerde 21 vakada (%28) metabolik sendrom tespit edildi. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre kızlarda ve erkeklerde metabolik sendrom sıklığı benzerdi. İstatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre kız ve erkek çocuklarda metabolik sendrom sıklığı

	METABOLİK SENDROM (+)		METABOLİK SENDROM (-)		P
	SAYI	%	SAYI	%	
MODİFİYE WHO KIZ	62	44	76	55	0,183
MODİFİYE WHO ERKEK	48	36	82	63	
IDF KIZ	33	41	47	58	0,094
IDF ERKEK	21	28	53	71	

269 obez vakanın 113'ü prepubertal (%42), 156'sı pubertal (%58) idi. Modifiye WHO kriterlerine göre obez prepubertal 46 vakada (%40) metabolik sendrom saptanırken, obez pubertal 64 vakada (%41) metabolik sendrom tespit edildi. IDF kriterlerine göre obez prepubertal 20 vakada (%34) metabolik sendrom saptanırken, obez pubertal 34 vakada (%35) metabolik sendrom tespit edildi. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre, pubertal dönemde ve prepubertal dönemde metabolik sendrom sıklığı benzerdi. İstatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo10).

Tablo 10. Prepubertal ve pubertal vakaların Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom oranlarının karşılaştırılması

	METABOLİK SENDROM (+)		METABOLİK SENDROM (-)		P
	SAYI	%	SAYI	%	
MODİFİYE WHO PREPUBERTAL	46	40	67	60	0,924
MODİFİYE WHO PUBERTAL	64	41	91	59	
IDF PREPUBERTAL	20	34	38	66	0,906
IDF PUBERTAL	34	35	62	65	

Tablo 11. Modifiye WHO kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan grupların demografik ve biyokimyasal özellikleri

	METABOLİK SENDROM (+) n:110	METABOLİK SENDROM (-) n:158	P
	Ort±SD	Ort±SD	
YAŞ(YIL)	11,5±3	12,4±2,8	0,846
AĞIRLIK (KG)	67,6±20,8	66,3±16,4	0,005
BOY(CM)	151±14,6	151,1±12,7	0,038
VKİ SDS	2,17±0,32	2,11±0,48	0,002
SKB (MMHG)	126,7±18,1	117,9±14,5	0,001
DKB (MMHG)	80,5±13,1	73±11,4	0,001
KOLESTEROL (MG/DL)	181,2±49,1	163,7±24	0,001
TG (MG/DL)	131,6±59,7	101,6±61,4	0,001
HDL (MG/DL)	40,6±9,4	44,2±11,7	0,002
AÇLIK GLİKOZ (MG/DL)	95,9±9,3	89±9,8	0,002
AÇLIK İNSÜLİN (IU/ML)	23,5±22	10,8±4,5	0,001
OGTT 2.SAATTE GLİKOZ (MG/DL)	120,4±23,1	106,8±18,1	0,001

Tablo 12. IDF kriterlerine göre metabolik sendrom olan ve olmayan grupların demografik ve biyokimyasal özellikleri

	METABOLİK SENDROM (+) n:54	METABOLİK SENDROM (-) n:100	P
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş(yıl)	12,1±2,7	12±2,9	0,713
Ağırlık (kg)	68,1±17,2	66,6±19,2	0,605
Boy(cm)	151,6±12,6	151,3±13,4	0,961
VKİ SDS	2,14±0,33	2±0,33	0,873
SKB (mmHg)	128,1±16,5	118±15,7	0,001
DKB (mmHg)	81,4±12,7	73,2±11,8	0,002
Bel Çevresi(cm)	93,5±13,3	92,8±11,2	0,333
Açlık glikoz (mg/dl)	93,5±12,3	91,7±8	0,018
TG (mg/dl)	145,8±69,3	93,4±45,9	0,001
HDL (mg/dl)	37±7,3	46,4±11,2	0,001

Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom değerlendirmesinde her iki kriterlerle yapılan çalışmada metabolik sendrom olan ve olmayan grubun yaş ortalaması farklı değildi. WHO kriterlerine göre yapılan değerlendirmede metabolik sendromu olan ve olmayan grup arasında kilo, boy, VKİ SDS'de istatistiksel olarak

anlamli fark tespit edildi. Halbuki IDF kriterlerine göre yapılan değerlendirmede metabolik sendromu olan ve olmayan grup arasında kilo, boy, VKİ SDS ve bel evre ölçümünde istatistiksel olarak anlamli fark tespit edilmedi. Buna karşılık modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom değerlendirmesinin her ikisinde de metabolik sendromu olan ve olmayan grup arasında sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümü, açlık glikozu, trigliserit, kolesterol ve HDL ölçümlerinde istatistiksel olarak oldukça anlamli fark tespit edildi.

153 obez vaka hem modifiye WHO hem de IDF kriterlerine göre değerlendirildi. Her iki kriterle metabolik sendrom tanısı alan ve olmayan obez vaka sayısı benzerdi. İstatistiksel olarak tanı koymada anlamli fark tespit edilmedi ($p<0.001$) (tablo 13).

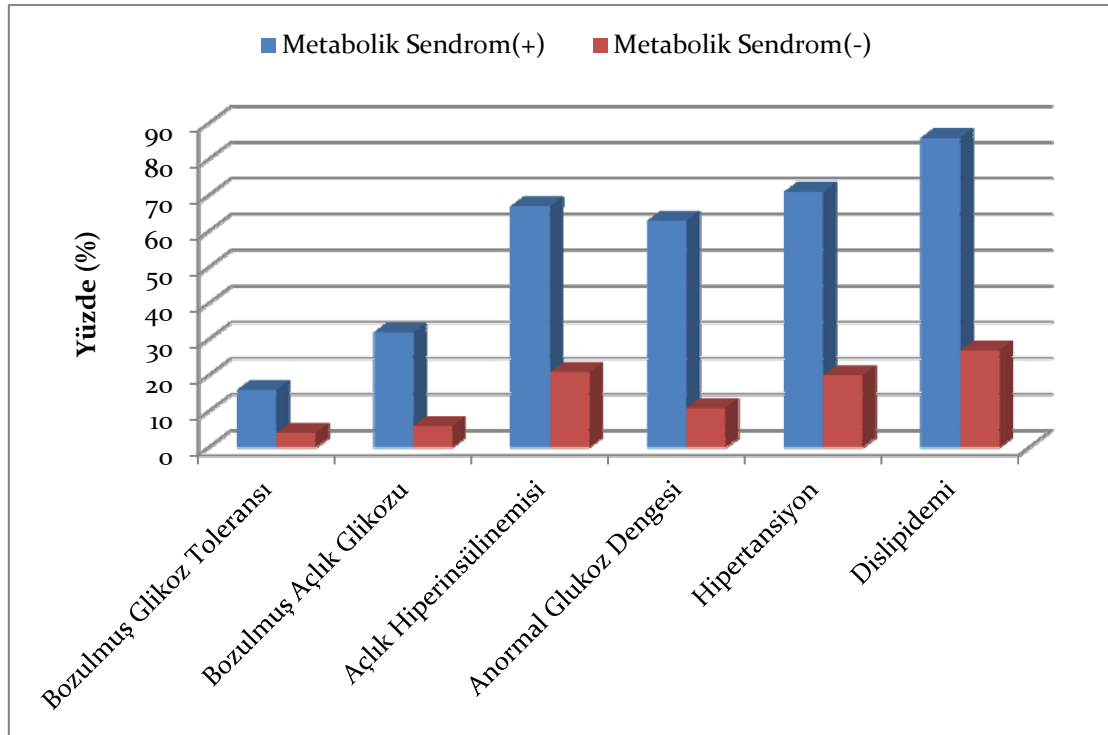
Tablo 13. Modifiye WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakaların karşılaştırılması

