



T.C

Sağlık Bakanlığı

Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu

Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

**Dr. SAMİ ULUS KADIN-DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI Ve HASTALIKLARI
EEĞİTİM Ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**10-18 YAŞ ARASI D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN OBEZ
ADOLESANLARDA 2000 IU/GÜN D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN
İNSÜLİN DİRENCİ VE KARDİOVASKÜLER RİSK
PARAMETLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliha Esra BİLİCİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE

ANKARA-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca katkı ve desteklerinden dolayı hastane yönetimine,

Uzmanlık tezimin tasarlanmasında ve yürütülmesinde destek olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her aşamada yanımda olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum sevgili hocam tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Şenay Savaş ERDEVE'ye,

Tez hastalarımın takibinde emeği geçen başta endokrinoloji kliniği yandal uzmanlık asistanları olmak üzere tüm çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşıp, büyük bir özveri ve sabır ile bizleri yetiştiren değerli hocalarım Sayın Uzm. Dr. Pelin ZORLU'ya, Sayın Doç. Dr. Saliha ŞENEL'e, Çocuk endokrinoloji klinik şefi Sayın Prof. Dr. Zehra AYCAN'a ve Endokrinoloji kliniği eğitim görevlisi Sayın Doç. Dr. Semra Çetinkaya'ya,

Bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bizlere örnek olan ve her zorlukta yanımda olup desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Nilden TUYGUN'a ve Uzm. Dr. Emine POLAT'a,

Uzmanlık süresince örnek aldığım, hepsi birbirinden kıymetli, başta Uzm. Dr. Fatma Nur ÖZ, Uzm. Dr. Pelin ÇELİK BABALIOĞLU'na ve pediatri başasistanları olmak üzere tüm uzman ve kıdemlilerime;

Uzmanlık eğitimim boyunca tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Dr. Sami Ulus Hastanesi'nin bana kazandırmış olduğu en güzel dostlukları kurduğum, iyi kötü her anımda yanımda olan ve bütün anılarımı güzel hatırlama sebebim olan sevgili arkadaşlarım Aslı HASÇELİK, Dilek ÇİÇEK, Duygu DÜZCAN KİLİMCİ, Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ, Kamercan CEYLAN, Melike OCAK, Özge YILMAZ TOPAL ve Şakire BAŞER'e,

Bugün buradaysam ve bunu yazabiliyorsam en büyük paya ve emeğe sahip olan, sevginin anlamını bana öğreten, her daim ellerini omzunda hissettiğim Canım Annem ve Babam'a,

10 yıldır yanımda olan ve bir ömür de yanımda olacak olmasından sonsuz mutluluk duyduğum, her zorlukta, her sıkıntıda en büyük desteğim, her mutluluğuma mutluluk katanım, bu süreçte de desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen, karşılıksız sevgiyi bana tattıran, kocaman yürekli canım eşim Serdar BİLİCİ'ye,

Bir insanın tadabileceği en güzel duyguları bana yaşatan, evimizin neşesi, varlığıyla hayatımın anlamını değiştiren, bir gülüşü her şeye bedel canım kızım minicik biricik ilk göz ağrım Defne'me

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meliha Esra BİLİCİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezitenin Tanımı	3
2.2. Obezitenin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler	3
2.2.1. Yağ Doku Miktarının Direk Yöntemlerle Belirlenmesi	3
2.2.2. Yağ Doku Miktarının İndirek Yöntemlerle Belirlenmesi	4
2.3. Obezitenin Patofizyolojisi	8
2.3.1. İştah ve Enerji Dengesinin Nöroendokrin Düzeni	8
2.3.1.1. Afferent Sistem	8
2.3.1.1.1. Beslenme ile İlgili Afferentler	8
2.3.1.1.2. Metabolik Afferentler	9
2.3.1.2. Merkezi Sinir Sistemi	9
2.3.1.3. Efferent Sistem	10
2.4. Obezite Sıklığı ve Önemi	11
2.5. Obezite Etiyolojisi ve Çocuklarda Obezite Gelişimindeki Risk Faktörleri	13
2.5.1. Genetik faktörler	15
2.5.2. Cinsiyet	16
2.5.3. Sirkadiyen ritim	16
2.5.4. Beslenme	16
2.5.5. Natal ve Prenatal Özellikler	18
2.5.6. Sosyokültürel durum	19
2.5.7. Fiziksel aktivite	19
2.5.8. İlaçlar	20
2.6. Obezitenin Komplikasyonları	21
2.6.1. Obezite, İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları	22
2.6.2. Obezite ve Dislipidemi	31
2.6.3. Obezite ve Hipertansiyon	32
2.6.4. Obezite ve Metabolik Sendrom	33

2.6.5. Obezite ve Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması	36
2.6.6. Obezitenin Kardiyovasküler Etkileri	38
2.7. Obezite Tedavisi	42
2.7.1. Tıbbi Tedavi	42
2.7.1.1. Beslenmenin Düzenlenmesi	42
2.7.1.2. Yaşam Tarzı Değişikliği	44
2.7.1.3. İlaç Tedavisi	45
2.7.2. Cerrahi Tedavi	46
2.8. D Vitamini Metabolizması, D Vitamininin Etkileri Ve Obezite İle İlişkisi	46
2.8.1. D Vitamini Tanımı	46
2.8.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması	47
2.8.3. D vitamini sentezini etkileyen faktörler	49
2.8.4. D vitamini Etkileri	51
2.8.4.1. Kemik metabolizması üzerine etkileri	51
2.8.4.2. İmmün sistem üzerine etkileri	52
2.8.4.3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	53
2.8.4.4. Kanseri gelişimi üzerine etkileri	53
2.8.4.5. Romatolojik hastalıklar üzerine etkileri	54
2.8.4.6. Nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkileri	54
2.8.4.7. Solunum sistemi üzerine etkileri	54
2.8.4.8. Gebelik üzerine etkileri	55
2.8.4.9. Obezite üzerine etkileri	55
2.8.4.10. İnsülin direnci üzerine etkileri	56
2.9. D vitamini Eksikliği	57
2.9.1. D vitamini gereksinimi	57
2.9.2. D Vitamini Düzeyleri	58
3. GEREÇ ve YÖNTEM	62
3.1. Olguların Toplanması ve İncelenmesi	62
3.1.1. Anamnez	62
3.1.2. Antropometrik ölçümler	63
3.1.3. Fizik muayene	64
3.2. Serum örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi	64
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	67
5. BULGULAR	68
5.1. Tüm Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikler Açısından Değerlendirilmesi	68
5.2. D vitamini Eksik ve Yeterli Grupların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikler Açısından Karşılaştırılması	73

5.3. D vitamini Eksik ve Yeterli Grupta Antropometrik Ölçümlerin, Puberte Evrelerinin ve Akantozis Nigrikans Varlığının Karşılaştırılması	75
5.4. D vitamini Eksik ve Yeterli Grupta Kalsiyum ve D Vitamini Metabolizmasının Karşılaştırılması	77
5.5. Tedavi Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi	82
5.6. 2000 ünite/gün 3 Ay D Vitamini Tedavisi ile D Vitamini Yeterli Düzeye Ulaşan Olguların (n=26) tanıda D Vitamini Düzeyi Yeterli Olan Olgular (n=22) ile Karşılaştırılması	94
6. TARTIŞMA	96
7. SONUÇLAR	104
8. KAYNAKLAR	108
EKLER	129
EK-1	129
EK-2	131
EK-3	133

ÖZET

Giriş ve Amaç

Günümüzde bir hormon olarak kabul edilen D vitamininin adipoz dokuda depolandığı, bu nedenle obez bireylerde vitamin D düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağında insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı gibi komplikasyonlara neden olan obezite ile vitamin D ilişkisini inceleyen çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada obez adolesanlarda D vitamini eksikliği görülme oranını belirlemek, D vitamini eksikliği olan adolesanlarda 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin 3 aylık izlemde insülin direnci ve kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkisini araştırmak amaçlandı.

Olgular ve Method

Çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Kasım 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında başvuran vücut kitle indeksi ≥ 95 persentil olan 10-18 yaş arası kronik sistemik hastalık, sürekli ilaç kullanma öyküsü olmayan 97 ekzojen obez olgu dahil edildi. Olgular 25(OH)D vitamini düzeyine göre 2 gruba ayrıldı: Vitamin D eksikliği olan grup (25(OH)D vitamini < 20 ng/ml) ve Vitamin D yeterli grup (25(OH)D vitamini ≥ 20 ng/ml). Vitamin D eksikliği olan grupta olgular 25(OH)D vitamini düzeyine göre; 15-20 ng/ml hafif eksiklik, 5-15 ng/ml orta eksiklik, <5 ng/ml ise ağır eksiklik olarak sınıflandırıldı. D vitamini eksikliği saptanan olgulara 3 ay süreyle günde 2000 IU oral D vitamini tedavisi önerildi. Tedaviyi kabul eden ve 3 ay boyunca düzenli kullanan 38 olgu tedavi grubunu oluşturdu ve bu grup D vitamini replasmanının 3. ayında tekrar değerlendirildi. Tedavi grubuna ayrıca yaşına göre günlük kalsiyum ihtiyacını karşılayacak şekilde, kalorisi %10 azaltılmış beslenme planı verildi. D vitamini eksik ve yeterli grupta ayrıca D vitamini tedavisi verilen grupta glukoz metabolizması, insülin direnci, metabolik sendrom varlığı, kalsiyum metabolizması ve kardiyovasküler risk parametreleri değerlendirilerek karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular

Tüm grupta yaş ortalaması $13,17 \pm 2,4$ yıl olup, olguların 59'u (%60,8) kız, 38'i (%39,2) erkekti. Tüm grupta ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi $13,6 \pm 7,8$ ng/ml olup, 75 olguda (%77,3) D vitamini eksikliği saptandı. D vitamini eksikliği 14 (%18,6) olguda ağır, 51 (%68) olguda orta, 10 (%13,3) olguda hafif eksiklik düzeyindeydi. Tüm grubun %24,7'sinde metabolik sendrom tespit edildi. D vitamini eksik grupta yaş, cinsiyet, puberte evresi, boy sds, vücut ağırlığı sds, vücut kitle indeksi sds, bel çevresi, kalça çevresi, açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR, HbA1c, C-peptid, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, trigliserid, sensitif CRP, interlökin-6 düzeyleri ve metabolik sendrom oranları D vitamini yeterli gruba benzerdi. Sadece parathormon düzeyi D vitamini eksik grupta yeterli gruptan fazlaydı. Tedavi grubundaki 38 olguda tedavisi öncesi $10,9 \pm 4,8$ ng/ml olan D vitamini düzeyi tedavi ile anlamlı oranda artarak $25,8 \pm 11,2$ ng/ml'ye yükseldi. Üç ay 2000 IU/gün D vitamini tedavisiyle 38 olgunun 26'sında (%68,4) D vitamini yeterli düzeye ulaştı. Tedavi grubunda tedavinin 3. ayında açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, C-peptid düzeyi ve metabolik sendrom oranında değişiklik olmazken, vücut kitle indeksi sds, bel çevresi, kalça çevresi, HbA1c, diyastolik

kan basıncı, total kolesterol, trigliserid, IL-6 ve PTH düzeyinde anlamlı oranda düşme oldu.

Sonuçlar

Bu çalışmada obez adolesanlarda D vitamini eksikliği %77,3 oranında bulundu. D vitamini eksikliği olan grubun %60,8'inde 3 ay 2000 IU/gün D vitamini tedavisi D vitamininin yeterli düzeye ulaşmasını sağladı. Bu tedaviyle 3 aylık süreçte insülin direnci üzerinde etki görülmezken, kardiyovasküler risk parametrelerinden diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve trigliserid düzeyinde azalma oldu. D vitamini proinflatuar bir sitokin olan interlökin-6 düzeyini de azaltarak antiinflatuar etki gösterdi.

Anahtar kelimeler: Obezite, D vitamini, insülin direnci, kardiyovasküler risk



ABSTRACT

THE EFFECT OF 2000 IU/DAY VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON INSULIN RESISTANCE AND CARDIOVASCULAR RISK PARAMETERS IN VITAMIN D DEFICIENT OBESE ADOLESCENTS

Objective

Vitamin D which is considered as a hormone for nowadays is stored in adipose tissue and therefore obese individuals are known to have low levels of vitamin D. There are few studies that examine in childhood the relationship of vitamin D and obesity which cause complications such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, atherosclerosis, coronary heart disease. The aim of this study is to determine the vitamin D deficiency prevalence in obese adolescents and to investigate the effect of 3 months of 2000 IU/day vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiovascular risk parameters in obese adolescents with vitamin D deficiency.

Material and methods

97 obese adolescents with age of 10-18 years and BMI $\geq$ 95 percentil applied to Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology Department between November 2015 and May 2016 were enrolled to study. None of them had chronic systemic disease or had been using any drugs. According to vitamin D levels patient were divided in 2 groups: Vitamin D deficient group (25(OH)D levels < 20 ng/ml) and Vitamin D sufficient group (25(OH)D levels ≥ 20 ng/ml). Vitamin D deficient patients were classified by vitamin D level: Mild deficiency (15-20 ng/ml), Moderate deficiency (5-15 ng/ml) and Severe deficiency (< 5 ng/ml). All patients in vitamin D deficiency group were recommended to take 2000 IU/day vitamin D supplementation for 3 months. 38 patients who accepted the treatment and had used regularly for 3 months referred as "Treatment group" and they were examined at the third month of treatment. Treatment group had diet program which had 10% reduced-calorie intake with sufficient daily calcium appropriate for age.

Results

There were 59 (60,8%) girls and 38 (39,2%) boys with the mean age of $13,17 \pm 2,4$ years. The mean 25(OH)D vitamin level of all patients was $13,6 \pm 7,8$ ng/ml and 75 (77,3%) patients had vitamin D deficiency. 14 (18,6%) of them had severe, 51 (68%) of them had moderate and 10 (13,3%) of them had mild deficiency of vitamin D. Metabolic syndrome was detected in 24,7% of all patients. There were no statistically significant difference in age, gender, pubertal stage, height sds, weight sds, BMI sds, C-peptide, calcium, phosphorus, ALP, ALT, AST, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, sensitive CRP, IL-6 and metabolic syndrome rates between vitamin D sufficiency and deficiency groups.

PTH level, the only difference between two groups, was higher in vitamin D deficiency group. The mean level of vitamin D in treatment group which was $10,9 \pm 4,8$ ng/ml before the treatment was increased to $25,8 \pm 11,2$ ng/ml. Level of vitamin D was reached to sufficient levels in 26 (68.4%) of 38 patients with the 3 months supplementation of 2000 IU/day vitamin D (5-15 ng/ml) and Severe deficiency (<5 ng/ml). All patients in vitamin D deficiency group were recommended to take 2000IU/day vitamin D supplementation for 3 months. 38 patients who accepted the treatment and had used regularly for 3 months referred as "Treatment group" and they were examined at the third month of treatment. Treatment group had diet program which had 10% reduced-calorie intake with sufficient daily calcium appropriate for age.

Results

There were 59 (60,8%) girls and 38 (39,2%) boys with the mean age of $13,17 \pm 2,4$ years. The mean 25(OH)D vitamin level of all patients was $13,6 \pm 7,8$ ng/ml and 75 (77,3%) patients had vitamin D deficiency. 14 (18,6%) of them had severe, 51 (68%) of them had moderate and 10 (13,3%) of them had mild deficiency of vitamin D. Metabolic syndrome was detected in 24,7% of all patients. There were no statistically significant difference in age, gender, pubertal stage, height sds, weight sds, BMI sds, C-peptide, calcium, phosphorus, ALP, ALT, AST, total cholesterol, LDL, HDL, trigliseride, sensitive CRP, IL-6 and metabolic syndrome rates between vitamin D sufficiency and deficiency groups. PTH level, the only difference between two groups, was higher in vitamin D deficiency group. The mean level of vitamin D in treatment group which was $10,9 \pm 4,8$ ng/ml before the treatment was increased to $25,8 \pm 11,2$ ng/ml. Level of vitamin D was reached to sufficient levels in 26 (68.4%) of 38 patients with the 3 months supplementation of 2000 IU/day vitamin D. There were significant decrease in BMI sds, waist circumference, hip circumference, diastolic blood pressure, level of HbA1c, total cholesterol, trigliseride, IL-6 and PTH while no significant change was seen in measurements of glucose, insülin, HOMA-IR, C-peptide and rate of metabolic syndrome.

Conclusion

Vitamin D deficiency rate in obese adolescents found 77,3 % in this study. The level of vitamin D reached sufficient levels in 60,8% of vitamin D deficiency group with 3 months supplementation of 2000 IU/day vitamin D. There were decrease in levels of total cholesterol, trigliseride and diastolic blood pressure with the 3 months vitamin D treatment, while there was no significant change in insulin resistance. Meanwhile, vitamin D also reduced interleukin-6 levels which is a proinflammatory cytokine by its antiinflammatory effect.

Key words: Obesity, vitamin D, insulin resistance, cardiovascular risk

KISALTMALAR

1,25(OH)₂D	: 1,25-hidroksi vitamin D
25(OH)D	: 25-hidroksi vitamin D
α-MSH	: α -melanosit uyarıcı hormon
AEC	: Amerikan Çocuk Endokrin Birliği
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
AGA	: Gestasyon yaşına göre normal doğum ağırlığı
AgRP	: Agouti-related protein
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BGA	: Boya göre ağırlık
CCK	: Kolesistokinin
CIGMA	: Sürekli glukoz infüzyon modeli
CRP	: C reaktif peptit
DM	: Diabetes mellitus
DMH	: Dorsomedial hipotalamus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GLP-1	: Glukagon-benzeri peptid-1
HbA1_c	: Hemoglobin A 1 _c
HDL	: Yüksek ağırlıklı lipoproteini
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment of insulinresistance
IASO	: Uluslararası Obezite Çalışma Birliği
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL-6	: İnterlökin 6
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük ağırlıklı lipoproteîn
LGA	: Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığının fazla olması
LHA	: Lateral hipotalamus
MC4R	: Melanokortin 4 Reseptörü
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NHANES	: The National Health and Nutrition Examination Survey
NTS	: Nükleus traktus solitarius
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PTH	: Paratiroid hormonu
PVN	: Paraventriküler nükleus
PYY	: Peptit YY
SDS	: Standart deviasyon skoru
SGA	: Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığının düşük olması
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TOBEC	: Total Vücut Elektriksel İletimi
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
VDR	: Vitamin D reseptörü
VMH	: Ventromedial hipotalamus
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük ağırlıklı lipoproteîn

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2-18 yaş arası erkek ve kız çocuklarının VKİ persentil eğrileri	7
Şekil 2. İnsülin Direnci Sırasında Glukoz Metabolizmasında Meydana Gelen Değişimler (84)	24
Şekil 3. 7-17 yaş Türk erkek çocuk ve adolesanlarda belirlenen yaş ve cinsiyete göre bel çevresi persentil eğrileri	36
Şekil 4. 7-17 yaş Türk kız çocuk ve adolesanlarda belirlenen yaş ve cinsiyete göre bel çevresi persentil eğrileri	36
Şekil 5. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Fizyopatogenezinin ve Sonuçlarının Şematik Özeti	37
Şekil 6. Obezitenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Etyopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler	40
Şekil 7. Tüm grupta Vitamin D düzeyine göre dağılım	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Obezitenin Tetiklediği Hastalıklar	22
Tablo 2. En az 10 Saatlik Açlık Sonrası Plazma Glukoz Düzeyinin Değerlendirilmesi	29
Tablo 3. OGTT’de 2. Saat Plazma Glukoz Düzeyinin Değerlendirilmesi	29
Tablo 4. Prepubertal ve Pubertal Dönemde HOMA-IR Eşik Değerleri	30
Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun (IDF) Çocuklarda Belirlediği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	35
Tablo 6. Yaş gruplarına göre alınması önerilen günlük Ca miktarı (mg/gün)	51
Tablo 7. D vitamini eksikliğinin nedenleri (204) (205)	60
Tablo 8. Tüm grupta demografik veriler ve aile öyküleri	69
Tablo 9. Tüm grupta antropometrik ölçümler, puberte evrelemesi ve akantozis nigrikans varlığı	70
Tablo 10. Tüm grupta kalsiyum ve D vitamini metabolizması	71
Tablo 11. Tüm grupta glukoz metabolizması	71
Tablo 12. Tüm grupta kardiyovasküler risk parametreleri ve karaciğer fonksiyon testleri	72
Tablo 13. D vitamini eksik ve yeterli grupta demografik veriler ve aile öyküleri	75
Tablo 14. D vitamini eksik ve yeterli grupta antropometrik ölçümlerin, puberte evrelerinin ve akantozis nigrikans varlığının karşılaştırılması	77
Tablo 15. D vitamini eksik ve yeterli grupta kalsiyum ve D vitamini metabolizmasının karşılaştırılması	78
Tablo 16. D vitamini eksik ve yeterli grupta glukoz metabolizmasının karşılaştırılması	79
Tablo 17. D vitamini eksik ve yeterli grupta kardiyovasküler risk parametreleri ve karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	82
Tablo 18. Tedavi grubundaki olguların demografik verileri, aile öyküleri ve puberte evreleri	83
Tablo 19. D vitamini tedavisi ile antropometrik ölçümlerdeki değişim	84
Tablo 20. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki değişim	86
Tablo 21. D vitamini tedavisinin 3. ayında eksiklik düzeylerinde değişim	88
Tablo 22. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre glukoz metabolizmasındaki değişim	89
Tablo 23. D vitamini tedavisi ile kardiyovasküler risk parametrelerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde değişim	91
Tablo 24. 2000 ünite/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile D vitamin yeterli düzeye ulaşan olguların (n=26) tanıda D vitamini yeterli olan olgular (n=22) ile karşılaştırılması	95

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite çocuklarda hiperinsülinemi, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı gibi komplikasyonlara neden olabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezite vitamin D'nin subkutan yağ dokuda seketrasyonuna sekonder biyoyararlanımında azalma nedeniyle D vitamini eksikliği için de major risk grubunda yer almaktadır (1, 2). Birçok çalışmada obez bireylerde serum 25(OH)D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur (3-5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamininin vücutta birçok fonksiyonunun olduğu, yapıldığı yerin dışında farklı bölgelerde etki göstermesi nedeniyle bir vitaminden çok bir hormon olarak işlev gösterdiği ve pek çok hastalık ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (6, 7). D vitamininin tip 2 diyabet etyolojisinde rolünün araştırıldığı çalışmalarda D vitamini replasmanı ile insülin duyarlılığının arttırıldığı ve beta hücre fonksiyonlarının düzenlendiği ve bozulmuş glukoz değerlerinin normale döndüğü saptanmıştır (8). İn vitro çalışmalarda ve hayvan çalışmalarında vitamin D'nin insülinin salınım ve sekresyonunda her iki fazdada artış sağladığı gösterilmiştir (9, 10). Obezitede yağ dokudan salınan proinflamatuvar sitokinler sonucu oluşan düşük dereceli kronik inflamasyona sekonder gelişen mikrovasküler hasar, vasküler yapı ve fonksiyonların bozulması ile erken dönemde görülmektedir. D vitamini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek ve inflamasyonu baskılayarak antiaterosklerotik etki de göstermektedir (11, 12).

