



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OBEZ ADOLESANLARDA, D VİTAMİNİ SERUM DÜZEYİNİN,
OMENTİN-1 SERUM DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Fatih KARAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

OBEZ ADOLESANLARDA, D VİTAMİNİ SERUM DÜZEYİNİN,
OMENTİN-1 SERUM DÜZEYİ İLE KARşILAşTIRILMASI

Dr. Fatih KARAN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Meltem Erol

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca dikkati, bilgilileri ve her zaman koşulsuz yardım severliği ile çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Meltem EROL'a

Mesleğimin ilerleyen safhalarında tecrübeleriyle bana ışık olan Doç.Dr. Fatih METE ve Uzm.Dr. Özgül YİĞİT'e

Eğitimime farklı bakış açılarıyla katkılarını birer hazine olarak kabul ettiğim Doç.Dr. Emrah CAN, Doç.Dr. Sertaç HANEDAN ONAN ve Doç.Dr. Şahin HAMILÇIKAN'a,

Desteği, çalışkanlığı ile çok sevilenve hep beraber güzel servis vizitleri ve nöbetler geçirdiğimiz başasistanımız Doç.Dr. Özlem BOSTAN GAYRET'e

4 seneyi birlikte geçirdiğim, en mutlu ve en zor günlerimde yanımda olan Uzm. Dr. Abdulrahman ÖZEL, Uzm.Dr. Yılmaz ZİNDAR, Dr. Harun ÇATAK'a, yardımlarından dolayı Dr. Erhan SÖNMEZ'e,

Birlikte çalıştığım, Dr. Dilara TUĞCU, Dr. Volkan TOSUN, Dr. Emine Ufuk BOLAT, Dr. Fatmanur AYERDEM, Dr. Selin AKGÜL ve asistanlık eğitimimin çok eğlenceli geçmesini sağladıkları için hem öğrettiğim hem de pek çok şey öğrendiğim diğer arkadaşlarıma,

Tekrar doktorluğa dönme kararımı vermemde ve kararımın arkasında durup devam etmemde bana en büyük desteği veren babam Emekli Kıdemli Albay Bülent KARAN'a beni geldiğim yerde görebilse çok sevinecek olan kaybettiğim annem, Aynur KARAN'a, hep desteğim olan kızkardeşim Müjde KARAN'a ve hayatımın ışığı, olmazsa olmazım, biricik eşim, Semra KARAN'a, yaramaz kedim Noni ye ve bu teze başladığımda daha doğmamış olan ve çok mutlu eden bebek oğlum Arın'a,

Sonsuz Teşekkürler ...

Dr. Fatih Karan
İstanbul-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Obezite.....	3
2.1.1 Obezite Tanımı.....	3
2.1.2 Obezite Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3 Obezite Etyolojisi.....	7
2.1.4 Adolesan ve Çocuklarda Obezitenin Uzun Dönemli Etkileri	10
2.1.5 Obezitenin Çocuklarda ve Adolesanlarda Önlenmesi ve Tedavisi.....	11
2.2 D Vitamini	13
2.2.1 D Vitamini Kaynakları.....	13
2.2.2 D Vitamininin Vücuttaki Etki Mekanizması.....	16
2.2.3 D Vitamini Düzeyleri.....	17
2.2.4 D Vitaminin Etkileri.....	17
2.2.5 D Vitamini Eksikliği Tedavisi	19
2.3 Yeni Adipokinler ve Omentin-1	19
2.3.1 Giriş.....	19
2.3.2 Omentin-1'in Yapısı ve Metabolizması.....	20
2.3.3 Omentin-1 'in Görevleri.....	21

3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1	İstatistiksel Değerlendirme.....	27
4	BULGULAR.....	28
5	TARTIŞMA.....	34
6	SONUÇ.....	41
7	KAYNAKLAR.....	42



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ağırlığa göre obezite tanımı	14
Tablo 2: D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi	27
Tablo 3:Yaş ve cinsiyet tablosu	39
Tablo 4:Tablo 4: Diğer Biyokimyasal Sonuçların Ortalamalarının Tablosu	40
Tablo 5:Omenti-1 ve D Vitamini, Kontrol ve Çalışma Grubu Ortalamaları	41
Tablo 6: Omentin-1, D Vitamini ve diğer parametreler arasındaki korelasyonlar	42
Tablo 7:Omentin-1 ve D vitamini Ortalamaları.....	44



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Erkek Çocuklar için Ağırlık persentilleri	15
Şekil 2:Şekil 2: Kız Çocukları için Ağırlık Persentilleri.....	16
Şekil 3:D Vitaminin Metabolizması.....	26



KISALTMALAR

VKİ	: Vücut Kitle Endeksi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Amerika Birleşik Devletleri).
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü/World Health Organization (WHO)
SD	: Standart Sapma
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BM	: Birleşmiş Milletler
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
IOTF	: Uluslararası Obezite Görev Gücü
VDR:	: Vitamin D reseptörü
EXR	: Retinoik Asit X reseptörü
AMPK	: adenozin monofosfat (AMP) ile aktive olmuş protein kinaz (AMPK)
SIRT1	: Sirtuin-1 proteini
VAD	: Viseral adipoz doku
VSMC	: Vasküler düz kas hücresi
HUVEC	: İnsan umbilikal ven endotel hücreleri
ICAM-1	: Adhezyon molekülü-1
VCAM-1	: Vasküler adezyon molekülü-1
JNK	: Janus Kinaz
NF-κB	: Nükleer faktör-κB
HDMD	: İnsan monosit türevli makrofajları
CART	: Amfetamin ile düzenlenen transkript
MCP	: Monosyte Chemoattractant Protein-1
PKOS	: Polikistik over sendromu
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler
TSH	: Tiroid salgılatıcı hormon
s-T4	: Serbest tiroksin hormonu
PDGF-BB	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB
ROS	: Serbest oksijen radikalleri

ÖZET

AMAÇ: Obez çocuk ve adolosanlarda vitamin D düzeyi ile yağ dokusunda önemli bir adipokin olan omentin 1 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı obez adolosanlarda D vitamini düşük olan ve olmayan bireylerdeki omentin-1 düzeylerini karşılaştırılarak, bu yaş grubunda adipoz dokudan salgılanan omentin-1 düzeylerinin D vitamini serum düzeylerine etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmamızda 12 Eylül 2020-15 Kasım 2020 tarihleri arasında Bağcılar EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 9-17 yaş arası 90 obez adolosandan (VKİ ve Tanner ölçütlerine göre değerlendirilerek) kan tahlilleri alınarak; Omentin-1, 25 OH D, AST, ALT, Total Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, kan Şekeri, İnsülin, TSH ve serbest T4 sonuçları değerlendirildi. 25-OH D Vitamini 20 ng/mL'den az olanlardan 45 kişilik vaka grubu, diğerlerinden 45 kişilik bir kontrol grubu oluşturuldu. Çıkan sonuçlar istatistiki olarak değerlendirildi. (%95 güvenlik aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde).

BULGULAR: Kontrol ve Çalışma gruplarının Yaş: $13,22 \pm 1,69$, $13,62 \pm 1,54$ ($p=0,244$, $p=0,091$), Boy ve kilo: $154,3 \pm 14,58$; $155,57 \pm 10,04$; $72,02 \pm 18,72$; $45 \pm 11,93$ ($p=0,632$, $p=0,898$), VKI: $29,82 \pm 4,16$; $29,86 \pm 2,78$ ($p=0,952$), AST: $27,71 \pm 14,0723$; $85 \pm 12,67$ ($p=0,178$), ALT: $31,22 \pm 25,58$; $27,17 \pm 30,7$ ($p=0,498$), Total Kolesterol: $175,11 \pm 36,17$; $177,42 \pm 35,47$ ($p=0,760$), LDL: $113,91 \pm 28,09$; $115,52 \pm 26,15$ ($p=0,780$), HDL: $43,73 \pm 7,82$; $45,88 \pm 9,77$ ($p=0,253$), Trigliserit: $154,2 \pm 103,36$; $119,98 \pm 64,49$ ($p=0,063$), KŞ: $89,47 \pm 8,95$; $91,67 \pm 8,88$ ($p=0,245$), İnsülin: $18,14 \pm 9,98$; $18,39 \pm 9,68$ ($p=0,902$), TSH: $2,84 \pm 1,11$; $3,26 \pm 1,17$ ($p=0,085$), s-T4: $0,77 \pm 0,11$; $0,81 \pm 0,11$ ($p=0,188$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışma grubunun Omentin-1 ($262,5 \pm 136,31$), 25-OH Vitamin D ($45,29 \pm 24,98$) ortalamaları Kontrol grubu Omentin-1 ($113,23 \pm 15,98$), 25-OH Vitamin D ($17,14 \pm 2,22$) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Omentin-1 değişkeni ile 25-OH Vitamin D değişkeni arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,988$ $p=0,0001$). Omentin-1 değişkeni ve 25-OH Vitamin D değişkeni ile; Yaş, VKI, AST, ALT, Total Kolestrol, LDL, HDL, Trigliserit, Kş, İnsülin ve s-T4 değişkeni arasında

istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$)($p>0,05$).Omentin-1 ve 25-OH Vitamin D değişkeni ile TSH değişkeni arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,227$ $p=0,032$).

SONUÇ: Çalışmamızda, obez adolesanlarda 25-OH D vitamini yetersiz olan çalışma grubunda, Omentin-1 değerlerinin düşük olduğu görülmüştür. Omentin-1'in, obezite kaynaklı birçok hastalıkta, ateroskeloz ve otoimmün hastalıklarda yeri olduğu bilinmektedir. D Vitamini vücutta kemik doku ve diğer sistemler üzerin önemli etkisi olan bir vitamindir. D vitamini de antiinflamatuvar etkileri ile otoimmün hastalıklarda ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkilidir. Çalışmamız obez adolosan popülasyonunda vitamin D ve omentin 1 düzeyini değerlendiren ilk çalışmalardandır. Bu çalışma ile omentin 1 in de önemli bir belirteç olduğunu göstermiş olduk. D vitamini eksikliği eğer tedavi edilirse omentin 1 düzeyi de artıp, anti enflamatuvar etkileri ile obeziteye bağlı pek çok morbiditeyi önleyebilir diye düşünmekteyiz. Bu konu da daha ileri çalışmalar da ihtiyaç vardır. D vitamini profilaksisi birçok ülkede özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında bir devlet politikası haline gelmiştir ve ücretsiz yapılmaktadır. Bu profilaksi politikası diğer popülasyonlar özellikle adolosanlar için de uygulanabilir hale getirilebilir.

ANAHTAR KELİMELER: omentin-1, D vitamini, obezite, adolesan

ABSTRACT

AIM: There is no study in medical literature investigating the relationship between vitamin D level and omentin 1, which is an important adipokine in adipose tissue, in obese children and adolescents. The aim of this study is to compare the omentin-1 levels in obese adolescents with and without vitamin D levels, and to investigate the effect of omentin-1 levels secreted from adipose tissue in this age group on vitamin D serum levels.

MATERIALS AND METHODS: In our study, Blood tests of 90 obese adolescents (evaluated according to BMI and Tanner criteria) between ages of 9-17 who applied to Bağcılar EAH Pediatrics Outpatient Clinic between 12 September 2020-15 November 2020 were taken. The results of Omentin-1, 25-OH Vitamin D, AST, ALT, Total Cholesterol, HDL, LDL, Triglyceride, Blood Glucose, Insulin, TSH and free T4 test results were evaluated. A case group of 45 people with 25-OH Vitamin D less than 20 ng / mL, and a control group of 45 people were formed. Results were evaluated in %95 confidence interval, p value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: Age of Control and Study groups: 13.22 ± 1.69 ; 13.62 ± 1.54 ($p = 0.224$, $p = 0.091$), Height and weight: 154.3 ± 14.58 ; 155.57 ± 10.04 ; 72.02 ± 18.72 ; 45 ± 11.93 ($p = 0.632$, $p = 0.898$), VKI: 29.82 ± 4.16 ; 29.86 ± 2.78 ($p = 0.952$), AST: 27.71 ± 14.0723 ; 85 ± 12.67 ($p = 0.178$), ALT: 31.22 ± 25.58 ; 27.17 ± 30.7 ($p = 0.498$), Total Cholesterol: 175.11 ± 36.17 ; 177.42 ± 35.47 ($p = 0.760$), LDL: 113.91 ± 28.09 ; 115.52 ± 26.15 ($p = 0.780$), HDL: 43.73 ± 7.82 ; 45.88 ± 9.77 ($p = 0.253$), Triglyceride: 154.2 ± 103.36 ; 119.98 ± 64.49 ($p = 0.063$), CS: 89.47 ± 8.95 ; 91.67 ± 8.88 ($p = 0.245$), Insulin: 18.14 ± 9.98 ; 18.39 ± 9.68 ($p = 0.902$), TSH: 2.84 ± 1.11 ; 3.26 ± 1.17 ($p = 0.085$), free-T4: 0.77 ± 0.11 ; 0.81 ± 0.11 ($p = 0.188$). There was no statistically significant difference between the means of above results. The mean values of Omentin-1 (262.5 ± 136.31), 25-OH Vitamin D (45.29 ± 24.98) of the study group was statistically significantly lower than control group Omentin-1 (113.23 ± 15.98), 25-OH Vitamin D (17.14 ± 2.22) ($p = 0.0001$). A statistically significant positive correlation was observed between the Omentin-1 variable and the 25-OH Vitamin D variable. ($r = 0.988$ $p = 0.0001$). With Omentin-1 variable and 25-

OH Vitamin D variable; There was no statistically significant correlation between age, BMI, AST, ALT, Total Cholesterol, LDL, HDL, Triglyceride, BG, Insulin and s-T4 variable ($p > 0.05$) ($p > 0.05$). A statistically significant negative correlation was observed between the 25-OH Vitamin D variable and the TSH variable ($r = -0.227$ $p = 0.032$).

CONCLUSION: In our study, Omentin-1 levels were found to be low in the study group in which 25-OH vitamin D was insufficient in adolescents. It is known that omentin-1 has a place in obesity, various diseases, atherosclerosis and autoimmune diseases. Vitamin D is a vitamin that has an important effect on bone tissue and other systems in the body. With its anti-inflammatory effects, vitamin D is also effective in preventing autoimmune diseases and cardiovascular diseases such as atherosclerosis. Our study is one of the first studies evaluating vitamin D and omentin 1 levels in the obese adolescent population. With this study, we have shown that omentin 1 is also an important marker. We think that vitamin D deficiency treatment may increase omentin 1 level and prevent many morbidity associated with obesity with its anti-inflammatory effects. Further research on this issue is also needed. In many countries Vitamin D prophylaxis has become a state health policy, especially in newborns and infants and is provided free of charge. Vitamin D prophylaxis can also be made applicable to other populations, especially adolescents.

KEYWORDS: omentin-1, vitamin-D, adolescent, obesity

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, son yıllarda tüm dünyada, ekonomik olarak güçlü veya gelişmekte olan ülke ayrımı yapmadan dünyanın en büyük halk sağlığı problemlerinden biri haline gelmiştir (1,2,3). Dünyada sıklığının çok artması doğal olarak, obezitenin sebep olduğu diğer hastalıkların da sıklığında artmaya sebep olmuştur (3). Obezite, sağlık sorunlarına neden olan aşırı vücut yağı ile karakterizedir. Yağ dokusu, sadece vücut ağırlığı homeostazını değil, aynı zamanda inflamasyon, fibrinoliz, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz ve bazı kanser türlerini de etkileyen çok sayıda sitokin ve biyoaktif araçları serbest bırakan aktif bir endokrin ve parakrin organdır (4,5). Günümüzde yağ dokusundan salgılanan birçok hormon, sitokin ve büyüme faktörü keşfedilmiş ve bunlar sebebiyle, yağ dokusunun enerji metabolizmasının önemli bir parçası olduğu keşfedilmiştir (4). Yağ dokusu hücreleri bir endokrin organ hücreleri gibi çalışır ve birçok foksiyona sahiptir (5). Omentin-1 veya İntelektin yağ dokusundan salgılanan adiponektinlerden biridir. Enerji metabolizmasında önemli fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Hamilelikte fetüsün büyümesinde önemlidir (6). Bunun sebebinin insülin duyarlılığını arttırması olduğu düşünülmektedir. Omentin aynı zamanda inflamasyon sürecinde de önemlidir. İnsülin ile inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki vardır (7). Omentin-1'in kan seviyesi obez bireylerde daha düşük olarak saptanmıştır (6,7).

Vitamin D, esansiyel olarak kabul edilen yağda eriyen bir vitamindir. Kalsiyum hemostazı ve kemik gelişiminde vücudun kullandığı en önemli besin öğelerinden biridir (8). Obezite D vitamini eksikliği gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Düşük D vitamini düzeyi ile artmış vücut yağ kitlesi arasındaki ters ilişki yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağ dokusunda sekestre olması ile açıklanmaktadır (9).