	IDF METABOLİK SENDROM (+)		IDF METABOLİK SENDROM (-)		P
	Sayı	%	Sayı	%	
MODİFİYE WHO METABOLİK SENDROM(+)	38	24,8	21	13,7	0,001
MODİFİYE WHO METABOLİK SENDROM(-)	16	10,5	78	51,7	

Modifiye WHO metabolik sendrom kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 14 vakada (%16) bozulmuş glikoz toleransı, 35 vakada (%32) bozulmuş açlık glikozu, 74 vakada (%67) açlık hiperinsülinemisi, 69 vakada (%63) anormal glukoz dengesi, 76 vakada (%71) hipertansiyon, 93 vakada (%86) dislipidemi saptandı. Modifiye WHO'nun verilerine göre metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterlerden bozulmuş glikoz toleransı 3,8 kat, bozulmuş açlık glikozu 7 kat, açlık hiperinsülinemisi 7,5 kat, anormal glikoz dengesi 12,9 kat, hipertansiyon 9,7 kat, dislipidemi 16,6 kat metabolik sendrom tanısında anlamliydı (tablo 14).

Tablo 14. Modifiye WHO kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması

	METABOLİK SENDROM (+)		METABOLİK SENDROM (-)		OR	P
	SAYI	%	SAYI	%		
BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI	14	(%16)	5	(%4)	3,8	0,009
BOZULMUŞ AÇLIK GLİKOZU	35	(%32)	10	(%6)	7	0,001
AÇLIK HİPERİNSÜLİNEMİSİ	74	(%67)	34	(%21)	7,5	0,001
ANORMAL GLİKOZ DENGESİ	69	(%63)	18	(%11)	12,9	0,001
HİPERTANSİYON	76	(%71)	30	(%20)	9,7	0,001
DİSLİPİDEMİ	93	(%86)	41	(%27)	16,6	0,001



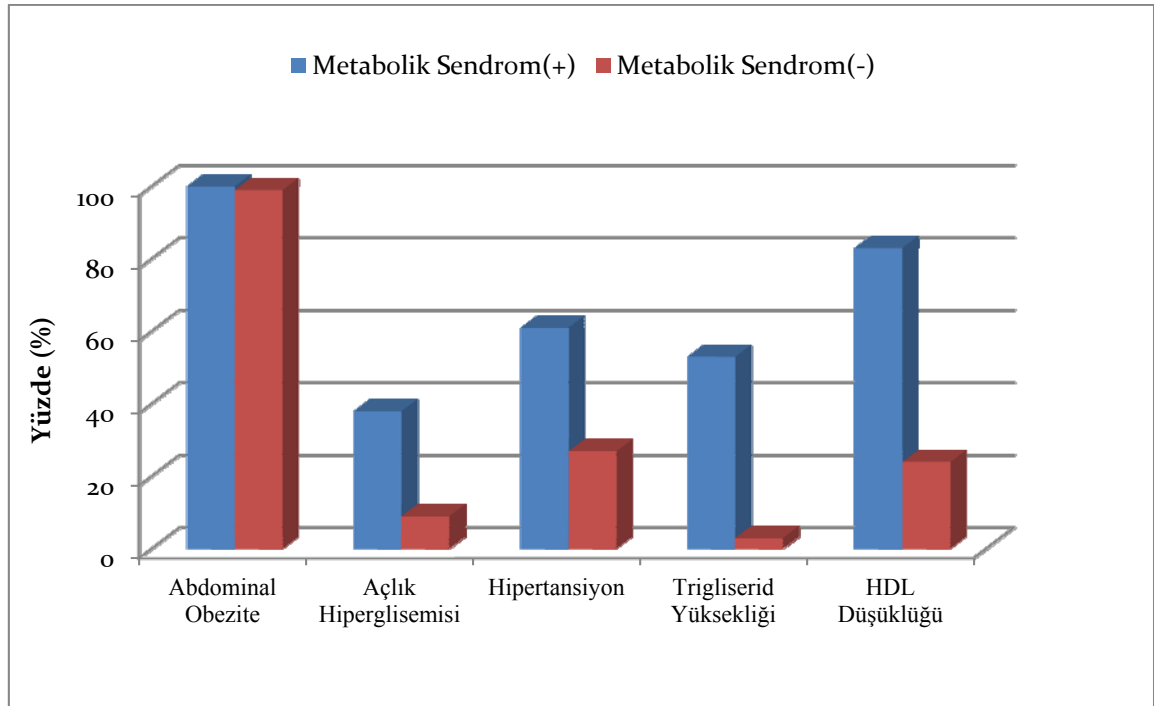
Grafik 1. Modifiye WHO kriterlerine göre MS tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması

IDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 54 vakada (%100) bel çevresinde artma, 21 vakada (%38) açlık hiperglisemisi, 33 vakada (%61)

hipertansiyon, 29 vakada (%53) trigliserit yüksekliği, 45 vakada (%83) HDL düşüklüğü saptandı. Kriterlerden açlık hiperglisemisi 6,3 kat, hipertansiyon 4 kat trigliserit yüksekliği 37,1 kat, HDL düşüklüğü 15,4 kat, metabolik sendrom tanısı için anlamlıydı. Abdominal obezite ise metabolik sendromu olan ve olmayanlarda farklı bulunmadı (tablo 15).

Tablo 15. IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması

	METABOLİK SENDROM (+)		METABOLİK SENDROM (-)		OR	P
	SAYI	%	SAYI	%		
Abdominal Obezite	54	(%100)	99	(%99)	0,99	0,461
Açlık Hiperglisemisi	21	(%38)	9	(%9)	6,3	0,001
Hipertansiyon	33	(%61)	27	(%27)	4	0,001
Hipertrigliseridemi	29	(%53)	3	(%3)	37,1	0,001
HDL düşüklüğü	45	(%83)	24	(%24)	15,4	0,001