Bu çalışmada obez adolesanlarda D vitamini eksiklik oranını ve düzeyini belirlemek; D vitamini yeterli ve eksik olan grupta insülin direncinde ve kardiyovasküler risk parametrelerinde farklılık olup olmadığını değerlendirmek ve D vitamini eksik olan grupta D vitamini tedavisi altında insülin direnci ve

kardiyovasküler risk parametrelerinde değişim olup olmadığını belirlemek amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite; Latince'de *obesiteus* sözcüğünden türemiş olup, yemekten dolayı, anlamına; İngilizce'de ise *obesity* şişmanlık, aşırı anlamına gelmektedir (13). Dünya Sağlık Örgütü tarafından ise obezite "Vücutta sağlığı bozacak ölçüde doğal dışı veya aşırı miktarda yağ birikmesi" şeklinde tanımlanmıştır. Genel olarak vücuttaki yağ miktarında aşırı artış anlamına gelmektedir. Obezite vücutta inflamasyon ile giden, birçok nedene bağlı olarak gelişen; genetik, davranışsal ve çevresel etkenlerin etkisiyle oluşan karmaşık bir hastalıktır. Vakaların büyük kısmında yağ dokusundaki artışa yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini etkileyen komorbidite riskinde artış eşlik etmektedir (14). Obezite tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, yağlı karaciğer hastalığı, kanser, insülin direnci, davranış problemleri ve psikososyal problemlere yol açması nedeniyle de önemli bir morbidite nedenidir (14-16).

2.2. Obezitenin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Obezitenin tanımlanabilmesi için öncelikle vücuttaki normal yağ oranı bilinmelidir. Vücuttaki yağ oranını ölçebilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Tüm yöntemlerde amaç; vücuttaki yağ dokusunun ve yağ dokusu dışında kalan dokunun miktarının belirlenmesidir.

2.2.1. Yağ Doku Miktarının Direk Yöntemlerle Belirlenmesi

Vücuttaki yağ miktarının direkt ölçümü için kullanılan metodlar; BodPod vücut kompozisyon sistemi, total vücut elektriksel iletimi (TOBEC), dual-enerji X-ray absorpsiyometri, toplam vücut potasyumunun ölçümü, biyoelektrik impedans ölçümü ile iletkenliğin saptanması, nötron aktivasyonu, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonanstır (17, 18).

Biyoelektrik impedans analizi ile dokuların elektrik akımına farklı direnç (impedans) göstermesi özelliğinden faydalanarak, vücut yağ miktarı ve dağılımı saptanır. Noninvaziv, kolay uygulanabilir olması nedeniyle kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Biyoelektrik impedans analizinde uygulanan düşük doz alternatif akım karşılaştığı dokuya göre voltaj düşüşü göstererek iletilir. Elektrik akımının kemik ve yağ dokusundan geçişi zorken, iskelet kası ve visseral organlardan geçişi kolaydır. Bu ana prensip ile bazı önceden belirlenmiş formüller kullanılarak dokulardaki yağ miktarı ve yağsız vücut kitlesi hesaplanmaktadır (18).

Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi yöntemleri yüksek maliyete sahip olmaları nedeniyle ve ayrıca bilgisayarlı tomografi’de iyonize radyasyon maruziyetinin getirdiği yan etkilere bağlı olarak bu yöntemler sınırlı olarak kullanılmaktadır. Dual enerji X-ray absorpsiyometresi çocuklar için kullanılabilen ve daha az radyasyon maruziyeti oluşturan bir yöntemdir ancak laboratuvar şartları gerektirmesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Genel olarak yağ dokuyu direk ölçen yöntemlerin uygulanması zordur ve maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle bu yöntemlerin rutinde kullanımları araştırmalar ile sınırlı kalmaktadır (17) .

2.2.2. Yağ Doku Miktarının İndirek Yöntemlerle Belirlenmesi

Vücuttaki yağ doku miktarını indirek olarak ölçen antropometrik metodlar; vücut kitle indeksi, boya göre ağırlık, bel–kalça çevresi ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür (15).

Vücut kitle indeksi (VKİ) çocukluk çağında obezitenin tanısında güvenilir, basit, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile yaygın kullanılmaktadır (15, 19). VKİ kilogram olarak vücut ağırlığının metre olarak boy uzunluğunun karesine

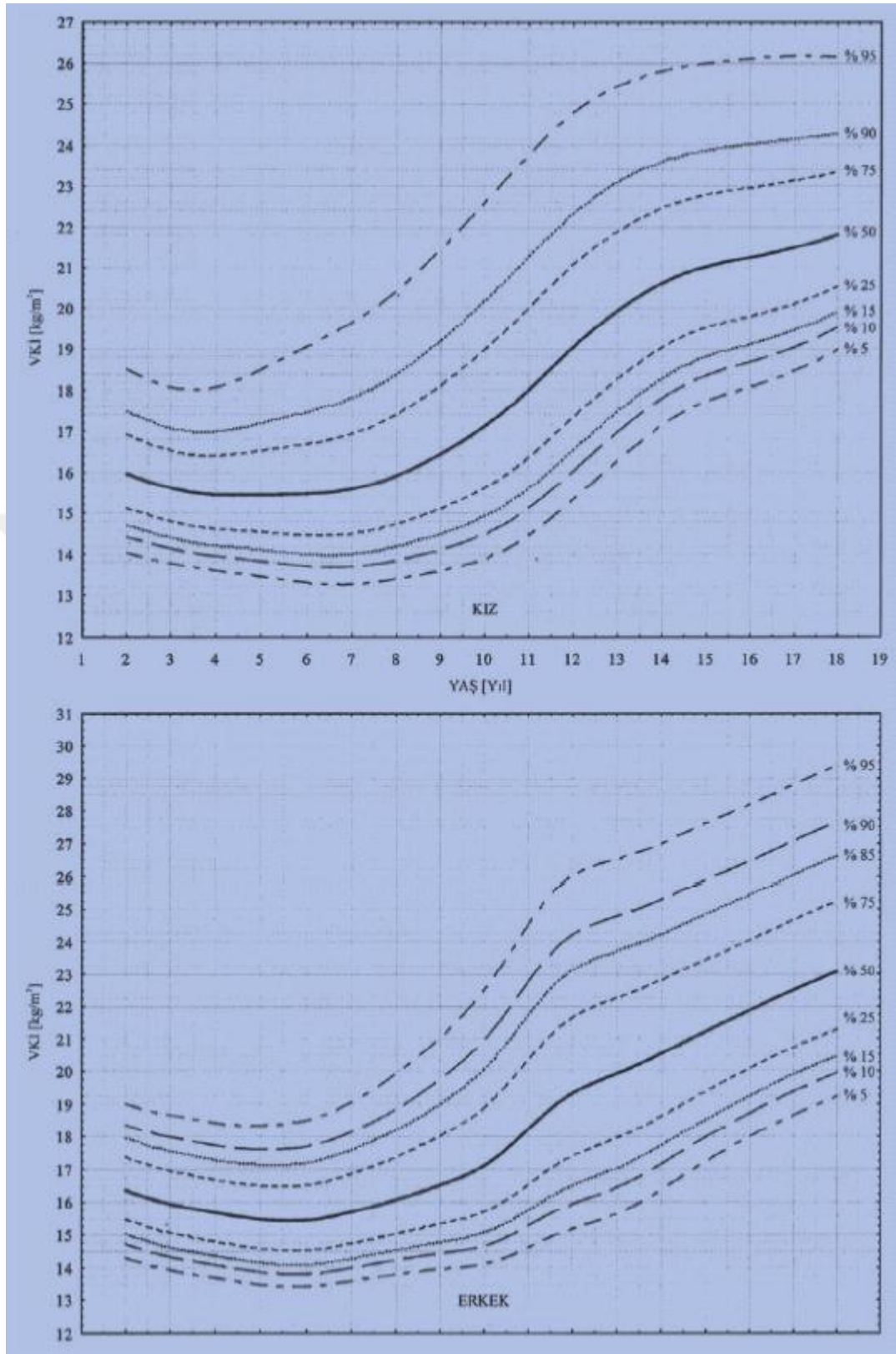
bölünmesi ile elde edilir. VKİ yaşa, cinsiyete, etnik kökene göre değişkenlik gösterdiğinden, ülkenin kendi popülasyonuna göre hazırlanmış VKİ persentil eğrilerine göre değerlendirilmelidir (20, 21). 2-18 yaş arası Türk çocuklarının VKİ persentil eğrileri Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (22). 2-18 yaş arası yaşa ve cinsiyete göre belirlenen VKİ persentil eğrileri şekil 1’de verilmiştir. Yaşa ve cinsiyete göre VKİ persentil değerinin 85-95 persentil arasında olması [VKİ Standart Deviasyon Skoru (SDS) $>+1$] fazla kiloluluk, 95 persentil ve üzerinde olması (VKİ SDS $>+2$ SDS) obezite olarak tanımlanmaktadır (23).

Boya göre ağırlık (BGA, rölatif ağırlık) ölçümü çocuklarda obezitenin değerlendirilmesinde kullanılabilen diğer bir yöntemdir. Boya göre ağırlık çocuğun boyunun boy persentil çizelgesinde denk geldiği 50. persentildeki yaştın %50 ağırlığına çocuğun kendi ağırlığının oranlanmasıyla hesaplanır (15). BGA %110-120 arasında olması kiloluluk, %120-140 arasında olması obez, %140’ın üzerinde olması ise aşırı obez olarak tanımlanmaktadır.

Obeziteyi tanımlarken kullanılan diğer bir ölçüt ise bel-kalça çevresi ölçümüdür. Bel çevresi kişi ayakta, karın rahat, kollar yanda ve ayaklar birleşik durumda iken ölçülmelidir. Esnemeyen bir metre (en az 150 cm uzunlukta) ile kişinin iliak krest ve sağ en alt kostası arasındaki orta noktadan, umbilikus üzerinden ölçülmelidir. Kalça çevresi ise gluteal bölgenin en belirgin yerinden yere paralel olacak şekilde esnek olmayan bir metre ile ölçülmelidir (24). Bel çevresi ölçümü santral obeziteyi yansıtmaktadır. Visseral yağlanmada daha fazla lipoliz ve insülinin lipoliz etkisine daha dirençli anormal lipid partikülleri (trigliseridden zengin) meydana gelir. Gerek visseral gerekse subkutan yağ dokusu artışı obeziteye yol açarken, özellikle visseral ve santral obezite daha

fazla insülin direnci gelişimine neden olur (25, 26). Prepubertal dönemde bel çevresi ölçümünün kardiovasküler risk oluşturan plazma protein seviyelerinde artış ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (27).

Cilt altı yağ dokusunun kalınlık ölçümü biceps, triseps, subskapular, suprailiyak bölgelerden “kaliper” adı verilen cihazlar ile yapılmaktadır. Sıklıkla kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığının ölçümüdür. Ancak bu ölçümler lokal yağlanmayı gösterebildiğinden, doğru ölçüm için eğitimli ve deneyimli personele ihtiyaç duyulduğundan ve çeşitli çalışmalarda VKİ ile korelasyonunun yüksek olmadığı bildirildiğinden obezite değerlendirilmesinde rutinde kullanılmamaktadır (28, 29).



Şekil 1. 2-18 yaş arası erkek ve kız çocuklarının VKİ persentil eğrileri (22)

2.3. Obezitenin Patofizyolojisi

2.3.1. İştah ve Enerji Dengesinin Nöroendokrin Düzeni

İştah ve enerji dengesi ile ilgili araştırmalar, geri beslemeli çalışan bir döngü ortaya çıkarmıştır. İştah ve enerji dengesinin nöroendokrin düzeni 3 sistemin birlikte çalışması sonucunda sağlanır (23). Bunlar afferent sistem, merkezi sinir sistemi ve efferent sistemlerdir.

2.3.1.1. Afferent Sistem

2.3.1.1.1. Beslenme ile İlgili Afferentler

Afferent vagus: Vagus beyin ve barsaklar arasındaki ana nöral yoldur. Vagus siniri mide ve duodenumdaki mekanik gerilme ve mide dolgunluk hislerini nükleus traktus solitarius (NTS) iletir (30).

Ghrelin: İştah kontrolünün afferent yolunda yer alır ve 28 aminoasitten oluşur. Ghrelin nöropeptid Y (NPY) ve agouti-related protein (AgRP) gibi iştah açıcı peptidlerin düzeyini yükseltir (31). Ayrıca ghrelin büyüme hormonu salgısını ve büyüme hormonu sekreter reseptörlerini uyarır. Ghrelin düzeyi açlıkta artar, toklukta azalır. Obezlerde ghrelin düzeyinin düşük olması ghrelinin obezite nedeni değil de sonucu olduğunu gösterir (23).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1): Glukagon benzeri peptid-1 mide boşalmasını geciktirerek, paraventriküler nükleusta CRH iletisini azaltarak ve ventromedial hipotalamusta (VMH) leptin iletisini arttırarak iştahı azaltır.

Kolesistokinin (CCK): Kalori yüklemesi ardından barsaktan salınır, 8 aminoasitten oluşur. Pilor bölgesinde, vagus sinirinde, NTS ve portrema bölgesindeki CCK-A reseptörlerine bağlanarak tokluğu uyarır (32).

Kolesistokinin, GLP-1 ve peptit YY (PYY) tokluğu sağlarken; ghrelin iştahı arttırır.

2.3.1.1.2. Metabolik Afferentler

Leptin: Leptin hormonu enerji alımı ve harcanımını çok sıkı bir şekilde kontrol eder. Adipositler tarafından salgılanır, 167 aminoasitten oluşmuştur. Leptinin ana görevi adipositlerdeki enerji depolarının miktarını ventromedial hipotalamusa bildirmektir (31, 33). Leptin hem α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) üretimini uyarır hem de AgRP ve NPY'nin salınımını inhibe eder. Arkuat nukleusta oluşan bu etki hipotalamusun diğer ilgili bölgelerine iletilir; α -MSH melanokortin 4 reseptörüne (MC4R) bağlanarak doyumluk sağlayıp iştahı baskılar. Bu sinyal yollarının oluşumunda ve sağlıklı çalışmasında leptin etkisi gereklidir (34). Toklukta serum leptin düzeyi vücut yağı ile doğru orantılıdır (35, 36). Adipositlerde insülin ve glukokortikoidler leptin yapımını arttırırken, beta-adrenerjik uyarılar azaltır (37). Erken çocukluk dönemindeki aşırı beslenme ile sonraki yaşlarda görülen obezite birlikteliğinin nedenlerinden biri, hayatın erken dönemlerinde kalori alımı ile leptin düzeylerinin programlanması olabilir (38).

İnsülin: Enerji dengesinin afferent ve efferent her iki kolunda yer alması nedeniyle çok önemli role sahiptir. VMH nöronlarının bir kısmında oldukça fazla insülin reseptörü bulunmaktadır (39).

2.3.1.2. Merkezi Sinir Sistemi

Enerji dengesinden sorumlu beyin bölgeleri mediobazal hipotalamusta bulunan VMH, paraventriküler çekirdek (PVN), dorsomedial hipotalamus (DMH) ve arkuat çekirdektir. VMH, DMH ve PVN lezyonları obeziteye neden olurken, lateral hipotalamus (LHA) lezyonları anoreksi oluşturur.

2.3.1.3. Efferent Sistem

VMH'dan gelen anoreksijenik ve oreksijenik iletiler PVN ve LHA'da işlenir. Buradan periferik sempatik sinir sistemi (enerji harcanımı) veya vagus (enerji depolanması) yolu ile iletilir.

Sempatik sinir sistemi: Sempatik sinir sistemi anoreksijenik etkiyi gösterir. Bunu 4 yol ile gerçekleştirir (33).

1. İştahı azaltır (hipotalamus ve iştah merkezini innerve ederek).
2. TSH sekresyonunu artırır, böylece tiroid hormonu salınımı ve enerji harcanımı artar.
3. İskelet sistemini innerve eder ve beta 2 adrenerjik reseptörler yolu ile enerji harcanımını artırır.
4. Beyaz yağ dokusunda beta 3 adrenerjik reseptörleri innerve ederek lipolizi uyarır.

Vagus ve enerji depolanması: Efferent vagus enerji depolanmasını 4 yol ile gerçekleştirir (34).

1. Kalp hızını azaltarak miyokardiyal oksijen kullanımını azaltır.
2. Beslenme ile ilgili peristaltizmi artırır. Pilon açılmasını ve substrat absorpsiyonunu uyarır.
3. Yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır.
4. Pankreas beta hücrelerini etkileyerek postprandiyal insülin salınımını artırır.

Bu nedenlerle afferent, merkezi sinir sistemi ve efferent yollardaki anatomik, genetik veya metabolik bozukluklar enerji alımı ve harcanımı arasında dengesizlik oluşturarak obeziteye neden olabilmektedir (23).

2.4. Obezite Sıklığı ve Önemi

Tarihsel süreç içerisinde aşırı kilo ve obezite hemen tüm toplumlarda sağlık ve zenginlik belirtisi olarak algılana gelmiştir. Ancak zamanla beslenme noksanlığı ve infeksiyon hastalıklarına bağlı sağlık sorunlarının yerini, çoğu yerde aşırı beslenme ve obezitenin getirdiği sağlık sorunlarına bırakması ile bu algı değişmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul etmektedir. Son yıllarda birçok endüstri ülkesinde obezite ve fazla kilolu olma sıklığı artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1998 Deklarasyonu'nda modernizasyon ve ekonomik büyümenin, yaşam standartlarında artışa yol açarak obeziteyi küresel bir epidemi haline getirdiğini, 2002 yılında ise 21. yüzyılın en önemli sağlık sorununun obezite olacağını bildirmiştir (36).

Obezite tüm dünyada giderek artan, yaşamı tehdit eden bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl 2,8 milyon insanın aşırı kiloluluk ya da obezite ile ilişkili hastalıklar nedeniyle öldüğünü bildirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü' nün 2006 verilerinde dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1,6 milyar aşırı kilolu birey bulunduğu belirtilmektedir (36). Türkiye İstatistik Kurumunun 2014 yılı verilerine göre ülkemizde obezite oranı %19,9 olup, 2008 yılındaki obezite sıklığına göre %31,1 oranında bir artış olduğunu bildirmektedir (40).

Dünya Diyabet Federasyonu (IDF) ve Uluslararası Obezite Çalışma Birliği (IASO) tarafından yayımlanan ortak dökümana göre dünyada bir milyar fazla kilolu ve obez erişkin bulunmaktadır ve bunların 300 milyonu obezdir. Bir milyar yedi yüz milyon kişinin Tip 2 diyabet gibi fazla kiloyla ilişkili kronik hastalık riski mevcuttur. Vücut ağırlığındaki 1 kg artış diyabet sıklığını %5 arttırmaktadır. Benzer durum çocukluk çağı için de geçerlidir ve dünya genelinde okul çağındaki çocukların %10'nun fazla kilolu olduğu bildirilmektedir ve gelişmiş ülkelerde

çocukların her yıl %1'i fazla kilolu gruba eklenmektedir. Çocukluk çağı obezitesinde 1990'lardan sonra dramatik artış ve buna paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıkların ve komplikasyonların çocukluk çağına da görülmesinde artış olması bu konuyu önemli bir sorun haline getirmektedir (41).

Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla birlikte tüm dünyada artan bir sıklığa sahiptir. Obezite veya aşırı kiloluluk çocuk ve ergenlerin %25-30'unu etkileyen önemli bir beslenme sorunudur (31). Obeziteye bağlı sorunların yanı sıra, çocukluk çağına obez olanlarda erişkin dönemde ölüm ve obezite ilişkili hastalıkların artması, ergenlik döneminde obez olanların ise %50'sinin erişkin dönemde şişman olması ve halen hem aileler hem de hekimler tarafından obezitenin tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemesi nedeniyle obezite önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada çocukluk çağına obezite sıklığının son yıllarda artmakta olduğu gösterilmiştir. Ancak veri toplanmasında kullanılan yöntemlerin farklılığı sonuçların değerlendirilmesinde zorluklar yaratmaktadır. Amerika'da National Health and Nutrition Examination Survey'in (NHANES) 1999-2000 ve 2009-2010 yıllarında yaptığı araştırmaya göre 6-11 yaş grubunda obezitenin 2 kat, 12-17 yaş grubunda ise 3 kat arttığı saptanmıştır. Adolesan dönemde obezite sıklığı daha hızlı artmaktadır. Obezite prevalansının artışı batı tarzı sedanter yaşam, ayaküstü beslenme ve enerji içeriği fazla besinlerin tüketilmesinin sonucudur.

2010 yılında beş yaş altı fazla kilolu çocuk sayısının 42 milyonun üzerinde olduğu ve bunların 35 milyona yakınının gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı bildirilmiştir. Obezitenin yaygınlaşma hızı göz önüne alındığında 2010 yılından

itibaren olabilecek tahmini obezite sıklığı Kuzey Amerika ve Doğu Akdeniz bölgesindeki çocuklarda %40, Avrupa' da %38, Batı Pasifikte %27, Güneydoğu Asya' da %22 oranındadır (42).

Obezite tüm dünyada olduğu gibi bizim ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde lokal ve bölgesel düzeyde yapılan çalışmalarda; 2007 yılında Bursa'da Sağlam ve arkadaşlarının 6-12 yaş arası 5368 vaka ile yaptığı çalışma sonucunda bölge çocuklarının %12,4'ünün fazla kilolu, %7,8'nin ise obez olduğu bildirilmiştir (43). Van'da Yuca ve arkadaşlarının 2010 yılında 6-18 yaş arası 9048 vakada yaptıkları çalışmada ise fazla kilolu çocuk yüzdesi %11,1, obezite yüzdesi ise %2,2 olarak bildirilmiştir (44). Muğla'da 6-15 yaş arasında 4260 çocuk obezite açısından değerlendirilmiş ve kızların %7,6'sının, erkeklerin %9,1'inin obez olduğu saptanmıştır (45). Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD) tarafından İstanbul Şişli Bölgesinde 12-15 yaş grubunda 1821 çocukta yapılan bir çalışmada, VKİ 18-25 kg/m² (85-95 yüzdeler) olanların oranı %9,9, VKİ>30 kg/m² (>95.yüzdelik) olanların oranı ise %6,2 bulunmuştur (46).

2.5. Obezite Etiyolojisi ve Çocuklarda Obezite Gelişimindeki Risk

Faktörleri

Obezite etiyolojiye göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır (47).

- a. Basit Obezite (Ekzojen Obezite)
- b. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite
 - i. Endokrin nedenler
 - 1. Hipotalamik bozukluklar
 - a. Frohlich Sendromu
 - b. Travma
 - c. Tümör (Kraniyofarenjiyoma)
 - d. Post-enfeksiyöz (Ensefalit)
 - 2. Cushing hastalığı ve Sendromu
 - 3. Hipotiroidizm

4. Büyüme hormonu eksikliği
5. Pseudohipoparatiroidi
6. İnsulinoma, Hiperinsülinizm
7. Polikistik over Sendromu

ii. İlaçlar

1. Glukokortikoidler
2. Amitriptilin (Trisiklik antidepresanlar)
3. Siproheptadin
4. Fenotiazin
5. Östrojen
6. Progesteron
7. Lityum

c. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

- i. Prader-Willi Sendromu
- ii. Bardet- Biedl Sendromu
- iii. Cohen Sendromu
- iv. Carpenter Sendromu
- v. Turner Sendromu
- vi. Alström Sendromu

Çocuklarda en sık görülen obezite tipi basit (ekzojen) yani altta bir endokrin veya sendromik sorunun olmadığı iştah artışının belirgin olduğu obezite tipidir (2). Ekzojen obezite dışındaki nedenler tüm obezite nedenlerinin %10'unu oluşturmaktadır.

Obezite için risk faktörlerinin tanımlanması bir halk sağlığı sorunu olan obeziteye karşı önlemlerin alınmasında önemli bir role sahiptir. Rutin sağlık kontrollerinde obezite açısından riskli bireylerin saptanması, değiştirilebilir çevresel faktörlerin kontrol altına alınması obezite gelişimini önleme açısından önemlidir. Diyet ile alınan yüksek karbonhidrat ve yağ içerikli besinler ve artan ayaküstü hazır yiyecek tüketiminin yanı sıra azalmış fiziksel aktivite, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen sürenin artması gibi obezitenin de giderek

artışına neden olan değiştirilebilir risk faktörlerinin yanı sıra kişinin genetik, yaş, cinsiyet gibi değiştirilemez özellikleri de risk faktörleri arasında yer almaktadır (48, 49).