Aynı zamanda bazı çalışmalarda, Omentin-1 serum düzeylerinin, D vitamini ile olan ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmalarda D vitamininin adipoz dokudan salgılanan bazı adipokinler üzerinde düzenleyici etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu adipokinler yağ metabolizması düzenleyen, uzun zincirli yağ asitlerinin adipoz dokuya alınmasında ve depolanmasında rol alan ve antiinflamatuvar rol oynayan spexin ve omentin-1 dir (10,11). Ancak bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Obez çocuk ve adolosanlarda vitamin D düzeyi ile yağ dokusunda önemli bir adipokin olan omentin 1 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı obez adolosanlarda D vitamini düşük olan ve olmayan bireylerdeki omentin-1 düzeylerinin karşılaştırılarak, bu yaş grubundaki adipoz dokudan salgılanan omentin-1 düzeylerinin D vitamini serum düzeylerine etkisini araştırmaktır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

2.1.1 Obezite Tanımı

“Obezite” terimi basitçe vücudun ihtiyacı olmadığı kadar fazla yağ dokusu anlamına gelir. Bununla birlikte, vücut yağını doğrudan ölçmek için kullanılan yöntemler günlük uygulamada mevcut değildir. Bu nedenle, obezite genellikle kilo ve boy arasındaki ilişki ile değerlendirilir (yani antropometri), bu da klinik amaçlar için yeterince doğru olan bir vücut yağ oranı tahmini yapmasını sağlar (12).

Vücut kitle indeksi (VKİ), iki yaş ve üstü çocuklar için kabul edilen bir aşırı kilo ve obezite ölçüsüdür (12). VKİ, boy ile ilgili olarak ağırlık için bir kılavuz olarak görev görür ve vücut ağırlığının (kilogram cinsinden), boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle hesaplanır. Kiloya göre boy (iki yaşından küçük çocuklar için özellikle yararlı olan bir hesaplama), bölgesel yağ dağılımı ölçümleri (örneğin, bel çevresi ve bel-kalça oranı) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen büyüme standartları, çocukluktaki obezitenin diğer hesaplama yöntemleridir (12).

Çocuklar hem ağırlık hem de boy olarak büyüdükleri için, çocuklarda VKİ normları yaş ve cinsiyete göre değişir. Çocuklar yetişkinliğe yaklaştıkça, aşırı kilo ve obezite (VKİ için 85 ve 95 persentil) sırasıyla yaklaşık 25 ve 30 kg / m²'dir ve bu da yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi tanımlamak için kullanılan eşik değerlerinin aynıdır (13).

İki- 20 yaş arasındaki çocuklar için kilo durumunu kategorilere ayırmak için aşağıdaki tanımlar kullanılır (Tablo 1):

Tablo 1: Ağırlığa göre obezite tanımı (14)

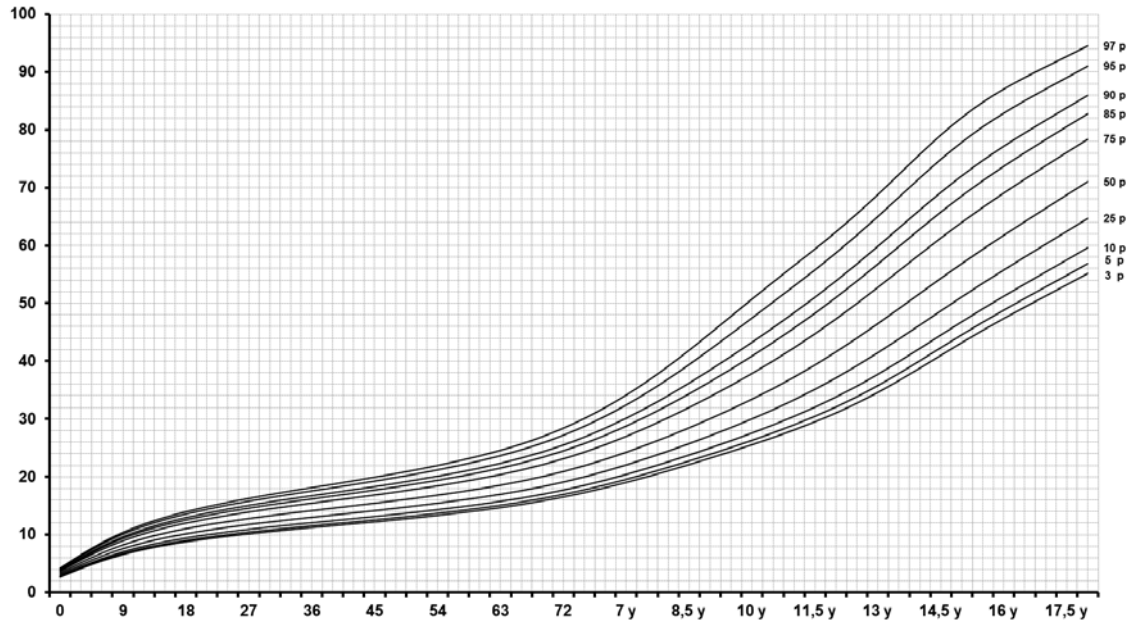
Düşük vücut Ağırlıklı:	VKİ yaş ve cinsiyet için <5. persentil.
Normal vücut ağırlıklı:	Yaş ve cinsiyet için >5. ve <85. persentil arasında.

Fazla kilolu	Yaş ve cinsiyet için > 85. ve < 95. persentil arasında VKİ.
Obez	Yaş ve cinsiyet için > 95. Persentil VKİ
Şiddetli obezite	Şiddetli (sınıf II) obezite, VKİ yüzde 95'lik persentil değerlerinin yüzde 120'sinden büyük veya eşit veya VKİ ≥ 35 kg / m ² olması olarak tanımlanır. (Hangisi daha düşükse o kullanılır) (15,16). Bu yaklaşık 99. persentil değerine veya VKİ Z skoru ≥ 2.33 (yani, 2.33 ortalamasının üzerinde standart sapmalar (SD) denk gelir (15,16).

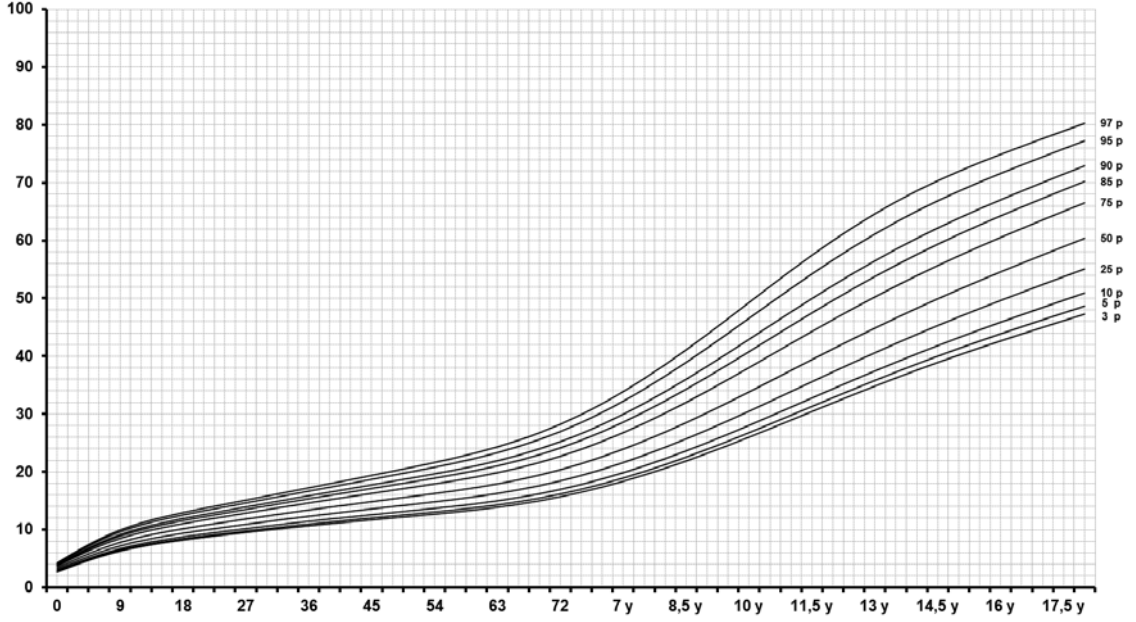
Ergenlerde şiddetli obezite prevalansı kızlarda yaklaşık yüzde 7 ve erkeklerde yüzde 9,7'dir (17). Bu grupta kardiyovasküler risk faktörleri ve yetişkinlikte obezite riski daha fazladır (18). Bu nedenle, bu eşik, çocuklarda ve ergenlerde tıbben anlamlı obezitesi olan bir grubu tanımlamaktadır.

Aşağıdaki açıklamalarda "obezite" terimi, yaş ve cinsiyet için VKİ, 95 persentil ve "aşırı kilolu" çocuklara atıfta bulunmaktadır. Bu da aksi belirtilmedikçe yaş ve cinsiyet için VKİ 'nin 85-95 persentil olduğu çocuklardır.

Şekil 1: Erkek Çocuklar için Ağırlık persentilleri (15)



Şekil 2: Kız Çocukları için Ağırlık Persentilleri (15)



2.1.2 Obezite Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların ve ergenlerin yaklaşık üçte biri aşırı kilolu veya obezdir (17).

Çocukluk obezitesi Amerikan yerli halkları, Afrikalı ve Meksikalı Amerikalılar arasında beyazlardan daha yaygındır (17,19,20). Bir obez ebeveynin olması çocuklarda ve gençlerde obezite riskini iki ila üç kat, her iki ebeveynin de obez olması ise obezite riskini 15 kata kadar artırır (21). Obezite ayrıca düşük gelirli, daha az eğitilmiş ve/veya kırsal kesimde yaşayan populasyonlarda daha yaygındır (19,22).

Dünya çapında gelişmiş çoğu ülkede, çocuklukta aşırı kilo ve obezite prevalansı yüksektir (23). Ölçüm tarihleri ve yöntemleri arasında farklılıklar olduğundan prevalansları ülkeler arasında karşılaştırmak zordur. İsveç, Norveç ve Danimarka gibi Kuzey ülkelerinde ve Batı Avrupa'nın orta kesiminde biraz daha düşük prevalans oranları vardır (24). Rusya'da ve Doğu Avrupa ülkelerinde, aşırı kilo prevalansı daha düşüktür (yaklaşık yüzde 15), ancak artmaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti'nde, çocuklar arasında aşırı kilo prevalansı, ABD'dekinin yaklaşık yarısı kadardır, ancak oranlar önemli ölçüde küçük çocuklarda, adolesanlara göre daha fazladır (25).

Birçok çalışma, Amerika Birleşik Devletleri'nde okul öncesi yaştaki çocuklar (2 ila 5 yaş) arasında obezite oranlarındaki bir azalmayı göstermektedir (2,27,28). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (NHANES) elde edilen veriler, obezite oranlarının 2004 yılında yüzde 13,9 oranında, 2013-2014 döneminde yüzde 9,4 oranında düşüş göstermektedir (yüzde 32 azalma) (2). Obezite oranlarında en önemli düşüş belkide, İspanyol asıllı olmayan beyaz Amerikalılarda, oranların 2003-2004'te yüzde 10,5'ten 2011-2012 yıllarında yüzde 3,5'e düşmesidir (29). Düşük gelirli çocukla ve ergenler arasında da benzer şekilde daha az çarpıcı bir azalma eğilimi görülmüştür. Ülke genelinde, oranlar 2010'da yüzde 15,9'dan 2016'da yüzde 13,9'a düşmüştür (28,30). Benzer şekilde, düşük gelirli çocuklar arasında obezitede azalma eğilimleri bildirilmiştir.

Avustralya'da (31,32) ve Fransa'da (33) yapılan nüfus çalışmalarında çocukluk çağı obezitesi prevalansındaki durgunluk (plato) ve İsviçre (34), İspanya (35) ve Kanada'da (36) azalma oranları bildirilmiştir.

ABD'de çocukluk çağı obezitesinin genel prevalansındaki tespit edilen platoya rağmen, şiddetli obezite prevalansı devam etmektedir. İki- 19 yaş arası çocuklar arasında şiddetli obezite (morbid obezite) NHANES anketinde yüzde 2,6 artmıştır (1988-1994), 2003-2004 yılları arasında yüzde 5,1'e, 2015-2016 yüzde 6,0'a yükselmiştir (2).

Dünya çapında son elli yılda, çocuklarda aşırı kilo ve obezite, sosyoekonomik durumu iyi ve sosyoekonomik durumu kötü, fakir ülkeler arasında artmıştır. Orta ve düşük gelirli ülkelerde çocukluk obezitesinin artma oranı, yüksek gelirli ülkelerdeki artış oranına göre yüzde 30 daha yüksektir (37).

Avrupa'da yetişkinlerdeki obezite sıklığının en fazla olduğu ülke Türkiye'dir (38). 6-18 yaş grubunda %9,1 erkek ve %7,3 kızın obez olduğu ve çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının %8,2 olduğu saptanmıştır (39). Adolesanların obezite prevalansı ile tüm ülke düzeyinde Türkiye beslenme ve Sağlık Araştırması dışında çalışmalar yoktur ve daha çok şehirlere özel yapılan farklı çalışmalar mevcuttur (40). Ülkemizde de yaşam biçiminin son derece hızlı bir şekilde ve kötü yönde değişmesi

obeziteyi özellikle adolesanlarda, halk sağlığını tehdit eden ve prevalansı giderek artan sorun haline getirmiştir (41).

2.1.3 Obezite Etyolojisi

2.1.3.1 Çevresel Faktörler

Çocuklarda hemen hemen tüm obezite problemleri, aşağıdakilerden birinin neden olduğu çevresel faktörlerden güçlü bir şekilde etkilenir. Bunlar hareketsiz yaşam tarzı veya ihtiyaçtan çok fazla bir kalori alımıdır. Çevresel faktörler obezite riskinin bütün etyolojisini açıklamaz fakat göz ardı edilmeyecek kadar önemlidir. Çünkü düzeltilebilir olmaları nedeniyle tedavi hedeflerinin temelini oluştururlar (42,43). Obezite riskini arttıran bazı faktörler aşağıda belirtilmiştir.

Televizyon izleme, çocukluk döneminde obezitenin gelişimi üzerinde belki de en iyi bilinen çevresel etkidir. Televizyon izlerken geçirilen zaman veya bir çocuğun yatak odasında bir televizyonun varlığı doğrudan çocuklarda ve ergenlerde obezite prevalansı ile ilişkilidir (44-50).

Bu ilişkiyi açıklayabilecek hipotezler vardır (51-54):

- Beslenme kalitesinin düşmesi (Televizyondaki zararlı yiyecek reklamlarının etkisi).
- Televizyonun uyku rejimini bozması.
- Televizyonun fiziksel aktivitenin yerini alması.
- Metabolizmanın yavaşlaması.

Bazı çalışmalara göre, televizyonun obezite üzerindeki etkileri, esas olarak enerji alımındaki değişikliklerden kaynaklanmıştır. Dört ila yedi yaşındaki aşırı kilolu çocuklar arasında yapılan başka bir randomize çalışmada, aşırı kilolu çocuklar arasında televizyon izleme ve bilgisayar kullanımını fiziksel aktivitede belirgin değişiklikler olmaksızın iki yıllık müdahale sırasında hem VKI'de hem de enerji alımını azaltmada etkili olmuştur (52).

Yapılan çalışmalarla giderek artan kanıtlarla, obezite ile az uyku süresi ve düzensiz uyku rejimleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişki, diğer çevresel faktörlerin elenmesinden sonra, çoklu kesitsel çalışmalarda gösterilmiştir (43,55-60).

Uyku süresi ile obezite arasındaki bir ilişki henüz tanımlanmamıştır, ancak her iki kavram da iştahın düzenlenmesinde rol oynayan serum leptin ve grelin seviyelerinde değişikliklerle ilgili olabilir. Uyku yoksunluğu aynı zamanda beynin ödül sistemi üzerinde etkili olabilir ve bu da duyarlı kişilerde gıda alımının artmasıyla sonuçlanabilir (61).

Yapılan araştırmalar, şekerle tatlandırılmış içeceklerin (meyve suyu dahil) tüketiminin bazı kişilerde obezitenin gelişmesine önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir (62,63). Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarla ulusal düzeyde yapılan anketlere göre, şekerle tatlandırılmış içecekler, toplam kalori alımının yüzde 10 ila 15'ini temsil eden, ortalama 270 kcal / gün olarak bulunmuştur (64). Ayrıca bir çalışmada, aşırı kilolu ve obezitesi olan ergenler arasında şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin azaltılmasının vücut kitle indeksinde (VKİ) ılımlı bir düşüşle ilişkili olduğunu göstermiştir (65). 5-12 yaşındaki çocuklarda (esas olarak normal kilolu) yapılan ayrı bir randomize çalışmada, günde bir porsiyon şekerli tatlandırıcı kullanılarak üretilmiş içecek tüketiminin, şekerle tatlandırılmış bir içeceğin tüketimine kıyasla daha az kilo alımı ve yağ birikimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (66).

Bazı psikiyatrik ilaçlar (özellikle olanzapin ve risperidon), antiepileptik ilaçlar ve glukokortikoidler dahil olmak üzere bazı ilaçlar kilo alımına neden olabilir. Olanzapinin neden olduğu kilo alımı ve hiperlipidemi, yetişkinlere kıyasla özellikle ergenlerde şiddetli olabilir (67). Astım alevlenmesi için oral veya inhale glukokortikoidlerin kısa süreli kullanımının, sıklıkla reçete edilmedikçe vücut ağırlığı üzerinde uzun vadeli etkilere sahip olma olasılığı düşüktür.