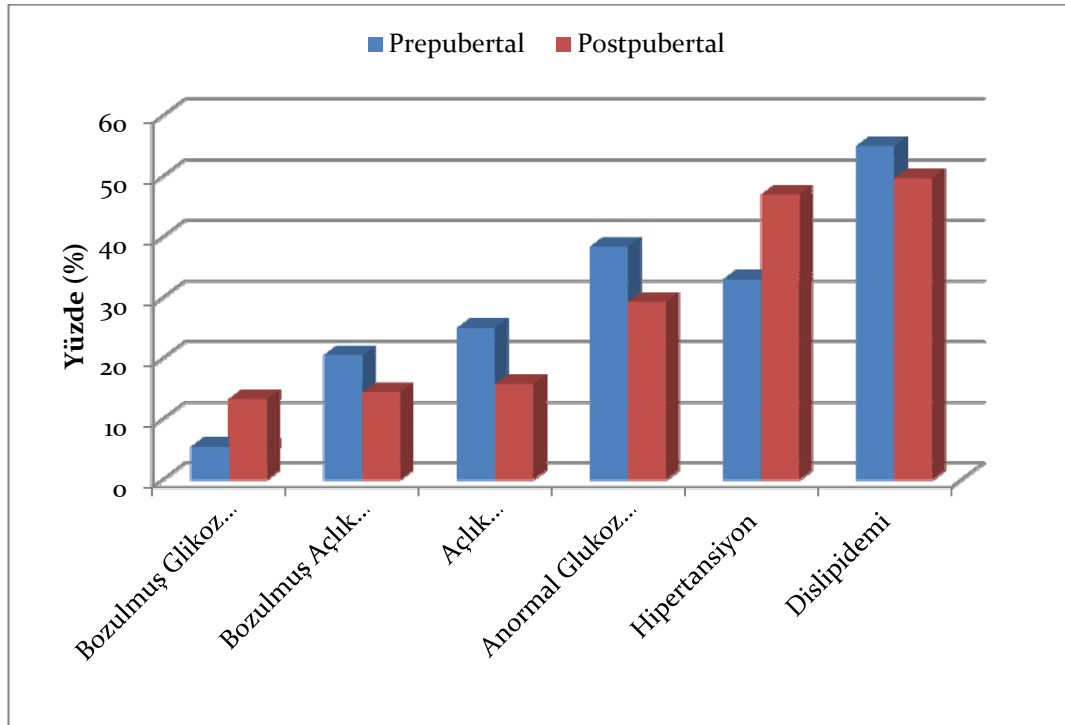


Grafik 2. IDF kriterlerine göre MS tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması

Modifiye WHO kriterlerine göre yapılan değerlendirmede prepubertal ve pubertal grupların karşılaştırılmasında bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, açlık hiperinsülinemisi ve dislipidemide iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hipertansiyon ise pubertal grupta daha fazla bulundu (p 0,025) (tablo 16).

Tablo 16. WHO kriterlerine göre prepubertal ve pubertal dönemde metabolik sendrom risk faktörlerinin görülme sıklığının karşılaştırılması

	PREPUBERTAL		PUBERTAL		P
	SAYI	%	SAYI	%	
Bozulmuş Glikoz Toleransı	4	(%5,4)	15	(%13,3)	0,082
Bozulmuş Açlık Glikozu	23	(%20,5)	22	(%14,4)	0,187
Açlık Hiperinsülinemisi	28	(%25)	24	(%15,8)	0,063
Anormal Glikoz Dengesi	43	(%38,4)	44	(%29,3)	0,123
Hipertansiyon	35	(%33)	71	(%47)	0,025
Dislipidemi	60	(%55)	75	(%49,7)	0,392

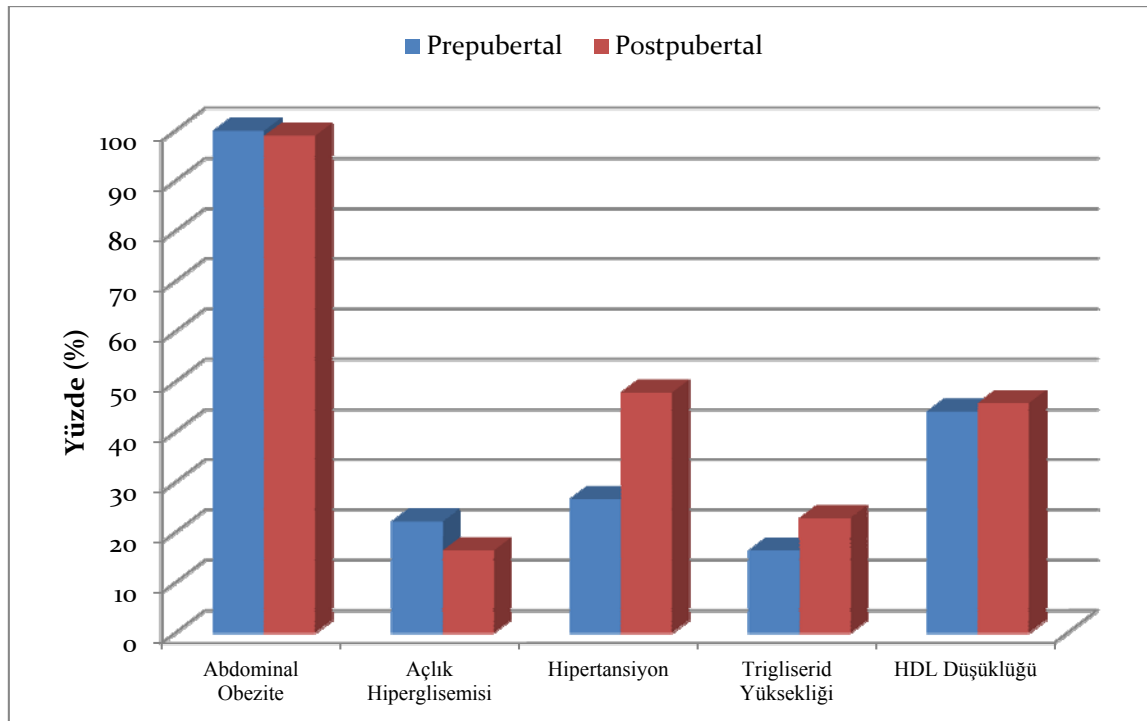


Grafik 3. IDF kriterlerine göre MS tanısı alan vakaların tanı kriterlerinin ve önemlilik derecesinin karşılaştırılması

IDF kriterlerine göre yapılan değerlendirmede prepubertal ve pubertal grupların karşılaştırılmasında abdominal obezite, açlık hiperglisemisi, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğünde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Modifiye WHO kriterlerinde olduğu gibi hipertansiyon pubertal grupta daha fazla oranda bulundu (p 0,008) (tablo 17).

Tablo 17. IDF kriterlerine göre prepubertal ve pubertal dönemde metabolik sendrom risk faktörlerinin görülme sıklığının karşılaştırılması

	PREPUBERTAL		PUBERTAL		P
	SAYI	%	SAYI	%	
Abdominal Obezite	62	(%100)	97	(%99)	0,425
Açlık Hiperglisemisi	14	(%22,2)	16	(%16,5)	0,364
Hipertansiyon	16	(%26,7)	46	(%47,9)	0,008
Hipertrigliseridemi	10	(%16,4)	22	(%22,9)	0,323
HDL düşüklüğü	26	(%44,1)	44	(%45,8)	0,830



Grafik 4. IDF kriterine göre prepubertal ve pubertal dönemde MS risk faktörlerinin görülme sıklığının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada obezite prevalansı giderek artmakta, sonuç olarak çocuk ve adolosanlarda metabolik sendrom ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Metabolik sendrom, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden olan diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi riskini önemli oranda artırmaktadır [6]. Bu yüzden metabolik sendrom ile ilgili tüm çalışma ve programlar erken tanı ve müdahale üzerine odaklanmıştır.

Çocuk ve adolosanlarda metabolik sendrom tanısı için belirlenmiş bir görüş birliği yoktur ve bu nedenle metabolik sendrom prevalansını farklı toplumlarda yapılmış araştırmalar ile karşılaştırmak oldukça güçtür. Yakın zamanda yapılmış 27 çalışma incelendiğinde, çocuklarda metabolik sendrom tanımlaması için 46 farklı tanımlamanın kullanıldığı görülmüştür [5].

ABD’de çocuklarda yapılan prevelans çalışmasında, 1988-1994 yılları arasında sıklık %9.2 iken, 1999-2000 yılları arasında %12,7’ye yükselmiştir [182].