2.5.1. Genetik faktörler

Araştırmalarda obezite etyolojisinde genetik faktörlerin belirgin rolünün olduğu saptanmıştır. Poligenik obezite çevresel ve genetik faktörlerin birlikteliği sonucu oluşur ve daha sık görülür. Monogenik obezite ise erken başlangıçlı, impulsif yeme ve hızlı kilo alımı ile karakterize obezite formudur (50). Monogenik obezitede leptin, leptin reseptör, proopiomelanokortin, prohormon konvertaz-1, melanokortin-4 reseptör gen mutasyonları saptanmıştır (51). Poligenik insan obezitesinde yapılan araştırmalarda 2, 10, 11 ve 20 numaralı kromozomların vücut ağırlığını dengeleyen genleri taşıdığı bulunmuştur. Bazı genlerdeki ($\beta 2$ adrenoreseptör, $\beta 3$ adrenoreseptör, hormon duyarlı lipaz, tümör nekroz faktör) polimorfizmlerinde insulin duyarlılığını ve adiposit apoptozisini azaltarak yağ birikiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir (52).

Yapılan birçok çalışma ile VKİ'deki değişikliklerin genetik yatkınlık zemininde olduğu ve VKİ üzerine genetik faktörlerin %40-70 oranında etkisinin olduğu gösterilmiştir. İkiz kardeşlerin VKİ'lerinin benzerlik göstermesi, farklı ortamlarda yetiştirilseler bile monozigotik ikizlerin VKİ'lerinin benzer olması genetik veya biyolojik faktörlerin obezite üzerindeki etkisine dikkat çekmektedir (53).

Ebeveyn VKİ'leri çocuklarda obezite gelişiminde belirleyici olup her iki ebeveyn obez ise çocuk için obezite riski %75'ten fazlayken, tek ebeveyn obez ise bu risk %25-50 oranında bildirilmektedir (54).

2.5.2. Cinsiyet

Obezite üzerine cinsiyet etkisi özellikle 2 yaştan sonra belirginleşir. Adolesan dönem ve sonrasında ise cinsiyet farkı kendini daha fazla belli eder. Özellikle adolesan dönemde kız çocuklar obezite açısından daha yüksek riske sahiptir. Bu durum aktif vücut kitlesine ve fiziksel aktivitedeki farklılığa bağlı olarak oluşmaktadır (55).

2.5.3. Sirkadiyen ritim

Dünya üzerinde yaşayan tüm canlılar metabolizmalarını gece ve gündüz şeklinde programlamaktadırlar (23). Sirkadiyen ritmin; besinlerden, metabolizmadan, besin alımından ve yemeklerin zamanlamasından etkilendiği bilinmektedir. Vardiyalı çalışan kişilerde obezite riskinin arttığı bildirilmiştir. Obez çocuklarda leptin salınımı sirkadiyen ritm gösterir ancak bu diurnal varyasyon düşük amplitüdlüdür. Uyku, sirkadiyen sistemin başrol oyuncusudur. Uykuya ayrılan sürenin azalması ile leptin düzeyinin azaldığı ve ghrelin düzeyinin arttığı saptanmıştır. Uyku süresinin kısalması tip 2 diyabet ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (56).

2.5.4. Beslenme

Yağ içeriği yüksek besinler yağ dengesi için pozitif etki göstermekte ve yağ depolanmasına neden olmaktadır. Glisemik indeksi yüksek besinler de insülin salınımının artmasına neden olur ve böylece enerji fazlasının yağ dokusuna yönelmesini sağlar (57). Zaghoul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yiyeceklere kolay ulaşılabilirlik, batı tarzı beslenmenin benimsenmesi ve yağ içeriği yüksek ayaküstü beslenme alışkanlığının obezite sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Günlük beslenmede enerjisi yüksek besin tüketiminin artması ve meyve-sebze tüketiminin, su ve süt içiminin azalması ile obezite sıklığı artmıştır

(58). Bitkisel besinlerin lifli içerikleri nişastaya dönüşmeyen kısımlarıdır. Diyetle fazla lif içeriğinin bulunması kilo artışı ve tip 2 diyabet (DM) gelişme riskini azaltmaktadır (58, 59). Diyet ile alınan kalsiyum miktarı ile obezite arasında ilişki bulunmaktadır. Kalsiyum lipogenezi inhibe ederek, adipoz dokunun azalmasını sağlamaktadır (31). Yine eser elementlerin yetersiz alımı kronik metabolik hastalıklar, DNA hasarı, oksidatif hasar, obezite ve kanser gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (60).

Anne sütü ile beslenmenin çocuk için olan faydalarından biri de obezite gelişimini azaltıcı etkisidir. Yan ve arkadaşlarının yaptığı 12 ülke ve 25 çalışmayı içine alan toplam 226,508 katılımcının değerlendirildiği bir meta-analizde emzirmenin obezite gelişimini %22 oranında önlediği saptanmıştır. Ayrıca 7 aydan uzun süre anne sütü alımının obezite riskini anlamlı olarak azalttığı, 3 aydan kısa süre anne sütü alabilmenin ise obezite için minor koruyuculuk sağladığı bildirilmiştir (61). Formula mamalar anne sütünden daha yüksek protein ve yağ içeriğine sahiptir. Çocukların erken dönemde yüksek yağ ve protein yükü ile karşılaşmalarının adipoziteyi arttırdığı bilinmektedir.

Süt çocukluğu döneminde hızlı ağırlık artışı çocukluk çağı obezitesinde artışa neden olmaktadır (62). VKİ'nin erken çocukluk döneminde (24-54 ay arası) 85. persentilin üzerinde olması, 12 yaşında fazla kiloluluk riskini 5 kattan fazla arttırmaktadır (63).

Gebelik süresince anne ve bebek arasındaki genetik aktarım bebeğin doğum sonrası gelişimini de etkilemektedir. İntrauterin dönemde bebeğin gelişimi, anne adayının gebelik öncesi ve gebelikteki ağırlık artışı, kilo özellikleri ve değişimleri ile annenin beslenme karakterlerine yakından bağlıdır. Annenin gebelikte aşırı beslenmesi sonucu bebek de fazla besleneceğinden bebekte yağ

dokusu ve yağ hücreleri artacak ve ileri dönemde bu bebek fazla yağ dokusuna sahip olacaktır.

Aynı çevresel koşullara rağmen bazı bireylerin kilo almaya yatkın olması ile ilgili her ne kadar genetik faktörler rol oynasa da yeme davranışının etkisinin de oldukça fazla olduğu hipotezini savunanlar bulunmaktadır. Bazı yeme davranışları ve tutumları kilo alımını kolaylaştırmakta veya kaybedilen kilonun tekrar alınmasına neden olmaktadır. Obezite her ne kadar yeme bozuklukları içerisinde yer almasa da, bu bireyler yeme bozukluklarında yaygın olarak görülen psikolojik özellikleri taşır. Bunlar dürtüsellik, düşük özdeğerlilik, vücut şeklinden hoşnut olmama, mükemmelliyetçi tutum ve disinhibisyonudur. Bu davranış biçimleri obezite tedavisini sürdürürken tedavi uyumsuzluğuna neden olabilmektedir (64).

2.5.5. Natal ve Prenatal Özellikler

Maternal obezite varlığında, doğum ağırlığının düşük veya yüksek olması durumunda ve prematüre bebeklerde ilerleyen dönemde obezitenin ve metabolik sendromun sık görüldüğü bilinmektedir. Aslında obeziteye duyarlılık intrauterin dönemdeki programlanma ile başlamaktadır. Düşük doğum ağırlıklı veya yüksek doğum ağırlıklı bebekler ve prematüre bebeklerde ilerleyen dönemde obezitenin ve metabolik sendromun daha sık görüldüğü bilinmektedir. Yu ve arkadaşlarının Asya toplumlarında yapılmış çalışmaları içeren sistematik bir derlemelerinde doğum ağırlığı 4000 gramın üzerinde olan bebeklerde çocukluktan genç erişkin döneme kadar obezite riskinin yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve prematürelerde hızlı kilo alma süreci ile obezite riskinde artış ilişkilendirilmiştir (65).

Annenin obez veya fazla kilolu olması çocukluk obezitesinin gelişiminde major risk faktörüdür. Annenin gebelik öncesi VKİ, gebelik esnasında aldığı kilo bebeğin ileriki dönemde obez veya fazla kilolu olmasını etkilemektedir (56).

Gestasyonel diyabetin çocukta obezite gelişimi ve karın yağlanması için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Annede gebelik diyabeti olması fetusu hiperinsülinizme maruz bırakır ve yaşamın ileri evrelerinde obezite gelişiminde rol oynar. İn utero kötü beslenmesinde çocukluk ve ergenlikte obezite gelişiminde rolü olduğu belirtilmiştir (66).

2.5.6. Sosyokültürel durum

Annenin eğitim düzeyi ile çocuğun obezite riski arasında ters ilişki bulunmaktadır. Annenin eğitim düzeyi arttıkça çocukların sağlıklı beslenme oranı artmakta ve obezite riski azalmaktadır. Ancak teknolojik gelişimin giderek artması ile sedanter yaşam tarzı toplumlarda benimsenmeye başlanmıştır. Televizyon ve bilgisayar başında geçirilen süre artmıştır. Çocuklar televizyon karşısında besin değeri düşük, yağ oranı ve kalori içeriği yüksek besinler tüketmekte ve bu durum da obezite riskinde artışa neden olmaktadır (60).

Endüstrileşme ile birlikte yiyecek maddelerinin bol ve ucuz, kolay erişilebilir olması ve yüksek oranda şeker ve yağ içermeleri, hazır gıda tüketiminin artması ve “hızlı yemek” alışkanlığı ile gerekenden fazla kalori alınması ve buna karşılık ulaşımın büyük ölçüde araçlarla gerçekleştirilmesi ve oturarak yapılan işlerin artmasının bir sonucu olarak gerekenden az enerji harcanma ile obezite sıklığı artmaktadır (67).

2.5.7. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite ortalama olarak günlük enerji alımının üçte birinin harcanmasından sorumludur. Günümüzde sedanter yaşamın benimsenmeye

başlanmasıyla obezite artmaktadır. Televizyon ve bilgisayar için ayrılan sürenin artması ile fiziksel aktiviteye ayrılan süre azalmıştır. Modern şehirleşme yapısı altında okula bisikletle veya yürüyerek gitme giderek azalmıştır. Teknoloji ve transporttaki ilerleme günlük yaşamda fiziksel aktiviteye ayrılan süreyi azaltmıştır. Günlük alınan enerji miktarı azaltılmış olsa bile, fiziksel aktivitenin azalması obeziteye neden olmaktadır (52).

2.5.8. İlaçlar

Obeziteye neden olan ilaçlar arasında; antipsikotikler/nöroleptikler, antidepresanlar (trisiklik, monoaminoksidaz inhibitörleri, paroksetin ve mirtazapin), antiepileptikler (valproat, gabapentin, karbamazepin), lityum, fenotiazinler, steroid hormonlar (kortikosteroidler, progestasyonel steroidler, hormonal kontraseptifler), antidiyabetikler (insülin, sulfonilüreler ve tiyazolidinedionlar), nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, α ve β -adrenerjik reseptör blokerleri yer almaktadır.

Glukokortikoidler, birçok akut ve kronik hastalık tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Yararlı etkilerinin yanı sıra istenmeyen ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Bunlardan biri de obezitedir. Glukokortikoidlerin lipojenik ve lipolitik etkileri mevcuttur böylece vücut yağ dağılımını etkiler ve obeziteye yol açarlar. Ayrıca insülin salınımını uyararak iştahın artmasına neden olurlar (57).

Psikiyatrik tedavide kullanılan birçok psikotrop ilaçla kiloda değişim ve özellikle de kiloda artış olduğu bilinmektedir. Histamin-1 reseptörü uyanıklık ve iştahın düzenlenmesinde rol alır. Antidepresanlar ve antipsikotikler histamin reseptörlerini bloke ettikleri için sedasyon ve vücut ağırlığında artışa neden olurlar (68).

2.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite, mortalite ve morbidite gelişiminde tek başına bir risk faktörüdür (69). Obezite sadece görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıklar için hazırlayıcı bir etmendir (70). Her yıl yaklaşık 300.000 insanın obezitenin hazırladığı kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü bilinmektedir (71). Obezitenin tetiklediği hastalıklar listesi Tablo-1’de verilmiştir.



Tablo 1. Obezitenin Tetiklediği Hastalıklar

1. Metabolik-hormonal komplikasyonlar	Tip 2 diabetes mellitus Dislipidemi İnsülin direnci Polikistik over sendromu Metabolik sendrom
2. Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu Serebrovasküler hastalık Konjestif kalp yetersizliği Koroner kalp hastalığı Tromboembolik hastalık
3. Solunum Sistemi	Hipoventilasyon Sendromu Obstrüktif uyku apnesi Dispne
4. Gastrointestinal Sistem	Gastroözefageal reflü hastalığı Nonalkolik yağlı karaciğer Safrta taşları Hemoroid
5. Genitoüriner Sistem	Stress inkontinansı Fertilite azalması Cinsel ilişkide mekanik güçlük Gebelik komplikasyonları Üriner taş
6. Kanser	Meme Kolon Jinekolojik: serviks, endometrium, over Safrta kesesi Prostat Kolonorektal
7. Psiko-sosyal komplikasyonlar	Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon Anksiyete İş bulma güçlüğü Yeme bozuklukları
8. Obezitenin mekanik Komplikasyonları	Osteoartrit Artmış karın içi basıncı, herni

2.6.1. Obezite, İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları

İnsülin direnci obezitede tespit edilen en sık metabolik bozukluktur. Periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması sonucu, glukozun dokularda kullanımı ve glikojene dönüşümünün yetersiz hale gelmesi ve insülin düzeyinin

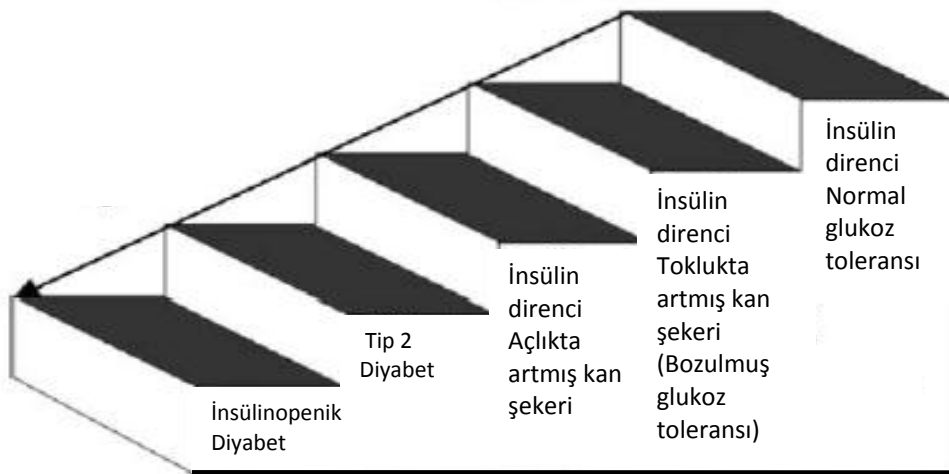
artmasına karşın yeterli etkinin görülmemesi durumu insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. Bu durumu kompanse etmek için pankreas beta hücrelerinden insülin salgısı artar ve bu durum hiperinsülinizme yol açar. İnsülin direnci genetik özellikler, etnik köken, cinsiyet, yaşam tarzı, beslenme, puberte, obezite, perinatal özellikler gibi birçok faktörden etkilenen bir klinik durumdur (72, 73).

Obeziteye sıklıkla eşlik eden insülin direnci lipoprotein lipaz aktivasyonu ve lipoliz inhibisyonu yolu ile obezitenin devam etmesine neden olur. Ayrıca sadece glukoz metabolizması bozukluğunun değil, obezitedeki birçok komplikasyonun gelişmesinin de temel fizyopatolojik mekanizmasını oluşturur. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırır (74, 75).

Obezitede gelişen insülin direncinde, insülin reseptör sayısında azalma, insülin post-reseptör sinyalizasyonunda bozulma ile birlikte hücre içi glukoz taşıyıcılarından GLUT-4'ün azalması rol oynar (76-78). Yağ dokusundan salınan ve adipositokin olarak adlandırılan bazı hormon ve peptidlerden tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interleokin 6 (IL-6) ve resistin insülin direncine yol açarken, leptin ve adiponektin gibi hormonlar insülin duyarlılığını arttırmaktadır (79-81). Vücutta yağ dokusunun miktarı arttıkça salınan inflamatuvar sitokinlerin miktarı da artmaktadır. Bu sitokinler kronik bir inflamasyona neden olmakta, insülin reseptör ve substratlarının fosforilasyonuna yol açarak insülinin hücresel etkinliğini azaltmaktadır. Örneğin TNF- α kas ve yağ dokusunda insülin bağımlı tirozin kinaz aktivitesini azaltmaktadır (78, 82). Yağ dokusundan salınan ve insülin duyarlılığını arttıran adiponektin obezlerde azalmıştır. Adiponektin düzeyinin azalması obezlerdeki insülin direnci ile ilişkilidir (83). Obezitede artmış visseral

yağ dokusundan lipoliz ile salınan serbest yağ asitleri hem periferik hem de hepatik insülin direnci gelişiminde rol oynar. Serbest yağ asitleri glukozla yarışa girerek periferik dokuların glukoz kullanımını engellemekte, insülinin karaciğere bağlanmasını inhibe etmekte ve pankreastan salınımını arttırmaktadır (78).

Obezite sırasında meydana gelen glukoz metabolizması bozukluğu öglisemik insülin direnci ile sınırlı olabileceği gibi, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık kan şekeri ve diyabetes mellitusa kadar değişen bir spektrumda da olabilir (şekil 3). İnsülin direnci sırasında başlangıçta glukoz düzeyi etkilenmemekte, ilerleyen dönemlerde önce toklukta sonra da açlıkta glukoz intoleransı gelişmektedir. İnsülin direncinin devam etmesi durumunda Tip 2 diyabetes mellitus (tip 2 DM) gelişmekte, Tip 2 diyabetin ilerleyen dönemlerinde pankreatik insülin sekresyonu bozulmakta ve insülinopeni gelişmektedir (84). İnsülin direnci ve buna ikincil gelişen hiperinsülinemi; dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı, vasküler disfonksiyon, hipertansiyon, ateroskleroz, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom gibi birçok obezite komplikasyonunun gelişmesinde kilit rol oynamaktadır (85).



Şekil 2. İnsülin Direnci Sırasında Glukoz Metabolizmasında Meydana Gelen Değişimler (84)

İnsülin direncinin nedenleri üç grupta toplanmaktadır (79).

A. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci

a. Anormal β hücresi salgı ürünleri

İnsülin molekülünün β - zincirinde tek aminoasiddeki değişiklik sonucu fenilalanin yerine lösin aminoasidinin gelmesi biyolojik aktivitede azalmaya neden olur. Proinsülinin proteolitik kıvrılma bölgelerindeki yapısal anormallikler nedeniyle proinsülin insüline yetersiz dönüştürülmektedir.

b. Dolaşımda insülin antagonistlerinin varlığı

c. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluk

B. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

Reseptör düzeyinde insülin direncinden iki faktör sorumludur.

a. Reseptör sayısının azalması

b. Reseptörde mutasyonlar

C. Postreseptör İnsülin Direnci

İnsülin direnci oluşumunda en önemli etkenin bu düzeydeki defektler olduğu ileri sürülmektedir.

a. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

b. Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

c. Glukoz transportunda azalma

d. Glukoz fosforilasyonunda azalma

e. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

f. Glikoliz/glukoz oksidasyonunda defektler

İskelet kasında insülin direnci

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt, tip 2 diyabetikler dışında nondiyabetiklerde de

görülmektedir. İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda defekt tanımlanmış ancak insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal defekt hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. İnsülin reseptör bağlanmasında herhangi bir majör bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması reseptörlerdeki değişikliklerin sekonder olarak geliştiğini düşündürmektedir. Bundan dolayı kastaki insülin direnci postreseptör düzeydedir (86-89).

Yağ dokusunda insülin direnci

İnsülin yağ dokusunda lipoprotein lipazın, trigliseridleri serbest yağ asidi ve gliserole parçalamasını inhibe eder. Bu yüzden yağ dokusunda lipoliz insüline çok hassastır. Tip 2 diyabet ve obezitede ise insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir (90, 91). Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa yol açarak serbest yağ asidi salınımını artırır (92). İnsülinin en önemli etkilerinden biri lipolizi baskılamak veya yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Obezitede lipolizin baskılanmasının sağlıklı bireylere göre daha az olduğu, ayrıca artan serbest yağ asidi düzeylerinin de tip 2 diyabet gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (91, 93, 94). Aynı zamanda artan serbest yağ asidi düzeyleri diyabet hastalarında hipergliseminin daha da artmasına neden olur. Büyük miktarlarda artan plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu insülin ile uyarılmış glukoz alımında azalmasına neden olur (95). Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış serbest yağ asidi düzeyleri hem hepatik yağ asidi oksidasyonunu hem de hepatik glukoz üretimini uyarır. Kronik olarak yükselmiş bu serbest yağ asidi düzeyleri beta hücrelerinden insülin salgılanması üzerine de olumsuz etki gösterir (96). Bu fenomen tıpkı glukoz toksisitesinde olduğu gibi lipotoksosite olarak

adlandırılmaktadır. Yağ dokusunda da insülin direnci kesin olmamakla birlikte postreseptör düzeydedir.

Karaciğerde insülin direnci

Tip 2 diyabette genel olarak karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glukojenoliz ve glukoneogenez ile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hepatik glukoz çıkışının, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğu ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunu doğrudan arttırdığı ileri sürülmüştür. Karaciğerde insülin direnci, postreseptör birçok mekanizma ile olmakta, visseral yağ dokuda üretilen serbest yağ asidi taşınımının artışı ile açıklanmaktadır (97).

İnsülin Direnci Ölçüm Metodları (98)

1. İndirekt metodlar (İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi)

“açlık insülin düzeyi”

“açlık insülin/glukoz oranı”

“açlık insülin/C-peptid oranı”

“Oral Glukoz Tolerans Testinde (OGTT) 1. saat insülin düzeyi”

“OGTT’de 1. saat insülin/glukoz oranı”

2. Direkt metodlar (İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi)

A. İnsülin direnci ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar

HOMA dışındakiler ekzojen glukozu karşı insülin cevabının ölçümü esasına dayanmaktadır.

a. Homeostasis model assessment (HOMA)

b. Sürekli glukoz infüzyon modeli (CIGMA)

c. Minimal model (Sık Aralıklı Intravenöz Glukoz Tolerans Testi)

d. Hiperglisemik klemp yöntemi

B. Sadece insülin direncini ölçen metodlar

a. Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi

b. İnsülin tolerans testi

Obez ve obez olmayan kişilerde insülin duyarlılığını değerlendirmede en iyi yöntem “öglisemik hiperinsülinemik klemp” tekniğidir. Bu teknikte iki aşamada (8 ve 40 mIU/ml/dakika) insülin infüze edilirken, kan şekerini sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanımlarını zorlaştırmaktadır. Bunların yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine veya OGTT sırasında ölçülen insülin düzeylerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assessment insülin direnci (HOMA-IR) indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (99, 100). Bu indekslerin öglisemik hiperinsülinemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (101, 102).

HOMA-IR açlık kan şekeri (mmol/L) x açlık insülin (mIU/ml)/22,5 formülüyle hesaplanmakta ve erişkinlerde oranın 2-2,5'un üzerinde olması insülin direnci lehine yorumlanmaktadır. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada OGTT sırasında açlık insülin düzeyinin >15-20 mIU/ml, zirve insülin düzeyinin >150 mIU/ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin >75 mIU/ml olmasının hiperinsülinizmin dolayısıyla insülin direncinin belirteci olarak kullanılması önerilmiştir (103). İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde bir başka yöntem “Minimal model frequent sampled intravenous glucose tolerance test” olarak bilinmekte, bu yöntemle erken beta hücre kompensasyonunun göstergesi olan ilk dönem insülin salgılanması değerlendirilebilmektedir (103). Yapılan araştırmalar

sonucunda HOMA-IR indeksinin en basit ve öglisemik hiperinsülinemik klemple en uyumlu sonuçları veren indeks olduğu bulunmuştur (99,100).