Bilgisayar oyunlarının oynanması da çocuklukta obezite ile ilişkilendirilmiştir (68). Hem bilgisayar oyunu sırasında oturmak ve çok az fiziksel aktivite yapmak hem de oyun oynarken tüketilen aşırı kalorili yiyecek ve içecekler buna sebep

olabilir. Günümüzde bazı oyun platfromları hareket ederek oyun oynamaya olanak sağlamaktadır. Bu tip oyunlarda oyuncu örneğin tenis gibi sportif bir aktiviteyi sanal olarak fakat hareketleri ile yapmaktadır. Bu tarz platformlar gençlerin ve çocukların kilosunu korumakta faydalı olabilir (68).

2.1.3.2 Genetik Faktörler

2.1.3.2.1 Poligenik faktörler

Genetik faktörlerin, obezite oluşmasında belirleyici bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır. Çalışmalar, kalıtsal faktörlerin, adipozitedeki varyasyonun yüzde 40 ila 85'inden sorumlu olduğunu öne sürer (69), ancak sorumlu olan genetik polimorfizmlerin çoğu henüz izole edilmemiştir. Dahası, genetik ve çevresel faktörler birbirini etkiler, örneğin sağlıklı bir ev ortamı genetik faktörlerin etkisini hafifletebilir. İkiz çiftlerle ilgili geniş bir çalışmada, obezite oluşturmaya elverişli bir ev ve sosyal ortamda yaşayan çocuklar arasında VKI'nin genetik etkisi, erken çocukluk döneminde daha sağlıklı ortamlarda yaşayanlara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur (70).

2.1.3.2.2 Sendromik obezite:

Obezitenin primer semptom olduğu çeşitli spesifik sendromlar tanımlanmıştır. Bunlar, üçüncü basamak merkezlerdeki çocukluk obezitesinin yüzde birinden daha azını oluşturan obezitenin nadir nedenleridir (71,72). Prader-Willi bu sendromların en yaygın olanıdır ve hipotoni ve bebeklik döneminde beslenme güçlükleri (genellikle gelişememe), hiperfaji ve gelişimsel gecikme ile erken çocukluk döneminde gelişen obezite ile karakterizedir.

2.1.3.3 Endokrinolojik Bozukluklar

Endokrinolojik bozukluklar genellikle hafif obezite ile ilgilidir. Bu bozukluk çocuklar ve adolensanlar arasında obezitesinin yalnızca yüzde birini oluşturur (73,74). Bu çocukların çoğunda kısa boy ve/veya hipogonadizm bulunur (74).

Bu bozukluklar aşağıdakiler olabilir (73):

- Kortizol fazlası (Cushing Sendromu gibi),
- Growth hormon eksikliği

- Hipotiroidizm
- Pseudohipoparatrioidizm Tip Ia

2.1.4 Adolesan ve Çocuklarda Obezitenin Uzun Dönemli Etkileri

2.1.4.1 Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Obezite, çocuk ve adolesanlarda ileriki yaşlarda lipid profilinin bozulması, yüksek tansiyon ve erken kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Yapılan bazı araştırmalarda obeza dolesanlarda sol ventrikülde hacim ve boyut açısından, tansiyondan bağımsız büyüme saptanmıştır (74, 75-80).

Ateroskleroz oluşumunun da erken yaşlarda başladığı gözlenmiştir. Yağlı çizgilenmeler, fibröz plak oluşumu, fibroz plaklarlar, damar intima ve müsküler tabakalarında kalınlaşma bu bozukluklar arasındadır (81,82,83). Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların prognozunu oldukça kötüleştiren hipertansiyon riski de çocukluk ve adolesan obezitesine direk bağlantılı olarak artmıştır (84,85)

2.1.4.2 Endokrin Etkiler

İnsülin direnci obez genç erişkinlerde oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Bu da ileride Tip 2 Diabetes Mellitus gelişmesi açısından önemli bir belirteç ve risk faktörüdür. Ayrıca NHANES bilgilerine göre, ABD’de yapılan geniş çaplı bir araştırmaya göre ABD’de yaşayan adolesan nüfusun yüzde 18 gibi önemli bir bölümünde prediabet saptanmıştır (86).

2.1.4.3 Beslenme Etkileri

Obez çocuk ve adolesanlarda serum vitamin D eksikliği çok rastlanılan bir durumdur (87,88). Tabiki bölgeden bölgeye ve sosyoekonomik düzeye göre değişkenlik mevcuttur. Ancak gene de saptanabilir bir ilişki vardır. Gene yapılan araştırmalara göre demir eksikliği ve buna bağlı hastalıklar da obez adolesanlarda 1,3 kat fazla gözlenmektedir (89).

2.1.4.4 Gastrointestinal Sistem Etkileri

Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı çocuklarda karaciğer hastalığının en sık sebebidir (90,91). İlerde karaciğer yetmezliği gibi ciddi bir duruma kadar

ilerleyebilmektedir. Obez çocuk ve adölesanlarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı riski yüzde 43 lere kadar çıkmaktadır (92). Gene safra kesesi taşları, hematolojik ve diğer sebeplerden dolayı görülen taşlardan çok daha fazla olarak, obez çocuk ve adölesanlarda yaygındır (93,94).

2.1.4.5 Diğer Sistemik Etkiler

Obez adölesan ve çocuklarda yukarıda anlatılan durumlar dışında, ortopedik, pulmoner (artmış astım ve obstrüktif uyku apnesi riski), böbrek problemleri ve psikososyal (Örneğin arkadaş çevresinde alay konusu olma, sportif etkinliklerde başarısızlık) problemler yaygındır (95,96). Bu problemlerde yaşam standartlarının bu çocuklarda düşmesine katkıda bulunmaktadır.

2.1.5 Obezitenin Çocuklarda ve Adölesanlarda Önlenmesi ve Tedavisi

2.1.5.1 Kilo Hedefi Belirlemek

Adölesan ve çocuklarda kilosuna ya da obezite derecesine göre ve yaşına göre kilo hedefi belirlemek gereklidir (97,98,99). Belirlenen kilo hedefleri aynı zamanda gerçekçi ve uygulanabilir olmalıdır. Aksi halde hasta ve hasta yakınları tarafından söz konusu hedefler uygulanmayabilir ve tedaviden veya önleme çabasından uzaklaşıp hastanın durumunu daha kötü bir hale getirebilir.

2.1.5.2 Uyku Düzeni

Obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesi için, ebeveynler ve çocukları, uyku saatlerinin düzgün ve düzenli olması ve uyku hijyeni konularında mutlaka eğitilmelidir. Ebeveynler ve bakım vericiler tarafından düzgü bir uyku ortamı sağlanmalıdır. Uyku odasında örneğin televizyon gibi uykuyu bozucu eşyalar koyulmamalıdır. Uyku ihtiyacı kişiden kişiye değişse de, bir adölesanın en az kesintisiz 8 saat uyuması önerilmektedir (100).

2.1.5.3 Aktiviteler

Çocuklarda ve adölesanlarda obeziteyi önlemek için hareketsiz yapılan aktiviteleri sınırlandırmak çok önemlidir (101-102). Gelişmiş ülkelerde oturarak veya

yatarak yapılan hareketsiz aktiviteler arasında televizyon izlemek, bilgisayar oyunları oynamak, internet ve sosyal medya kullanmak sayılabilir (103).

Hareketsiz yapılan aktiviteler konusunda Amerikan Pediatri Akademisinin bazı önerileri vardır. Bunlar: Televizyon seyretme zamanını günlük 1 saatle sınırlandırmak, yemek yerken televizyon seyretmemek, çocuk odasında televizyon bulundurmamak ve aynı şekilde cep telefonu ve tablet kullanma süresini de kısıtlamaktır (104,105). Televizyon, internet ve bilgisayar oyunları yerine daha aktif, sosyal ve fiziksel yönden geliştirici aktiviteler yapılabilir.

Fiziksel aktiviteler çocuğa kalori harcatıldığı için uygun bir diyetle beraber çocuk ve adolesan obezitesini önleme ve tedavi etme konusunda en önemli iki yöntemdir. Bu aktiviteler adolesan ve okul çocukları takım ve bireysel sporlar olabilirken, okul öncesi çocuklar için çeşitli hareketli oyunlar olabilir (Saklambaç gibi). Amerikan Pediatri Akademisi bütün okullarda düzenli olarak az 30 dakika fiziksel aktivite önerirken (106), daha fazla yapılan fiziksel aktivitelerin daha çok faydası olabilir (106,107).

2.1.5.4 Diyet Uygulamaları

Beslenme problemleri ve alışkanlıkları çocuk ve adolesan obezitesinin temel bileşenlerinden biridir. Beslenme programları da bu sebeple çok önemlidir. Çocuk ve adolesan obezitesinin tedavisi ve önlenmesi için hazırlanan diyet programları, alınan karbonhidrat ve yağların; alınma miktarının azaltılması ve besin kalitesinin artırılması yönünde yarı düzenli programlar olmalıdır. Bu programlar uzman diyetisyenlerin önerisi ve kontrolünde hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Çok sıkı ve yasaklayıcı programlar yerine destekleyici ve düzgün ve sağlıklı beslenme alışkanları kazandırmaya yönelik olmalıdır (108). Yoksa diyet programları başarısız olabilir.

Düşük glisemik indeks üzerine kurulan diyetlerin yapılan araştırmalara göre obezite üzerinde mütevazı bir etkisi vardır (109,110). Yapay tatlandırıcı kullanımının da kilo üzerine az bir etkisi mevcuttur (111,112). Yapay tatlandırıcıların uzun dönem yan etkileri ve sağlığa zararları bugüne kadar klinik olarak gözlemlenememiştir (112).

2.1.5.5 İlaç Tedavisi

Adolesanlarda olmak üzere kilo vermede potansiyel olarak kullanılabilir ilaçlar vardır. Bunlar Metformin, Liraglutid (glukagon benzeri peptid 1 analogu) (GLP-1 Analogu), Orlistat (113) ve Phentermin (Noradrenalin geri alım engelleyicisi)'dir. Bu ilaçlar arasında sadece Orlistat ve Phentermin, ABD'de adolesanlarda kilo kontrolü için kullanılmak üzere onaylıdır. Farmakolojik ajanlar adolesan kilo kontrolünde gerek yan etkileri gerek az etkili olmaları ve üzerinde uzun dönem çalışmalar bulunmaması sebebiyle kullanılmaz (114). ABD'de yapılmış geniş bir sistematik analizde, bu ilaçların ortalama VKI'de yüzde 1,3 kilo/m² gibi bir etkisi olduğu yazılmıştır (114- 116).

2.2 D Vitamini

Vücudumuz normal metabolizma işlevlerini yerine getirirken birçok organik ve inorganik maddeye ihtiyaç duyar. Bu maddelerden bazılarını kendi başına sentezleyemez ya da az miktarda sentezleyebilir. Bu organik ve inorganik bileşik ve maddelerden bir kısmına ki bunlar vücutta hayati önem sağlayan işlevlere sahiptirler vitaminlerdir (117,118). Bu vitaminlerden bazıları tamamen dışarıdan alınırken ki bunlar esansiyel vitaminler olarak adlandırılır. Bazıları da vücut tarafından sentezlenebilir. Bazı vitaminler suda erirken bazılarını da yağda eriyen vitaminlerdir. Bu sentezlenebilir vitaminlerden biri Vitamin D'dir. Vitamin D kemik yapımı, kalsiyumun kan miktarının ayarlanması açısından olmazsa olmaz yağda eriyen bir vitamindir (119). Kalsiyum metabolizması dışında birçok fonksiyonu vardır.

Ayrıca D vitamini eksikliğinin obeziteyle yakın ilişkisi vardır (120).

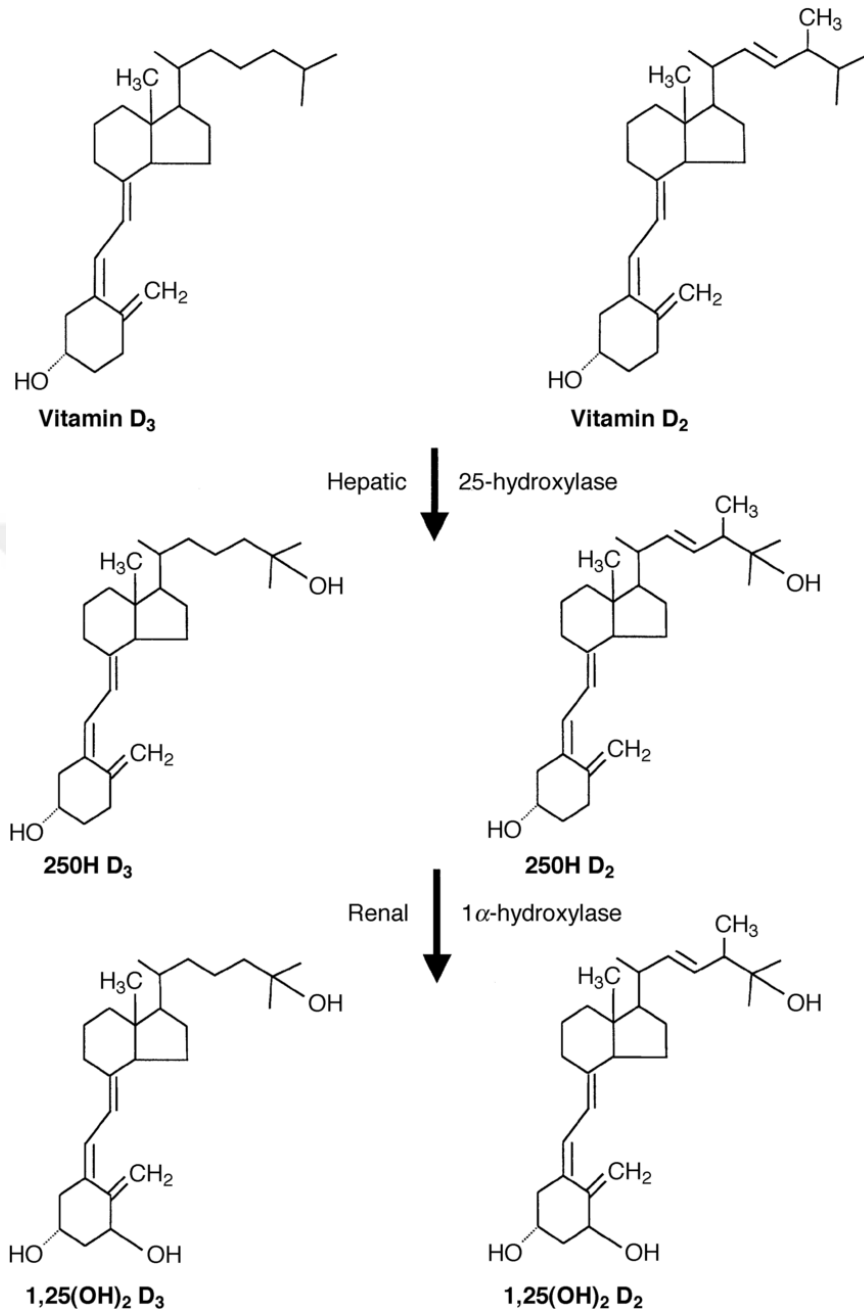
2.2.1 D Vitamini Kaynakları

D vitamini, yağda eriyen bir vitamin olduğu için yağda depolanır bu sebepten dolayı özellikle yağsız sütte hiç bulunmaz (8). Anne sütünde az miktarda bulunmaktadır. D vitamini ergokalsiferol (vitamin D2), kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde iki formda doğada mevcuttur. Ergokalsiferol (vitamin D2); bitkisel besinlerde ve mayalarda bulunur (121,122). Kolekalsiferol (vitamin D3) ise hayvan kaynaklı bir formdur. D vitamini en fazla orkinos, herring, ringa gibi yağlı soğuk

deniz balıklarda, sakatatlarda ve yumurta sarısında bulunmaktadır (121). D vitamininin esas kaynağı; cilt hücrelerinde hayvansal ürünlerde bol bulunan öncül 7 dehidrokolesterolün ultraviyole B (UVB-dalga boyu 290-315 nm) ışınları ile vitamin D3 (kolekalsiferol) e dönüşümü ile oluşur. Bu sebeple yüksek koruma faktörlü güneş kremleri kullanıldığında D vitamini eksikliği olabilir (122).

Diyetimizle edindiğimiz ergokalsiferol ve kolekalsiferol, yağda eridikleri için şilomikronlar ile birleşerek lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınır ve yağ hücrelerinde depo edilir ve gerektiğinde dolaşıma salınır (120,123). Hem deride yapılan hem diyetle alınan D vitamini öncülleri, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır, karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile hidroksillenir; önce 25 hidroksivitamin D'ye, sonra da böbreğe taşınarak D vitamini sentezinde en önemli enzim olan 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüşür. 1,25 dihidroksivitamin D vitaminin aktif formudur. Bütün bu metabolik süreçlerde parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblastgrowth faktör 23 etkilidir (119,123) (Şekil 3) (124).

Şekil 3: D Vitaminin Metabolizması (124)



Tablo 2:D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi (125)

İsim	Klinik isim	Kısaltma	Açıklama
7-dehidrokolesterol	Provitamin D ₃	7DHK	Hücre zarında lipit.
Kolekalsiferol	Previtamin D ₃ vitamin	CC	Diyetle veya deride güneş ışığının etkisi ile oluşur.
Ergokalsiferol	Previtamin D ₂ vitamin	EC	Diyetle sağlanır ve Vitamin D ₃ 'e eşittir ve vitamin D prekürsörüdür.
Kalsidiol	25 hidroksi vitamin D	25(OH)D	Vitamin D düzeyinin en iyi göstergesidir.
Kalsitriol	1,25 dihidroksi vitamin D	1,25(OH) ₂ D	Vitamin D'ni aktif formudur.