Ahvaz’da 2246 çocuk ve adolosaında metabolik sendrom sıklığı %9 olarak tespit edilmiştir [167].

Sua’rez-Ortego’n ve ark. Kolombiya’da 10-16 yaşlarındaki 1461 adolosaında Cook, de Ferranti ve IDF kriterlerini kullanarak yaptığı çalışmada metabolik sendrom sıklığı sırasıyla %2.5, %8.5 ve %1.2 olarak bildirilmiştir [168]. Hindistan Keşmir’de yaşları 8-18 arasında olan 758 çocuk ve adolosaında modifiye ATP III kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada metabolik sendrom sıklığı %3.8 olarak raporlanmıştır [169].

Ülkemizde Ağırbaşı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1385 okul çocuğunda metabolik sendrom oranı %2,2; Çizmecioğlu ve ark. tarafından 2491 okul çocuğunda yapılan çalışmada benzer şekilde oran %2,3 olarak bildirilmiştir [148].

Birçok farklı ülkeden obez çocuk ve adolosanlarda metabolik sendrom sıklığı bildirilmiştir. Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı Türkiye’de %34.6 [183], Şili’de %26.3 [184], Lübnan’da %24 [185], Hindistan Keşmir’de %30.7 [186], Yunanistan’da %0.7 [187] olarak bildirilmiştir.

Lafortuna ve ark. IDF kriterlerini kullanarak yaptığı çalışmada 665 İtalyan obez adolesanda metabolik sendrom sıklığı %23.3, 661 Alman obez adolesanda metabolik sendrom sıklığı %40.4 olarak tespit edilmiştir [188].

Friend ve ark. 2003-2011 yılları arasında yayınlanmış 85 çalışmayla sistematik inceleme yapmıştır. Bunlardan 63'ünde ATP III'ün varyantları, 26'sında IDF kriterleri, 15'inde WHO kriterleri kullanılmıştır. Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ortalama %29.2 iken, bütün çocuklarda %3.3 olarak tespit edilmiş. Aynı çalışmada evrensel bir bulgu olmamasına rağmen erkeklerde ve yaşı büyük çocuklarda metabolik sendrom sıklığı daha fazla bulunmuştur [189].

Çocuklarda metabolik sendrom sıklığı çalışmada kullanılan kriterin farklılığına göre değişmektedir. Portekiz'de Braga- Tavares and Fonseca [190] 3 farklı kritere göre fazla kilolu ve obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığını belirlemiştir: Bu sıklık Cook [191] için %15.6, de Ferranti [192] için %34.9, IDF [157] için %8.9'dur.

Wang ve ark. Çin'de 10-18 yaş aralığında 3373 çocuk ve adolesan taramasında IDF kriterlerine göre obez adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı %3.7, modifiye ATP III kriterlerine göre obez adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı %32.3 olarak bulunmuştur [193].

Obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı ülkemizin farklı bölgelerinde %27.2-41.8 arasında değişmektedir [151,194-196].

2005 yılında Atabek ve ark. tarafından yapılan 169 obez çocuk ve adolesanı içeren çalışmada modifiye WHO kriteri kullanılmış ve sıklık %27.2 olarak tespit edilmiştir. Modifiye WHO kriteri kullanılarak yapılan bizim çalışmamızda 268 obez çocuk ve adolesanda bu oran %41'e yükselmiştir [151].

Atabek ve ark. tarafından yapılan çalışmada metabolik sendrom sıklığının yaşla değişmediği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçla paraleldir.

Aynı çalışmada metabolik sendrom pubertal obezlerde %37,6 iken, prepubertal obezlerde %20 olarak bildirilmiştir. Pubertal grupta prepubertal gruptan önemli derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise pubertal obezlerde metabolik sendrom sıklığı benzer şekilde %40 iken, prepubertal obezlerde sıklık %41'e yükselmiştir ve istatistiksel olarak pubertal metabolik sendrom sıklığı prepubertal metabolik sendrom sıklığı ile benzer bulunmuştur.

Atabek ve ark. tarafından modifiye WHO kriteri kullanılarak yapılan çalışmada hipertansiyon ve hiperinsülinemi adolesanlarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Dislipidemide ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir [151]. Bizim çalışmamızda ise hiperinsülinemi ve dislipidemide anlamlı fark bulunmazken hem modifiye WHO hem de IDF kriterlerine göre yapılan değerlendirmede pubertal grupta hipertansiyon belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

2012 yılında Kayseri'den Kurtoğlu ve ark. yaşları 10-16 olan 159 obez çocuk ve adolesan ile yaptığı çalışmada metabolik sendrom sıklığı IDF kriterlerine göre %34.6, modifiye WHO kriterlerine göre %37.1 olarak tespit edilmiştir. Her iki kriterle metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu çalışmada ortalama BMI değerleri, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü metabolik sendromlu vakalarda metabolik sendrom olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bazal insülin ve açlık glikoz değerlerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [183]. Bizim çalışmamızda da IDF ve modifiye WHO kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Buna karşılık sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğünde metabolik sendromlu vakalarda metabolik sendrom olmayanlara göre anlamlı farklılık iken, bunun yanında bazal insülin ve açlık glikoz değerlerinde de anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Khashayar ve ark. Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde IDF kriterlerini kullanarak yaptıkları obez adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı çalışmasında, %4.2'sinin bir risk faktörünü, %8'inin iki risk faktörünü, %2.1'inin üç risk faktörünü, %0.3'ünün dört risk faktörünün hepsini karşıladığını belirtmiştir [167].

Lafortuna ve ark. yaptığı çalışmada İtalyan obezlerin %19.4'ü, Alman obezlerin %27.2'si üç risk faktörünü; İtalyan obezlerin %3.8'i, Alman obezlerin %1.2'si dört risk faktörünü karşılamıştır [188]. Bizim çalışmamızda ise IDF kriterleriyle yapılan değerlendirmede metabolik sendrom tanısı almış obez çocuk ve adolesanların %46'sı 3 kriteri, %3'ü 4 kriterin hepsini karşılamıştır.

Atabek ve ark. tarafından modifiye WHO kriteri kullanılarak yapılan çalışmada %27.2 oranında 3 ve daha fazla kriterin karşılandığı tespit edilmiştir [151]. Bizim çalışmamızda ise %20 oranında 3 ve daha fazla kriterin karşılandığı bulunmuştur.

Nasreddine ve ark. Lübnan'da 263 adolesanla IDF kriterleri kullanarak yaptığı çalışmada obez adolesanlarda metabolik sendrom sıklığını %21.2 olarak tespit edilmiştir. En yaygın metabolik problemin artmış bel çevresi (%96.2), HDL düşüklüğü (%96.2) ve hipertrigliseridemi (%73.1) olduğu tespit edilmiştir [185].

Costa ve ark. Brezilya'da 121 obez adolesanla IDF, Cook ve de Ferranti olarak 3 farklı kriteri kullanarak yaptığı çalışmada metabolik sendrom sıklığını sırasıyla %39.7, %51.2 ve %74.4 olarak tespit etmiştir. En yaygın bileşen abdominal obezite iken (%81.0, %81.0 ve %96.7), en az bulunan açlık hiperglisemisi olmuştur (%7.4, %1.7 ve %1.7) [197].