Obez çocuklarda glukoz metabolizmasının ve insülin direncinin değerlendirilmesinde ilk basamak plazma glukoz ve insülin düzeylerinin ölçümüdür. Açlık ve tokluk glukoz düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. En az 10 Saatlik Açlık Sonrası Plazma Glukoz Düzeyinin Değerlendirilmesi

Plazma glukoz düzeyi	Yorum
<100 mg/dl	Normal
100-125 mg/dl	Bozulmuş açlık glukozu
≥126 mg/dl	Diyabetes mellitus

Toklukta glukoz metabolizmasını değerlendirmek için ise en uygun yöntem OGTT'dir (Tablo 3).

Tablo 3. OGTT'de 2. Saat Plazma Glukoz Düzeyinin Değerlendirilmesi

Plazma glukoz düzeyi	Yorum
<140 mg/dl	Normal
140-199 mg/dl	Bozulmuş Glukoz Toleransı
≥200 mg/dl	Diyabetes Mellitus

HOMA-IR değeri en az 10 saatlik açlık sonrası alınan serum örneğinde şu şekilde hesaplanmaktadır:

HOMA-IR: açlık insülin (mIU/ml) x açlık kan şekeri* (mmol / lt) / 22.5

(*Kan şekeri mg/dl / 18 = mmol/L)

Tablo 4. Prepubertal ve Pubertal Dönemde HOMA-IR Eşik Değerleri

	Kız	Erkek
Prepubertal	$\geq 2,2$	$\geq 2,6$
Pubertal	$\geq 3,8$	$\geq 5,2$
12-15 yaş	$\geq 4,5$	$\geq 4,5$

Çeşitli çalışmalarda insülin direnci için erişkinlerde HOMA-IR 2,5, 3,2, 4 gibi sınır değerler kullanılmıştır. Genel olarak erişkinlerde HOMA-IR değerinin 2,5'in üzerinde olması insülin direnci olarak değerlendirilirken, çocuklarda ise kullanılacak eşik değerler için fikir birliği yoktur. Ülkemizde obez adolesanlarda yapılan bir çalışmada, HOMA-IR sınır değeri 3,16 olarak bulunmuştur (104). Bir diğer çalışmada ise prepubertal erkek olgularda HOMA-IR $\geq 2,6$ (sensitivite %88,2, spesifite % 65,5) ve pubertal erkek olgularda HOMA-IR $\geq 5,2$ (sensitivite %56, spesifite %93,3); prepubertal kız olgularda HOMA-IR $\geq 2,2$ (sensitivite %100, spesifite %42,3) ve pubertal kız olgularda HOMA-IR $\geq 3,8$ (sensitivite %77,1, spesifite %71,4) değerleri HOMA-IR için eşik değer olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada 12-19 yaş arası her iki cinsiyette HOMA-IR $\geq 4,5$ olmasının insülin direnci olarak kabul edilmesi önerilmiştir (Tablo 4) (105). Fizyolojik olarak pubertede insüline direnç gelişmekte ve insülin düzeyi artmaktadır. Özellikle Tanner evre 2-4'te görülen insülin direnci evre 3'te pik yapmaktadır. Bu yüzden ergenlik döneminde insülin direnci hesaplanırken farklı eşik değerlerinin kullanılmasını önerilmiştir. Açlık insülin düzeylerinin Tanner evre 1-2'de $>15\text{mIU/ml}$, Tanner evre 3-4'te $>30\text{mIU/ml}$ ve Tanner evre 5'te $>20\text{mIU/ml}$ olmasının hiperinsülinizm olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (106).

İnsülin direnci çocukluk çağında farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında santral obezite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi (VLDL ve trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü), erken ateroskleroz, uzun boyluluk, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir (80, 107). İnsülin direncine karşı gelişen sekonder hiperinsülinizm ile bir süre öglisemi sağlanır. β hücreleri insülini üretememeye başlayınca, göreceli insülin yetersizliği oluşur ve sonuçta hiperglisemi ve tip 2 diyabet gelişir (79, 108). Adolesan obez kızlarda hiperandrojenizm sık görülür. Hiperinsülinemide insülin birçok organda olduğu gibi overler üzerinde de bulunan reseptörlerine bağlanarak androjen sentezini uyarır ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinde azalmayla serbest testosteron düzeylerinde artışa neden olur. Obez adolesan kızlarda hiperandrojenizme bağlı olarak polikistik over sendromu, akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, akantozis nigrikans, sebore, adet düzensizlikleri görülebilir. Obezlerdeki hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu sıklığının artması ile fertilitede azalma olduğu bilinmektedir (109).

İnsülin direnci kahverengi hiperpigmentasyonla karakterize kadifemsi hiperkeratotik bir lezyon olan akantozis nigrikansa neden olmaktadır. Akantozis nigrikans sıklıkla boynun arka tarafı, aksilla ve diğer kıvrım yerlerinde görülür (110).

2 6.2. Obezite ve Dislipidemi

Obezite sırasında trigliserid, düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL), çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) düzeyleri artarken, yüksek ağırlıklı lipoprotein (HDL) düzeyi azalmaktadır. İnsülin normalde lipoprotein lipazı aktive edip, hormona

duyarlı lipazı inhibe ederek lipolizi inhibe eder ve adipoz dokuda lipogenezi artırır. İnsülin direnci varsa adipoz dokuda özellikle de visseral yağ dokuda lipoliz artar ve açığa çıkan serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid sentezinde kullanılır. Sonuçta hipertrigliseridemi hem hepatik üretimin artması hem de lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması ile klirensinin azalması sonucu meydana gelmektedir. Kronik inflamasyon da dislipidemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Karaciğerde trigliserid miktarında artış VLDL'de artışa ve VLDL'den kolesterol esterlerinin HDL'ye transferinde artışa neden olup HDL'nin doygunluk ve klirensini arttırarak HDL düzeyinde düşüşe neden olur. Hem trigliserid düzeyinin artışı hem de HDL kolesterolün azalması kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış ile ilişkilidir. Ayrıca obez hastalarda aterojenik olduğu bilinen küçük yoğun LDL partiküllerinin ve apoprotein-B'nin düzeyi artmaktadır (72, 111). Obez hastalarda dislipidemi varlığı plazma açlık lipid profilinin belirlenmesi ile ortaya konabilir.

2.6.3. Obezite ve Hipertansiyon

Obezitede KVH gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden birisi de hipertansiyondur. Yaş, cinsiyet ve boy persentiline göre hazırlanmış olan cetvellerde, sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin 95. persentil ve üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (112). Obez çocuklarda normal ağırlıklı çocuklara göre sistolik hipertansiyon 3,3 kat daha sık görülmektedir. Vücut yağ oranı ve VKİ arttıkça kan basıncı da artmaktadır. Bogalusa Kalp Çalışma Grubu fazla ağırlıklı çocuklarda sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin sırası ile 2,5 ve 3,7 kat arttığını bildirmişlerdir (113, 114). Dokuz yaşında iken obez veya fazla ağırlıklı olan çocukların izlendiği bir çalışmada, 25 yaşlarına geldiklerinde erkeklerin %53, kadınların %32

oranında hipertansif veya prehipertansif olduğu görülmüş ve çocukluk çağı obezitesinin erişkin dönemde artmış hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (115). Obeziteye bağlı gelişen hipertansiyonun fizyopatolojisinde farklı mekanizmalar etkilidir; sempatik sinir sistemi aktivasyonu, vasküler değişiklikler, insülin direnci ve hiperinsülineminin etkileri ile hipoadiponektinemi bunlardan en önemlileridir. Tüm bu faktörlerin etkisiyle vazodilatasyonda azalma, vazokonstrüksiyonda artış ile birlikte vücutta su ve tuz tutulumunda artış kan basıncı artışına neden olmaktadır (116, 117).

Obez hastalarda kan basıncı mutlaka ölçülmelidir ve hastalar hipertansiyon açısından yakın takip edilmelidir. Hipertansiyonun tespiti için beyaz önlük hipertansiyonu veya maskeli hipertansiyonu ayırt edebilmek için bazal kan basıncı ölçümü yeterli olmayabilir. Maskeli hipertansiyon hastanede kan basıncının normal, evde yüksek olması; beyaz önlük hipertansiyonu ise evde kan basıncının normal, hastanede ise yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (118).

2.6.4. Obezite ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopatidir. Son yıllarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının da metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğu kabul edilmektedir (119). Metabolik sendrom ayrıca insülin direnç sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördlü ve dismetabolik sendrom gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (120). Metabolik sendrom sıklığı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP) sınıflamasına göre çocuk yaş grubunda %42,4, adolesanlarda %64,2; Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation-IDF*)

sınıflamasına göre ise adolesanlarda %29,9 oranında bulunmuştur (121). Metabolik sendromun ana unsuru abdominal yağ dokusu artışı ve insülin direncidir ve bu vakaların önemli bir bölümünde tip 2 diyabet gelişmektedir.

Yakın zamana kadar çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom tanısı ile ilgili tüm dünyada kabul edilen kriterler bulunmaması nedeniyle, değişik kurumlar tarafından erişkinlerde tanımlanan kriterler çocuklar için modifiye edilerek kullanılmaktaydı (örnek; Dünya Sağlık Örgütü kriterleri). Amerikan Kalp Cemiyeti (*American Heart Association-AHA*) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu 2007 yılında çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterlerini yayınladılar. Her ikisinde de 10 yaşın üzerindeki çocuklarda metabolik sendrom tanı kriterleri belirlendi. Daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle IDF kriterleri yaygın olarak kullanılmaya başlandı (122, 123). IDF'nin metabolik sendrom kriterleri Tablo 5'te verildi.

Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) Çocuklarda Belirlediği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

	10-16 yaş	>16 yaş*
Bel Çevresi **	≥90 persentil	≥90 persentil
Kan Basıncı	Sistolik ≥130 mmHg veya diyastolik ≥85 mmHg	Sistolik ≥ 130 mmHg veya diyastolik ≥85 mmHg veya önceden bilinen hipertansiyon tanı ve tedavisi
Trigliserid	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
HDL-kolesterol	<40 mg/dl	Erkeklerde <40 mg/dl Kızlarda <50 mg/dl
Açlık Kan Şekeri	≥100 mg/dl	≥100 mg/dl veya daha önce bilinen Tip 2 DM

* 16 yaşın üzerinde erişkin kriterleri kullanılmaktadır

**Bel çevresi normalleri için eğer varsa yaş ve cinsiyete göre toplum normallerinin kullanılması önerilmektedir

IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için; bel çevresi ≥90 persentil olan çocuklarda diğer kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir. Altı yaş altında metabolik sendrom tanısı için tetkik önerilmemektedir. Altı-on yaş arasında ailede metabolik sendrom, tip 2 diyabet, dislipidemi (trigliseridde artma, HDL'de azalma), kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite gibi risk faktörlerine sahip kişiler varsa, bu çocukların metabolik sendrom yönünden araştırılması önerilmektedir.

Ülkemiz için bel çevresinin yaş ve cinsiyete göre tanımlanan persentil eğrileri şekil 3 ve 4'te verilmiştir (124). Bel çevresini esas aldığı ve abdominal obeziteyi iyi yansıttığı için pek çok çalışmada metabolik sendrom tanısında IDF kriterleri kullanılmaktadır.

Ages ^a	3rd	5th	10th	25th	50th	75th	85th	90th	95th	97th
7	46.0	46.9	48.4	50.9	54.2	57.7	59.8	61.3	63.7	65.3
8	47.6	48.5	50.1	52.9	56.4	60.4	62.7	64.4	67.1	68.9
9	49.0	50.0	51.7	54.7	58.5	62.8	65.5	67.3	70.3	72.5
10	50.4	51.5	53.2	56.4	60.5	65.1	67.9	69.9	73.2	75.5
11	51.9	53.0	54.9	58.3	62.5	67.4	70.3	72.5	75.9	78.3
12	53.6	54.7	56.7	60.2	64.6	69.7	72.7	74.9	78.5	80.9
13	55.3	56.6	58.6	62.3	66.8	72.0	75.1	77.3	80.8	83.2
14	57.1	58.4	60.5	64.3	68.9	74.1	77.2	79.5	82.9	85.3
15	58.5	59.9	62.0	65.9	70.6	75.8	78.9	81.1	84.5	86.8
16	59.7	61.0	63.2	67.1	71.8	77.1	80.1	82.3	85.6	87.9
17	60.8	62.2	64.3	68.3	73.0	78.2	81.3	83.4	86.7	88.9

Şekil 3. 7-17 yaş Türk erkek çocuk ve adolesanlarda belirlenen yaş ve cinsiyete göre bel çevresi persantil eğrileri



Ages ^a	3rd	5th	10th	25th	50th	75th	85th	90th	95th	97th
7	45.6	46.5	47.9	50.3	53.3	56.7	58.7	60.1	62.3	63.8
8	46.5	47.5	48.9	51.5	54.7	58.4	60.5	61.9	64.4	65.9
9	47.7	48.7	50.2	52.9	56.4	60.2	62.5	64.1	66.6	68.4
10	49.2	50.2	51.8	54.6	58.2	62.2	64.6	66.3	69.0	70.9
11	50.8	51.8	53.4	56.3	59.9	64.1	66.6	68.4	71.2	73.1
12	52.4	53.4	55.0	58.0	61.7	65.9	68.5	70.3	73.2	75.2
13	54.1	55.1	56.7	59.7	63.4	67.6	70.1	71.9	74.9	76.9
14	55.6	56.6	58.2	61.1	64.7	68.9	71.5	73.3	76.3	78.4
15	56.7	57.7	59.2	62.7	65.7	69.8	72.3	74.1	77.1	79.2
16	57.5	58.4	59.9	62.7	66.2	70.2	72.7	74.5	77.4	79.5
17	58.1	59.0	60.5	63.2	66.5	70.5	72.9	74.7	77.6	79.6

Şekil 4. 7-17 yaş Türk kız çocuk ve adolesanlarda belirlenen yaş ve cinsiyete göre bel çevresi persantil eğrileri

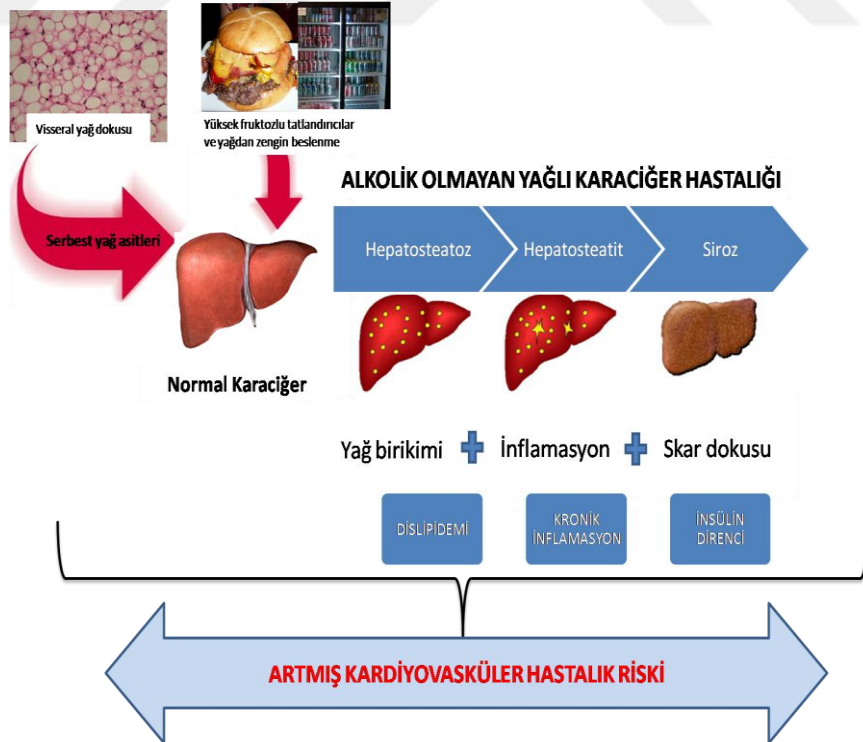
2.6.5. Obezite ve Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması

Obezite sırasında karaciğerde yağ birikmesi (steatoz) çok sık görülen bir sorundur. Karaciğerde başlayan yağlı değişiklikler inflamasyon ile sonuçlanıyorsa klinik olarak aminotransferazlar artmakta ve steatohepatit terimi kullanılmaktadır. Steatohepatit hepatik fibrozis, siroz hatta maligniteye kadar ilerleyebilmektedir. Önceleri obezitenin beklenen bir sonucu olarak görülen alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının, ciddi sonuçları olabilen hatta KVH için bir risk faktörü olabilecek önemli bir klinik durum olduğu kabul edilmektedir (119, 125, 126).

Obez çocuklarda ultrasonografi ile karaciğerde yağlanma varlığı farklı serilerde %22 ile %64 arasında bildirilmiştir (119).

Obez bireylerde visseral ve subkutan yağ dokudan insülin direnci nedeni ile salınan serbest yağ asitleri karaciğere ulaşmakta ve burada trigliserid şeklinde depolanmaktadır. Diyetteki fruktoz ve yağ içeriği de de-novo sentezi arttırarak karaciğerdeki lipogeneze katkıda bulunmaktadır (78, 111). Hipoadiponektinemi ve kronik inflamasyon da hepatik lipid oksidasyonunu engelleyerek lipogenezi daha da arttırmaktadır (126).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının fizyopatogenezi ve sonuçları şekil 2'de özetlenmiştir. Karaciğer yağlanmasının kesin tanısı biyopsi ile konulsada invaziv bir işlem olduğu için klinik pratikte kullanılmamakta ve tanı ultrasonografi bulgularına dayandırılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri de tanısal amaçlı kullanılabilir (127).



Şekil 5. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Fizyopatogenezinin ve Sonuçlarının Şematik Özeti

2.6.6. Obezitenin Kardiyovasküler Etkileri

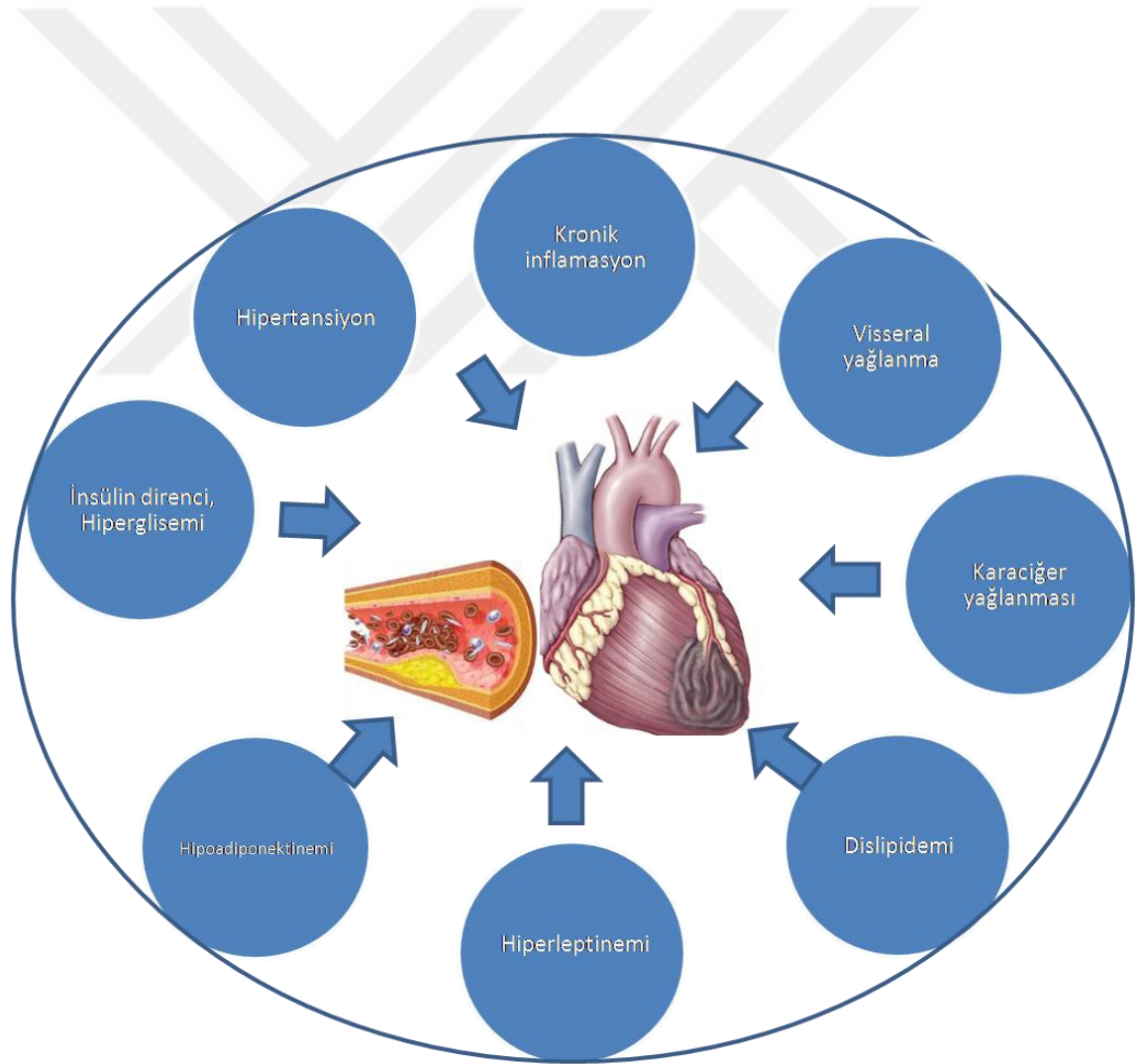
Obezite kardiyovasküler hastalıkları için diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak başlı başına bir risk faktörüdür (10). Vücut yağ doku oranı artışının tek başına kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkileri olduğu gibi obeziteye dislipidemi, hipertansiyon, yağlı karaciğer hastalığı, insülin direnci ve glukoz metabolizması bozukluğunun eşlik etmesi durumunda bu zarar daha da artmaktadır (128). Obez bireylerin KKH ve serebrovasküler hastalıklara yakalanma açısından 1,5 kat daha fazla risk altında oldukları bulunmuştur (129). Metabolik sendromu olanlarda ise bu risk 3 kat artmaktadır. Obezitenin çocukluk yaşlarından başlayarak kalpte hem yapısal hem de işlevsel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Obezite sırasında artmış yağ dokusunun etkisi ile artan metabolik aktiviteye bağlı olarak kalpte ön yük ve art yük artmaktadır. Kalp dolum hacminin artmasına bağlı olarak kalp atım hacmi artmakta, ventriküllerde dilatasyon oluşmakta ve artan miyokard volüm yüküne bağlı ventriküllerde hipertrofi görülmektedir. Duvar geriliminin ve kalınlığının artması sonucu kalbin diyastolik fonksiyonu ardından da sistolik fonksiyonu bozulmakta ve bu durum konjestif kalp yetersizliği riskini büyük ölçüde artırmaktadır (130, 131).

Obezite Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (132). Obez hastalarda miyokardiyal damarlarda da endotelial disfonksiyon meydana gelmektedir. Ayrıca insülin direnci nedeni ile insülinin miyokardiyal kan akımını artırıcı (vazodilatasyon) etkisine direnç gelişmekte ve bu etkiler mikroinfarktlara ve reperfüzyon hasarına, sonuçta miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna ve kalp yetmezliğinin gelişmesine neden olmaktadır (130, 133).

Obezitenin kalpte neden olduğu yapısal değişiklikler (ventrikülerde hipertrofi, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol çapında artış vb) konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler ile ortaya konabilmektedir. Konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler ile belirlenen kardiyak fonksiyonlar ise (ejeksiyon fraksiyonu gibi) ancak geç dönemde etkilendiği için obezitenin erken dönemlerde kalpte sadece yapısal değişikliklere neden olduğu kalp fonksiyonlarının uzun dönemde bozulduğu düşünölmektedir (131).