2.2.2 D Vitamininin Vücuttaki Etki Mekanizması

D vitamininin, hücre üzerindeki etkisi aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D'nin yani kalsitriol'un reseptör uyarısı ile olmaktadır. Bu uyarı birçok steroid hormon gibi direk hücre çekirdeğindeki Vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden genetik değişiklik yaparak ya da direk hücre zarındaki VDR üzerinden oluşmaktadır. Hücre zarındaki etki hızla olurken, genetik düzenleme yavaş olmaktadır (126).

D vitamininin etkisi, 1,25(OH)₂D vitamini ve reseptör birleşmesinden sonra gerçekleşir. Bu kompleks hedef hücre zarını geçer ve hücre içinde retinoik asit X reseptörü ile bağlanır. 1,25(OH)₂D-VDR-RXR birimlerinden büyük bir yapı oluşur. Bu oluşum DNA üzerindeki Vitamin D kabul bölgesi (VDRE) olarak bilinen yere

bağlanır ve etkileri ortaya çıkar. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini; hedef hücre zarlarına bağlanıp cAMP gibi ikincil habercilerin miktarını artırıp kalsiyum kanalları, damar düz kas hücreleri, pankreas beta adacık hücreleri, bağırsak villüs hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleri üzerinden de etki sağlayabilmektedir (127).

2.2.3 D Vitamini Düzeyleri

D vitamini yeterliliği, yetersizliği ve eksikliği standartlarının belirlenmesi ile ilgili birçok zorluk vardır. Kanıtlar tutarsız olduğu için ve D vitamini testleri arasındaki sonuç farklılıkları nedeniyle optimal eşikler hakkında süregelen bir anlaşmazlık vardır. Aşağıda verilen standartlar, Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin (PES) (129) 2011 önerilerine benzer olan 2016 Küresel Konsensüs önerileriyle (128) uyumludur. Bu standartlar, 25(OH) D vitamini düzeylerinin <16 ve/veya 18 ng/ml olduğunda kemik yoğunluğu ve raşitizmle ilgili radyolojik değişikliklerin ve gene 20 ng/ml 25(OH) D vitamini düzeylerinde alkalen fosfataz kan düzeylerindeki yükselmeler incelenerek oluşturulmuştur.

- Vitamin D yeterli – 20 -100 ng/mL (50 -250 nmol/L)
- Vitamin D yetersizliliği – 12- 20 ng/mL (30- 50 nmol/L)
- Vitamin D eksikliği – <12 ng/mL (<30 nmol/L)

D vitamini biyolojik olarak en aktif formu 1,25(OH)₂D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık 3-6 saattir. Serum 1,25(OH)₂D vitamini düzeyinin normalleri ile ilgili kesin veriler olmamakla birlikte, 2 yaş-18 yaş arası 15-75 pg/ml (36-180 pmol/L) arasındaki değerler normal aralık olarak verilmiştir (130).

1,25(OH)₂D vitamini, endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilmektedir. 1,25(OH)₂D vitamini ölçümü D vitamini düzeyinin saptanmasında uygun değildir, bunun sebebi 1,25(OH)₂D vitamininin yarılanma ömrünün kısa olması ve serum düzeyinin 25(OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşük olmasıdır.

2.2.4 D Vitaminin Etkileri

2.2.4.1 İskelet Sistemi ve Kemik Metabolizmasına Etkileri

D vitamininin, esas etkisi iskelet sistemi ve kemik üzerinedir. Ayrıca D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine de çok etkilidir, eksikliğinde bu

minerallerin emilimleri azalmaktadır (131). D vitamini düzeyi normal olduğunda kemik yapımını arttırıcı özelliği vardır. 1,25(OH)2D vitamini, bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini kontrol eder ve kemik mineralizasyonunu artırır. 25(OH) D vitamini düzeyi azalınca denge kemik yıkımı lehine değişmektedir. Ayrıca bağırsaklardan kalsiyum emilimi azaldığından tepkisel olarak parathormon (PTH)düzeyi artmaktadır. PTH etkisiyle 1 α hidroksilaz enzimi aktifleşmekte, 1,25(OH)2D vitamin miktarı artmakta ve kemikten kana kalsiyum geçişi olmaktadır. PTH ve 1,25(OH)2D vitamininin etkisiyle, kalsiyum homeostazı sağlanmaktadır. Ama kemikten çıkan kalsiyum kemik mineralizasyonunu bozarak, çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde de osteomalaziye sebep olmaktadır. PTH, böbrekten direk etki ile kalsiyum emilimini sağlar ve fosfor emilimini azaltır, bu sebeple fosfat böbreklerden atılır. Böylece osteoklastlar aktive olur ve minerallenmiş kollejen yapısı çözünür (131).

2.2.4.2 Obezite Fizyolojisi Üzerine Etkileri

Vitamin D'nin nükleer ve membran reseptörlerinin yağ hücrelerinde varlığının gösterilmesi, yağ dokusunun Vitamin D'ye cevap verdiğini gösterir (132). Yağ dokusu, önemli bir endokrin bez gibi çalışır (132, 133) salgıladığı leptin, adiponektin ve resistin gibi hormonlar ve TNF-alfa ve IL-6 ve CRP gibi birçok inflamatuarsitokinden etkilenebilen bir dokudur (134). Vitamin D, yağ dokusunda inflamasyon oluşmasında etkin bir rol oynar. 1,25(OH)2D3, inflamasyon başlatıcı etkenlerin aktive olmasını engeller (135). Vitamin D yetersizliği yağ dokudan invitro leptin salgılanmasını güçlü şekilde engeller ve dokunun iltihaplanmasına neden olur (136, 137).

Yağ dokusundan enerji metabolizması, inflamasyon, anti-inflamatuvar etki ve insülin direncine sebep olan çok sayıda adipokin salınmaktadır. Bu adipokinlerin, Vitamin D ile olan ilişkileri ve obezite üzerindeki rolleri üzerine birçok araştırma vardır (134-137).

Buna ek olarak, Vitamin D adipozitlerde yağ depolanmasını azaltır ve adipozitlerdeki SIRT1 aktivasyonunu artırır (137). AMPK ve SIRT 1 aktivasyonu, obezite ve obezite ile ilişkili metabolik fonksiyon bozukluklarını önlemede çok

önemli kontrol görevi vardır (137), Adipozitlerde, adenozinmonofosfat (AMP) ile aktive olmuş protein kinaz (AMPK) ve nikotinamidadeninükleotid (NAD) bağımlı bir protein deasetilaz olan sirtuin 1 (SIRT1), kritik enerji sensörleri ve inflamatuvar düzenleyiciler olarak görev yaparlar. Obezlerin viseral yağ dokusunda düşük AMPK aktivitesi, yağ doku iltihaplanması (inflamasyon) ile yakından ilişkilidir (138).

2.2.5 D Vitamini Eksikliği Tedavisi

Yenidoğan döneminden itibaren 400 IU/gün, 1-18 yaş 600 IU/gün D vitamini alınan besinlere ek olarak tavsiye edilir. D vitamini eksikliğinde doz olarak 0-1 yaş; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta, 6 hafta süreyle oral D vitamini, daha sonra da 400-1000 IU/gün idame tedavisi (120). 1-18 yaş için doz; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta D vitamini 6 hafta süreyle, 600- 1000 IU/gün idame tedavisi önerilir (120). Alkalen fosfataz düzeyi normale gelene kadar idame tedaviye devam edilmesi serum kalsiyum düzeylerinin haftada bir kontrolü önerilir (139).

Stoss tedavisi tek doz 150000- 600000 IU oral veya parenteral verilmesi güvenilirdir. Eğer kan kalsiyum seviyeleri düşükse ve hipokalsemiye bağlı semptomlar gözlenirse parenteralkalsiyum verilebilir (139).

2.3 Yeni Adipokinler ve Omentin-1

2.3.1 Giriş

İnsan adipoz dokusu iki çeşittir. Bunlardan altı ve iç organlarda bulunan beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusudur (140). Viseral adipoz doku, adipositlerin yani yağ dokusunun yanı sıra makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar ve stromal vasküler hücreler gibi çeşitli diğer hücreleri içerir (140). Artık VAD, lipid metabolizması ve enerji depolamadaki rollerine ek olarak, adipositokinler veya adipokin olarak adlandırılan yaklaşık 600'den fazla biyoaktif sitokin salgılayan çok önemli bir endokrin organ olarak da kabul edilmektedir (141). Adipositokinler sistematik olarak endokrin, lokal olarak otokrin ve parakrin şekilde etki ederler (140, 141). Ayrıca, metabolik homeostazın, insülin duyarlılığının, inflamatuvar yanıtların,

nöroendokrin aktivitenin, yiyecek ve su alımının, kemik metabolizmasının ve kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar (140, 141).

Karın boşluğunda ve ayrıca kalp damar sistemi çevresinde aşırı VAD ile karakterize edilen insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom, dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabet, ateroskleroz ile ilişkilidir. Bu hastalıkların, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6, resistin, anjiyotensinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 vb. gibi birçok inflamatuvar sitokinin üretimini üzerine etkileri bilinmektedir. Buna karşılık, VAD ayrıca omentin, adiponektin, chemerin ve vaspin gibi daha az sayıda adipositokin sentezler ve bunlar obeziteye bağlı komplikasyonlar ve metabolik bozukluklar için yararlıdır (140-143).

2.3.2 Omentin-1'in Yapısı ve Metabolizması

İnsan omental yağ dokusu içinde keşfedilen yeni bir 34-kDa adipositokin, omentin (144) olarak adlandırıldı. Omentine benzer protein yapıda başka bir sitokin daha olduğu için (145) omentin artık omentin-1 (145), intelektin-1 (146), intestinallaktoferrin reseptörü (146), endotelyallektin HL-1 (147) veya galaktofuranoz bağlayıcı lektin (148) olarak adlandırılmaktadır. Mezotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde, özellikle VAD, testiste ve yumurtalıkta, ince bağırsakta, kolonda ayrıca bağırsak Paneth hücrelerinde ve hava yolunda izole edilebilir (149, 150, 151, 146). Bağırsakta, Omentin-1 hem serbest çözünür formda hem de fırça kenarlı membrana bağlı form olarak bulunur (152, 153). Membrana bağlı form, bağırsak laktoferrin reseptörü olarak da kabul edilir (154).

İnsan omentin geni kromozom 1q21.3 üzerinde bulunur ve sekiz ekson ve yedi introndan oluşur (151,146). Şekil 3'te gösterildiği gibi, tam uzunluktaki omentin-1, amino terminal bölgesinde (155) oldukça hidrofobik bir bölge olan 18 amino asit sinyal peptidi de dahil olmak üzere 313 amino asitten oluşur. İnsan omentin-1'in (intelektin-1) gerçek bir bölünme bölgesi, Ser-18 ve Thr-19 (155) arasında yer alır. Aktif bir serin/treoninkinaz proteinidir.

Deksametazon, insanlarda VAD'de omentin-1 ekspresyonunu uyarır (156). Fibroblast büyüme faktörü-21 ayrıca insan perivasküler preadipositlerden omentin-1 sekresyonunu uyarır (156). Aksine, insan adipoz doku eksplantlarında omentin-1'in

ekspresyonu ve salgılanması glukoz ve insülin tarafından azaltılır (157). Hiperinsülineminin ekspresyon seviyesini ve şartlandırılmış ortama salgılanmasını güçlü bir şekilde inhibe edildiği tespit edilmiştir (158).

Omentin-1, omentinin dolaşımdaki başlıca formudur ve ayrıca insan plazmasında bol miktarda bulunur (159), kadınlarda erkeklerdekenden daha yüksektir (160). Dolaşımdaki omentin-1 seviyelerinin serbest testosteron, androjen, leptin, TNF- α ve intelökin-6 seviyeleri ile negatif korelasyonlu olduğu, ancak normal ve fazla kilolu kişilerde adiponektin seviyeleri ile pozitif korelasyonlu olduğu bilinmektedir (161). Sağlıklı deneklerde uzun süreli insülin-glukoz infüzyonu serum omentin-1 düzeylerini düşürür (162). In vitro çalışmalar, omentin-1'in memeli retikülositlerinde 30 saatlik bir yarılanma ömrüne sahip olduğunu göstermiştir (163). Bununla birlikte, plazmadaki yarı ömrü belirsizdir. Omentin-2, VED'da eksprese edilir ve esas olarak bağırsak lümenine salınır, ancak plazmada saptanmaz (160).

Omentin için spesifik reseptörler henüz tanımlanmamıştır. Omentin-1'in çeşitli fizyolojik aktivitelerinden, omentin-1 etki mekanizmasının protein yapıda bir reseptörünün olmadığını göstermektedir. Reseptörün, hücre yüzeyinde karbonhidratlar veya glikolipitler gibi protein olmayan bir yapıda olması mümkündür (164).

2.3.3 Omentin-1 'in Görevleri

Omentin-1'in insan metabolizmasındaki etkileri değişik araştırmaların konusu olmuştur ve bu moleküle olan ilgi giderek artmaktadır (164, 165). Fakat, bu molekülün görevleri hakkında hala birçok bilinmeyen vardır. Keşfedildiği zamanlarda bağırsak Paneth hücrelerinde bulunan omentin-1, bakteri hücre duvarının karbonhidrat kısımları içindeki galaktofuranoz ile ilişkilendirildiğinden, enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı düşünülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Omentin-1'nin, yüzey glikanlarına seçici olarak bağlanarak *Streptococcus pneumoniae* serotiplerini hedeflediği gösterilmiştir, bu da omentin-1'in mikroorganizmaların tespitinde görevi olduğunu düşündürmüştür (165).

Omentin-1 üzerine olan çalışmalar, kardiyovasküler koruyucu etkilerini (166, 167) ve kemik metabolizması belirteci olarak dolaşımdaki omentin-1 düzeylerinin kullanımı (168) ve kanserler (169), polikistik over sendromu (170), obstrüktif uyku

apne sendromu (171), preeklampsi (172), inflamatuvar hastalık (173), diyabet ve metabolik sendrom dahil metabolik bozukluklar (174, 175) hakkında yapılmıştır.

İnsan omentin geninin kromozomal bölgesinin, birkaç popülasyonda tip 2 diyabete ilişkili olduğu tespit edilmiştir (159). Tip 1 diyabetli çocuklarda serum omentin-1 seviyeleri de sağlıklı çocuklara göre azalmıştır (176, 177). Ayrıca tip 2 diyabetik hastalarda retinopati, nefropati ve nöropati gibi üç ana komplikasyonunda serum omentin-1 seviyeleri azalmış olarak bulunmuştur (177, 178).

En önemli kardiyovasküler problemlerden biri olan ateroskleroz, vasküler yaralanmaya yanıt olarak karmaşık çok hücreli bir süreçtir (181). Ateroskleroz, hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve monositin yukarı regülasyonu ile karakterize endotel inflamasyonu ile başlatılır. Adezyon, infiltrasyon, ardından lipid yüklü monosit türevli makrofajların subendotelyal birikimi ile yağlı çizgi oluşumu başlar (181,182). Okside LDL'nin makrofajları köpük hücre oluşumunu indüklemek için uyardığı bilinmektedir. Eş zamanlı olarak VSMC'ler, göçleri, proliferasyonları ve kolajen-1 ve kolajen-3 gibi hücre dışı matris (ECM) bileşenlerinin üretimi yoluyla aterosklerotik plağın ilerlemesine katkıda bulunur (182).

Omentin-1, insan monositlerinde, insan monosit türevli makrofajlarda, insan umbilikal ven endotelyal hücrelerinde ve insan aortik düz kas hücrelerinde (HASMC'ler) in vitro olarak bol miktarda eksprese edilir. Invitro çalışmalar, omentin-1'in HUVEC'lerde ICAM-1, VCAM-1 ve siklooksijenaz-2'nin (COX-2) TNF- α ile indüklenen ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir. Monositlerin, HUVEC'lere yapışmasını ERK / nükleer faktör- κ B (NF- κ B), JNK / AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) ve endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) sinyal yollarını inhibe ederek engeller (183, 184). Omentin-1, TNF- α ile indüklenen VCAM-1 ekspresyonunu, trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB'yi (PDGF-BB) veya anjiyotensin II kaynaklı migrasyonu, PDGF-BB ile indüklenen proliferasyonu ve kolajen-1 ve kolajen-3'ünün ekspresyonunu, VSMC'lerde p38, JNK, ERK ve NF- κ B sinyal yollarını kullanarak inhibe eder (182,185,186). Omentin-1 ayrıca VSMC'lerde ROS üretimini ve kireçlenmeyi de baskılar (187,188). İnsan monositlerinden makrofajlara farklılaşma sırasında peroksizom proliferatör ile aktive

olan reseptör- γ yukarı regülasyonu ve NF- κ B aşağı regülasyonu yoluyla inflamatuvar M1 fenotipinden ziyade antiinflamatuvar M2 fenotipine farklılaşmaya yol açar (182). Omentin-1 ayrıca, HMDM'lerde CD36 ve çöpçü reseptör sınıfı A ve açıl-koenzim A: kolesterol açıltransferaz-1 gibi çöpçü reseptörlerin aşağı regülasyonu yoluyla oksitlenmiş LDL kaynaklı köpük hücresi oluşumunu da baskılar (182). Aterogeneze ek olarak, omentin-1 insan serumu, C-reaktif protein (CRP) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün neden olduğu HUVEC'lerin göçünü ve anjiyogenezini baskılamaktadır (162).