Wang ve ark. Çin'de obez adolesanlarda yaptığı çalışmada, IDF kriterlerine göre kızlarda abdominal obezite sıklığı %75.5, açlık hiperglisemisi sıklığı %15.8, hipertrigliseridemi sıklığı %16.7, HDL düşüklüğü sıklığı %20.7, hipertansiyon sıklığı %25.5; erkeklerde abdominal obezite sıklığı %89, açlık hiperglisemisi sıklığı %12, hipertrigliseridemi sıklığı %14.7, HDL düşüklüğü sıklığı %24, hipertansiyon sıklığı %11 olarak bildirilmiştir [193].

Rizzo ve ark. IDF kriterlerinden abdominal obezitenin %55 ile en fazla görülen risk faktörü olduğunu, açlık hiperglisemisinin ise %2 ile en az görülen risk faktörü olduğunu vurgulamıştır [198].

IDF kriterlerini kullanarak yaptığımız çalışmada metabolik sendrom tanısı alan vakalarda abdominal obezite sıklığı %100 odd-oranı 0,99; açlık hiperglisemisi sıklığı %38 odd-oranı 6,3; hipertansiyon sıklığı %61 odd-oranı 4; TG yüksekliği sıklığı %53 odd-oranı 37,1; HDL düşüklüğü sıklığı %83 odd-oranı 15,4 idi. Abdominal obezite en fazla bulunan kriterdir. En az bulunan kriter ise açlık hiperglisemisidir. Ama metabolik sendrom tanısı almayan obez çocuk ve adolesanlara göre en anlamlı risk faktörü hipertrigliseridemidir. Abdominal obezite ise metabolik sendrom tanısı almayan obez çocuk ve adolesanlarla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır.

Modifiye WHO kriterlerini kullanarak yaptığımız çalışmada metabolik sendrom tanısı alan vakalarda, anormal glikoz dengesi sıklığı %63 odd-oranı 12,9; (açlık hiperglisemisi sıklığı %67 odd-oranı 7,5; bozulmuş açlık glikozu sıklığı %32 odd-

oranı 7; bozulmuş glikoz toleransı sıklığı %16 odd-oranı 3,8) hipertansiyon sıklığı %71 odd-oranı 9,7; dislipidemi sıklığı %86 odd-oranı 16,6 idi. Dislipidemi en fazla bulunan kriterdir ve metabolik sendrom tanısı almayan obez çocuk ve adolosanlara göre en anlamlı risk faktörüdür. Bozulmuş glikoz toleransı ise en az bulunan kriterdir.

Atabek ve ark. tarafından yapılan çalışmada obez çocuk ve adolosanların %46'sında anormal glikoz dengesi tespit edilirken [151] bizim çalışmamızda bu oran %33 olarak tespit edilmiştir. Bunun sebebi bahsedilen çalışmada insülin direnci olarak HOMA'nın kullanılmasıdır. Bizim çalışmamızda ise sadece açlık insülin değeri kullanılmıştır.

Atabek ve ark. tarafından yapılan çalışmada insülin direnci, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı sıklığı prepubertal sırayla %29,%7,%19 pubertal sırasıyla %56,5,%14,4,%27,5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sıklık prepubertal sırayla %25,%5,%5 pubertal sırasıyla %15,%14,%13 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bozulmuş glikoz toleransı sıklığı literatürle uyumsuz olarak oldukça düşük olarak tespit edilmiştir.

Birçok adölesan çalışmasında abdominal obezitenin önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu belirtilmiştir [199]. Bel çevre ölçümü visseral yağlanmayı vücut kitle indeksinden daha iyi yansıtır [99]. 2007 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 6-16 yaş çocuk ve adölesan için tanımlanan IDF kriterlerinde bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Modifiye WHO kriterleri ile yapılan değerlendirmede ise metabolik sendrom tanısı için bel çevresi kullanılmamaktadır.

Obezite komplikasyonlardan sorumlu tutulan insülin direnci ise IDF kriterleri içinde yer almamaktadır. ABD'de kardiyovasküler hastalıkların %46.8'inde insülin direnci tespit edilmiştir [129]. Halbuki Druet ve ark [200], Pirkola ve ark. [201], Kurtoğlu ve ark.2012 IDF kriterlerine göre değerlendirdikleri hastalarda insülin direnci çalışmışlar ve sonuç olarak metabolik sendrom olan ve olmayan vakalarda anlamlı bir istatistiksel fark bulamamışlardır. Bilinir ki anormal glikoz metabolizması hiperinsülinemi ile başlar ve açlık glikozu normal olan bireylerde de görülebilir [202].

Son 10 yıl içerisinde metabolik sendrom prevalansında artış olmuştur. Bizim çalışmamızda modifiye WHO ve IDF kriterleri kullanılarak değerlendirilen 154 obez çocuk ve adolesan grubunda metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çocuk ve ergenlerdeki risklerin erken tanınmasını sağlamak için, metabolik sendrom tanımlamasında fikir birliğine ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Gogia A, Agarwal PK (2006). Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 60(2):72-81.
2. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM (1998). Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 20(2):157-172.
3. Gürel S, İnan G (2001). Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etiyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2: 39-46.
4. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, et al (1993). Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 22(2): 167-177.
5. Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler F (2014). Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21(1): 56–63.
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24(4): 683–689.
7. Alikışifoglu M, Tunçbilek E (2000). Vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetik faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 21(6): 507-512.
8. Braddon F, Brayan R, Wadsworth M, Davies J (1986). Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *British Medical Journal* Aug 2;293(6542): 299-303.
9. Bray GA, Ryan DH (2000). Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine* 13(2): 167-186.
10. Cuuran JS, Bamess LA (2000). *Obesity*. In: Behram RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Edition, W.B. Saunders Company: 172-176.
11. Günöz H (2001). Çocuk ve adolesan yaşlarda obezite. *XXXVII Türk Pediatri Kongresi*, 14-18 Mayıs, İzmir 2001;156-161.
12. Korugan Ü (1999). Obezite bir hastalıktır. *Obezite Çalışma Grubu Bülteni* Mayıs: 67-78.

13. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (2001). *Obesity*. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom, Blackwell Science: 161- 171.
14. Hintz RL (2001). *Management of disorders of size*. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds), *Clinical Pediatric Endocrinology 4th ed*, United Kingdom, Blackwell Science: 124-140.
15. Alemzadeh R, Lifshitz F (2003). *Childhood obesity* In: *Pediatric Endocrinology* Lifshitz F.(ed), 4th ed, New York, Marcel Dekker: 823-858.
16. Kandemir D (2000). Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 21 (4): 500-506.
17. Güray Ö, Tümerdem Y (1978). İstanbul kenti 7- 12 yaş grubu çocuklarda sosyoekonomik düzeyin fizik yeteneklere etkisi. *İstanbul Tıp Fak Dergisi* 41: 378- 387.
18. West DB (1996). Genetic of obesity in human and animals. *Clin Endoc Metab North America* 25(4): 801-813.
19. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ (1995). Overweight prevalence and trends for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 149(10): 1085-1091.
20. Zwiauer KFM (2000). Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 159 (Supp1): S56-68.
21. Serter R (2004). *Obezite atlası*. 1.baskı, Ankara: Karakter Color Yayınevi 35-39.
22. Taşan E (2005). Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1: 1- 4.
23. Trowbridge FL, Sofka D, Holt K et al (2002). Management of child and adolescent obesity: Study design and practitioner characteristics. *Pediatrics* 110(1pt 2): 205-209.