Obezitede mikrovasköler hasar, artan adipoz dokudan salınan sitokinler sonucu meydana gelen düşük dereceli kronik inflamasyona sekonder vasköler yapı ve fonksiyonların bozulması ile erken dönemde görölmektedir. Obezite sırasında artan IL-6, TNF- α , retinol bağlayıcı protein-4 gibi proinflamatuvar sitokinler de vasköler disfonksiyona katkıda bulunmaktadır (11). IL-6 aynı zamanda antiaterojenik ve antinflamatuvar olan adiponektin gen ekspresyonunu baskılamaktadır (134). Ayrıca IL-6 salınımına yanıt olarak primer olarak karaciğerden CRP salgılanır. CRP aynı zamanda aterosklerotik lezyonlarda ve koroner arter düz kas hücrelerinde de üretilmektedir. CRP inflamasyonun sensitif olmayan ancak önemli bir göstergesidir. Klinik laboratuvarlarda CRP ölçömlerinde kullanılan testlere göre, daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini ölçebilen yüksek duyarlılıklı CRP (sCRP) testleri geliştirilmiş ve bu şekilde inflamasyon düzeyi düşük hastaların da saptanabilmesine olası olmuştur. Yüksek duyarlılıklı CRP'nin tek başına arteriyel sertlik indeksleri için belirleyici olduğu gösterilmiştir (12, 135). Adipositlerden üretilen ve fibrinoliz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1, obezite sırasında artmakta ve trombüs oluşumuna katkı sağlamaktadır (136). Ateroskleroza koruyucu etkileri olan adiponektin düzeyinin obezlerde düşük olması da vasköler disfonksiyon

gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca in-vitro çalışmalarda leptinin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı, endotel hücrelerinde oksidatif stresi arttırdığı ve vasküler kalsifikasyona yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca leptin sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açarak da vasküler disfonksiyona neden olabilmektedir (136, 137). Birçok çalışmada lipoprotein a düzeyinin çocuklarda kardiyovasküler hastalık gelişimi için potansiyel bir yol gösterici olduğu, hatta antropometrik ölçümlerden daha değerli olduğu ileri sürülmüştür (138).



Şekil 6. Obezitenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Etyopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler

Bel çevresi ölçümünün kardiovasküler hastalık gelişimini göstermede VKİ'den daha değerli olduğu bilinmektedir. Bel çevresi ölçümü ve VKİ'nin beraber kullanımı adipoziteyi göstermede daha anlamlıdır, böylece artmış kardiovasküler hastalık riski daha net gösterilir (139).

Metabolik sendromun her bir komponenti KVH riskini arttırmaktadır (85) (140). Hipertansiyon da obezite ile birlikteliği sık olan bir metabolik sendrom komponentidir ve obez çocuklarda anlamlı olarak hipertansiyon riski artmaktadır (141). 2010-2012 yılları arasında Litvanya'da 12-15 yaşları arasındaki 7457 çocuk ile yapılan bir çalışma sonucunda prehipertansiyon %12,8, hipertansiyon %22,2 olarak saptanmış olup, kız adolesanların daha fazla oranda normotansif seyrettiği saptanmıştır (142). Çin'de yapılan benzer bir çalışmada erkeklerde, obezite ve fazla kiloluluk ile prehipertansiyonun ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (143).

Obezlerde sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa, sodyum ve su tutulumunda artışa, böbrek fonksiyon bozukluklarına, insülin direncine, adipositlerden aşırı anjiyotensin salınımına sekonder sıvı retansiyonuna, hiperleptinemiye ve adipositlerden aşırı miktarda plazminojen aktivatör inhibitör salınımına sekonder kan viskozitesindeki artışa bağlı hipertansiyon görülmektedir (144, 145). Çin'de 2012'de yapılan bir çalışma ile batı tarzı beslenme yani işlenmiş et, kırmızı et, tereyağ, yüksek yağ içeren süt ürünleri, yumurta ve rafine edilmiş tahılların tüketiminin artması ile VKİ artışı, serum kolesterol artışı ve artmış kan basıncı değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (138).

2.7. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde amaç yeterli bir vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek, obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır (146).

Obez hastalarda obezitenin gelişmesinde rol alan genetik, hormonal ve nöroendokrin etkenlerin araştırılması ve doğru enerji dengesinin sağlanması tedavinin ilk basamağını oluşturur. Eğer obezite altta yatan hipotalamik, endokrinolojik, nörolojik bir hastalığa ya da ilaç kullanımına ikincil olarak oluşmuşsa, primer neden ortadan kaldırılmadan obezitenin düzelmesi mümkün değildir (147). Obez hastalarda kilo verilmesi ve kilonun korunması, uzun süreli davranış değişikliği, dengeli ve sağlıklı beslenme ile birlikte fiziksel aktivitenin de artırılmasına bağlıdır (146, 148). Amerikan Pediatri Akademisinin çocukluk çağı obezitesinde önerdiği yaklaşım 4 basamaktan oluşmaktadır. Bu basamakların ilk üçünde yaşam tarzının değiştirilmesi, beslenme ve fizik aktivitenin düzenlenmesi yer alır. Bu basamakların uygulanması ile fayda sağlanamazsa ilaç tedavisine ve cerrahi tedavilere başvurulabileceği vurgulanmıştır (149).

2.7.1. Tıbbi Tedavi

2.7.1.1. Beslenmenin Düzenlenmesi

Obeziteyi önlemek için gerekli önlemler süt çocukluğu döneminden başlayarak alınmalıdır. Bebekler ilk 6 ay yalnızca anne sütü almalı, 6 aydan sonra ek gıdalar ile birlikte anne sütüne devam edilmelidir. Ek gıdalara geçildikten sonra meyve suyu, tatlı içecekler ve karbonhidrat yüklü mamalardan uzak durulmalıdır. Biberon susturma aracı olarak kullanılmamalıdır (150).

Obezitede beslenme tedavisinde enerji açığı oluşturarak kas kütle kaybına neden olmadan yağ depolarının azalmasının sağlanması ile birlikte ideal kiloya

ulaşmak ve ideal kiloyu korumak amaçlanmaktadır (151). Glisemik indeksi yüksek olan gıdalar diyetten çıkarılarak ve porsiyon boyutları azaltılarak hızlı enerji alımı sınırlandırılır. Diyet sebze ve meyveden zengin olmalıdır. Beslenmenin bir diyetten çok sağlıklı yaşam biçimi olduğu anlatılmalı ve ailenin de beslenme planına katılımı sağlanmalıdır (150, 152).

Beslenme profilaksisinde ve idamesinde temel yaklaşım bireysel olmakla birlikte doymuş yağ oranının azaltılması ve düşük glisemik indeks ve düşük glisemik yük içeren karbondhidratların tketimeinin sağlanması ana yaklaşımdır. Yaş gruplarına göre oranlar farklılık göstermekle birlikte, sağlıklı yetişkin bir bireyde enerjinin %10-15'i proteinlerden, %55-60'ı karbondhidratlardan, en fazla %25-30'u yağlardan sağlanmalıdır. Karbondhidrat-yağ-protein arasında bir denge oluşturularak önerilen bu tür yeterli dengelenmiş beslenme biçimi hem obeziteyi azaltacak hem de insülin direncini kontrol edecektir. ğn atlanmaması, gece yatmadan önce yüksek kalorili yiyeceklerin tüketilmemesi gerekir. Günlük diyetten hazır yemek veya fast food (hamburger, patates kızartması, döner ekmek, pizza, tost, sosisli sandviç vb.) olarak tabir edilen yiyeceklerin çıkarılması da önem arz eder. Az miktarda sık aralıklarla beslenme beslenmenin diğer ana prensibidir. Hızlı yemek yemenin terk edilmesi gerekir. Normalde yemeğe başladıktan sonra doyma hissinin beyne ulaşması, ortalama 20 dakika almaktadır. Hızlı bir şekilde yemek yenilirse doyma hissine erişilmeden, gerekenden fazla kalori alınmış olur (153). Beslenme alışkanlıklarının ve besin tüketim durumunun değerlendirilerek, kişiye özgü farklılıklar dikkate alınarak kilo kontrolünde günlük beslenme listelerinin oluşturulmasına dikkat edilmelidir (154).

2.7.1.2. Yaşam Tarzı Değişikliği

Obezite tedavisinde temel amaç, yaşam tarzında değişiklik sağlayacak yeme ve egzersiz değişikliğinin sağlanmasıdır. Fiziksel aktivite yetersizliği veya sedanter yaşam olarak tanımlanan hareketsizlik, yetişkin ve çocuklarda bir epidemi şeklinde artan obezitenin altında yatan ana neden olarak gösterilmektedir. Sedanter yaşam sonucu alınan enerji yeteri kadar harcanamaz ve obeziteye yol açar. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyadaki ölümlerin yaklaşık iki milyonu fiziksel aktivite yetersizliğine bağlı olarak gelişmektedir (155).

Düzenli fiziksel aktivite enerji dengesinin düzenlenmesinde, obezite ile gelişen sağlık sorunlarının ve bu sorunlara bağlı ölümlerin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Sağlıklı beslenme ile birlikte yapılan düzenli egzersizin kilo kaybının sağlanmasına, kas kütlesinin korunup yağ dokusundan kayıpların artmasına ve ideal vücut kitle indeksinin korunmasına yardımcı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (156, 157).

Obez çocuklara günde en az 1 saatlik fiziksel aktivite önerilmelidir. Bu aktiviteler çocuklar için eğlenceli ve yaşına uygun olmalıdır. Bu gruptayışamın içine egzersizi yerleştirmek amaç olmalı, mümkünse bu çocukların okula yürüyerek ya da bisikletle gitmesi sağlanmalıdır. Obez çocuklar toplu sporlardansa tercihen bireysel sporlara yönlendirilmelidir (153). Hızlı kilo vermek yerine kademeli bir şekilde kilo verilmelidir. Obezite riskini arttırdığı için televizyon, bilgisayar ve video oyunları gibi eğlence araçlarının günlük kullanımı 2 saat ile sınırlandırılmalıdır (158).

Yemek yemenin verdiği hazzın doğal pekiştirmelerle, örneğin kilo vermenin mutluluğu ve kendine artan güven ile sürdürülebileceği temel teorisinden yola çıkan davranış terapisi obez çocuklarda yaşam tarzı değişikliği

uygulamasında kullanılmaktadır. Davranış terapisinin 8 temel bileşeni bulunmaktadır. Bunlar self monitörizasyon, uyarı kontrolü, yemenin kontrolü, pekiştirme-güçlendirme, bilinçsel yeniden yapılanma, beslenme eğitimi, fiziksel aktivite ve davranış kontratlarıdır. Bireysel başarıya ulaşamayanlarda aile desteğininde etkisi ile grup halinde terapilerle hedefe ulaşılabilir.

2.7.1.3. İlaç Tedavisi

Beslenmenin ve yaşam tarzının değişmesine karşın 6 ay kadar devam eden obezite durumunda farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Özellikle obezite komplikasyonlarının geliştiği durumlarda ilaç tedavisine başvurulur. Çocukluk yaş grubunda kullanılabilen başlıca ilaçlar metformin, orlistat ve octreotitdir.

Obezite sonucu gelişen insülin direnci için farmakolojik tedavi ihtiyacı olduğunda metformin ilk tercihtir. Metformin biguanid grubundan insülin duyarlılığını arttıran, hiperinsülinemiyi azaltan bir oral antidiyabetiktir. Karaciğerde glukoz üretimini durdurur, insülin reseptörlerini artırır, HDL'yi artırır, abdominal yağı azaltır ve fibrinolizi azaltır. İnsülin direnci olan ergenlerde 500 ile 1500 mg/gün bölünmüş dozlarda kullanımı önerilmektedir. Ancak metformin tedavisi sırasında oluşabilecek yan etkilere karşı uyanık olunmalıdır. Metforminin yan etkileri arasında laktik asidoz, gastrointestinal semptomlar ve karaciğerde oluşabilecek hasara bağlı karaciğer enzimlerinde artış sayılabilir (159).

Orlistat; gastrik ve pankreatik lipaz enziminin inhibitörüdür, yağların emilimini inhibe ederek kalori alımını engeller. Kullanımı sırasında gastrointestinal sisteme ait yan etkiler bildirilmiştir (160).

Octreotid; somatostatin analogudur, insülin sekresyonunu baskılar, hiperinsülinemiyi önler. Hipotalamik obezite tedavisinde önerilmektedir. Kullanımı

sırasında kolelitiazis, diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkileri tariflenmiştir (160).

Diyet ve egzersiz uygulamasına karşın devam eden dislipidemi durumunda 10 yaşından büyük çocuklarda statin grubu ilaçların kullanımı akılda tutulabilir. Hipertansiyon varlığında da antihipertansif tedavi verilir (161). Tüm bunlara rağmen çocuklarda obezite tedavisinde farmakolojik tedavi hiçbir zaman ilk tercih değildir.

2.7.2. Cerrahi Tedavi

Erişkin yaşlar için önerilen cerrahi tedavi son yıllarda seçilmiş adölesanlarda başarıyla uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi için; VKİ $>40 \text{ kg/m}^2$ olanlar ile VKİ $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ arasında olup obezite ile beraber kilo kaybı ile önlenebilecek komplikasyonları olanlar (hipertansiyon, prediyabet, tip 2 DM) seçilir. Hastaların puberte evresi Tanner evre 4-5, boyu erişkin boya yaklaşmış olmalıdır. Cerrahi tedavi ancak diyet ve egzersiz tedavisi ile birlikte uygulanırsa başarılı olmaktadır. Cerrahi tedavi eşlik eden başka kronik hastalığı olanlarda (malign hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları), preadolesanlarda, diyet ve egzersiz programını denememiş olanlarda, kontrol edilemeyen yeme hastalığı olanlarda, tedavi edilemeyen psikiyatrik hastalarda, Prader Willi sendromunda önerilmez (162, 163).

2.8. D Vitamini Metabolizması, D Vitamininin Etkileri Ve Obezite İle İlişkisi

2.8.1. D Vitamini Tanımı

Vitaminler vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. D vitamini ise güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmekte ve üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa

transformasyona uğrayarak biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Bu yönüyle D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok bir hormon olarak görev yapmaktadır. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonlar ile benzerdir. D vitamini vücutta birçok sistem üzerinde etkilerinin olması nedeniyle insanlar için en önemli vitaminlerden biridir.

D vitamini ilk kez 1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Tanım olarak vitaminler vücutta üretilemeyen ve dışardan alınması gereken moleküllerdir. Ancak D vitamininin deride sentez edilmesi ile başlayan süreç sonrası hücre ve dokular üzerindeki etkileri 1966'dan beri incelenmiş ve hormonal mekanizma ile D vitamini etkilerinin görülmesi sonucu 1988 yılında artık bu molekülün hormon olarak sınıflandırılması önerilmiştir (164, 165). D vitamini kemik metabolizması ve kalsiyum-fosfor dengesinde kritik role sahiptir. Ayrıca kemik iliği, kas, kalp, immün sistem, sinir sistemi ve magnezyum metabolizması üzerinde de etkilidir. D vitamininin kalsiyum, fosfor, kemik metabolizmasının yanı sıra birçok kanser tipinin, obezitenin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (166).

2.8.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin insanlardaki ana formu kolekalsiferol (vitamin D3)'dür. Kolekalsiferolün iki ana kaynağı vardır; bunlar deride sentezlenen ve diyetle alınabilen formlarıdır. Normalde insan vücudunda bulunan D vitamininin % 90-95'i güneş ışınlarındaki 280-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınların etkisi ile deride 7-dehidrokolesterolün fotoizomerizasyonu ile sentezlenir. Aslında güneş ışığına maruziyet engellenmediği sürece vücudun ihtiyacı olan D vitamini deride sentezlenmek suretiyle karşılanabilir (167). Yıl içinde D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde

güneş ışınlarına maruz kalmak her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur (168).

Diyetle alınabilen D vitamini hayvansal D vitamini [Kolekalsiferol (D3)] ve bitkisel kaynaklı D vitamini [Ergokalsiferol (D2)] olarak ikiye ayrılır. Fakat kolekalsiferol ve ergokalsiferol arasında metabolik bir fark yoktur (169). D vitamini açısından zengin olan çok fazla besin yoktur, ancak somon, uskumru, ringa balığı gibi yağlı balıklar, balık ciğeri ve yumurta sarısı D vitamini açısından zengin sayılabilecek besinlerdir (170).

Previtamin D3 deride bulunan provitamin D3 olan 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole (UV) ışınları tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile sentezlenir (171). Diyetle alınan D vitamini ise proksimal ince barsaktan emilir, şilomikronlara eklenerek lenfatik sisteme, buradan da venöz sisteme geçer. Diyetle alınan veya endojen olarak vücutta sentezlenen vitamin D2 ve vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte, gerektiği zaman dolaşıma salınmaktadır (169). D vitamini metabolitleri kanda albümine yapısal olarak benzeyen ve 25(OH)D (25 hidroksikolekalsiferol=kalsidiol) , 24,25(OH)₂D ve 1,25(OH)₂D'ye (1,25-dihidroksikolekalsiferol=kalsitriol) karşı yüksek afinite gösteren “Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)” ile taşınır (172). Ciltte sentezlenen veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak etkisiz olduğundan aktive olması gerekir. Previtamin D2 ya da D3 karaciğerde 25-hidroksilaz enzimiyle hidroksilasyonuna uğrayarak 25(OH)D'ye dönüşür. 25(OH)D böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçer ve 1 α hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile tekrar hidroksilasyona uğrayarak biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D haline dönüşür (169, 172). Fazla miktardaki 1,25(OH)₂D vitamini, 24-hidroksilaz (CYP24R) salınımını arttırmakta ve 1,25(OH)₂D vitamini inaktif

forma çevrilip safraya atılmaktadır (169). 1,25(OH)₂D metaboliti, 25(OH)D'den 100–500 kez daha aktiftir. 25(OH)D dolaşımdaki esas formdur, inaktiftir ve plazma miktarı 1,25(OH)₂D vitamininin yaklaşık 1000 katıdır (171). Serumdaki yarı ömrünün 21 gün olması nedeniyle, yarı ömrü 6-8 saat olan ve düzeyi pek çok endokrin durumdan etkilenen 1,25(OH)₂D'ye göre serum D vitamini düzeyini en iyi yansıtan parametre 25(OH)D'dir.

1,25(OH)₂D vitamini etkisini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleusta bulunan retinoid asit bağlantılı vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. Vitamin D reseptörü, steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler ailesindendir. VDR'nin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD'luk bir proteindir. 1,25(OH)₂D, intrasellüler reseptör proteinleri ile non-kovalent bağlanır. VDR'ler Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda (barsak, kemik, böbrek), normal dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde) ve kanser hücrelerinde bulunur. Bu nedenle D vitamini organizmada neredeyse tüm sistemler üzerinde etki gösterir (169, 171, 173).

2.8.3. D vitamini sentezini etkileyen faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacının az bir kısmı gıdalar ile karşılanırken, büyük bir kısmı deride sentezlenmektedir (171). Serum D vitamini düzeyini en iyi yansıtan parametre 25(OH)D'dir. Bu düzey başta güneş ışığı olmak üzere birçok çevresel faktörden etkilenmektedir. Bu faktörleri iç ve dış faktörler olarak iki grupta incelemek mümkündür. Dış faktörler enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir),

atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller ve albedo (yüzeyden ışınların yansıması) olarak sıralanabilir. Kişisel (iç) faktörler arasında cilt tipi, yaş, giyim tarzı, güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir. Bulunulan enlem ve mevsimsel değişiklikler göz önüne alındığında D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelere iner. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışın yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamini sentezlenmektedir (174). Bulut yükseklikleri ve katmanlar da mor ötesi ışınların yeryüzüne ulaşmasını etkileyerek D vitamin sentezini etkilemektedir.

Ciltte melanin pigment miktarı arttıkça aynı doz ışınlama ile daha az D vitamini üretilmektedir. Ayrıca yaşlanma ile derinin epidermis tabakasında bulunan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır ve daha az miktarda D vitamini sentezlenir. Giysiler deri ile güneş ışınları arasında bariyer görevi görür ve derinin güneş ışınlarından faydalanmasını önleyerek D vitamini sentezini azaltır. Güneş koruyucular da güneş ışınlarını absorbe eder ve yine D vitamini sentezini azaltır. Obezite varlığında yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini yağ dokuda birikir ve D vitamini eksikliği oluşur (175).

D vitamininin en aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ güneş ışığından etkilenmez. Vücutta $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini parathormon (PTH), kalsitonin, büyüme hormonu, östrojen, gebelik, laktasyon, proksimal tübülde Ca ve P düzeyi düşüklüğü artırırken, kanda Ca ve P düzeyinin artması, alüminyum, kurşun ve kadmiyum azaltır (176).

2.8.4. D vitamini Etkileri

2.8.4.1. Kemik metabolizması üzerine etkileri

D vitamininin başlıca görevi serum kalsiyum düzeyini belirli seviyede tutmaktır. Bunu da duodenumdan Ca Emilimini arttırarak, böbrekten kalsiyum atılımını azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak yapar. Bunun dışında ileumdan fosfor Emilimini arttırır. D vitamininin olmadığı durumlarda diyetle alınan kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilir. D vitamini kalsiyumun Emilimini %30-40, fosforun Emilimini de %80'e varan oranda arttırmaktadır (177).

Çocuk ve adolesanlarda kemik kütlesini etkileyen çevresel faktörlerin başında beslenmeyle ilgili faktörler gelir. Kemik kütlesinin belirlenmesi ve kemik mineralizasyonunda, beslenme ile yaş grubuna uygun miktarda Ca alımı sağlanmalıdır. Yaş gruplarına göre alınması önerilen günlük Ca miktarı (mg/gün) tablo 6'da belirtilmiştir (178).

Tablo 6. Yaş gruplarına göre alınması önerilen günlük Ca miktarı (mg/gün)

Yaş	Kalsiyum (mg/gün)
0- 6 ay	210
7- 12 ay	270
1- 3 yaş	500
4- 8 yaş	800
9- 18 yaş	1300
19- 50 yaş	1000
51- 70 yaş	1200
>70 yaş	1200

Parathormon ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kan kalsiyum dengesinde direkt rol alır. D vitamini negatif feed-back mekanizma ile PTH salınımını azaltır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hücrel proliferasyonu ve anjiogenezi inhibe edip, diferansiasyonu uyarmaktadır (177). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve PTH osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptör aktivatör nukleer faktör-Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı inmatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak inmatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır (179).

Ağır D vitamini eksikliği adolesan ve erişkinlerde osteomalaziye, infant ve çocuklarda ise riketse neden olur. Rikets D vitamini eksikliğine bağlı epifizyel plağın defektif mineralizasyonu ve deformasyonu ile sonuçlanan metabolik bir kemik hastalığıdır (180).

2.8.4.2. İmmün sistem üzerine etkileri

Vücutta birçok hücrede olduğu gibi immün sistemi ilgilendiren hücrelerde de VDR bulunması nedeniyle D vitamini immün sistem modülasyonu açısından önemlidir. D vitamininin immün sistem üzerindeki etkisini aktif metaboliti olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ göstermektedir. Monosit ve makrofaj hücrelerinin 1α hidroksilaz enzimini içerdiği ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin böbrek dışı parakrin üretiminin olduğu bilinmektedir (181). Aktive T lenfositlerde VDR bulunmaktadır. D vitamini varlığında aktive T lenfositlerin proliferasyonu ve aktivasyonu inhibe olur. Yine benzer bir mekanizma ile dendritik hücre diferansiasyonu inhibe olur ve IL-12 azalır, IL-10 artar. D vitamini antijen sunan hücrelerin antijen sunumunu ve T lenfosit uyarı kapasitesini düşürür. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile uyarılan makrofajların kemotaktik ve fagositik kapasitelerinin arttığı görülmüştür. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin diğer

bir etkisi monositlerde reaktif oksijen üretimini arttırmak ve uyarılabilir nitrik oksit üretimini etkileyerek bakterilerin öldürülmesini sağlamaktır. Ayrıca 1,25(OH)₂D T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını, B lenfositleri aktive ederek immünglobulin sentezini arttıran katelisidin isimli antimikrobia bir peptidin üretimine arttırarak immünmodulator etki göstermektedir (182).