Bir araştırmada farelerin hipotalamusundaki arcuat çekirdeğe bolus Omentin-1 uygulaması, farelerdeki beslenme davranışlarını düzenleyen, agouti ile ilişkili peptid, nöropeptid Y, oreksin-A, kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript (CART) gibi hipotalamik beslenme davranışıyla ilişkili peptidlerin mRNA ekspresyonunu değiştirmemiş ve doğal olarak beslenme davranışlarını değiştirmemiştir (188). Ancak sıçanlarda 2 haftalık intraperitoneal omentin-1 enjeksiyonu vücut ağırlığı ile gıda alımını artırmıştır (189). Omentin-1'in oreksijenik etkileri, en azından kısmen, CART ve CRH'nin mRNA ekspresyonunun azalması ve hipotalamustan norepinefrinin artmış sentezi ve salınmasıyla ilişkili olabilir (189).

Obezitenin neden olduğu metabolik anormallikler, enflamasyon ile yakından ilişkilidir. VED'den izole edilen makrofajlar, omentin-1 ile negatif olarak ilişkili olduğu bilinen TNF- α ve interlekin-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar (161). Omental yağ dokusu, Crohn hastalığında (kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı) transmural ve intraabdominal inflamatuvar süreçte rol oynar ve Crohn hastalığı olan hastaların omental yağ dokusunda omentin-1 mRNA ekspresyonu azalır (152). Toll benzeri reseptör-4 ekspresyonu, Crohn hastalığı olan hastalarda, muhtemelen bu hastalıkta gözlenen toll benzeri reseptör-4 sinyalinin bir eksikliğinden dolayı artar. Toll benzeri bir reseptör-4 antagonisti ile tedavi, kolit gelişimini engeller (190). Bu bulgular, omentin-1'in toll benzeri reseptör-4'ün ekspresyonunu tersine çevirmekte rol oynayabileceğini düşündürmektedir (191). Bu nedenle, omentin-1, inflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar bir ajan olarak önemli bir rol oynayabilir. Romatoid artritli (kronik inflamatuvar eklem bozukluğu) hastalarda sinoviyal sıvıda omentin-1 seviyeleri azalır (192).

Astımlı hastaların hava yolu epitel hücrelerinde artmış omentin-1 gen ekspresyonunu olduğu belirlenmiştir (193). Omentin-1, fare akciğer epitel hücrelerinde interlökin-13 ile indüklenen MCP-1 ve MCP-3 üretimi için gereklidir ve alerjik hava yolu inflamasyonunu teşvik eder (194).

Hashimoto hastalığında Omentin-1 seviyeleri düşük bulunmuştur (195). Kawasaki hastalığında ise Omentin-1 seviyeleri artmıştır (196).

Obez bireylerin, normal kilolu olanlara kıyasla mide-bağırsak kanserleri ve prostat kanseri gelişimi açısından daha yüksek risk altında oldukları bilinmektedir (161). İlişkinin temel mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Bir mekanizma olarak, adiponektin seviyelerinde azalma, erken kolorektal kanserler için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (161).

Omentin-1, N-myc aşağı yönde düzenlenen gen-2'nin yukarı regülasyonu yoluyla nöroblastomun büyümesini, invazyonunu ve metastazını etkileyen bir tümör baskılayıcı olarak işlev görür (197). Omentin-1, JNK / p53 / bcl-2 / kaspaz-3 sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla HepG2 ve HuH-7 hücreleri gibi insan hepatoselülerkarsinom hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ve apoptozu indükler (197). Omentin-1 fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) / Akt / NF-κB sinyal yolunu inaktive ederek mide kanserinin ilerlemesini baskılar (198). Bu bulgular, Omentin-1 in bir potansiyel kanser engelleyici ilaç olduğunu gösterebilir.

Omentin-1 transkript seviyeleri, normal mide mukozasına kıyasla mide kanseri dokularında önemli ölçüde yükselmiştir (199). Omentin-1 ekspresyonu, intestinal tip karsinomlarda diffüz tip karsinoma göre daha yüksektir (199). Mide kanserinde Omentin-1 ekspresyonu, tümör farklılaşması ve tümör baskılayıcı gen olarak hizmet eden bir homeobox transkripsiyon faktörü olan CDX2 ekspresyonu ile pozitif olarak ilişkilidir ve invazyon, metastaz ve klinik aşama dereceleri ile ters orantılıdır (199). Bu nedenle mide kanserinde artmış omentin-1 ekspresyonu, tümör patolojik özellikleriyle yakından ilişkilidir ve mide kanserli hastalarda sonuçların yararlı bir prognostik göstergesi olabilir (199).

Pankreas adenokarsinomlu hastalarda artan tümör boyutu ile serum omentin-1 seviyeleri artmaktadır (200). Aksine, dolaşımdaki omentin-1 seviyeleri renal hücreli karsinomlu hastalarda belirgin şekilde azalmıştır (201).

Maternal dolaşımdaki omentin-1 seviyeleri, fetalponderal indeks (fetal ağırlık [g] / fetal uzunluk [cm] 3×100) ile negatif korelasyonludur (202). Maternal plazma, plasenta ve adipoz dokudaki anormal omentin-1 ekspresyonu, fetüs ve bebekte metabolik bozuklukların indüksiyonunu etkileyebilir (202).

PKOS, düzensiz menstürel kanamalar ve hiperandrojenizm ile karakterizedir ve insülin direnci ve pankreatik β hücre disfonksiyonu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi ve viseral obezite ile ilişkilidir (167). Plazma omentin-1 seviyeleri PKOS'lu aşırı kilolu kadınlarda daha düşüktür (203). PKOS'ta obezite yaygın olduğundan, PKOS'un insülin direnci ve metabolik bozukluklar göstermesi şaşırtıcı değildir (203).

Obez çocuklarda, normal kilolu çocuklara göre azalmış serum omentin-1 düzeylerini ve serum omentin-1 düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve insülin direnci arasında negatif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (204). Ancak insülin direnci, yüksek düzeyde açlık serum trigliseridi ve kan basıncı, ailede diyabet öyküsü ve düşük moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyleri olan obez hastalarda serum omentin-1 düzeylerinin arttığı bir çalışmada gösterilmiştir (205). Son olarak bir araştırmada obez ve zayıf çocuklar arasında plazma omentin-1 seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (206).

Aynı D Vitamini gibi Omentin-1'in de kemik metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. Omentin-1, PI3K / Akt sinyal yolu yoluyla insan osteoblast proliferasyonunu uyarır (207). Omentin-1, fare osteoblastlarında hem proliferasyonu uyarır ve hem osteokalsin sekresyonunu baskılar. Omentin-1 ayrıca fare osteoblastlarında matriks mineralizasyonunu da inhibe eder (208). Omentin-1, osteoprotegerini uyararak osteoklast oluşumunu azaltır ve fare osteoblastlarında NF- κ B ligandı (RANKL) için reseptör aktivatörü üretimini inhibe eder (208, 209). Bu bulgular, omentin-1'in RANKL / osteoprotegerin oranını düşürerek in vivo östrojen eksikliğinin neden olduğu kemik kaybını iyileştirdiğini göstermektedir (208, 209).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya 11 Eylül 2020-15 Kasım 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Polikliniğine obezite şikâyeti ile başvuran, Tanner ölçülerine göre (210) puberte evresi II ve üstü olan adolesanlardan VKİ'si 95 persentilin üzerinde olanlar alınmıştır. Çocukların fizik muayeneleri yapıldıktan sonra boy kiloları ölçülerek VKI leri hesaplanmıştır. D vitamini tedavisi alanlar çalışmaya alınmamıştır. D vitamini serum düzeyleri 20 ng/dl den yüksek olanlar "Normal grup" ve D vitamini düzeyleri 20 ng/dl den düşük olanlar "Yetersizlik grubu" olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır (2016 Global Consensus Recommendations on Prevention and management of Nutritional Rickets adlı klavuzda yayınlanan değerlere göre). Her iki gruptaki omentin-1 serum düzeyleri ve 25-OH D vitamini değerleri ölçülerek çalışma ve kontrol grubunun verileri karşılaştırılmıştır. Yaş, Vücut Kitle Endeksi, AST, ALT, Total Kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, Kan Şekeri, İnsülin, TSH ve Serbest T4 kan değerleri açısından kontrol ve vaka grupları karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya katılan adolesanlarından yaş, cinsiyet, boy ve kilo değerleri kaydedildikten sonra ailelerinden yazılı onam alınarak, 10-12 saat açlık sonrası sabah 08.30-10.00 saatleri arasında sarı renkli biyokimya jellitüplere kan örneği alınmış ve pıhtılaşmayı takiben 4000 devride santrifüj edilerek serum ayrılmıştır. Bu ayrılan serumlar biyokimyasal olarak çalışılncaya kadar -80 derece santigrad ısıda özel dolaplarda saklanmıştır.

Çalışmamızda Omentin-1 için E1543Hu kod numaralı ve 25-OH Vitamin D için E3770Hu kod numaralı BT-LAB (Şangay, Çin Halk Cumhuriyeti) Elisa Kitleri kullanılmıştır. Bakılan diğer kan tahlilleri için Hastanemiz biyokimya laboratuvarından destek alınmıştır. Kan tahlillerinin değerlendirilmesinde Biotek instruments elx800 (Vermont, Amerika Birleşik Devletleri) makinası kullanılmıştır.

Çalışma için Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi klinik çalışmalar etik kurulundan 11.09.2020 tarih ve 2020.09.1.03.120 nolu onay alınmıştır.

3.1 İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanısıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitelverilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4 BULGULAR

Çalışmaya kabul edilen obez adolesanlardan kontrol grubu yaş ortalaması 13,22±1,69 yıl, çalışma grubu yaş ortalaması 13,62±1,54 yıldır. Yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,244, p=0,091) (Tablo 3).

Çalışmaya kabul edilen obez adolesanlardan kontrol grubu boy ortalaması 154,3±14,58 cm, çalışma grubu boy ortalaması 155,57±10,04 cm olup, kontrol ve çalışma gruplarının boy ve kilo ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,632, p=0,898). Kontrol grubunun VKİ ortalaması 29,82±4,16, çalışma grubunun VKİ ortalaması 29,86±2,78 olup kontrol ve çalışma gruplarının VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,952) (Tablo 3).

Tablo 3: Yaş ve cinsiyet, antropometrik ölçüm tablosu

	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		p
Yaş	13,22±1,69		13,62±1,54		0,244*
Erkek	25	%55,56	17	%37,78	
Cinsiyet Kadın	20	%44,44	28	%62,22	0,091+
Boy(cm)	154,3±14,58		155,57±10,04		0,632*
Kilo(kg)	72,02±18,87		72,45±11,93		0,898*
VKİ	29,82±4,16		29,86±2,78		0,952*

*Bağımsız t testi +Ki Kare testi

Kontrol grubunun **AST** ortalaması 27,71±14,07 U/L, çalışma grubunun ortalaması 23,85±12,67 U/L (p=0.177), kontrol grubunun **ALT** ortalaması 31,22±25,58 U/L, çalışma grubunun **ALT** ortalaması: 27,17±30,7 U/L (p=0,498) olup, çalışma ve kontrol gruplarının AST ve ALT ortalamaları arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun **Total Kolesterol** ortalaması 175,11±36,17 mg/dL, çalışma grubunun ortalaması 177,42±35,47mg/dL (p=0,760), kontrol grubunun **LDL ortalaması** 113,91±28,09 mg/dL, çalışma grubunun ortalaması 177,42±35,47 mg/dL (p=0,760), kontrol grubunun **HDL** ortalaması:43,73±7,82 mg/dL, çalışma grubunun ortalaması 45,88±9,77 mg/dL (p=0,253), Kontrol grubunun **Trigliserit** ortalaması 154,2±103,36 mg/dL, çalışma grubunun ortalaması 119,98±64,49 mg/dL (p=0,063) olup çalışma ve kontrol gruplarının lipit profili arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun **kan şekeri** ortalaması:89,47±8,95 mg/dL, çalışma grubunun ortalaması: 91,67±8,88 mgr /dL (p=0,245), kontrol grubunun **İnsülin** ortalaması:18,14±9,98 µIU/mL, çalışma grubunun ortalaması: 18,39±9,68 µIU/mL, (p= 0,902) olup gruplar arasında kan şekeri ve insülin açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunun **TSH** Ortalaması:2,84±1,11 mU/L, çalışma grubunun ortalaması: 3,26±1,17 mU/L (p= 0,085), kontrol grubunun **Serbest T4** ortalaması:0,77±0,11 µg/dL, çalışma grubunun **Serbest T4** ortalaması: 0,81±0,11 µg/dL (p= 0,188) olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Diğer Biyokimyasal Sonuçların Ortalamalarının

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
AST(U/L)	27,71±14,07	23,85±12,67	0,178
ALT(U/L)	31,22±25,58	27,17±30,7	0,498
Total Kolesterol (mg/dL)	175,11±36,17	177,42±35,47	0,760
LDL (mg/dL)	113,91±28,09	115,52±26,15	0,780
HDL (mg/dL)	43,73±7,82	45,88±9,77	0,253
Trigliserit(mg/dL)	154,2±103,36	119,98±64,49	0,063

Kş(mg/dL)	89,47±8,95	91,67±8,88	0,245
İnsülin (µIU/mL)	18,14±9,98	18,39±9,68	0,902
TSH (mU/L)	2,84±1,11	3,26±1,17	0,085
s-T4(µg/dL)	0,77±0,11	0,81±0,11	0,188

***Bağımsız t testi**

Çalışma grubunun **Omentin-1** ortalaması 113,23±15,98 ng/ml olup kontrol grubundan 262,5±136,31 ng/ml (p=0,0001) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışma grubunun **25-OH Vitamin D** ortalaması 17,14±2,22 ng/ml olup Kontrol grubunun ortalamasından 45,29±24,98 ng/ml (p=0,0001) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların Omentin-1 ve D Vitamini Ortalamaları

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p‡
Omentin-1(ng/ml)	262,5±136,31	113,23±15,98	0,0001
25-OH Vitamin D (ng/ml)	45,29±24,98	17,14±2,22	0,0001

‡Mann Whitney U testi

Çalışmaya katılanlarda Omentin-1 değişkeni ile 25-OH Vitamin D değişkeni arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=0,988 p=0,0001). Omentin-1 değişkeni ile **Yaş** (r:-0,146, p=0,168), **VKİ**(r:-0,088, p=0,413), **AST(U/L)** (r: 0,119, p=0,266), **ALT(U/L)**(r:0,059, p=0,580), **Total Kolesterol(mg/dL)** (r:-0,145, p=0,171), **LDL(mg/dL)** (r:-0,125, p=0,241), **HDL(mg/dL)** (r:-0,100, p=0,347), **Trigliserit (mg/dL)** (r:0,115, p=0,115), **Kş(mg/dL)**(r:-0,013, p=0,905), **İnsülin (µIU/mL)** (r:0,079, p=0,462) ve **s-T4 (µg/dL)** (r:-0,134, p=0,207) değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 6).

Omentin-1 değişkeni ile **TSH** (mU/L) (r:-0,227, p=0,032) değişkeni arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=-0,227 p=0,032) (Tablo 6).

25-OH Vitamin D(ng/ml) değişkeni ile **Omentin-1**(ng/ml) değişkeni arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=0,988 p=0,0001) (Tablo 6).

25-OH Vitamin D(ng/ml) değişkeni ile **Yaş** (r:-0,132, p=0,216), **VKİ** (r:-0,142, p=0,183), **AST**(U/L) (r:0,098, p=0,360), **ALT**(U/L) (r: 0,029, p=0,788), **Total Kolesterol** (mg/dL) (r:-0,147, p=0,166), **LDL** (mg/dL) (r: -0,131, p=0,219), **HDL** (mg/dL) (r: -0,092, p=0,390), **Trigliserit** (mg/dL)(r: 0,105, p=0,325), **Kş** (mg/dL) (r: 0,006, p=0,632), **İnsülin** (µIU/mL) (r: 0,051, p=0,632)ve **s-T4** (µg/dL) (r: -0,099, p=0,356) değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 6).