24. Duncan GE, Li SM, Zhou XH (2004). Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 27(10): 2438-2443.
25. Cinaz P, Çamurdan O, Maral I (2003). 6-16 yaş arası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. *VIII Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kitabı*: 230.
26. Dişçigil G, Gürel FS, Gemalmaz A, Baflak O, Tekin N (2006). Prevalence and Predictors of Childhood Obesity in Aydın-Turkey. *12th Regional Conference of Wonca Europe ESGP/FM Abstract Book* 16: 280-289.
27. Kanbur NO, Derman O, Kinik E (2002). Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 14(1): 61-65.
28. Sancak R, Totan M, Küçüködük Ş. et al (1999). Ortaokul ve lise öğrencilerinde obezite prevalansı ve predispozan faktörler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 16(1): 19-24.
29. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Dang YL (1991). A Longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. *Am J Dis Child* 145(7): 782-785.
30. Lustig RH (2001). The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 48(4): 909-930.
31. Bessesen DH (2001). *Neuroendocrine control of appetite*. In: International symposium on a current review of pediatric endocrinology. Canada :65-74.
32. Gungor N, Arslanian SA (2002). *Nutritional Disorders* In: Sperling MA (ed), *Pediatric Endocrinology* 2nd ed, Philadelphia; Saunders: 689-725.
33. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz (2007). *Obesity in children*. In: Lifshitz F(ed): *Obesity, diabetes mellitus insülin resistance and hipoglisemia*. Informa healthcare USA, inc, New York: 1-37.
34. Harsha DW, Bray GA (1996). Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25(4): 871-885.

35. Toyran M, Özmert E, Yurdakok K (2002). Television viewing and its effect on physical health of schoolage children. *Turk J Pediatr* 44(3): 194-203.
36. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341(12): 879-884.
37. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al (1999). Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282(16):1568-1575.
38. Hamsten A (1995). Clinical implications of basic research, finding an obesity gene- a tale of mice and man. *N Engl J Med* 332 (10): 679-681.
39. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K (1999). High- fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 48(2): 334-341.
40. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK (1995). The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377(6549): 530-532.
41. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10): 4753- 4758.
42. Leibowitz SF, Alexander JT, Cheung WK, Weiss GF (1993). Effects of serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. *Pharmacol Biochem Behav* 45(1): 185-194.
43. Calapai G, Corica F, Corsonello A, et al (1999). Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest* 104(7): 975-982.
44. Gültekin H, Şahin S, Budak N (2004). Beslenme davranışı: Farmakolojik hedef moleküller. *Ege Univ Journal of Health Sciences* 13: 77-87.
45. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH (1998). Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nat Med* (10): 1152-1156.

46. Wong DT, Reid LR, Threlkeld PG (1988). Suppression of food intake in rats by fluoxetine: comparison of enantiomers and effects of serotonin antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 31(2): 475-479.
47. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA (1997). Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 138(10): 4489-4492.
48. Clement K, Ferre P (2003). Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res* 53(5):721-725.
49. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al (1998). Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19(2):155-157.
50. Kishida K, Nagaretani H, Kondo H, et al (2003). Disturbed secretion of mutant adiponectin associated with the metabolic syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 306(1):286-292.
51. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al (2004). Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6): 2697-2703.
52. Arslaninan SA (1996). *Nutritional disorders: Integration of energy metabolism and its disorders in childhood*. In: Pediatric Endocrinology. Sperling MA (ed.), W.B Saunders Company: 523-547.
53. Power C, Parsons T (2000). Nutritional and other influences in childhood as predictors of adult obesity. *Proc Nutr Soc* 59(2): 267-272.
54. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM (1989). Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 50(6): 1308-1313.
55. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C et al (1986). An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 314(4):193-198.
56. Cinaz P (2003). Obezite. Güncel çocuk sağlığı, Medical review in pediatrics, *Ped End Rev* 11(4): 289-303.

57. Babaoğlu K, Hatun Ş (2002). Çocukluk Çağında Obezite. *Sted* 11(3): 8-10.
58. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R (2003). *Büyüme, gelişme ve endokrin*. Talat Cantez (Ed.), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri: 111-114.
59. Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W (2002). Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 156(10): 954- 961.
60. Cinaz P, Bideci A (2003). *Obezite*. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.(eds), *Pediyatrik Endokrinoloji*.1.Basım. *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1: 487-505.
61. Günöz H (2001). Çocuk ve adolesanlarda obezite. *Aktüel Tıp* 6: 58- 62.
62. Poskitt C (1980). Obese from infancy. A Revaluation. *Topics in Pediatrics* 2(4): 81-89.
63. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH (1998). Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 101(3): E5.
64. Öncü İ (2009). Çocukluk çağı obezitesinde metabolik parametrelerin diyet ve egzersizle ilişkisi. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi* Adana.
65. Dietz W, Bandini L, Morelli J, et al (1994). Effects of sedantary activities on resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 59(3): 556-559.
66. Trost SG, Kerr LM, Ward DS (2001). Physical activity and determinants of physical activity in obese and nonobese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(6): 822- 829.
67. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z (2000). *Egzersiz biyokimyası ve Obezite*. *Nobel tıp kitapevleri*: 83-97.
68. Harsha DW, Bray GA (1996). Body composition and chidhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25(4): 871-885.

69. Uckun- Kitapci A, Tezic T, Firat S (2004). Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17(12): 1633- 1640.
70. Francesco B, Haik N, ve Tim L (2007). The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, WHO, Denmark.
71. Armstrong J, Reilly J (2002). Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet* 359 (9322): 2003-2004.
72. Von Kries R, Kolesko B, Sauerwald T, Von Mutius E (2000). Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Adv Exp Med Biol* 478: 29- 39.
73. Maffeis C, Provera S, Filippi L et al (2000). Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *International Journal of Obesity* 24 (1): 75- 80.
74. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS (2004). Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(1): 10- 16.
75. Baysal A (1988). *Şişman kişilerin beslenmesi, genel beslenme bilgisi*. Hatipoğlu Yayınevi. Ankara: 11-21.
76. Kanda A, Kamiyama Y, Kawaguchi T (2004). Association of reduction in parental overweight with reduction in children's overweight with a 3-year follow-up. *Prev Med* 39(2): 369-372.
77. Burdette HL, Whitaker RC, Kahn RS (2003). Association of maternal obesity and depressive symptoms with television-viewing time in low-income preschool children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157(9): 894-899.
78. Giammattei J, Blix G, Marshak HH (2003). Television watching and soft drink consumption. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157(9): 882-886.
79. Özenoğlu A, Sabuncu T, Ünüvar E (2002). Eksojen Obezitesi Olan Adölesanların Günlük Dietlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı. *Endokrinolojide Yönelişler* 9(1): 38-42.