2.8.4.3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

D vitamini vasküler hastalıkların patogeneğinde rol alır. D vitamini antiaterosklerotik etkisini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak gösterir. VDR ve 1 α hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında da bulunmaktadır. VDR ve 1 α hidroksilazın bulunmadığı, normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde, kontraktilitede artış ve sistolik fonksiyonlardaki bozulmaya bağı miyokard hipertrofisi gelişimi gösterilmiştir (183). Framingham Off Spring Study çalışmasında KVH öyküsü olmayan 1739 birey 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda KVH'lara bağı risklerin % 53-80 oranında daha fazla olduğu bildirilmiştir (184).

2.8.4.4. Kanseri gelişimi üzerine etkileri

1,25(OH)₂D proliferasyonu kontrol ederken, farklılaşmayı da uyarır ve kanser oluşumunu önler. Neoplastik hücreler de VDR taşımaktadır ve sahip oldukları 1 α hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'den yüksek olduğunda, 1,25(OH)₂D oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)₂D'nin proliferasyon, invazyon, angiogene, metastaz üzerine azaltıcı; diferansiasyon, apoptozis üzerine ise arttırıcı etkileri vardır (185). Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi yüksekliği ile meme kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (186). Vitamin D düzeyinin eksik

olduğu durumlarda kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış saptanmıştır (185, 187).

2.8.4.5. Romatolojik hastalıklar üzerine etkileri

Yapılan çalışmalarda VDR'lerin romatoid artrit hastalarının romatoid lezyonlarında, endotelyal hücre, fibroblast, makrofaj ve lenfositlerde bulunduğu, fakat sağlıklı insanlarda sinovya da bulunmadığı ve D vitamini eksikliği olan sistemik lupus eritematozus hastalarında serum interferon-alfa aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (188). Ayrıca antinükleer antikor (ANA) pozitif sağlıklı bireylerde D vitamini eksikliği, ANA negatif sağlıklı bireylerden daha sık bulunmuştur (189).

2.8.4.6. Nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkileri

Vitamin D reseptörü insan beyinde talamus, hipotalamus, bazal gangliyonlar, hipokampus, olfaktör sistem, temporal-orbital ve singulat korteks, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunmaktadır (190). Düşük 25(OH)D düzeylerinin alzheimer, demans, parkinson, multipl skleroz, şizofreni, mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi pek çok nörodejeneratif vepsikiyatrik hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (191-193).

2.8.4.7. Solunum sistemi üzerine etkileri

D vitamininin bulunduğu ortamda monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özelliklerini arttırdığı ve dolayısıyla antimikrobiyosidal özelliklerinin güçlendiği bilinmektedir. D vitamini eksikliğinde kas gücünde azalmaya bağlı (özellikle diyafragma ve interkostal kaslarda) solunum yolu sekresyonlarının atılımının azaldığı ve enfeksiyona yatkınlık olduğu bilinmektedir. 1,25(OH)₂D katelisinin başta olmak üzere antimikrobiyal peptitlerin yapımını artırarak solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki oluşturur. D vitamini bu

yolla tüberküloza karşı etkili olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz için değil, otitis media ve üst solunum yolu enfeksiyonları için de risk oluşturduğu bildirilmiştir. Kistik fibrozisli hastalarda D vitamini düzeyleri doğal immün yanıt, akciğer fonksiyonları ve kardiovasküler sistem üzerine etkili bulunmuştur (194).

2.8.4.8. Gebelik üzerine etkileri

Fetusun kalsiyum ihtiyacını karşılamak için gebelikte 1 α hidroksilaz aktivitesinin artışıyla aktif D vitamini sentezi artmakta, D vitamini depoları azalmaktadır. Gebelikte olan D vitamini eksikliği anneden çok bebeği etkiler (195). Çalışmalarda gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamini alımının serum 25(OH)D düzeylerinin normal olmasını sağlamadığı gösterilmiş ve günde en az 2000 IU/gün D vitamini suplementasyonu yapılması ve D vitamini suplementasyonun antenatal bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmiştir (196).

2.8.4.9. Obezite üzerine etkileri

Obezite ve D vitamini eksikliği birbirinden bağımsız olarak çağımızda sık görülen sağlık problemleridir. Birçok çalışmada obezite saptanan kişilerde serum 25(OH)D düzeyi düşük bulunmuştur ve bu da obez bireylerde D vitamini eksikliğinin normal popülasyondan daha sık görüldüğü düşüncesini uyandırmıştır. Vitamin D yağda eriyen bir vitamin olduğu için bu molekülün obez bireylerde artmış olan yağ dokusunda tutulup dolaşımdan çekilmiş olabileceği görüşü akla gelmiştir. Ayrıca obez bireylerin ev dışı ortama daha az çıkmalarının, besin değeri düşük ancak kalori içeriği yüksek gıdalar ile beslenmelerinin de obezlerde daha sık rastlanan D vitamini düşüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde mutlak yağ kitlesi ile 25(OH)D vitamini

seviyeleri arasında ters orantı varlığını göstermeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. D vitamini eksikliğine bağlı PTH artışı ile obezite arasında pozitif bir ilişki vardır. PTH 1 α hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25(OH)₂D sentezini ve hücre içine kalsiyum girişini artırmanın yanı sıra kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu da baskılar. Kalsiyumdan zengin diyet ile beslenmenin ekzojen obezitenin gelişmesini yavaşlatıcı etkileri vardır. Besinler ile yüksek kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanan obez bireylerde yağ dokusunun azaldığı ya da artmadığı gösterilmiştir (3, 4).

2.8.4.10. İnsülin direnci üzerine etkileri

Yapılan çalışmalarda obeziteden bağımsız olarak vücut kitle indeksi ve glukoz toleransı normal kişilerde de D vitamini düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmış ve düşük D vitamini düzeyinin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (197). Chiu ve arkadaşlarının öglisemik-hiperglisemik klemp tekniği kullanarak yaptıkları çalışmalarında insülin duyarlılığı ile 25(OH)D düzeyi arasında pozitif, 1. ve 2. faz insülin sekresyonu ile ise negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca 20 ng/ml altındaki D vitamini düzeyinin metabolik sendrom ve insülin direnci için yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir (198). Gözlemsel çalışmalarda düşük serum 25(OH)D düzeyleri ile obezite arasında yağ dokusunda VDR ekspresyonunun olduğu, D vitamininin yağda çözünür olması nedeniyle yağ dokusunda depolandığı, artan vücut yağı oranı ve vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Aktif D vitamininin invitro olarak β hücrelerinde ve fare modellerinde kalsiyum alışverişini düzenlediği gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı azalmaktadır. Diyetle alınan D vitamini bozulmuş insülin salınımını

düzeltilmekle beraber proinsülinin insüline dönüşümünü de artırmaktadır. D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye çıkması insülin duyarlılığını % 60 artırmaktadır (199).

2.9. D vitamini Eksikliği

2.9.1. D vitamini gereksinimi

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, az miktarda doğal gıdalarda bulunurken ihtiyacın büyük bir kısmı ciltte mor ötesi ışınların etkisi ile sentezlenmektedir. Yıl boyunca düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalma, her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkin yoldur (168, 173).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre bebekler için günlük D vitamini gereksinimi 400 ünedir (46). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 19–70 yaş arasında kemik ve kas sağlığı için günlük D vitamini ihtiyacını 600 IU, serum 25(OH)D düzeyini >30 ng/ml tutacak günlük ihtiyacı ise 1500–2000 IU olarak bildirmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı “Bebeklerde D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması” projesi kapsamında Mayıs 2005 tarihinde hayatın ilk haftasından başlayarak beslenme tarzı ne olursa olsun tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 IU/gün (3 damla) D vitamini verilmesini önermektedir. Yine Sağlık Bakanlığı tarafından Mayıs 2011’de başlatılan program doğrultusunda 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay süreyle, annelere 1200 IU (9 damla) D vitamini desteği uygulanmaktadır (200).

2.9.2. D Vitamini Düzeyleri

D vitamini düzeylerini belirlemek üzere en sık kullanılan parametre serum 25(OH)D düzeylerinin ölçülmesidir. Erişkinlerde PTH yükselmesine neden olmayacak 25(OH)D düzeyi olan 30 ng/ml sınır değer olarak kabul edilmekte ve 10-30 ng/ml arasındaki değerler yetersizlik, 10 ng/ml altındaki değerler ise eksiklik olarak kabul edilmektedir (201). Çocuklarda ise Amerikan Çocuk Endokrin Birliği'nin (AEC) 2011 yılında klinik pratik bir rehber yayınlamışlardır. Bu rehber göre; serum 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olması "eksiklik", 21-29 ng/ml arasında olması ise "yetersizlik" olarak belirlenmiştir. AEC D vitamini eksikliği açısından risk altında olan grupları ve bu gruplarda D vitamini replasman dozlarını belirlemiştir. Süt çocukları, 50-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri erişkinler, emziren anneler ve gebe kadınlar, obez çocuk ve erişkinler, antikonvülzan, glukokortikoid, antifungal ilaç kullananlar ve AIDS tedavisi görenler risk gruplarını oluşturmaktadır. Bu rehberde obez bireylere kendi yaş grubunun günlük D vitamini ihtiyacının 2-3 katı D vitamin replasmanı yapılması önerilmektedir (202).

2.9.3. D vitamini eksikliği nedenleri

D vitamininin sadece % 10'luk kısmı besinlerden karşılanır. Güneş ışınları ile deride sentez olmaksızın, besinler ile günlük D vitamini ihtiyacı karşılanamaz. Bu nedenle D vitamini eksikliğin ana nedeni güneş ışığına yetersiz maruziyettir. Ev içinde çok vakit geçirilmesi, geleneksel giyim tarzı, yüksek faktörlü güneş kremi kullanımı, yüksek rakımlı bölgelerde yaşama, hava kirliliği gibi nedenler ile güneş ışığına maruziyet azalmakta ve bu da D vitamini yetersizliğine yol açmaktadır (203, 204). D vitamin eksikliği nedenleri Tablo 7'de verilmiştir.

Vitamin D eksikliği basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp; beraberinde kemik yapım-yıkım hızında artma, kemik kırık olasılığında artma gibi fizyolojik,

klirik ve patolojik bulgulara yol amaktadir. Aynı zamanda proksimal kas güçsüzlüğüne ve nöromusküler koordinasyonda bozulmaya da neden olduğundan düşmelere yatkınlığı artırıp, ağırı ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (167).



Tablo 7. D vitamini eksikliğinin nedenleri (204, 205)

Deride sentezin azalması	• Koyu tenli kişiler • Yaşlılar • Güneşe az maruz kalma • Biyoyararlanımın azalması • Obezite
Malabsorbsiyon	• Çölyak hastalığı • Crohn Hastalığı • Kistik fibrozis • Yağ malabsorbsiyonu
Katabolizmayı arttıran ilaç kullanımı	• Antikonvülzan ilaçlar • Glukokortikoidler
25(OH)D sentezinin azalması	• Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	• Nefrotik sendrom
1,25(OH)₂D sentezinin azalması	• Kronik böbrek yetmezliği • Hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	• D vitamini bağımlı rikets • Otozomal dominant hipofosfatemik rikets • X-bağımlı hipofosfatemik rikets
Tümör	• Bazı Lenfomalar
Granülomatöz hastalıklar	• Sarkoidoz • Tüberküloz
Makrofajlarda 1α-hidroksilaz aktivitesinin artışı	• Hipertiroidizm

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemekle beraber riskli kişilerde 25(OH)D düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Yukarda bahsedilen düşük D vitamini düzeyi için etyolojik faktörlere sahip kişiler ile aşağıdaki risk faktörlerine sahip kişilerde D vitamini eksikliği taranmalıdır (206).

- Osteomalazi, raşitizm, osteoporoz hastaları
- Hiperparatiroidi

- Gebelik ve laktasyon sürecinde olanlar
- Düşme öyküsü olanlar
- Non-travmatik kırıkları olanlar
- Yaşlı bakım evinde yaşayanlar
- Günün önemli kısmını kapalı alanlarda geçirenler



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan obez çocuk ve adolesanlarda 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin insülin direnci ve kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkisi araştırıldı. Çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay ile yürütüldü (Ek-1).

Çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Kasım 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında başvuran, 10-18 yaş arasında VKİ $\geq$ 95 persentil üzerinde olan çocuk ve adolesan olgular dahil edildi. Kronik sistemik hastalık öyküsü olanlar, sürekli ilaç kullanma hikayesi verenler ve ekzojen obezite dışı nedenlerle (sendromik veya endokrin nedenlerle) obezite geliştiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma 5 aşamada gerçekleştirildi:

1. Olguların toplanması ve incelenmesi
2. Serum örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi
3. Tedavi grubunun belirlenmesi ve tedavi başlanması
4. Üçüncü ay kontrol verilerinin değerlendirilmesi
5. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi

İlk görüşmede çocukların kendilerine ve ailelerine çalışmanın amacını ve içeriğini anlatan onam formları verildi. Bu çalışmaya katılmayı kabul eden 97 olgunun ailelerinden yazılı onam alındı (Ek-2).

3.1. Olguların Toplanması ve İncelenmesi

3.1.1. Anamnez

Tüm olguların doğum haftası, doğum ağırlığı, birinci ve ikinci derece akrabalarında obezite, tip 2 DM, aterosklerotik kalp-damar hastalığı varlığı kaydedildi.

3.1.2. Antropometrik ölçümler

Tüm ölçümler aynı hekim tarafından Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yapıldı.

Boy: Harpenden stadiyometre ile olguların ayakları çıplak ve birleşik olarak arkalarındaki stadiyometreye baş arkası, sırt, kalça, ayak topuklarının arkasının değmesi ve dik bir şekilde sabit durmaları sağlanarak, çene mandibula köşesinden hafifçe yukarı doğru kaldırılarak, göz ile kulak kepçesi üst kısmı arasından geçirilen çizginin yere paralel olmasına dikkat edilerek başın üzerinden ayak tabanına kadar olan uzunluk ölçüldü.

Ağırlık: Taşınabilen, hassas, elektronik 50 grama duyarlı baskül düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra sabah aç karnına, ince iç çamaşırli olacak şekilde ölçüm yapıldı. Baskülde görülen değer kg cinsinden kaydedildi.

Vücut kitle indeksi: Vücut ağırlığının kilogram olarak boy uzunluğunun metrekaresine bölünmesi ile bulundu. VKİ'nin 85-95 persentil ($>+1\text{SDS}$) arasında olması fazla kiloluluk, 95 persentil ($>+2\text{SDS}$) ve üzerinde olması obez, >97 persentil ($>+3\text{SDS}$) şiddetli obez olarak tanımlandı.

Standart deviasyon skoru (SDS) hesaplanması: Tartı, boy ve VKİ değerleri için SDS hesaplaması LMS yöntemiyle yapıldı. Bu yöntemde $z = \frac{[\text{ölçülen değer} - M]}{S}$ formülü kullanılarak (L: eğrinin başlangıç değeri, M: medyan değer, S: değişkenlik katsayısı), ölçülendeğer yerine sırasıyla olguların tartı (kg), boy (cm), VKİ (kg/m^2) değerleri getirilmek suretiyle her olgu için ilgili antropometrik değerin SDS'si hesaplandı. BSDS, VA SDS ve VKİ SDS hesaplarında kullanılan formüller aşağıda verildi.

$$B SDS = \frac{\text{hastanın boy değeri (cm)} - \text{hastanın yaşı için (cinsiyetine göre) 50.yüzdelik dilimdeki boy değeri (cm)}}{\text{hastanın yaş ve cinsiyetine uygun standart deviasyon skoru}}$$

$$V SDS = \frac{\text{hastanın v a değeri (kg)} - \text{hastanın yaşı için (cinsiyetine göre) 50.yüzdelik dilimdeki v a değeri (kg)}}{\text{hastanın yaş ve cinsiyetine uygun standart deviasyon skoru}}$$

$$V K SDS = \frac{\text{hastanın vki değeri} - \text{hastanın yaşı için (cinsiyetine göre) 50.yüzdelik dilimdeki vki değeri}}{\text{hastanın yaş ve cinsiyetine uygun standart deviasyon skoru}}$$

Bel çevresi ölçümü: Tüm olgulardan hasta ayakta iken karın rahat, kollar yanda ve ayaklar birleşik konumda iken ölçüldü. İliak krest ile kosta arasında gövdenin en ince olduğu, umblikus üzerinden esnemeyen bir mezura ile ölçüm yapıldı. Bel çevresi Türk çocukları için belirlenmiş bel çevresi persentil eğrileri kullanılarak değerlendirildi (134).

Kalça çevresi ölçümü: Gluteal bölgenin en belirgin yerinden yere paralel olacak şekilde esnemeyen bir mezura ile ölçüldü.

3.1.3. Fizik muayene

Tüm olgularda kan basıncı yaşa ve hastanın kol uzunluğuna uygun manşon kullanılarak civalı tansiyon aleti ile ölçüldü. Tansiyon arteriyel değerleri yaşa, cinsiyete, boya göre uyarlanmış tansiyon persantil eğrileri ile karşılaştırıldı (207). Puberte Tanner Marshal kriterlerine göre evrelendi (208).

Tüm olgularda ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve akantozis nigrikans varlığı kaydedildi.

3.2. Serum örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Tüm olgulardan 10 saatlik açlık sonrası kan şekeri, insülin, lipid profili, HbA1c, C peptid, 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, Alkalen fosfataz (ALP), PTH, sensitif CRP ve İnterlökin 6 (IL-6) ölçümü yapıldı.

Glukoz, HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol (HDL), LDL-kolesterol (LDL) ve trigliserid (TG) düzeyleri Architect C16000 otoanalizör sistemi ile, insülin

düzeyi ise kemiluminesans metodu (Advia Centaur X-P) ile ölçüldü. İnsülin direncini göstermeye yönelik HOMA-IR “açlık insülin (mIU/ml) x açlık glukoz (mmol/lt) / 22,5” formülü ile hesaplanarak değerlendirildi. Prepubertal erkek olgularda HOMA-IR $\geq 2,6$ ve pubertal erkek olgularda HOMA-IR $\geq 5,2$ olması; prepubertal kız olgularda HOMA-IR $\geq 2,2$ ve pubertal kız olgularda HOMA-IR $\geq 3,8$ olması insülin direnci olarak tanımlandı (98).

C peptid düzeyi Abbott İ-2000 cihazı ile ölçüldü. Referans aralık olarak belirtilen 0,9-7,1 ng/ml arasındaki değerler normal aralık olarak kabul edildi.

Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon Synchron DxC 800 pro Coulter Beckman cihazı kullanılarak ölçüldü. PTH düzeyi için normal aralık 11-67 pg/ml’ydi.

Çalışılacak olan testler için toplam 5-6 ml periferik venöz kan, sarı uçlu (20G) enjektör iğnesi ile periferik bir vene girilerek alındı (bu işlem hastalardan çalışma dışında normalde istenen tetkikler için alınan kan örneğidir). Bu kanın yaklaşık 2 ml’si serum ayırmak üzere jelli serum ayırma tüpüne alındı. Jelli serum ayırma tüpüne alınan kan örneği 1600 g’de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örneği 25(OH)D düzeyi çalışılmak üzere -20C’de saklandı. Çalışma gününde oda sıcaklığına çıkarılan serum örnekleri eridikten sonra karıştırılıp homojenize edilerek ve üretici firma talimatları doğrultusunda Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda LC-MS/MS cihazı ile kemiluminesans metod kullanılarak ölçüldü.

25(OH)D vitamin düzeyine göre <20 ng/ml olan olgular D vitamini eksik grubu, ≥ 20 ng/ml olan olgular ise D vitamini yeterli grubu oluşturdu (196). D vitamini eksik ve yeterli grup demografik, klinik ve laboratuvar bulgular açısından karşılaştırıldı. D vitamini eksikliği olan grupta olgular 25(OH)D vitamin düzeyine

göre; 15-20 ng/ml arası hafif eksiklik, 5-15 ng/ml arası orta eksiklik, <5 ng/ml ağır eksiklik olarak sınıflandırıldı. D vitamini eksikliği olan gruba 2000 IU/gün D vitamini tedavisi önerildi. Tedaviyi kabul eden ve 3 ay boyunca düzenli kullanan hastalar tedavi grubunu oluşturdu. Tedavi grubuna ayrıca yaşına göre günlük kalsiyum ihtiyacını karşılayacak şekilde, kalorisi %10 azaltılmış beslenme planı verildi (178).

Sensitif CRP Fine Care cihazında Floresan immunoassay yöntemi ile, İL-6 Siemens İmmun Light 2000 cihazında kemiluminesans metod ile ölçüldü. Kullanılan kitlerde referans sensitif CRP için 0-0,28 mg/dl ve interlökin 6 için <5,9 pg/ml idi.

Metabolik sendrom IDF'in çocuklar için uyarlanmış kriterlerine göre belirlendi. Bu kriterlere göre; 10-16 yaş arasında bel çevresi ≥ 90 persentil, trigliserid ≥ 150 mg/dl, HDL <40 mg/dl, sistolik KB ≥ 130 mmHg veya diyastolik KB ≥ 85 mmHg, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl durumunda; bel çevresi ≥ 90 persentil olmasına ek olarak TG yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon veya anormal glukoz dengesi kriterlerinden 2'sinin varlığı metabolik sendrom olarak kabul edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya median (minimum-maksimum) ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Çalışmamızda D vitamini replasmanı yapılan grupta ölçümlerde tedavi öncesi ve sonrası değişikliklerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Paired T testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arası farklılıklar, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Grup içi değişimler ise Wilcoxon testi veya Friedman testi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

5. BULGULAR

Çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Kasım 2015 - Mayıs 2016 tarihleri arasında başvuran, 10-18 yaş arası VKİ $\geq$ 95 persentil üzerinde olan toplam 97 çocuk olgu alındı.

5.1. Tüm Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 97 olgunun yaş ortalaması $13,17 \pm 2,4$ yılıdır. Olguların 59'u (%60,8) kız, 38'i (%39,2) erkekti. Doğum haftaları sorgulandığında 86'sı (%88,7) term, 11'i (%11,3) preterm doğmuştu. Tüm grupta doğum ağırlığı ortalaması 3269 ± 702 gramdır. Doğum haftalarına göre doğum ağırlıkları değerlendirildiğinde 79 olgu (%81,4) AGA (gestasyon yaşına göre normal doğum ağırlığı), 13 olgu (%13,4) LGA (gestasyon yaşına göre doğum ağırlığının fazla olması), 5 olgu (%5,2) SGA (gestasyon yaşına göre doğum ağırlığının düşük olması) idi. Olguların aile öyküsü sorgulandığında 64 olgunun (%66) ailede obezite, 58 olgunun (%59,8) ailede diyabet, 39 olgunun (%40,2) ailede aterosklerotik kalp hastalığı hikayesi vardı (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm grupta demografik veriler ve aile öyküleri

n=97	
Yaş (yıl)	13,17 ± 2,4
Cinsiyet	
Kız	59 (%60,8)
Erkek	38 (%39,2)
Doğum haftası	
Term	86 (%88,7)
Preterm	11 (%11,3)
Doğum ağırlığı (gram)	3269 ± 702
Doğum haftasına göre doğum ağırlığı	
AGA	79 (%81,4)
LGA	13 (%13,4)
SGA	5 (%5,2)
Ailede obezite	64 (%66)
Ailede diyabet	58 (%59,8)
Ailede aterosklerotik kalp hastalığı	39 (%40,2)

Tüm grupta antropometrik ölçümler, puberte evreleri ve akantozis nigrikans varlığı Tablo 9’da verildi. Tüm grupta ortalama boy sds $0,31 \pm 1,15$ [(-2,3)-(+2,95)], ortalama vücut ağırlığı sds $2,72 \pm 0,972$ (0,62 - 5,8) ve ortalama vücut kitle indeksi sds $2,66 \pm 0,55$ (1,98 - 4,6) saptandı. Tüm grupta bel çevresi >97 persentildi. Ortalama bel çevresi $97,2 \pm 11,5$ cm (75 - 132), ortalama kalça çevresi $108,2 \pm 10,7$ cm (87 – 132)’di. Tanner Marshall evrelemesine göre puberte evreleri incelendiğinde 9 olgu (%9,3) evre 1, 21 olgu (%21,6) evre 2, 12 olgu (%12,4) evre 3, 12 olgu (%12,4) evre 4, 43 olgu (%44,3) evre 5 pubertedeydi. Akantozis nigrikans varlığı 46 olguda (%47,4) saptandı.