25-OH Vitamin D (ng/ml) değişkeni ile **TSH** (mU/L) (r:-0,228, p=0,031) değişkeni arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Omentin-1, D Vitamini ve diğer parametre ve testler arasındaki korelasyonlar

		Omentin-1 (ng/ml)	25-OH Vitamin D (ng/ml)
Omentin-1 (ng/ml)	r		0,988
	p		0,0001
25-OH Vitamin D (ng/ml)	r	0,988	
	p	0,0001	
Yaş	r	-0,146	-0,132

	p	0,168	0,216
	r	-0,088	-0,142
VKI	p	0,413	0,183
	r	0,119	0,098
AST(U/L)	p	0,266	0,360
	r	0,059	0,029
ALT(U/L)	p	0,580	0,788
Total Kolesterol	r	-0,145	-0,147
(mg/dL)	p	0,171	0,166
LDL	r	-0,125	-0,131
(mg/dL)	p	0,241	0,219
HDL	r	-0,100	-0,092
(mg/dL)	p	0,347	0,390
Trigliserit	r	0,115	0,105
(mg/dL)	p	0,281	0,325
Kan şekeri	r	-0,013	0,006
(mg/dL)	p	0,905	0,958
İnsülin	r	0,079	0,051
(µIU/mL)	p	0,462	0,632
TSH (mU/L)	r	-0,227	-0,228

	p	0,032	0,031
	r	-0,134	-0,099
s-T4(µg/dL)	p	0,207	0,356

Pearson korelasyon testi

Çalışmamızda yer alan obez adolesanların kontrol ve çalışma gruplarının **Omentin-1, Erkek:** 189,19±116,96 ng/ml, **Kız:**186,70±127,92 ng/ml (p=0,924) ortalamaları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Kontrol ve Çalışma gruplarının **25-OH Vitamin D, Erkek:** 31,18±20,93 ng/ml, **Kız:** 31,24±24,21 ng/ml (p=0,991), ortalamaları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Omentin-1 ve D vitamini Ortalamalarının cinsiyete göre karşılaştırılması

		N	Ort±SS	p‡
Omentin-1 (ng/ml)	Erkek	42	189,19±116,96	0,924
	Kız	48	186,70±127,92	
25-OH Vitamin D (ng/ml)	Erkek	42	31,18±20,93	0,991
	Kız	48	31,24±24,21	

‡Mann Whitney U testi

5 TARTIŞMA

Obezite günümüzde dünyadaki en büyük sağlık problemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (1,2). Anna M. ve ark. (211)'lerinin geniş çaplı araştırmasına göre her ne kadar son zamanlarda obezite prevalansları sabit seyretse de çocuk ve adolesanlarda obez sayısı bütün dünyada fazladır. Bu da çocukları bekleyen önemli erken mortalite ve morbidite risklerini beraberinde getirmektir. Bunlar metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 Diabetes Mellitus, erken ateroskleroz ve erken kardiyak olaylar ve hipertansiyon, dislipidemi ve sistemik hafif bir inflamasyon olarak tanımlanabilir (74-86).

Taksali ve ark. (212)'nin çalışmasında obez adolesanların morbid obez olmasa ve metabolik sendromu olmasa bile ciddi metabolik bozukluklar yaşadığını bildirilmiştir. Bu morbiditeler genellikle uygun zamanda teşhis edilememekte ve etkilenen çocuk ve adolesanlar tedavi edilmesi zor hastalıklarla karşılaşmaktadır. Bu çocuklardan bazılarında ise ileri yaşlarda ciddi hastalıklara rastlanılmaktadır (213). Çocukluk çağı obezitesinin bir sonucu olarak erişkin dönemde ateroskleroz nedenli myokard infarktüsü riski çok artmaktadır (214). Raitakari ve ark. (214)'lerinin araştırmasına göre ateroskleroz oluşumu çocuk ve adolesan çağda daha kolay önlenildiği için mümkün olduğu kadar önlenmelidir,

İnsülin direncinin en önemli sebeplerinden birinin obezite olduğu bilinen bir gerçektir. Ama bu önlenilen veya tedavi edilebilinen bir sebeptir. Tagi ve ark. (215) yeni bir araştırmasına göre fazla yağ asitleri karaciğerde adipoz dokunun inflamasyonu sebebiyle ki bu inflamasyon doymamış yağ asitlerinin viseral adipoz dokuda toll-benzeri reseptörleri aracılığı ile sebep olduğu bir durumdur, asetil-koa, pruvat ve glukozu arttırarak insülin direncine sebep olmaktadır ve çocuklardaki artan obezite bu durumun en önemli sebebidir. Bu insülin direnci, etkilenen çocuk ve adolesanlar için ileride Tip 2 diyabet ve ateroskeloz için büyük bir risk oluşturmaktadır (215, 216).

Obezite ve vitamin D arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Pereira-Santos ve ark. (217) 2015 yılında yaptıkları çalışmada obez bireylerde vitamin D düzeyi düşük olarak bulunmuştur. Bu durumu açıklamak için

birçok hipotez öne sürülmüştür. Ama tam olarak sebebi tespit edilememiştir. Harel ve ark. (218) obez adolesanlarda, vitamin D düzeylerini belirgin bir şekilde düşük bulmuş ve bunu D vitamini yağda eridiği için obezlerde visceral yağ dokusunda hapis olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Obezite ve yeni adipokinlerden olan Omentin-1 arasındaki ilişki de araştırılan bir konudur. Zengi ve ark. (219)'nın çalışmasında obez çocuklarda omentin-1 değerleri, obez olmayan çocuklara göre belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Çatlı ve ark. (204)'nin çalışmasında obez çocuklarda Omentin-1 değerleri obez olmayan çocuklara göre istatistiksel olarak düşük bulmuş, Omentin-1, VKİ ve Homa-IR değerleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda obezite değişkeni sabit tutularak Omentin-1 ve D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu şekilde bu iki bioaktif madde arasındaki ilişkinin daha doğru bir şekilde ortaya konması hedeflenmiştir. Literatürlerde obez çocuk ve adolesanlarda Omentin-1 ve D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda, İstanbul Bağcılar Bölgesinde Hastanemiz polikliniğine başvuran 90 adet obez adolesan değerlendirildi. Bölgemiz halkının sosyoekonomik düzeyi orta ve alt seviyededir. Bu popülasyonun sosyal özellikleri çalışmaya dahil edilmedi. Kelishadi ve ark. (220)'larına göre gelişmekte olan ülkelerde bazı doğu Asya ve Sahara altı Afrika popülasyonları hariç, çocukluk obezitesi çok hızlı bir şekilde artmaktadır. Bunun sebebi de erişmesi kolay ve ucuz olması nedeniyle bu ülkelerde fast food tüketiminin hızla artmasına bağlanmaktadır. Ayrıca bu ülkelerdeki hızlı şehirleşme, kırsal kesimde uygulanan yemek yeme adetlerinin, şehirde kaybolmasına sebebiyet vermektedir. Zaten gelişmekte olan ülkelerde en çok çocuk obez popülasyon büyük şehirlerde bulunmaktadır. Ayrıca gelişmekte olan bazı ülkelerde kilolu olmak hala bir zenginlik ve sosyal statü sembolü veya sağlık sembolüdür (221).

Ruiter ve ark. (222)'lerinin araştırmasında anne ve babaların normal olsa bile küçük çocukların kilolarını düşük algıladıkları görülmüştür. Bu algı ve düşünce tarzı çocuklukta aşırı kilo / obezite artışında bir neden olarak değerlendirilebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre önümüzdeki 3-4 yıl içinde Doğu Akdeniz ve Avrupa bölgelerinde her 10 çocuktan yaklaşık birinin fazla kilolu

olacağı tahmin edilmektedir; Amerika için karşılık gelen rakamın yedi çocuktan biri olacağı düşünülmektedir (223-225).

Obezite ölçümü için VKI değerleri kullanıldı. Prentice ve arkadaşlarına (225) göre VKI ölçümü, obeziteyle ilgili ölçümlerin ve araştırmaların omurgasını oluşturan çok önemli ve faydalı bir araçtır. DSÖ'nun da içinde bulunduğu birçok önemli sağlık kuruluşu çocuk ve adolesanlarda VKI ini obeziteyi tanımlamakta kullanmaktadır. Sweeting 'e (226) göre VKI konusunda yapılan çalışmalardan elde edilen fikir birliği, VKI'nin makul bir adipozite ölçüsü olduğu yönündedir, ancak ilişki sadece yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değil, aşırı şişmanlık derecesine göre de farklılık gösterir. Bu, epidemiyolojik çalışmalarda daha fazla kullanıldığı, ancak herhangi bir çocukta yağ kütlesini tahmin etmede nispeten zayıf olduğu anlamına gelir (227).

Çalışmamızda hastalarımızın VKI persentilleri yeni veriler olan Öztürk ve ark. (228) Türk çocuklarında VKI referans değerleri ile karşılaştırılarak belirlenmiştir, DSÖ'nün önerisiyle, VKI persentili 95. persentilin üzerindeki adolesanlar, obez olarak kabul edildi. Seçilen popülasyonun puberte durumunu değerlendirmek için Tanner evrelelendirmesi (210) kullanıldı. Gene Çatlı ve ark.'larının (204) yaptığı çalışmada pre ve post puberte Omentin-1 değerleri arasında çok fark bulunamamıştır. Ancak literatürde bu konuda tek çalışma vardır. Bu bilginin ışığında hem de çalışma kolaylığı açısından çalışmamıza adolesanlar alınmıştır. Tanner evrelelendirmesi bütün dünyada birçok sağlık kuruluşunda kullanılan bir puberte değerlendirme ölçeğidir. Ancak pubertal gelişim idiyomatik, beslenmeyle ilgili, nörolojik ve hormonal değişimler sebebiyle duraksayabilir (229,230).

Yeni adipokinlerden Omentin-1 in, organizmada metabolik açıdan D Vitaminine benzer birçok görevi vardı. Aynı zamanda Omentin-1 de D Vitamini de vücutta adipoz dokuda depolanır (119,123,204,218).

Omentin-1, kalsiyum iyonuna bağlı bir adiponektindir. PI3K / Akt sinyal yolu yolunu uyararak osteoblastların sayısını arttırabilir (207). Omentin-1, osteoprotegerini azaltarak dolaylı olarak osteoklastları inhibe ederek, kemik kaybını azaltır.

Serum omentin-1 seviyeleri sağlıklı yetişkin Çinli erkekler üzerinde farklı iskelet bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir (231), fakat menapoz sonrası İranlı kadınlar üzerine yapılan bir araştırmada lomber omurgada kemik mineral ile anlamlı bir ters korelasyon göstermiştir (232).

Kemik metabolizmasının temel düzenleyicisi olan D vitamini ise aktif formunda (1,25 dihidroksi vitamin D), dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden ince barsaktan kalsiyum Emilimini artırır ve böbreklerden kalsiyum kaybını azaltır bu sayede kan kalsiyum düzeyini korur, ince bağırsaklardan fosfor Emilimini uyarır. Kemiklerde osteoblastları uyarır osteokalsin ve alkalen fosfataz sentezi olur. Böbreklerde kalsiyum ve fosfor rezorbsiyonunu artırır. Bu etkiler üzerinden kemik mineralizasyonunu sağlar (233,234).

Ateroskleroz, hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve monosit hücrelerin artmasıyla oluşan endotel inflamasyonu ile başlar. Hücrelerin adhezyonu infiltrasyonu, ardından da lipid yüklü monositlerden gelişmiş makrofajların subendotelyal tabakada birikimi ile yağlı çizgi oluşumu olur (235). Okside LDL'nin makrofajları köpük hücre oluşumunu indükler. Eş zamanlı olarak vasküler endotelyal düz kas hücreleri, buraya göç eder ve sayıları artar. Kolajen-1 ve kolajen-3 gibi hücre dışı matrix yapı taşları üretilerek aterosklerotik plağın oluşmasında katkıda bulunurlar (236).

Omentin-1, insan monositlerinde, insan monosit türevli makrofajlarında in vitro olarak bol miktarda ekspresyon edilir. In vitro çalışmalar, Omentin-1'in bu makrofajlarda ICAM-1, VCAM-1 ve siklooksijenaz-2'nin (COX-2) önemli bir akut faz raktanı olan TNF- α ile indüklenen ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir. Monositlerin farklı sinyal yolları ile düz kas hücrelerine yapışmasını önler (237, 238), TNF- α ile indüklenen VCAM-1 ekspresyonunu, trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB'yi (PDGF-BB) veya anjiyotensin II kaynaklı migrasyonu, PDGF-BB ile indüklenen proliferasyonu ve kolajen-1 ve kolajen-3'ü inhibe eder (239,240,241). Omentin-1 ayrıca damar düz kasında oksijen radikallerinin üretimini ve ayrıca bu hücrelerdeki kireçlenmeyi de baskılar (239).

Moreno-Navarrete ve ark. (235) çalışmasında, bozulmuş glukoz toleransı olan deneklerde dolaşımdaki omentin-1 seviyelerinin endotel disfonksiyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim araştırmamızda açlık glukozu ve insülin değerleri arasında bir istatistik olarak anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Diğer birkaç çalışma, karotis ateroskleroza ve periferik arter hastalığı olan hastalarda, kontrol gruplarına kıyasla dolaşımdaki omentin-1 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (242, 243).

D vitamini, makrofajlar tarafından kolesterol alımını engeller ve D vitamini eksikliği durumunda, makrofajlar tarafından kolesterol alımı teşvik edilir ve köpük hücreler olarak da bilinen bu kolesterol yüklü makrofajlar, endotelde birikerek ateroskleroz plak oluşturur ve aterosklerozu teşvik eder (245). D vitamini eksikliği, aterosklerozu destekleyen yüksek yoğunluklu lipoprotein ve apolipoprotein A-1 düzeylerinin azalmasıyla da ilişkili olabilir (246).

D vitamini eksikliği, artmış insülin direncine ve pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan reseptör aracılı etkileri nedeniyle diabetes mellitus (246) ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir.

Omentin-1 inflamasyonlarla ilgisi vardır. Yağ dokusundan izole edilen makrofajlar, TNF- α ve Interlökin-6 tarafından aktive edilir. Bu sitokinler omentin-1 ile negatif olarak ilişkilidir (161). Crohn hastalığı olan hastaların omental yağ dokusunda omentin-1 mRNA ekspresyon seviyeleri azalır (152). Toll benzeri bir reseptör-4 antagonisti ile tedavi, kolit gelişimini engeller (190). Bu bulgular, omentin-1'in toll-benzeri reseptör-4'ün ekspresyonunu antagonize etmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir (163). Bu nedenle, omentin-1, enflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar bir ajan olarak önemli bir rol oynayabilir.

Omentin-1, eozinofilik hava yolu ile ilişkili patolojik mukusun önemli bir bileşen olabilir (247). Kuperman ve arkadaşları (193) astımlı hastaların hava yolu epitel hücrelerinde artmış omentin-1 gen ekspresyonunu tespit etmişlerdir. Omentin-1'in otoimmün hastalıklar ve komplikasyonları ile ilişkisini vardır. Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidili hastalarda serum omentin-1 seviyeleri azalmaktadır (195).

Bizim çalışmamızda Omentin-1 ile TSH arasında istatistiki anlamlı negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Cerit ve ark. (195) hipotiroid hastalarda, tiroid hormon tedavisinden sonra Omentin-1 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Ama bu ilişkiyi otoimmün bir mekanizmaya bağlamamışlardır.

Bazı hastalıklarda da Omentin-1 düzeyi yükselmektedir. Örneğin Kawasaki hastalığında Fioravanti ve ark. (196)'ları Omentin-1 düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır. Hastalığın şiddeti ile bu pozitif korelasyon ilerde Kawasaki hastalığında koroner arter anevrizma oluşumunun önceden saptanmasını sağlayabilir.

Vitamin D reseptörü, yapısal olarak makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilir ve aktivasyonunu takiben lenfositler tarafından indüklenerek eksprese edilir; bu immün ve enflamatuar yanıtların modülasyonunda D vitamininin önemli bir rolü olduğunu gösterir (248, 249). VDR, yaklaşık 900 genin transkripsiyonda aktif olan homodimerleri ve heterodimerleri oluşturan bir transkripsiyon faktörü olan tip 1 nükleer bir reseptördür (250). Bu bağlamda, VDR /Aktif vitamin D kompleksi, NFkB, aktive edici protein 1 ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörü gibi transkripsiyon faktörlerinin sinyalizasyonu ile doza bağlı olarak immünomodülatör genlerin düzenlenmesinde rol oynar ve düzensizliği otoimmün hastalıkların patogeneziyle ilişkili olabilir (251). Son zamanlarda otoimmün ve kronik rahatsızlıkları olan hastalarda yapılan araştırmalarda, D vitamini ve inflammatuar biyobelirteçlerin (C-reaktif protein ve kreatin kinaz) ilişkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, otoimmün koşullar ile 1,25dihidroksi Vitamin D seviyeleri arasında pozitif bir ilişki ve D vitamini eksikliği veya inflammatuar belirteçler ile hafif bir ilişki göstermiştir (252).

Araştırmamızda aynı zamanda D vitamini ile TSH arasında da negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Otoimmün hastalıklarda D vitamini durumu birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında Hashimoto Tiroiditli olgularda kontrol grubuna göre D vitamini eksikliği (253,285,255) belirlenirken bazılarında böyle ilişki bulunamamıştır (256, 257). D Vitamininin immün sistemdeki etkisi belirlenmiş de olsa, tiroid hastalıkları üzerine etkisi tam anlaşılmamıştır.

Çalışmamızda Omentin-1 ve 25-OH Vitamin D ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Yani D vitamini yetersizliği olan obez adolesanlarda Omentin-1 de düşük olarak tespit edildi. Bu ilişki iki biyoaktif maddenin de viseral adipoz doku ile ilişkisinden kaynaklanıyor olabilir. Yani obez bireylerde D vitamini adipoz dokuda sekestre olup salgılanamıyorsa aynı mekanizma ile omentin 1 de adipoz dokuda sekestre olup dolaşıma geçmemektedir. Ayrıca bu korelasyonda inflamatuvar süreçlerin de etkili olduğunu düşünülmektedir.

Çalışmamızda Omentin-1 ile ALT, AST, Kan Şekeri, İnsülin, Total Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit, Serbest T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edememiştir. Benzer şekilde, Çatlı ve ark. (204)'larının çalışmasında da serum omentin 1 ve Trigliserit veya Total Kolesterol seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir.

Ancak başka bir çalışmada, serum omentin 1 düzeylerinin HDL-C düzeyleri ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (159). Bununla birlikte, diğer bir çalışmada (258,259), omentin-1 ve lipid seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; Çalışma popülasyonunun az olması, hastaların 25-OH D vitaminini tedavisi alıp almadıklarının çoğunlukla hasta beyanına dayalı olması, hastaların sosyo-ekonomik ve beslenme durumlarının yeterince incelenememesi olarak sayılabilir.