80. Tüzün M (1999). *Obezite ve tedavisi*. İstanbul: Mart Matbaacılık.
81. Günöz H (2009). *Obezite*. In: Pediatri. Neyzi O, Ertuğrul T. (Eds) Nobel Tıp Kitapevi: 251-258.
82. Pekcan G (2000). Şişmanlığın Tanımı ve Saptanması. *III Uluslar arası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, Kongre Bildirileri 12-15 Nisan, Ankara*: 45-55.
83. Fox RA, Mejer DJ (1989). *Obesity: Diagnostik and measurement issues* in: Rotatar AF, Fox RA (eds) *Obesity in children and youth measurement Characteristic, Causes and treatment*: 3-18.
84. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed BL, Roche AF (1977). NCHS growth curves for children: bird to 18 years. *Vital Health Stat 11* 165(i-iv): 1-74.
85. Çöl M (1998). Halk sağlığı yönünden obezite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 3: 173-176.
86. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioğlu MM, et al (2008). Waist circumference percentiles for 7- to17- year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 167(4): 383-389.
87. Jeanine A, Allison D, Eleanine W (1997). Obesity Solutions: Report of a meeting. *Nutrition Rewiews* 5(6): 23-48.
88. Prentice M (1997). Obesity the inevitable penalty of civilisation. *British Med Bulletin* 53(2): 229-237.
89. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67(5): 968-977.
90. Aristimuno G, Foster TA, Voors AW (1984). Influence of persistent obesity in children on cardiovascular risk factors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 69(5): 895- 904.
91. Van Gaal LF, Mertens IL (1998). *Systemic effects of obesity*. In: Kopelman PG, Stock MJ (eds). *Clinical Obesity*. Blackwell Science Ltd: 206- 226.

92. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Dang YL (1991). A Longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. *Am J Dis Child* 145(7): 782-785.
93. Savar S, Taşar M.A, Tıraş U, Dallar Y (2008). 5-15 yaş çocuklarda serum lipid düzeyi ve etkileyen faktörler. *Ege Journal of Medicine* 47: 35–45.
94. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Siedel KD, Dietz WH (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med* 337(13): 869- 73.
95. Wabitsch M (2000). Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention: An introduction. *Eur J Pediatr* 159(1): 5-7.
96. Slyper A (2004). What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assesment. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7): 3089-3095.
97. Zhu W, Huang X, He J, et al (2005). Arterial intima-media thickening end endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 164(6): 337-344.
98. Sathya P, Martin S, Alvarez F (2002). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 14(5): 593-600.
99. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A (2000). Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy X-ray absorptiometry in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 72(2): 490-495.
100. Gönç N (2000). Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Pediatri Dergisi* 21: 513-517.
101. Botero D, Lifshitz F (2007). *Treatment of pediatric obesity*. In: Obesity, Diabetes mellitus, Insulin resistance and Hypoglisemia. Lifshitz F (ed). Informa Healthcare USA New York: 37-56.

102. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL et al (2003). Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* Mar;26(3):650-655.
103. Tracy RP (2001). Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Jun;21(6):881-883.
104. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM (2003). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* May;52(5):1210-1214.
105. Karsıdağ K (2004). *İnsulin direnci mekanizmaları*. In: Hatemi H, Yumuk VD, editors. *İnsulin direnci ve Tip II Diyabet sempozyumu kitabı*. İstanbul; p: 9-14.
106. Tütüncüler F, Baş F, Günöz H (2005). Çocuk ve adölesan yaşlarda insülin direnci ve klinik yansımaları. *27. Pediatri Günleri Kongresi 4-7 Nisan, İstanbul. Kongre Kitapçığı*, pp: 41-46.
107. Altuntaş Y (2001). *Tip 2 (İnsüline bağımlı olmayan) diabetes mellitusun patogenezi*. In: Yenigün M, Altuntaş Y(eds). *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri : 219-236.
108. Yılmaz T (2004). *Diyabet, İnsulin direnci ve Metabolik Sendrom*. In: Hatemi H, Yumuk VD, editors. *İnsulin direnci ve Tip II Diyabet sempozyumu kitabı*. İstanbul; Nisan: p: 9-14.
109. Proietto J (2005). Mechanisms of insulin resistance caused by nutrient toxicity. *Hepatol Res* 33(2): 87-91.
110. Steppan CM, Lazar MA (2002). Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 13(1): 18-23.
111. Fier JS (1985). Metabolic importance of acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 13(2): 193-194.
112. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al (2004). American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American

- Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109(3):433-438.
113. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI (2004). The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1): 108-113.
 114. Berenso GS, Srinivasan SR (2005). Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging* 26(3): 303-307.
 115. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS (2002). Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 51(1): 204-209.
 116. Reaven GM (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37(12): 1595-1607.
 117. Meigs JB (2002). Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 8 (Suppl 11): 283-292.
 118. Shulman GI (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106(2); 171-176.
 119. Sinha R, Dufour S, Petersen KF et al (2002). Assessment of skeletal muscle triglyceride content by nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 51(4): 1022-1027.
 120. Ten S, Maclaren N (2004). Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6):2526-2539.
 121. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF (2002). Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 76(3):653-658.
 122. Berg AH, Combs TP, Scherer PE (2002). ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13(2):84-89.

123. Howard BV, Lee ET, Yeh JL, et al (1996). Hypertension in adult American Indians. The Strong Heart Study. *Hypertension* 28(2):256-264.
124. Howard BV, Davis MP, Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH (1983). Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians: distributions differing from those of Caucasians. *Circulation* 68(4):714-724.
125. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)(2001). *JAMA* 285(19): 2486-2497.
126. Kocaoğlu B, Köksal O (1985). Sosyo-Ekonomik Kosulların adölesanlarda büyüme, gelisme ve sismanlık üzerine etkisi. *Beslenme ve diyet Dergisi* 14: 25-37.
127. Moreno LA, Pineda I, Rodriquez G, et al (2002). Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 91(12): 1307–1312.
128. Monteiro CA, Conde WL, Lu B, et al (2004). Obesity and inequities in health in the developing world. *Int J Obes* 28(9): 1181–1186.
129. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, et al (2002). Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 40(5): 937-943.
130. Hutley L, Prins JB (2005). Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 330(6): 280-289.
131. Despres JP (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 38(1): 52-63.
132. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, et al (2002). Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 51(3):755-761.
133. Boden G, Chen X (1995). Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with noninsulin-dependent diyabetes. *J Clin Invest* 96(3): 1261-1268.

134. Görpe U (2001). *Polimetabolik sendrom*. In: Yenigün M, Altuntaş Y, editors. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*: İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri: 853-856.
135. Görpe U (2003). *Metabolik sendrom*. In: Hatemi H, Altuntas A (eds), *Obezite ve Metabolik Sendrom-Tıbbi Etik Sempozyum Kitabı*, İstanbul: 55-60.
136. Grundy SM (1998). Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 81(4A): 18B-25B.
137. Isıldak M, Sain GG, Gürlek A (2004). Metabolik sendrom ve insulin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 35: 96-99.
138. Misra A (2000). Risk factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk* 7(3): 215–229.
139. Thomas GN, Chook P, Qiao M, et al (2004). Deleterious impact of “high normal” glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(4): 739–743.
140. Okan V, Araz M (2000). Primer Hipertansiyon ve İnsülin Direnci. *Arşiv* 9: 181-187.
141. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS (2000). Agerelated patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 49(6): 1042-1048.
142. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM (2000). CDC growth charts: United States. *Adv Data* 8(314): 1-27.
143. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM (2002). Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutr* 5(1A): 105–112.
144. Meigs JB (2003). Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 3(1): 73-79.

145. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, et al (2006). Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(6): 672-678.
146. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, et al (2008). Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68(6): 868-872.
147. López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, et al (2006). Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 155(2): 313-319.
148. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G (2006). Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism* 55(8): 1002-1006.
149. Güven A, Özgen T, Güngör O, Aydın M (2005). Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome in Turkish children. *IstInternational Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome, Epidemiology, Management and Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease Berlin, April 13-16, Book of Abstracts* 33.
150. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoğlu A, Gönç N, Özön A, Yordam N (2005). Obez çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. *IX. ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi* 177, Ankara.
151. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S (2006). Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 72(3): 315-321.
152. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, et al (2008). Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *Eur J Pediatr* 167(10): 1183-1189.
153. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM (2004). Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment

- Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 145(4): 445-451.
154. Cruz ML, Goran M (2004). The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Report* 4(1): 53-62.
 155. Gortmaker SL, Hernandez B, Colditz GA, et al (1999). Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico city. *International Journal of Obesity Related Metabolic disorders* 23(8): 845-854.
 156. Steven V, Haffner MD, David G, et al (2001). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19): 2486-2497.
 157. Zimmet P, Alberti K, George MM et al (2007). IDF Consensus Group. The Metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Pediatr Diab* 8(5): 299-306.
 158. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE (2005). The metabolic syndrome-a new worldwide definition from the IDF Concensus. *Lancet* 366(9491): 1059-1062.
 159. Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group (1999) Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group: glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354(9179):617-621.
 160. Ford ES (2004). The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and allcauses: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 173(2): 309-314.

161. Rveyde Bundak, Olcay Neyzi, Hlya Gnz, et al (2008). Türk ocuklarında vcut ağırlığı, boy uzunluğu, bağ çevresi ve vcut kitle indeksi referans değerleri. *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51: 1-14.
162. E. Cacciari, S. Milani, A. Balsamo et al (2002). Italian cross-section charts for height, weight and BMI (6–20 y). *Eur J Clin Nutr* 56(2): 171–180.
163. F. Schaefer, M. Georgi, E. Wu`hl, K. Scha`rer (1998). Body mass index and percentage fat mass in healthy German schoolchildren and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(5): 461–469.
164. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents, definition and measurement of overweight and obesity in children and adolescents.
165. Tumer N, Yalcinkaya F, İnce E et al (1999). Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatr Nephrol* 13(5): 438- 443.
166. Goran MI, Gower BA (2001). Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 50(11): 2444–2450.
167. Khashayar P, Heshmat R, Qorbani M et al (2013). Metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in a national sample of adolescent population in the middle east and north africa: the CASPIAN III Study. *Int J Endocrinol* 2013:702095. doi: 10.1155/2013/702095. Epub 2013 Feb 7.
168. Suárez-Ortegn MF, Ramírez-Vélez R, Mosquera M, Méndez F, Aguilar-de Plata C (2013). Prevalence of metabolic syndrome in urban Colombian adolescents aged 10–16 years using three different pediatric definitions. *J Trop Pediatr* 59(2): 145-149.
169. Andrabi SM, Bhat MH, Andrabi SR et al (2013). Prevalence of metabolic syndrome in 8–18-year-old school-going children of Srinagar city of Kashmir India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 17(1): 95–100.
170. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome (2003). American College of Endocrinology. *Endoc Pract* 9(3): 240-252.

171. Irwin ML, Mayer-Davis EJ, Addy CL, et al (2000). Moderate-intensity physical activity and fasting insulin levels in women: the Cross-Cultural Activity Participation Study. *Diabetes Care* 23(4): 449-454.
172. Kelley DE, Goodpaster BH (2001). Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 31(6):S619-S623.
173. Kriska AM, Pereria MA, Hanson RL, et al (2001). Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at risk for type 2 diabetes but differing by BMI. *Diabetes Care* 24(7): 1175-1180.
174. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelly DE (2003). Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 52(9): 2191-2197.
175. Ferguson MA, Gutin B, Le NA, et al (1999). Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(8): 889-895.
176. Type 2 diabetes in children and adolescents (2000). American Diabetes Association. *Pediatrics* (105): 671-680.
177. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE (1999). Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 22(2): 345-354.
178. Kersten S (2002). Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol* 440: 223-234.
179. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, et al (2004). Comparison of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in Type 2 diabetic obese patients. *Diabetes Nutr Metab* 17: 222-229.
180. Ozkan B, Bereket A, Turan S et al (2004). Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr* 163(12): 738-741.
181. Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE (2001). Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr* 138(4): 499-504.

182. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al (2006). Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: Findings from the 1988–1994 and 1999– 2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem* 52(7): 1325–1330.
183. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M (2012). The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr* 171(9):1331–1337.
184. Burrows RA, Leiva LB, Weisstaub G (2011). High HOMA-IR, adjusted for puberty, relates to the metabolic syndrome in overweight and obese Chilean youths. *Pediatr Diabetes* 12(3 pt 2): 212–218.
185. Nasreddine L, Naja F, Tabet M (2012) . Obesity is associated with insulin resistance and components of the metabolic syndrome in Lebanese adolescents. *Ann Hum Biol* 39(2): 122–128.
186. Andrabi S, Bhat M, Andrabi SR (2013). Prevalence of metabolic syndrome in 8-18 year old school going children of Srinagar city of Kashmir India. *Indian J Endocrinol Metab* 17(1): 95–100.
187. Papoutsakis C, Yannakoulia M, Ntalla I (2012). Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation–derived criteria and associations with adiponectin and leptin. *Metabolism* 61(2): 140–145.
188. Claudio L. Lafortuna, Fulvio Adorni, Fiorenza Agosti et al (2010). Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. *Diabetes Research and Clinical Practice* 88(1):14–21.
189. Friend A, Craig L, Turner S (2013). The prevalence of metabolic syndrome in children: a systemic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 11(2): 71–80.
190. Braga-Tavares H, Fonseca H (2010). Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three different definitions. *Eur J Pediatr* 169(8): 935–940.

191. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157(8):821–827.
192. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 110(16):2494–2497.
193. Qiaoxuan Wang, Jinhua Yin, Lu Xu et al (2013). Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Chinese schoolchildren: comparison of two definitions and assessment of adipokines as components by factor analysis. *BMC Public Health* 21(13): 249.
194. Cizmecioglu FM, Etiler N, Hamzaoglu O, Hatun S (2009) Prevalence of metabolic syndrome in schoolchildren and adolescents in Turkey: a population-based study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22(8): 703–714.
195. Sağlam H, Tarım O (2008) Prevalence and correlates of obesity in schoolchildren from the city of Bursa, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 1(2): 80–88.
196. Sangun Ö, Dündar B, Köşker M, Pirgon Ö, Dündar N (2011) Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3(2): 70–76.
197. Roberto F. Costa, Natalia S. Santos, Noemia P et al (2012). Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J Pediatr (Rio J)* 88(4):303-309.
198. Rizzo A, Goldberg T, Silva CC, et al (2013). Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents. *Nutr J* 30(12): 19–26.
199. Cook S, Auinger P, Li C et al (2008). Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Pediatr* 152(2): 165–170.

200. Druet C, Ong K, Levy Marchal C (2010). Metabolic syndrome in children: comparison of the International Diabetes Federation 2007 consensus with an adapted National Cholesterol Education Program definition in 300 overweight and obese French children. *Horm Res Paediatr* 73(3): 181–186.
201. Pirkola J, Tammelin T, Bloigu A et al (2008). Prevalence of metabolic syndrome at age 16 using the International Diabetes Federation paediatric definition. *Arch Dis Child* 93(11): 945–951.
202. Saad R, Gungor N, Arslanian S (2005). Progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in a young girl: longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion assessed by the clamp technique and surrogate estimates. *Pediatr Diabetes* 6(2): 95–99.