Tablo 9. Tüm grupta antropometrik ölçümler, puberte evrelemesi ve akantozis nigrikans varlığı

n=97	
Boy (cm)	155,9 ± 8,7
Boy SDS	0,31 ± 1,15
VA (kg)	76,8 ± 16,2
VA SDS	2,72 ± 0,972
VKİ (kg/m ²)	31,09 ± 4,2
VKİ SDS	2,66 ± 0,55
Bel Çevresi (cm)	97,2 ± 11,5
Kalça Çevresi (cm)	108,2 ± 10,7
Tanner puberte evresi	
Evre 1	9 (%9,3)
Evre 2	21 (%21,6)
Evre 3	12 (%12,4)
Evre 4	12 (%12,4)
Evre 5	43 (%44,3)
Akantozis nigrikans	46 (%47,4)

Tüm grupta kalsiyum ve D vitamini metabolizması değerlendirildiğinde, kalsiyum düzeyi ortalaması 9,7 ± 0,35 mg/dl, fosfor düzeyi ortalaması 4,6 ± 0,6 mg/dL, ALP düzeyi ortalaması 187,6 ± 92,6 U/L, 25(OH)D vitamini ortalaması 13,6 ± 7,8 ng/ml (4 - 39,9), PTH düzeyi ortalaması 61,8 ± 29,7 pg/ml (13,3 - 172,7)'ydi (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm grupta kalsiyum ve D vitamini metabolizması

n=97	
Kalsiyum (mg/dl)	9,7 ± 0,35
Fosfor (mg/dl)	4,6 ± 0,6
Alkalen Fosfataz (U/L)	187,6 ± 92,6
25(OH)D (ng/ml)	13,6 ± 7,8
Parathormon (pg/ml)	61,8 ± 29,7

Tüm grupta glukoz metabolizması değerlendirildiğinde açlık kan şekeri ortalaması 89,3 ± 6,0 mg/dl, açlık insülin düzeyi ortalaması 23,0 ± 12,4 mIU/ml, HOMA-IR ortalaması 5,09 ± 2,87, açlık C-peptid ortalaması 2,96 ± 1,84 ng/ml, HbA_{1c} ortalaması %5,1 ± 0,25 olarak bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm grupta glukoz metabolizması

n=97	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	89,3 ± 6,0
Açlık insülin düzeyi (mIU/ml)	23,0 ± 12,4
HOMA-IR	5,09 ± 2,87
C peptid (ng/ml)	2,96 ± 1,84
HbA _{1c} (%)	5,1 ± 0,25

Tüm grupta kardiyovasküler risk parametreleri değerlendirildiğinde sistolik kan basıncı ortalaması $117,6 \pm 2,5$ mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması $75,7 \pm 8,8$ mmHg, total kolesterol ortalaması $166,3 \pm 29,4$ mg/dl, LDL kolesterol ortalaması $100,1 \pm 27,5$ mg/dl, HDL kolesterol ortalaması $44,2 \pm 10,8$ mg/dl, trigliserid ortalaması $125,0 \pm 53,1$ mg/dl, sensitif CRP ortalaması $0,26 \pm 0,19$ mg/dl ve IL-6 ortalaması $2,63 \pm 1,79$ pg/ml'ydi. Tüm grupta karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde AST ortalaması $24,7 \pm 29,5$ U/L, ALT ortalaması $26,8 \pm 29,5$ U/L'ydi (Tablo 12).

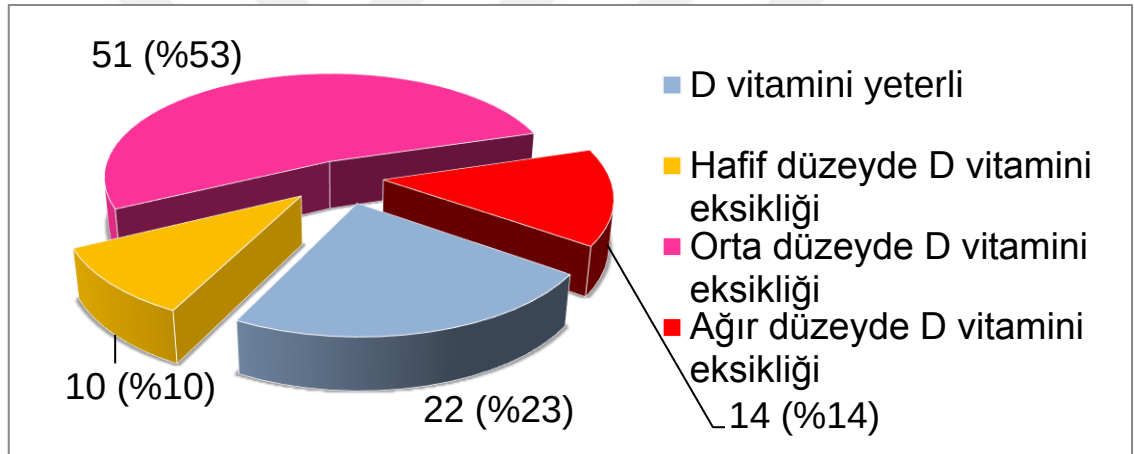
Tablo 12. Tüm grupta kardiyovasküler risk parametreleri ve karaciğer fonksiyon testleri

n=97	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$117,6 \pm 2,5$
Diastolik kan basıncı (mmHg)	$75,7 \pm 8,8$
Total kolesterol (mg/dl)	$166,3 \pm 29,4$
LDL (mg/dl)	$100,1 \pm 27,5$
HDL (mg/dl)	$44,2 \pm 10,8$
Trigliserid (mg/dl)	$125,0 \pm 53,1$
Sensitif CRP (mg/dl)	$0,26 \pm 0,19$
İnterlökin 6 (pg/ml)	$2,63 \pm 1,79$
AST (U/L)	$24,7 \pm 29,5$
ALT (U/L)	$26,8 \pm 29,5$

Tüm olgular IDF kriterlerine göre metabolik sendrom varlığı açısından incelendiğinde 24 olguda (%24,7) metabolik sendrom varlığı saptandı.

97 obez olgunun 75'inde (%77,3) D vitamini eksik, 22'sinde (%22,7) D vitamini yeterliydi. D vitamini eksik olan grupta ortalama D vitamini düzeyi $10,2 \pm 4,5$ ng/ml (4 - 19,8), D vitamini yeterli olan grupta ortalama D vitamini düzeyi $25,4 \pm 5,09$ ng/ml (20,2 - 39,9) bulundu.

D vitamini eksikliği olan 75 olgunun 10'unda (%13,3) hafif (15-20 ng/ml), 51'inde (%68) orta (5-15 ng/ml), 14'ünde (%18,6) ağır (<5 ng/ml) D vitamini eksikliği tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 7. Tüm grupta Vitamin D düzeyine göre dağılım

5.2. D vitamini Eksik ve Yeterli Grupların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikler Açısından Karşılaştırılması

D vitamini eksik grupta yaş ortalaması $13,1 \pm 2,4$ yıl, D vitamini yeterli olan grupta yaş ortalaması $13,43 \pm 2,2$ yıldır. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,58$).

D vitamini eksik grupta 75 olgunun 46'sı (%61,3) kız, 29'u (%38,7) erkekti. D vitamini yeterli grupta 22 olgunun 13'ü (%59,1) kız, 9'u (%40,9) erkekti. İki grup

arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,85$).

D vitamini eksik grupta 75 olgunun 68'i (%90,7) term, 7'si (%9,3) preterm iken, D vitamini yeterli grupta 22 olgunun 18'i (%81,8) term, 4'ü (%18,2) pretermdi. İki grup arasında doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,26$).

D vitamini eksik grupta doğum ağırlığı ortalaması 3350 ± 709 gr, D vitamini yeterli grupta doğum ağırlığı ortalaması 3200 ± 680 gr'dı. İki grup arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,11$).

Doğum haftasına göre doğum ağırlıkları incelendiğinde D vitamini eksik grupta 58 olgu (%77,3) AGA, 13 olgu (%17,3) LGA, 4 olgu (%5,3) SGA iken; D vitamini yeterli grupta 21 olgu (%95,5) AGA ve 1 olgu (%4,5) SGA doğmuştu. İki grup arasında doğum haftasına göre doğum ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,78$).

Olguların aile öyküsü sorgulandığında D vitamini eksik grupta 52 (%69,3) olguda ailede obezite, 45 (%60) olguda ailede DM, 29 (%38,7) olguda ailede aterosklerotik kalp hastalığı saptanırken; D vitamini yeterli grupta 12 (%54,5) olguda ailede obezite, 13 (%59,1) olguda ailede DM, 10 (%45,5) olguda ailede aterosklerotik kalp hastalığı saptandı. Gruplar arasında ailede obezite, DM ve aterosklerotik kalp hastalığı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,198$, $p=0,939$, $p=0,568$).

Tablo 13. D vitamini eksik ve yeterli grupta demografik veriler ve aile öyküleri

	D vitamini eksik grup (n=75)	D vitamini yeterli grup (n=22)	p
Yaş (yıl)	13,1 ± 2,4	13,43 ± 2,2	0,58
Cinsiyet			
Kız	46 (%61,3)	13 (%59,1)	
Erkek	39 (%38,7)	9 (%40,9)	0,85
Doğum haftası			
Term	68 (%90,7)	18 (%81,8)	
Preterm	7 (%9,3)	4 (%18,2)	0,26
Doğum ağırlığı (gram)	3350 ± 709	3200 ± 680	0,11
Doğum haftasına göre doğum ağırlığı			
AGA	58 (%77,3)	21 (%95,5)	
LGA	13 (%17,3)	-	
SGA	4 (%5,3)	1 (%4,5)	0,78
Ailede obezite	52 (%69,3)	12 (%54,5)	0,19
Ailede diyabet	45 (%60)	13 (%59,1)	0,93
Ailede aterosklerotik kalp hastalığı	29 (%38,7)	10 (%45,5)	0,56

5.3. D vitamini Eksik ve Yeterli Grupta Antropometrik Ölçümlerin, Puberte Evrelerinin ve Akantozis Nigrikans Varlığının Karşılaştırılması

D vitamini eksik grupta boy sds ortalaması $0,34 \pm 1,13$, D vitamini yeterli grupta boy sds ortalaması $0,21 \pm 1,22$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,64$).

D vitamini eksik grupta vücut ağırlığı sds ortalaması $2,7 \pm 0,91$, D vitamini yeterli grupta vücut ağırlığı sds ortalaması $2,73 \pm 1,16$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,93$).

D vitamini eksik grupta VKİ sds ortalaması $2,5 \pm 0,56$, D vitamini yeterli grupta VKİ sds ortalaması $2,55 \pm 0,51$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,84$).

D vitamini eksik grupta bel çevresi ortalaması $95 \pm 11,5$ cm, D vitamini yeterli grupta bel çevresi ortalaması $100 \pm 11,8$ cm'ydı. İki grup arasında bel çevresi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,44$).

D vitamini eksik grupta kalça çevresi ortalaması $108,4 \pm 10,6$ cm, D vitamini yeterli grupta kalça çevresi ortalaması $107,5 \pm 11,3$ cm'ydı. İki grup arasında kalça çevresi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,72$).

D vitamini eksik grupta 75 olgunun 36'sında (%48), D vitamini yeterli grupta ise 22 olgunun 10'unda (%45,5) akantozis nigrikans varlığı mevcut olup iki grup arasında akantozis nigrikans varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,83$).

D vitamini eksik olan grupta puberte evre 1'de 9 (%12) olgu, evre 2'de 13 (%17,3) olgu, evre 3'te 11 (%14,7) olgu, evre 4'te 11 (%14,7) olgu, evre 5'te ise 31 (%41,3) olgu bulunmaktaydı. D vitamini yeterli grupta puberte evre 1'de olgu bulunmazken, evre 2'de 8 (%36,4) olgu, evre 3'te 1 (%4,5) olgu, evre 4'te 1 (%4,5) olgu, evre 5'te ise 12 (%54,5) olgu bulunmaktaydı. İki grup arasında puberte evrelerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,47$).

Tablo 14. D vitamini eksik ve yeterli grupta antropometrik ölçümlerin, puberte evrelerinin ve akantozis nigrikans varlığının karşılaştırılması

	D vitamini eksik grup (n=75)	D vitamini yeterli grup (n=22)	p
Boy (cm)	155,8 ± 8,7	155,9 ± 9,03	0,97
Boy SDS	0,34 ± 1,13	0,21 ± 1,22	0,64
VA (kg)	76,9 ± 16,3	76,5 ± 16	0,91
VA (SDS)	2,7 ± 0,91	2,73 ± 1,16	0,93
VKİ (kg/m ²)	30,2 ± 4,24	31,05 ± 4,2	0,86
VKİ SDS	2,5 ± 0,56	2,55 ± 0,51	0,84
Bel Çevresi (cm)	95 ± 11,5	100 ± 11,8	0,44
Kalça Çevresi (cm)	108,4 ± 10,6	107,5 ± 11,3	0,72
Tanner puberte evresi			
Evre 1	9 (%12)	0	0,47
Evre 2	13 (%17,3)	8 (%36,4)	
Evre 3	11 (%14,7)	1 (%4,5)	
Evre 4	11 (%14,7)	1 (%4,5)	
Evre 5	31 (%41,3)	12 (%54,5)	
Akantozis nigrikans	36 (%48)	10 (%45,5)	0,83

5.4. D vitamini Eksik ve Yeterli Grupta Kalsiyum ve D Vitamini

Metabolizmasının Karşılaştırılması

D vitamini eksik grupta ortalama kalsiyum düzeyi 9,73 ± 0,35 mg/dl, D vitamini yeterli grupta ortalama kalsiyum düzeyi 9,77 ± 0,35 mg/dl olup, iki grup arasında ortalama kalsiyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,69).

D vitamini eksik grupta ortalama fosfor düzeyi 4,66 ± 0,66 mg/dl, D vitamini yeterli grupta ortalama fosfor düzeyi 4,43 ± 0,59 mg/dl olup, iki grup arasında ortalama fosfor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,14).

D vitamini eksik grupta ortalama ALP düzeyi $194,2 \pm 95,5$ U/L, D vitamini yeterli grupta ortalama ALP düzeyi $165,1 \pm 80,1$ U/L olup, iki grup arasında ortalama ALP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$).

D vitamini eksik grupta ortalama PTH düzeyi $65,4 \pm 30,3$ pg/ml, D vitamini yeterli grupta ortalama PTH düzeyi $49,5 \pm 24,3$ pg/ml idi. Ortalama PTH düzeyi D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,02$).

Tablo 15. D vitamini eksik ve yeterli grupta kalsiyum ve D vitamini metabolizmasının karşılaştırılması

	D vitamini eksik grup (n:75)	D vitamini yeterli grup (n:22)	<i>p</i>
Kalsiyum (mg/dl)	$9,73 \pm 0,35$	$9,77 \pm 0,35$	<i>0,69</i>
Fosfor (mg/dl)	$4,66 \pm 0,66$	$4,43 \pm 0,59$	<i>0,14</i>
Alkalen Fosfataz (U/L)	$194,2 \pm 95,5$	$165,1 \pm 80,1$	<i>0,19</i>
25(OH)D (ng/ml)	$10,2 \pm 4,5$	$25,4 \pm 5,09$	<i>0,0001</i>
Parathormon (pg/ml)	$65,4 \pm 30,3$	$49,5 \pm 24,3$	<i>0,02</i>

D vitamini eksik grupta açlık kan şekeri ortalaması $89,3 \pm 6,1$ mg/dl, D vitamini yeterli grupta açlık kan şekeri ortalaması $89,6 \pm 5,6$ mg/dl olup iki grup arasında açlık kan şekeri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,75$).

D vitamini eksik grupta açlık insülin düzeyi ortalaması $23,1 \pm 12,3$ mIU/ml, D vitamini yeterli grupta açlık insülin düzeyi ortalaması $25,9 \pm 14,1$ mIU/ml olup

iki grup arasında açlık insülin düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,93$).

D vitamini eksik grupta HOMA-IR ortalaması $5,11 \pm 2,91$, D vitamini yeterli grupta HOMA-IR ortalaması $5,56 \pm 3,28$ olup iki grup arasında ortalama HOMA-IR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,97$).

D vitamini eksik grupta açlık C-peptid ortalaması $2,78 \pm 1,7$ ng/ml, D vitamini yeterli grupta açlık C-peptid ortalaması $3,56 \pm 2,17$ ng/ml olup iki grup arasında açlık C-peptid ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,22$).

D vitamini eksik grupta HbA1c ortalaması $\%5,13 \pm 0,27$, D vitamini yeterli grupta HbA1c ortalaması $\%5,17 \pm 0,18$ olup iki grup arasında HbA1c ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,37$).

Tablo 16. D vitamini eksik ve yeterli grupta glukoz metabolizmasının karşılaştırılması

	D vitamini eksik grup (n=75)	D vitamini yeterli grup (n=22)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	$89,3 \pm 6,1$	$89,6 \pm 5,6$	0,75
Açlık insülin düzeyi (mIU/ml)	$23,1 \pm 12,3$	$25,9 \pm 14,1$	0,93
HOMA-IR	$5,11 \pm 2,91$	$5,56 \pm 3,28$	0,97
C peptid (ng/ml)	$2,78 \pm 1,7$	$3,56 \pm 2,17$	0,22
HbA1c (%)	$5,13 \pm 0,27$	$5,17 \pm 0,18$	0,37

D vitamini eksik grupta sistolik kan basıncı ortalaması $120 \pm 13,2$ mmHg, D vitamini yeterli grupta sistolik kan basıncı ortalaması 115 ± 10 mmHg olup, iki

grup arasında sistolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,60$).

D vitamini eksik grupta diastolik kan basıncı ortalaması $80 \pm 8,4$ mmHg, D vitamini yeterli grupta diastolik kan basıncı ortalaması $80 \pm 10,5$ mmHg olup, iki grup arasında diastolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,77$).

D vitamini eksik grupta ortalama total kolesterol düzeyi $168,8 \pm 29,9$ mg/dl, D vitamini yeterli grupta ortalama total kolesterol düzeyi $157,7 \pm 26,4$ mg/dl olup, iki grup arasında ortalama total kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,14$).

D vitamini eksik grupta ortalama LDL kolesterol düzeyi $101,1 \pm 28,3$ mg/dl, D vitamini yeterli grupta ortalama LDL kolesterol düzeyi $96,5 \pm 25,1$ mg/dl olup, iki grup arasında ortalama LDL kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,54$).

D vitamini eksik grupta ortalama HDL kolesterol düzeyi $44,5 \pm 11,4$ mg/dl, D vitamini yeterli grupta ortalama HDL kolesterol düzeyi $43,1 \pm 8,4$ mg/dl olup, iki grup arasında ortalama HDL kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,64$).

D vitamini eksik grupta ortalama trigliserid düzeyi $122,4 \pm 52,6$ mg/dl, D vitamini yeterli grupta ortalama trigliserid düzeyi $133,8 \pm 55,2$ mg/dl olup, iki grup arasında ortalama trigliserid düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,28$).

D vitamini eksik grupta ortalama sensitif CRP düzeyi $0,48 \pm 1,1$ mg/dl, D vitamini yeterli grupta ortalama sensitif CRP düzeyi $0,30 \pm 0,17$ mg/dl olup, iki

grup arasında ortalama sensitif CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,97$).

D vitamini eksik grupta ortalama IL-6 düzeyi $3,2 \pm 1,7$ pg/ml, D vitamini yeterli grupta ortalama IL-6 düzeyi $3,6 \pm 2,4$ pg/ml olup, iki grup arasında ortalama IL-6 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,47$).

D vitamini eksik grupta ortalama AST düzeyi $26,4 \pm 33,4$ U/L, D vitamini yeterli grupta ortalama AST düzeyi $18,7 \pm 3,6$ U/L'ydı. D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$).

D vitamini eksik grupta ortalama ALT düzeyi $29,6 \pm 46,0$ U/L, D vitamini yeterli grupta ortalama ALT düzeyi $17,2 \pm 7,1$ U/L' ydi. D vitamini eksik grupta ortalama ALT düzeyi D vitamini yeterli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,019$).

D vitamini eksik grupta 18 olguda (%24) metabolik sendrom saptanırken, D vitamini yeterli grupta 6 olguda (%27,2) metabolik sendrom saptandı. D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre metabolik sendrom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,019$).

Tablo 17. D vitamini eksik ve yeterli grupta kardiyovasküler risk parametreleri ve karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	D vitamini eksik grup (n=75)	D vitamini yeterli grup (n=22)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120,0± 13,2	115,0 ± 10,0	0,60
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80,0 ± 8,4	80,0 ± 10,5	0,78
Total kolesterol (mg/dl)	168,8 ± 29,9	157,7 ± 26,4	0,14
LDL (mg/dl)	101,1 ± 28,3	96,5 ± 25,1	0,54
HDL (mg/dl)	44,5 ± 11,4	43,1 ± 8,4	0,64
Trigliserid (mg/dl)	122,4 ± 52,6	133,8 ± 55,2	0,28
Sensitif CRP (mg/dl)	0,48 ± 1,1	0,30 ± 0,17	0,97
İnterlökin 6 (pg/ml)	3,2 ± 1,7	3,6 ± 2,4	0,47
AST (U/L)	26,4 ± 33,4	18,7 ± 3,6	0,052
ALT(U/L)	29,6 ± 46,0	17,2 ± 7,1	0,019

5.5. Tedavi Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar

Özelliklerinin Değerlendirilmesi

D vitamini eksikliği saptanan 75 olguya 3 ay süreyle günde 2000 IU oral D vitamini kullanılması önerildi. 75 olgunun 13'ü (%17,3) tedaviyi kabul etmedi. Tedaviyi kabul eden 62 olgunun 4'ünde (%6,4) yan etki (3 olguda döküntü, 1 olguda gastrointestinal intolerans) gelişmesi nedeniyle tedavi bırakıldı. On bir olgu (%17,7) tedaviyi düzenli kullanmadı. Dokuz olgu (%14,5) ise 3. ay kontrolüne gelmedi. Tedaviyi düzenli kullanan toplam 38 olgu (%61,2) D vitamini replasmanının 3. ayında değerlendirildi.

Tedavi grubundaki 38 olgunun demografik verileri, aile öyküleri ve puberte gelişim evreleri Tablo 18’de verildi.

Tablo 18. Tedavi grubundaki olguların demografik verileri, aile öyküleri ve puberte evreleri

n=38	
Yaş (yıl)	13,06 ± 2,2
Cinsiyet	
Kız	23 (%60,5)
Erkek	15 (%39,5)
Doğum haftası	
Term	34 (%89,5)
Preterm	4 (%10,5)
Doğum ağırlığı (gram)	3293 ± 717
Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı	
AGA	29 (%76,3)
LGA	6 (%15,8)
SGA	3 (%7,9)
Ailede obezite	26 (%68,4)
Ailede diyabet	24 (%63,1)
Ailede aterosklerotik kalp hastalığı	20 (%52,6)
Tanner puberte evresi	
Evre 1	5 (%13,2)
Evre 2	8 (%21)
Evre 3	5 (%13,2)
Evre 4	5 (%13,2)
Evre 5	15 (%39,4)

Tedavi grubundaki 38 olgunun başvuru yaşı ortalaması 13,06 ± 2,2 yıldır. Olguların 23’ü (%60,5) kız, 15’i (%39,5) erkektir. Otuz sekizi (%89,5) term, 4’ü (%10,5) preterm doğmuştur. Doğum ağırlığı ortalaması 3293 ± 717 gramdır.