6 SONUÇ

Çalışmamızda, obez adolesanlarda 25-OH D vitamini yetersiz olan çalışma grubunda, Omentin-1 değerlerinin düşük olduğu görülmüştür. Omentin-1'in, obezite kaynaklı birçok hastalıkta, ateroskeloz ve otoimmün hastalıklarda yeri olduğu bilinmektedir. D Vitamini vücutta kemik doku ve diğer sistemler üzerinde önemli etkisi olan bir vitamindir. D vitamini de antiinflamatuvar etkileri ile otoimmün hastalıklarda ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkilidir. Çalışmamız obez adolesan popülasyonunda vitamin D ve omentin-1 düzeyini değerlendiren ilk çalışmalardandır. Bu çalışma ile omentin-1 in de önemli bir belirteç olduğunu göstermiş olduk. D vitamini eksikliği eğer tedavi edilirse omentin-1 düzeyi de artıp, anti enflamatuvar etkileri ile obeziteye bağlı pek çok morbiditeyi önleyebilir diye düşünmekteyiz. Bu konu da daha ileri çalışmalar da ihtiyaç vardır. D vitamini profilaksisi birçok ülkede özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında bir devlet politikası haline gelmiştir ve ücretsiz yapılmaktadır. Bu profilaksi politikası diğer popülasyonlar, özellikle adolesanlar için de uygulanabilir hale getirilebilir.

7 KAYNAKLAR

1. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA* 2001; 286:2845..
2. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA* 2016; 315:2292..
3. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:13..
4. Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol-Heart C*. 2005;288(5):H2031-H41.
5. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Current atherosclerosis reports*. 2004;6(6):424-31. Epub 2004/10/16.
6. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Liosi S, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabo-lism*. 2011;60(4):486-90
7. Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol-Heart C*. 2005;288(5):H2031-H41.
8. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):1678-88.
9. ChrChristy B. Turer, Hua Lin and Glenn Floresisty B. Turer, Hua Lin and Glenn Flores. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Overweight and Obese US Children . *Pediatrics* 2013;131:e152;
10. M. A. Abbas, "Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue," *The Journal of Steroid Biochemistry and Mo- lecular Biology*, vol. 165, pp. 369–381, 2017.
11. J. L. Walewski, F. Ge, H. Lobdell et al., "Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity," *Obesity*, vol. 22, no. 7, pp. 1643–1652, 2014.
12. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65:105.

13. Baker S, Barlow S, Cochran W, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:533.
14. Flegal KM, Wei R, Ogden CL, et al. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1314.
15. Gulati AK, Kaplan DW, Daniels SR. Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart. *Pediatrics* 2012; 130:1136.
16. Freedman DS, Butte NF, Taveras EM, et al. BMI z-Scores are a poor indicator of adiposity among 2- to 19-year-olds with very high BMIs, NHANES 1999-2000 to 2013-2014. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25:739.
17. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics* 2018; 141.
18. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, et al. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007; 150:12.
19. Anderson SE, Whitaker RC. Prevalence of obesity among US preschool children in different racial and ethnic groups. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:344.
20. Ogden CL, Fryar CD, Hales CM, et al. Differences in Obesity Prevalence by Demographics and Urbanization in US Children and Adolescents, 2013-2016. *JAMA* 2018; 319:2410.
21. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337:869.
22. Eagle TF, Sheetz A, Gurm R, et al. Understanding childhood obesity in America: linkages between household income, community resources, and children's behaviors. *Am Heart J* 2012; 163:836.
23. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627.
24. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev* 2005; 6:123.

25. World Obesity Federation, World Map of Obesity. Available at: <http://www.worldobesity.org/aboutobesity/world-map-obesity/?map=children> (Accessed on May 05, 2015).
26. Pan L, Freedman DS, Sharma AJ, et al. Trends in Obesity Among Participants Aged 2-4 Years in the Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1256.
27. Pan L, Blanck HM, Park S, et al. State-Specific Prevalence of Obesity Among Children Aged 2-4 Years Enrolled in the Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children - United States, 2010-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:1057.
28. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311:806.
29. Pan L, Freedman DS, Park S, et al. Changes in Obesity Among US Children Aged 2 Through 4 Years Enrolled in WIC During 2010-2016. *JAMA* 2019; 321:2364.
30. Kern E, Chan NL, Fleming DW, et al. Declines in student obesity prevalence associated with a prevention initiative - King County, Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:155.
31. Olds TS, Tomkinson GR, Ferrar KE, Maher CA. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity in Australia between 1985 and 2008. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:57.
32. Huse O, Hettiarachchi J, Gearon E, et al. Obesity in Australia. *Obes Res Clin Pract* 2018; 12:29.
33. Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera MF, et al. Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *Int J Pediatr Obes* 2009; 4:66.
34. Aeberli I, Ammann RS, Knabenhans M, et al. Decrease in the prevalence of paediatric adiposity in Switzerland from 2002 to 2007. *Public Health Nutr* 2010; 13:806.
35. de Bont J, Díaz Y, Casas M, et al. Time Trends and Sociodemographic Factors Associated With Overweight and Obesity in Children and Adolescents in Spain. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e201171.
36. Rodd C, Sharma AK. Recent trends in the prevalence of overweight and obesity among Canadian children. *CMAJ* 2016; 188:E313.
37. Gluckman P, Nishtar S, Armstrong T. Ending childhood obesity: a multidimensional challenge. *Lancet* 2015; 385:1048.

38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. HYPERLINK http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdcb9e5d.pdf http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdcb9e5d.pdf
39. TBSA (Türkiye beslenme ve Sağlık Araştırması),2015
40. Pekcan, Ayla Gulden. (2018). Dietary intake pattern in Turkey.” Development of voluntary guidelines for the sustainability of the Mediterranean diet in the Mediterranean region: 49
41. Baysal, Ayşe. “Çocukluk Çağı Şişmanlığı.” Beslenme ve Diyet Dergisi 44.2 (2016): 88-89
42. Plachta-Danielzik S, Kehden B, Landsberg B, et al. Attributable risks for childhood overweight: evidence for limited effectiveness of prevention. *Pediatrics* 2012; 130:e865.
43. Taber DR, Chriqui JF, Powell L, Chaloupka FJ. Association between state laws governing school meal nutrition content and student weight status: implications for new USDA school meal standards. *JAMA Pediatr* 2013; 167:513.
44. Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75:807.
45. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr* 2003; 143:506.
46. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Colditz GA. One-year changes in activity and in inactivity among 10- to 15-year-old boys and girls: relationship to change in body mass index. *Pediatrics* 2003; 111:836.
47. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, et al. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study. *PLoS One* 2013; 8:e74263.
48. Falbe J, Rosner B, Willett WC, et al. Adiposity and different types of screen time. *Pediatrics* 2013; 132:e1497.
49. Gilbert-Diamond D, Li Z, Adachi-Mejia AM, et al. Association of a television in the bedroom with increased adiposity gain in a nationally representative sample of children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2014; 168:427.
50. Heilmann A, Rouxel P, Fitzsimons E, et al. Longitudinal associations between television in the bedroom and body fatness in a UK cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41:1503.
51. Ludwig DS, Gortmaker SL. Programming obesity in childhood. *Lancet* 2004; 364:226.

52. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:239.
53. Boyland EJ, Harrold JA, Kirkham TC, et al. Food commercials increase preference for energy-dense foods, particularly in children who watch more television. *Pediatrics* 2011; 128:e93.
54. Lipsky LM, Iannotti RJ. Associations of television viewing with eating behaviors in the 2009 Health Behaviour in School- aged Children Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:465.
55. Jiang F, Zhu S, Yan C, et al. Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr* 2009; 154:814.
56. Altenburg TM, Chinapaw MJ, van der Knaap ET, et al. Longer sleep--slimmer kids: the ENERGY-project. *PLoS One* 2013; 8:e59522.
57. Collings PJ, Ball HL, Santorelli G, et al. Sleep Duration and Adiposity in Early Childhood: Evidence for Bidirectional Associations from the Born in Bradford Study. *Sleep* 2017; 40.
58. Gariépy G, Janssen I, Sentenac M, Elgar FJ. School Start Time and the Healthy Weight of Adolescents. *J Adolesc Health* 2018; 63:69.
59. Cespedes Feliciano EM, Rifas-Shiman SL, Quante M, et al. Chronotype, Social Jet Lag, and Cardiometabolic Risk Factors in Early Adolescence. *JAMA Pediatr* 2019.
60. Anderson SE, Andridge R, Whitaker RC. Bedtime in Preschool-Aged Children and Risk for Adolescent Obesity. *J Pediatr* Anderson SE, Andridge R, Whitaker RC. Bedtime in Preschool-Aged Children and Risk for Adolescent Obesity. *J Pediatr*
61. Jensen CD, Duraccio KM, Barnett KA, et al. Sleep duration differentially affects brain activation in response to food images in adolescents with overweight/obesity compared to adolescents with normal weight. *Sleep* 2019; 42.
62. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1084.
63. DeBoer MD, Scharf RJ, Demmer RT. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2- to 5-year-old children. *Pediatrics* 2013; 132:413.
64. Wang YC, Bleich SN, Gortmaker SL. Increasing caloric contribution from sugar-sweetened beverages and 100% fruit juices among US children and adolescents, 1988-2004. *Pediatrics* 2008; 121:e1604.
65. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012; 367:1407.

66. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1397.
67. Food and Drug Administration, changes to prescribing information for Zyprexa, released 1/4/2010
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198402.htm> (Accessed on February 01, 2010).
68. Stettler N, Signer TM, Suter PM. Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obes Res* 2004; 12:896.
69. Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104:371.
70. Schrepft S, van Jaarsveld CHM, Fisher A, et al. Variation in the Heritability of Child Body Mass Index by Obesogenic Home Environment. *JAMA Pediatr* 2018; 172:1153.
71. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1871.
72. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, et al. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150:618.
73. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr Ann* 2014; 43:e218.
74. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4759.
75. Hanevold C, Waller J, Daniels S, et al. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004; 113:328.
76. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, et al. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91:2400.
77. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, et al. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 1999; 138:122.

78. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2267.
79. Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, et al. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr* 2011; 158:709.
80. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, et al. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1309.
81. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, et al. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr* 2005; 147:651.
82. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation* 2005; 112:1789.
83. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, et al. Adiposity predicts carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *J Pediatr* 2010; 156:592.
84. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4759.
85. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2015; 373:1307.
86. Menke A, Casagrande S, Cowie CC. Prevalence of Diabetes in Adolescents Aged 12 to 19 Years in the United States, 2005-2014. *JAMA* 2016; 316:344.
87. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:817.
88. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr* 2007; 26:573.
89. Zhao L, Zhang X, Shen Y, et al. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16:1081.
90. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8:549.
91. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejeira RE, et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:99.

92. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0140908.
93. Friesen CA, Roberts CC. Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 1989; 28:294.
94. Holcomb GW Jr, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd. Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents. *Ann Surg* 1980; 191:626.
95. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101:518.
96. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 Suppl 4:S164.
97. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, et al. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 120 Suppl 4:S254.
98. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5:S213.
99. Anderson SE, Whitaker RC. Household routines and obesity in US preschool-aged children. *Pediatrics* 2010; 125:420.
100. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations. *Pediatrics* 2016; 138.
101. Colquitt JL, Loveman E, O'Malley C, et al. Diet, physical activity, and behavioural interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD012105.
102. Epstein LH, Valoski AM, Vara LS, et al. Effects of decreasing sedentary behavior and increasing activity on weight change in obese children. *Health Psychol* 1995; 14:109.
103. Barnett TA, Kelly AS, Young DR, et al. Sedentary Behaviors in Today's Youth: Approaches to the Prevention and Management of Childhood Obesity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 138:e142.
104. COUNCIL ON COMMUNICATIONS AND MEDIA. Media and Young Minds. *Pediatrics* 2016; 138.

105. COUNCIL ON COMMUNICATIONS AND MEDIA. Media Use in School-Aged Children and Adolescents. *Pediatrics* 2016; 138.
106. Physical fitness and activity in schools. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2000; 105:1156.
107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). School health guidelines to promote healthy eating and physical activity. *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1.
108. Austin SB, Field AE, Wiecha J, et al. The impact of a school-based obesity prevention trial on disordered weight-control behaviors in early adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:225.
109. Ludwig DS. Clinical update: the low-glycaemic-index diet. *Lancet* 2007; 369:890.
110. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, et al. A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:773.
111. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1397.
112. Baker-Smith CM, de Ferranti SD, Cochran WJ, COMMITTEE ON NUTRITION, SECTION ON GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND NUTRITION. The Use of Nonnutritive Sweeteners in Children. *Pediatrics* 2019; 144.
113. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2873.
114. Srivastava G, Fox CK, Kelly AS, et al. Clinical Considerations Regarding the Use of Obesity Pharmacotherapy in Adolescents with Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27:190.
115. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14:882.
116. Mead E, Atkinson G, Richter B, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD012436.
117. Akkan, AG. (1999). Vitaminler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu içinde (s. 45-57). 14 Ocak 1999, İstanbul.
118. Richard A. Harvey, Pamela C. Champe, Lippincott görsel anlatımlı çalışma kitabı biyokimya 2. Baskı 1994: s.319
119. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.

120. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
121. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006 ; 116:2062-2072
122. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Apr 15;460(2):213-217.
123. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
124. The measurement of vitamin D: Analytical aspects Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Metabolic-activation-of-vitamin-D-demonstrating-the-structures-of-both-the_fig1_8411868 [accessed 3 Dec, 2020]
125. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006 Feb;54(2):301-
126. Holick MF. Vitamin D: extraskelatal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):381-400.
127. Miyamoto K-i, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol.* 1997 Jul;11(8):1165-1179.
128. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
129. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:394.
130. 1,25-Dihydroxyvitamin D. Available at <http://www.aruplab.com/guides/ug/tests/0080385.jsp>.
131. Adams J, Hollis B. Vitamin D: synthesis, metabolism, and clinical measurement. In, Disorders of bone and mineral metabolism. In Disorders of bone and mineral metabolism. 2nd edition. Coe FL, Favus MJ(ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:157-174.
132. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):662-687.

133. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):705-713.
134. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatrici, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi*. 1993;427-432.
135. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118(3):641-653.
136. Marshall TG. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. *Bioessays*. 2008 Feb;30(2):173-182.
137. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1137-1142.
138. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73-78.
139. Balaubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D Deficiency in Childhood – A Review of Current Guidelines on Diagnosis and Management. *Indian Pediatrics* 2013; 50: 669-75.
140. Gomez-Hernandez A, Beneit N, Diaz-Castroverde S, Escribano 'O. Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. *Int J Endocrinol* 2016: 1216783, 2016.
141. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 220: T47-T59, 2014.
142. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines—novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 57: 505-528,2006
143. Katsi V, Vamvakou G, Lekakis J, Tousoulis D, Stefanadis C, Makris T, Kallikazaros I. Omentin, fat and heart: Classical music with new instruments. *Heart Lung Circ* 23: 802-806, 2014.
144. Yang RZ, Shuldiner AR, Gong DW. Cloning of omentin, a new adipokine from human omental fat tissue. NCBI, nucleotide database,
145. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56: 1655-1661,2007

146. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, Seya T. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *JBiol Chem* 276: 23456-23463, 2001.
147. Suzuki YA, Shin K, L'önnnerdal B. Molecular cloning and functional xpression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry* 40:
148. Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW, Pierce M. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 11: 65-73, 2011.
149. Yan J, Wang J, Zhao Y, Zhang J, Bai C, Zhang C, Zhang C, Li K, Zhang H, Du X, Feng L. Identification of an amphioxus intelectin homolog that preferably agglutinates gram-positive over gram-negative bacteria likely due to different binding capacity to LPS and PGN. *Fish Shellfish Immunol* 33: 11-20, 2012.
150. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Carter RA, Tichansky DS, Madan AK. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: Comparison to omentin in subcuta-neous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 32: 810-815, 2008.
151. Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene int-electin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 251: 759-762, 1998.
152. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005 Dec;1732(1-3):96-102. DOI: 10.1016/j.bbaexp.2005.11.005.
153. Wrackmeyer U, Hansen GH, Seya T, Danielsen EM. Intelectin: A novellipid raft-associated protein in the enterocyte brush border. *Biochemistry* 45: 9188-9197, 2006.
154. Shin K, Wakabayashi H, Yamauchi K, Yaeshima T, Iwatsuki K. Recombinant human intelectin binds bovine lactoferrin and its peptides. *BiolPharm Bull* 31: 1605-1608, 2008.
155. Tsuji S, Yamashita M, Nashiyama A, Shinohara T, Li Z, Myrvik QN, Hoffman DR, Henriksen RA, Shibata Y. Differential structure and activity between human and mouse intelectin-1: Human intelectin-1 is a disulfide-linked trimer, whereas mouse homologue is a monomer. *Glycobiology* 17: 1045-1051, 2007.
156. Pickering RT, Lee MJ, Karastergiou K, Gower A, Fried SK. Depot-dependent effects of dexamethasone on gene expression in human omental and abdominal subcutaneous adipose tissues from obese women. *PLOS ONE* 11: e0167337, 2016.

157. Berti L, Hartwig S, Irmeler M, Ra'dle B, Siegel-Axel D1, Beckers J, LehrS, Al-Hasani H, Haring HU, Hrabe de Angelis M, Staiger H. Impact of fibroblast growth factor 21 on the secretome of human perivascular preadipocytes and adipocytes: A targeted proteomics approach. *Arch Physiol Biochem* 5: 1-8, 2016.
158. Tan BK, Pua S, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, Randeve HS. Decreased plasma omentin-1 levels in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 25: 1254-1255, 2008.
159. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56: 1655-1661, 2007.
160. Luque-Ramírez M, Martínez-García MÁ, Montes-Nieto R, Fernández-Durán E, Insenser M, Alpañés M, Escobar-Morreale HF. Sexual dimorphism in adipose tissue function as evidenced by circulating adipokine concentrations in the fasting state and after an oral glucose challenge. *Hum Reprod.* 2013 Jul;28(7):1908-18. doi: 10.1093/humrep/det097. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23559188.
161. Halabis M, Dziedzic M, Warchulinska J, Kaznowska-Bystryk I, Solski J. Omentin—a new adipokine with many roles to play. *Curr Issues Pharm Med Sci* 28: 176-180, 2015.
162. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeve HS. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 57: 801-808, 2008.
163. Jaikanth C, Gurumurthy P, Cherian KM, Indhumathi T. Emergence of omentin as a pleiotropic adipocytokine. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121: 377-383, 2013.
164. Cheng X. Elucidating the pathophysiological significance of circulating omentin levels: is higher better? *Atherosclerosis* 251:522-524, 2016.
165. Wesener DA, Wangkanont K, McBride R, Song X, Kraft MB, Hodges HL, Zarling LC, Splain RA, Smith DF, Cummings RD, Paulson JC, Forest KT, Kiessling LL. Recognition of microbial glycans by human intelectin. *Nat Struct Mol Biol* 22: 603-610, 2015.

166. Sawicka M, Janowska J, Chudek J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *Int J Cardiol* 222: 581-589, 2016.
167. Tan YL, Zheng XL, Tang CK. The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta* 448: 98-106, 2015.
168. Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, Aleksandrova K, Kuxhaus O, Wittenbecher C, Fritsche A, Schulze MB, Isermann B, Boeing H. Association between omentin-1, adiponectin and bone health under consideration of osteoprotegerin as possible mediator. *J Endocrinol Invest* 39:1347-1355, 2016.
169. Szydło B, Kiczmer P, Świł etochowska E, Ostrowska Z. Role of omentin and chemerin in metabolic syndrome and tumor diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 70: 844-849, 2016.
170. Güneş M, Bukan N. Examination of angiotensin-like protein 4, neuropeptide Y, omentin-1 levels of obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(11):903-6. doi: 10.3109/09513590.2015.1068285. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26291814.
171. Wang Q, Feng X, Zhou C, Li P, Kang J. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Ann Clin Biochem* 50: 230-235, 2013.
172. Liu H, Wu J, Wang H, Sheng L, Tang N, Li Y, Hao T. Association of serum omentin-1 concentrations with the presence and severity of preeclampsia. *Ann Clin Biochem* 52: 245-250, 2015.
173. Catoi AF, Suci S, Parvu AE, Copaescu C, Galea RF, Buzoianu AD, Veresiu IA, Catoi C, Pop ID. Increased chemerin and decreased omentin-1 levels in morbidly obese patients are correlated with insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation. *Clujul Med* 87: 19-26, 2014.
174. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E514-E517, 2013.
175. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 88:29-33, 2010.

176. Polkowska A, Szczepaniak I, Bossowski A. Assessment of serum concentrations of ghrelin, obestatin, omentin-1, and apelin in children with type 1 diabetes. *Biomed Res Int* 2016; 8379294, 2016.
177. Jung CH, Jung SH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Mok JO. Association of serum omentin levels with cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based study. *Cardiovasc Diabetol* 14: 140, 2015.
178. Tekce H, Tekce BK, Aktas G, Alcelik A, Sengul E. Serum omentin-1 levels in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 122: 451-456, 2014.
179. Wan W, Li Q, Zhang F, Zheng G, Lv Y, Wan G, Jin X. Serum and vitreous concentrations of omentin-1 in diabetic retinopathy. *Dis Markers* 2015: 754312, 2015.
180. Libby P. Inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32: 2045-2051, 2012.
181. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 6: 508-519, 2006.
182. Watanabe K, Watanabe R, Konii H, Shirai R, Sato K, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis. *Cardiovasc Res* 110: 118-128, 2016.
183. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 408:339-343, 2011.
184. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 425: 401-406, 2012.
185. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 686:116-123, 2012.

186. Kazama K, Okada M, Yamawaki H. A novel adiponectine, omentin, inhibits platelet-derived growth factor BB-induced vascular smooth muscle cell migration through anti-oxidative mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306: H1714-H1719, 2014.
187. Duan XY, Xie PL, Ma YL, Tang SY. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino Acids* 41: 1223-1231, 2011.
188. Brunetti L, Di Nisio C, Recinella L, Chiavaroli A, Leone S, Ferrante C, Orlando G, Vacca M. Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat. *Peptides* 32: 1866-1871, 2011.
189. Brunetti L, Orlando G, Ferrante C, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Di Nisio C, Shohreh R, Manippa F, Ricciuti A, Vacca M. Orexigenic effects of omentin-1 related to decreased CART and CRH gene expression and increased norepinephrine synthesis and release in the hypothalamus. *Peptides* 44: 66-74, 2013.
190. Tanaka K. Expression of Toll-like receptors in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2: 193-196, 2008.
191. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 22: 450-457, 2011.
192. Senolt L, Polanská M, Filková M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, Haluzik M, Vencovsky J. Vaspin and omentin: New adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 1410-1411, 2010.
193. Kuperman DA, Lewis CC, Woodruff PG, Rodriguez MW, Yang YH, Dolganov GM, Fahy JV, Erle DJ. Dissecting asthma using focused transgenic modeling and functional genomics. *J Allergy Clin Immunol* 116: 305-311, 2005.
194. Gu N, Kang G, Jin C, Xu Y, Zhang Z, Erle DJ, Zhen G. Intelectin-1 is required for IL-13-induced monocyte chemoattractant protein-1 and -3 expression in lung epithelial cells and promotes allergic airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 298: L290-L296, 2010.
195. Cerit ET, Akturk M, Altinova AE, Tavit Y, Ozkan C, Yayla C, Altay M, Demirtas C, Cakir N. Evaluation of body composition changes, epicardial adipose tissue, and serum omentin-1 levels in overt hypothyroidism. *Endocrine* 49: 196-203, 2015.

196. Fioravanti A, Simonini G, Cantarini L, Generoso M, Galeazzi M, Bacarelli MR, Cimaz R. Circulating levels of the adipocytokines vaspin and omentin in patients with Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 32: 1481-1482, 2012.
197. Zhang YY, Zhou LM. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol* 698: 137-144, 2013.
198. Li D, Zhao X, Xiao Y, Mei H, Pu J, Xiang X, Jiao W, Song H, Qu H, Huang K, Zheng L, Tong Q. Intelectin 1 suppresses tumor progression and is associated with improved survival in gastric cancer. *Oncotarget* 6: 16168-16182, 2015.
199. Zheng L, Weng M, Qi M, Qi T, Tong L, Hou X, Tong Q. Aberrant expression of intelectin-1 in gastric cancer: Its relationship with clinicopathological features and prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:163-172, 2012.
200. Karabulut S, Afsar CU, Karabulut M, Alis H, Bozkurt MA, Aydogan F, Serilmez M, Tas F. Clinical significance of serum omentin-1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma. *BBA Clin* 6: 138-142, 2016.
201. Shen XD, Zhang L, Che H, Zhang YY, Yang C, Zhou J, Liang CZ. Circulating levels of adipocytokine omentin-1 in patients with renal cell cancer. *Cytokine* 77: 50-55, 2016.
202. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLOS ONE* 7: e42943, 2012.
203. Tang YL, Yu J, Zeng ZG, Liu Y, Liu JY, Xu JX. Circulating omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2: 1-6, 2016.
204. Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121: 595-600, 2013.
205. Prats-Puig A, Bassols J, Bargalló E, Mas-Parareda M, Ribot R, Soriano-Rodríguez P, Berengüi À, Díaz M, de Zegher F, Ibáñez L, López-Bermejo A. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Sep;19(9):1905-7. doi: 10.1038/oby.2011.198. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21720428.
206. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, van den Ham HJ, de Boer FK, Kesmir C, Mommers IM, van Bekkum KA, Woudstra J, Kieft JH, Hofer IE, de Jager W, Prakken B, van Summeren M,

- Kalkhoven E. Systemic inflammation in childhood obesity: Circulating inflammatory mediators and activated CD14⁺⁺ monocytes. *Diabetologia* 55: 2800-2810, 2012.
207. Wu SS, Liang QH, Liu Y, Cui RR, Yuan LQ, Liao EY. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway. *Int J Endocrinol* 2013: 368970, 2013.
208. Xie H, Xie PL, Wu XP, Chen SM, Zhou HD, Yuan LQ, Sheng ZF, Tang SY, Luo XH, Liao EY. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovasc Res* 92: 296-306, 2011.
209. Xie H, Xie PL, Luo XH, Wu XP, Zhou HD, Tang SY, Liao EY. Omentin-1 exerts bone-sparing effect in ovariectomized mice. *Osteoporos Int* 23: 1425-1436, 2012.
210. Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu R Obesity in Children and Adolescents*
211. Cali, A. M. G., & Caprio, S. (2008). Obesity in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11_supplement_1), s31–s36. doi:10.1210/jc.2008-1363
212. Taksali, S. E., Caprio, S., Dziura, J., Dufour, S., Cali, A. M. G., Goodman, T. R., ... Weiss, R. (2007). High Visceral and Low Abdominal Subcutaneous Fat Stores in the Obese Adolescent: A Determinant of an Adverse Metabolic Phenotype. *Diabetes*, 57(2), 367–371. doi:10.2337/db07-0932
213. Dietz WH. Health Consequences of Obesity in Youth: Childhood Predictors of Adult Disease. *Pediatrics* [Internet]. 1998 Mar 1;101(Supplement 2):518 LP – 525. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/content/101/Supplement_2/518.abstract
214. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277–2283. doi:10.1001/jama.290.17.2277
215. Tagi, V. M., & Chiarelli, F. (2020). Obesity and insulin resistance in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(4), 582–588. doi:10.1097/mop.0000000000000913
216. Stanley T, Misra M. Polycystic ovary syndrome in obese adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Feb;15(1):30-6. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f41d55. PMID: 18185060.

217. Pereira-Santos, M., Costa, P. R. F., Assis, A. M. O., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(4), 341–349. doi:10.1111/obr.12239
218. Harel, Z., Flanagan, P., Forcier, M., & Harel, D. (2011). Low Vitamin D Status Among Obese Adolescents: Prevalence and Response to Treatment. *Journal of Adolescent Health*, 48(5), 448–452. doi:10.1016/j.jadohealth.2011.01.011
219. Zengi, S., Zengi, O., Kirankaya, A., Kucuk, S. H., Kutanis, E. E., & Yigit, O. (2019). Serum omentin-1 levels in obese children, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 32(3), 247-251. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0231>
220. Kelishadi, R. (2007). Childhood Overweight, Obesity, and the Metabolic Syndrome in Developing Countries. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 62–76. doi:10.1093/epirev/mxm003
221. Webb, F., Prentice, A., & Webb, F. (2005). Obesity amidst poverty. *International Journal of Epidemiology*, 35(1), 24–30. doi:10.1093/ije/dyi204
222. Ruiters ELM, Saat JJEH, Molleman GRM, Franssen GAJ, van der Velden K, van Jaarsveld CHM, et al. (2020) Parents' underestimation of their child's weight status. Moderating factors and change over time: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 15(1): e0227761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227761>
223. Wang, Y., & Lobstein, T. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1(1), 11–25. doi:10.1080/17477160600586747
224. Cole, T. J. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320(7244), 1240–1240. doi:10.1136/bmj.320.7244.1240
225. Prentice A, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obesity Reviews*. 2001;2:141–147. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00031.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
226. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J*. 2007;6:32. Published 2007 Oct 26. doi:10.1186/1475-2891-6-32
227. Vanderwall, C., Randall Clark, R., Eickhoff, J., & Carrel, A. L. (2017). BMI is a poor predictor of adiposity in young overweight and obese children. *BMC Pediatrics*, 17(1). doi:10.1186/s12887-017-0891-z

228. Kurtoglu, S., Mazicioglu, M. M., Ozturk, A., Hatipoglu, N., Cicek, B., & Ustunbas, H. B. (2010). Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 169(11), 1329–1335. doi:10.1007/s00431-010-1225-4
229. Zemel B. Bone mineral accretion and its relationship to growth, sexual maturation and body composition during childhood and adolescence. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:39-45. doi: 10.1159/000342601. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23428679.
230. Den Hond E, Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):264-71; discussion 286-90. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00561.x. PMID: 16466548.
231. Li XP, Zeng S, Wang M, Wu XP, Liao EY. Relationships between serum omentin-1, body fat mass and bone mineral density in healthy Chinese male adults in Changsha area. *J Endocrinol Invest* 37: 991-1000, 2014.
232. Tohidi M, Akbarzadeh S, Larijani B, Kalantarhormozi M, Ostovar A, Assadi M, Vahdat K, Farrokhnia M, Sanjdideh Z, Amirinejad R, Nabipour I. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone* 51: 867-881, 2012.
233. Holick MF. Vitamin D: A Millenium Perspective. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 88: 296–307.
234. Lips P. Vitamin D Physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92: 4–8.
235. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fern´andez-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity (Silver Spring)* 19: 1552-1559, 2011.
236. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 6: 508-519, 2006.
237. Watanabe K, Watanabe R, Konii H, Shirai R, Sato K, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis. *Cardiovasc Res* 110: 118-128, 2016.
238. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 408: 339-343, 2011.

239. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 425: 401-406, 2012
240. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 686: 116-123, 2012.
241. Kazama K, Okada M, Yamawaki H. A novel adiponectine, omentin, inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell migration through anti-oxidative mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306: H1714-H1719, 2014.
242. Kabiri A, Hosseinzadeh-Attar MJ, Haghghatdoost F, Eshraghian M, Esmailzadeh A. Impact of olive oil-rich diet on serum omentin and adiponectin levels: A randomized cross-over clinical trial among over-weight women. *Int J Food Sci Nutr* 8: 1-9, 2016.
243. Onur I, Oz F, Yildiz S, Kuplay H, Yucel C, Sigirci S, Elitok A, Pilten S, Kasali K, Yasar Cizgici A, Erentug V, Dinckal HM. A decreased serum omentin-1 level may be an independent risk factor for peripheral arterial disease. *Int Angiol* 33: 455-460, 2014.
244. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, et al. 1,25(OH)₂ Vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009; 120:687–98. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
245. Auwerx J, Bouillon R, Kesteloot H. Relation between 25-hydroxyvitamin D₃, apolipoprotein A-I, and high density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12:671–4.
246. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121:425–9. [PMC free article]
247. Kerr SC, Carrington SD, Oscarson S, Gallagher ME, Solon M, Yuan S, Ahn JN, Dougherty RH, Finkbeiner WE, Peters MC, Fahy JV. Intelectin-1 is a prominent protein constituent of pathologic mucus associated with eosinophilic airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 1005-1007, 2014.
248. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, Butcher EC. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*. 2007 Mar;8(3):285-93. doi: 10.1038/ni1433. Epub 2007 Jan 28. PMID: 17259988.

249. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ by human dendritic cells. *Blood*. 2003 Nov 1;102(9):3314-6. doi: 10.1182/blood-2002-11-3521. Epub 2003 Jul 10. PMID: 12855575.
250. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D₃ target genes. *Mol Endocrinol*. 2005 Nov;19(11):2685-95. doi: 10.1210/me.2005-0106. Epub 2005 Jul 7. PMID: 16002434.
251. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:384-90. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04875.x. PMID: 19758177.
252. Evliyaoğlu, O., Acar, M., Özcabı, B., Erginöz, E., Bucak, F., Ercan, O., & Kucur, M. (2015). Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: a Critical Vitamin D Level for This Association? *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 7(2), 128–133. doi:10.4274/jcrpe.2011
253. Camurdan OM, Döğ er E, Bideci A, Celik N, Cinaz P. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(5-6):467-70. PMID: 22876540.
254. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim HK, Jang EK, Jeon MJ, Han JM, Lee SH, Baek JH, Shong YK, Kim WB. Low levels of serum vitamin D₃ are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):655-61. doi: 10.1089/thy.2013.0460. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24320141; PMCID: PMC3993051.
255. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, Ray D, Kanwar R, Agarwal R. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr*. 2009 Aug;102(3):382-6. doi: 10.1017/S0007114509220824. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19203420.
256. Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jul;167(1):43-8. doi: 10.1530/EJE-12-0048. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22518050.
257. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. HASHIMOTO THYROIDITIS NOT ASSOCIATED WITH VITAMIN D DEFICIENCY. *Endocr Pract*. 2016 Jul;22(7):809-13. doi: 10.4158/EP15934.OR. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27018618.
258. El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease.

Diabet Med. 2011 Oct;28(10):1194-200. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03353.x. Erratum in:
Diabet Med. 2012 Jan;29(1):158. PMID: 21668495.

259. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, Fernández-Real JM. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Apr 9;7:27. doi: 10.1186/1743-7075-7-27. PMID: 20380714; PMCID: PMC2859768.