Doğum haftalarına göre doğum ağırlıkları değerlendirildiğinde 29 olgu (%76,3) AGA, 6 olgu (%15,8) LGA, 3 olgu (%7,9) SGA idi. Aile öyküsü sorgulandığında 26 olguda (%68,4) ailede obezite hikayesi, 24 olguda (%63,1) ailede diyabet, 20 olguda (%52,6) ailede aterosklerotik kalp hastalığı vardı. Olguların puberte evreleri incelendiğinde 5 olgu (%13,2) evre 1, 8 olgu (%21) evre 2, 5 olgu (%13,2) evre 3, 5 olgu (%13,2) evre 4, 15 olgu (%39,4) evre 5 puberte düzeyindeydi (Tablo 18).

Tedavi öncesi ve D vitamini tedavisinin 3. ayında antropometrik ölçümler Tablo 19'da verildi.

Tablo 19. D vitamini tedavisi ile antropometrik ölçümlerdeki değişim

	Tedavi Öncesi (n=38)	Tedavinin 3. Ayı (n=38)	p
Boy (cm)	154,6 ± 8,44	155,8 ± 7,9	0,001
Boy SDS	0,34 ± 1,24	0,22 ± 1,18'	0,43
VA (kg)	72,3 ± 13,4	72,0 ± 13,0	0,82
VA (SDS)	2,48 ± 0,88	2,43 ± 1,96	0,93
VKİ (kg/m ²)	29,7 ± 3,68	29,1 ± 3,2	0,05
VKİ SDS	2,52 ± 0,58	2,33 ± 0,6	0,02
Bel Çevresi (cm)	94,9 ± 9,3	92 ± 7,1	0,014
Kalça Çevresi (cm)	106,1± 10,3	103,4 ± 9,7	0,004

D vitamini tedavisi öncesi ortalama boy sds $0,34 \pm 1,24$ olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $0,22 \pm 1,18$ 'di. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre ortalama boy sds'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,43$).

D vitamini tedavisi öncesi ortalama vücut ağırlığı sds $2,48 \pm 0,88$ olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $2,43 \pm 1,96$ 'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre ortalama vücut ağırlığı sds'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,93$).

D vitamini tedavisi öncesi ortalama VKİ sds $2,52 \pm 0,58$ olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $2,33 \pm 0,6$ 'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre ortalama VKİ sds'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,02$).

D vitamini tedavisi öncesi ortalama bel çevresi $94,9 \pm 9,3$ cm olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $92 \pm 7,1$ cm'ydı. Tedavinin 3. ayında tedavi öncesine göre ortalama bel çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,01$).

D vitamini tedavisi öncesi ortalama kalça çevresi $106,1 \pm 10,3$ cm olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $103,4 \pm 9,7$ cm'ydı. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre ortalama kalça çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,004$).

D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki değişim Tablo 20'de verildi.

Tablo 20. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki değişim

	Tedavi Öncesi (n=38)	Tedavinin 3. Ayı (n=38)	<i>p</i>
Kalsiyum (mg/dl)	9,8 ± 0,31	9,7 ± 0,32	0,08
Fosfor (mg/dl)	4,59 ± 0,71	4,66 ± 0,66	0,43
Alkalen Fosfataz (U/L)	195,5 ± 86,8	200,8 ± 92,5	0,96
25(OH)D (ng/ml)	10,93 ± 4,8	25,8 ± 11,2	0,0001
Parathormon (pg/ml)	60,2 ± 24,3	52,4 ± 21,5	0,047

D vitamini tedavisi öncesi kalsiyum düzeyi ortalaması 9,8 ± 0,31 mg/dl olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 9,7 ± 0,32'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,08).

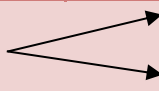
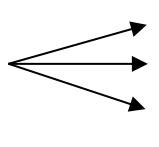
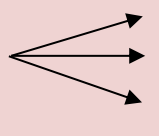
D vitamini tedavisi öncesi fosfor düzeyi ortalaması 4,59 ± 0,71 mg/dl olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 4,66 ± 0,66 mg/dL'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,43).

D vitamini tedavisi öncesi ALP düzeyi ortalaması 195,5 ± 86,8 U/L olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 200,8 ± 92,5 U/L'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,96).

D vitamini tedavisi öncesi PTH ortalaması 60,2 ± 24,3 pg/ml olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 52,4 ± 21,5 pg/ml'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,047).

D vitamini tedavisi öncesi D vitamini düzeyi $10,93 \pm 4,8$ ng/ml olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $25,8 \pm 11,2$ ng/ml'ydı. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre D vitamini düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,0001$). Tedavi grubundaki 38 olgunun tedavi öncesi D vitamini eksiklik düzeyleri değerlendirildiğinde 8 (%21) olguda hafif, 23 (%60,5) olguda orta ve 7 (%18,5) olguda ağır düzeyde D vitamini eksikliği bulunmaktaydı. 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin 3. ayında 26 olguda (%68,4) D vitamini yeterli düzeye ulaştı. Hafif eksiklik grubundaki 8 olgunun 5'inde (%62,5), orta eksiklik grubundaki 23 olgunun 16'sında (%69,5) ve ağır eksiklik grubundaki 7 olgunun 5'inde (%71,4) D vitamini yeterli düzeye ulaştı. 12 olguda (%31,6) D vitamini eksikliği devam etti. D vitamini tedavisinin 3. ayında hafif eksiklik grubundaki 8 olgunun 3'ünde (%37,5) hafif düzeyde eksiklik devam etti. Orta eksiklik grubundaki 23 olgunun 4'ü (%17,3) hafif düzeyde eksiklik grubuna geçerken, 3'ünde (%13) orta düzeyde vitamin D eksikliği devam etti. Ağır eksiklik grubundaki 7 olgunun 1'i (%14,2) hafif eksiklik, 1'i de (%14,2) orta eksiklik grubuna dahil oldu. Tedavi sonrası 3. ayda hiçbir olguda ağır düzeyde D vitamini eksikliği bulunmamaktaydı.

Tablo 21. D vitamini tedavisinin 3. ayında eksiklik düzeylerinde değişim

Tedavi Öncesi D Vitamini Durumu	Tedavinin 3. Ayı D Vitamini Durumu
Hafif eksiklik (n=8) (%21)	 Yeterli =5 (%62,5) Hafif eksiklik =3 (%37,5)
Orta eksiklik (n=23) (%60,5)	 Yeterli =16 (%69,5) Hafif eksiklik =4 (%17,3) Orta eksiklik =3 (%13)
Ağır eksiklik (n=7) (%18,5)	 Yeterli =5 (%71,4) Hafif eksiklik =1 (%14,2) Orta eksiklik =1 (%14,2)

Tedavinin 3. ayında 25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/ml seviyesinin üzerine çıkan 26 olgunun tedavi öncesi ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi $11,17 \pm 5,09$ ng/ml, tedavinin 3. ayında ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi $31,15 \pm 9,4$ ng/ml'dir. Tedavinin 3. ayında 25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/ml seviyesinin altında kalan 12 olgunun tedavi öncesi ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi $10,39 \pm 4,27$ ng/ml, tedavinin 3. ayında 25(OH)D vitamini düzeyi $14,4 \pm 4,22$ ng/ml bulundu. D vitamini tedavisiyle yeterli D vitamini düzeyine ulaşılan ve ulaşılamayan gruplarda 25(OH)D vitamini düzeyinde tedavi altında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p = <0,0001$ $p=0,039$). D vitamini tedavisinin 3. ayında etkin D vitamini düzeyine ulaşılan ve ulaşılamayan grupların tedavi öncesi 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,46$).

D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre glukoz metabolizmasında değişim Tablo 22'de verildi

Tablo 22. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre glukoz metabolizmasındaki değişim

	Tedavi Öncesi (n=38)	Tedavinin 3. Ayı (n=38)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	89,4 ± 5,8	88,6 ± 7,6	0,46
Açlık insülin düzeyi (mIU/ml)	19,6 ± 8,2	19,9 ± 10,0	0,96
HOMA-IR	4,35 ± 1,9	4,40 ± 2,38	0,87
C peptid (ng/ml)	2,44 ± 1,37	2,55 ± 1,40	0,71
HbA1c (%)	5,08 ± 0,29	5,05±0,72	0,038

D vitamini tedavisi öncesi açlık kan şekeri ortalaması 89,4 ± 5,8 mg/dl olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 88,6 ± 7,6 mg/dl'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre açlık kan şekeri ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,46).

D vitamini tedavisi öncesi açlık insülin düzeyi ortalaması 19,6 ± 8,2 mIU/ml olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 19,9 ± 10,0 mIU/ml'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre açlık insülin düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,96).

D vitamini tedavisi öncesi HOMA-IR ortalaması 4,35 ± 1,9 olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 4,40 ± 2,38'di. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre HOMA-IR ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,87).

D vitamini tedavisi öncesi açlık C-peptid ortalaması 2,44 ± 1,37 ng/ml olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında 2,55 ± 1,40 ng/ml'ydi. D vitamini tedavisinin 3.

ayında tedavi öncesine göre açlık C-peptid ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,71$).

D vitamini tedavisi öncesi HbA_{1c} ortalaması $5,08 \pm 0,29$ olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $5,05 \pm 0,72$ 'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre HbA_{1c} ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,038$).

D vitamini tedavisi öncesi 38 olgunun 23'ünde (%60,5) insülin direnci vardı. Bu 23 olgunun 10'unda (%43,4) insülin direnci düzeldi, 13'ünde (%56,6) insülin direnci devam etti. D vitamini tedavisi öncesi insülin direnci olmayan 15 olgunun ise 10'unda (%66,6) tedavi altında insülin direnci gelişti. D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,0$).

D vitamini tedavisinin 3. ayında kardiyovasküler risk parametrelerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde değişim Tablo 23'de verildi.

Tablo 23. D vitamini tedavisi ile kardiyovasküler risk parametrelerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde değişim

	Tedavi Öncesi (n=38)	Tedavinin 3. Ayı (n=38)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115,5 ± 7,9	114,3± 10,9	0,39
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74,7 ± 8,2	71,9 ± 8,5	0,005
Total kolesterol (mg/dl)	167,4 ± 26,6	155,7 ± 35,6	0,039
LDL (mg/dl)	99,7 ± 26,9	95,3 ± 25,9	0,08
HDL (mg/dl)	45,9 ± 10,0	45,6 ± 8,2	0,61
Trigliserid (mg/dl)	121,5 ± 52,9	113,6 ± 61,9	0,042
Sensitif CRP (mg/dl)	0,58 ± 1,54	0,26 ± 0,19	0,08
İnterlökin 6 (pg/ml)	2,58 ± 1,79	2,00 ± 1,79	0,021
AST (U/L)	21,08 ± 5,73	19,6 ± 3,9	0,031
ALT (U/L)	20,2 ± 7,8	19,3 ± 7,0	0,45

D vitamini tedavisi öncesi sistolik kan basıncı ortalaması 115,5 ± 7,9 mmHg, D vitamini tedavisinin 3. ayında sistolik kan basıncı ortalaması 114,3 ± 10,9 mmHg'ydı. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre sistolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,39).

D vitamini tedavisi öncesi diastolik kan basıncı ortalaması 74,7 ± 8,2 mmHg, D vitamini tedavisinin 3. ayında diastolik kan basıncı ortalaması 71,9 ± 8,5 mmHg'ydı. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre diastolik kan

basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (p=0,005).

D vitamini tedavisi öncesi total kolesterol düzeyi ortalaması $167,4 \pm 26,6$ mg/dl, D vitamini tedavisinin 3. ayında total kolesterol düzeyi ortalaması $155,7 \pm 35,6$ mg/dl'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre total kolesterol düzeyi düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (p=0,039).

D vitamini tedavisi öncesi LDL kolesterol düzeyi ortalaması $99,7 \pm 26,9$ mg/dl, D vitamini tedavisinin 3. ayında LDL kolesterol düzeyi ortalaması $95,3 \pm 25,9$ mg/dl'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre LDL kolesterol düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,08).

D vitamini tedavisi öncesi HDL kolesterol düzeyi ortalaması $45,9 \pm 10,0$ mg/dl, D vitamini tedavisinin 3. ayında HDL kolesterol düzeyi ortalaması $45,6 \pm 8,2$ mg/dl'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre HDL kolesterol düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,61).

D vitamini tedavisi öncesi trigliserid düzeyi ortalaması $121,5 \pm 52,9$ mg/dl, D vitamini tedavisinin 3. ayında trigliserid düzeyi ortalaması $113,6 \pm 61,9$ mg/dl'ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre trigliserid düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (p=0,042).

D vitamini tedavisi öncesi sensitif CRP düzeyi ortalaması $0,58 \pm 1,54$ mg/dl, D vitamini tedavisinin 3. ayında sensitif CRP düzeyi ortalaması $0,26 \pm 0,19$ mg/dl' ydi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre sensitif CRP düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,08).

D vitamini tedavisi öncesi IL-6 düzeyi ortalaması $2,58 \pm 1,79$ pg/ml, D vitamini tedavisinin 3. ayında IL-6 düzeyi ortalaması $2,00 \pm 1,79$ pg/ml'ydı. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre IL-6 düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,021$).

D vitamini tedavisi öncesi AST düzeyi ortalaması $21,08 \pm 5,73$ U/L, D vitamini tedavisinin 3. ayında AST düzeyi ortalaması $19,6 \pm 3,9$ U/L'ydı. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre AST düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,031$).

D vitamini tedavisi öncesi ALT düzeyi ortalaması $20,2 \pm 7,8$ U/L, D vitamini tedavisinin 3. ayında ALT düzeyi ortalaması $19,3 \pm 7,0$ U/L'ydı. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre ALT düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,45$).

D vitamini tedavisi öncesi 38 olgunun 5'inde (%13,1) metabolik sendrom varken, D vitamini tedavisinin 3. ayında 3 olguda (%7,39) metabolik sendrom vardı. Tedavi ile 5 olgunun 2'sinde metabolik sendrom düzeldi. D vitamini tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre metabolik sendrom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,36$).

Tüm grupta PTH değerini 67 pg/ml üzerine çıkaran serum 25(OH)D düzeyi 11,8 ng/ml bulundu (sensitivite %68,6, spesifite %64,5). Bu düzey için eğri altında kalan alan 0,673'tü (95% CI 0,558 – 0,789, $p<0,01$). Serum 25(OH)D düzeyi için eşik değer 11,8 ng/ml alındığında, çalışmamızdaki 97 obez olgunun %46,7'sinde D vitamini eksikliği vardı.

**5.6. 2000 ünite/gün 3 Ay D Vitamini Tedavisi ile D Vitamini Yeterli
Düzeye Ulaşan Olguların (n=26) tanıda D Vitamini Düzeyi Yeterli
Olan Olgular (n=22) ile Karşılaştırılması**

2000 ünite/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile D vitamin yeterli düzeye ulaşan olgular (n=26) tanıda D vitamini yeterli olan olgular (n=22) ile karşılaştırıldığında glukoz metabolizması, kalsiyum metabolizması, kardiyovasküler risk parametreleri ve karaciğer fonksiyon testleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24).



Tablo 24. 2000 ünite/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile D vitamin yeterli düzeye ulaşan olguların (n=26) tanıda D vitamini yeterli olan olgular (n=22) ile karşılaştırılması

	3. ayda D vitamini yeterli olan grup (n=26)	Tanıda D vitamini yeterli grup (n=22)	p
Kalsiyum (mg/dl)	9,7 ± 0,36	9,77 ± 0,35	0,78
Fosfor (mg/dl)	4,41 ± 0,63	4,43 ± 0,59	0,6
Alkalen Fosfataz (U/L)	211,7 ± 96,1	165,1 ± 80,1	0,14
25(OH)D (ng/ml)	31,15 ± 9,4	25,4 ± 5,09	0,016
Parathormon (pg/ml)	52,4 ± 21,5	49,5 ± 24,3	0,96
Açlık kan şekeri(mg/dl)	87,7 ± 7,3	89,6 ± 5,6	0,51
Açlık İnsülin (mIU/ml)	5,1 ± 0,2	25,9 ± 14,1	0,87
C peptid (ng/ml)	2,6 ± 1,5	3,56 ± 2,17	0,18
HbA _{1c} (%)	% 5,1 ± 0,27	%5,17 ± 0,18	0,87
HOMA-IR	4,3 ± 2,2	5,56 ± 3,28	0,61
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115 ± 11,5	115,0 ± 10,0	0,24
Diastolik kan basıncı (mmHg)	71,8 ± 9,4	80,0 ± 10,5	0,14
Total kolesterol (mg/dl)	158,2 ± 27,5	157,7 ± 26,4	0,98
LDL (mg/dl)	94,4 ± 28,9	96,5 ± 25,1	0,87
HDL (mg/dl)	46,5 ± 8,3	43,1 ± 8,4	0,43
Trigliserid (mg/dl)	111,7 ± 51,8	133,8 ± 55,2	0,054
Sensitif CRP (mg/dl)	0,23 ± 0,2	0,30 ± 0,17	0,21
İnterlökin 6 (pg/ml)	2,8 ± 2,1	3,6 ± 2,4	0,98
AST (U/L)	20,3 ± 4,0	18,7 ± 3,6	0,16
ALT (U/L)	20,7 ± 7,1	17,2 ± 7,1	0,15

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda 10-18 yaş aralığındaki obez adolesanlarda ortalama serum 25(OH)D vitamini düzeyi $13,6 \pm 7,8$ ng/ml bulundu ve obez olguların %77,3'ünde D vitamini eksikliği saptandı. Birçok çalışmada obez bireylerde serum 25(OH)D vitamini düzeyi düşük bulunmuş ve D vitamini eksikliğinin obezitede normal popülasyondan daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (3-5, 209, 210). Smotkin-Tangorra ve arkadaşları 217 obez çocukta yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği oranını %55,2 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada D vitamini eksikliği olan grupta vücut kitle indeksi, D vitamini eksikliği olmayan gruba göre daha yüksek saptanmış ve 25(OH)D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda ise D vitamini eksik ve yeterli grupta vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi sds, bel çevresi ve kalça çevresi değerleri benzer olarak bulundu. Olson ve arkadaşları Kuzey Teksas'ta 6-16 yaşlar arasında 411 obez ve 87 sağlıklı çocuk ile yaptıkları kesitsel çalışmada obez çocukların %50'sinde 25(OH)D vitamini eksikliği saptamışlar, sağlıklı kontrol grubunda ise bu oranı %22 olarak bildirmişlerdir (210). Ülkemizden Torun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 188 obez adolesan ile 68 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, obez olguların vitamin D düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu belirtilmiş ve obez olguların ortalama serum 25(OH)D vitamini düzeyi $14,4 \pm 8,1$ ng/ml bulunmuştur (209). Yine ülkemizde sağlıklı adolesanlarda vitamin D eksikliği prevalansının %59,4 - 65 olduğu bildirilmiştir (211). Bizim çalışmamızda obez olgularda D vitamini eksikliği oranı %77,3 olup, bu oran sağlıklı adolesanlar için bildirilen orandan yüksektir. Bu nedenle obezite D vitamini eksikliği açısından risk faktörü olarak kabul edilmeli ve obez bireylere bu konuda uygun öneriler sağlanmalıdır.

Obezlerde D vitamini düşüklüğünün nedeni ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. D vitamini eksikliği saptanan ancak buna PTH artışı eşlik etmeyen obezlerde alım eksikliğinden çok, yağ dokusunda artan depolanmanın D vitamini eksikliğine neden olabileceği görüşü vardır. Bu durum obez olgularda D vitamini yetersizliği için eşik değerlerin yeniden belirlenmesine yol açmıştır. Farklı çalışmalarda obez olgularda parathormon düzeyini 67 pg/ml üzerine çıkaran 25(OH)D düzeyi değerlendirilmiş ve Aydoğan ve arkadaşları bu düzeyi 13,6 ng/ml bulmuşlardır (sensitivite %81, spesifite %72,5) (212). Benzer şekilde Wang ve arkadaşlarının 718 obez adolesanda yaptıkları çalışmada 25(OH)D için alt sınır 17,6 ng/ml olarak bulunmuştur (213). Bizim çalışmamızda ise obezlerde PTH değerini 67 pg/ml üzerine çıkartan 25(OH)D düzeyi 11,8 ng/ml ve bu düzey için eğri altında kalan alan 0,673 (95%CI 0,558 – 0,789, $p<0,01$) bulundu (sensitivite %68,6, spesifite %64,5). D vitamini için eşik değer 11,8 ng/ml alındığında ise çalışmamızdaki tüm olguların %46,7'sinde D vitamin eksikliği olduğu görüldü.

D vitamin eksikliği olan olgularımızda 2000 IU/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile D vitamini düzeyinde anlamlı artış sağlandı. D vitamini eksikliği olan olguların %60,8'inde D vitamini yeterli düzeye ulaştı. Hiçbir olguda hiperkalsemi gelişmedi. Javed ve arkadaşlarının 12-18 yaş arasında 47 obez adolesanla yaptıkları çalışmada 24 olguya 400 IU/gün ve 23 olguya 2000 IU/gün 3 ay süreyle D vitamini tedavisi verilmiş ve sadece 2000 IU/gün 3 ay D vitamini replasmanı ile anlamlı D vitamini artışı sağlandığı belirtilmiştir (214). Radhakishun ve arkadaşları 8-18 yaş arasında D vitamini eksikliği olan 109 obez olguya haftalık 25.000 IU D vitamini replasmanı 9 hafta boyunca uygulamışlar ve hiçbir yan etki ve toksikasyon gözlemlenmemişler ve olguların %84,4'ünde D vitamininin yeterli düzeye ulaştığını bildirmişlerdir (215).

Çalışmamızda obez adolesanlarda ortalama HOMA-IR değeri $5,09 \pm 2,87$ bulundu. Lawlor ve arkadaşları 9-15 yaş arasında 3189 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada ortalama HOMA-IR değerini Danimarka'da ($n=933$) 2.05 ± 1.80 , Estonya'da ($n=1103$) 1.73 ± 1.86 , Portekiz'de ($n=1153$) 1.56 ± 1.76 bulmuşlardır (216). Obez adolesanlarda ortalama HOMA-IR değerini Javed ve arkadaşları $4,8 \pm 4,7$; Belenchia ve arkadaşları 5.5 ± 2.7 ; Kurtoğlu ve arkadaşları ise hiperinsülinizmi olan erkeklerde $8,8 \pm 7,6$, kızlarda $3,3 \pm 2,1$ olarak bildirmişlerdir (105, 214, 217). Kurtoğlu ve arkadaşları 270 (141 kız, 129 erkek) obez çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada insülin direnci sıklığını prepubertal erkeklerde %37, prepubertal kızlarda %27,8; pubertal erkeklerde %61,7, pubertal kızlarda ise %66,7 oranında bulmuşlardır (105). 4-18 yaş arası obez İspanyol çocuklarda HOMA-IR ile değerlendirilen ($\text{HOMA-IR} >4$ insülin direnci kabul edilmiş) insülin direnci sıklığı %35,8 bulunmuştur (218). 1988-1994 yılları arasında yapılan Bogulasa Kalp çalışmasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan taramada, insülin direnci sağlıklı çocuklar arasında %4, obez çocuklar arasında %30 oranında bildirilmiştir (219). 2005 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada obez çocuk ve gençlerin üçte birinde insülin direnci saptanmıştır (220). Bizim çalışmamızda 97 obez adolesanın %76,2'sinde insülin direnci saptandı. Kızlarda oran %76,2, erkeklerde oran %65,7 idi. D vitamini eksik ve yeterli gruplar arasında HOMA-IR ortalamaları açısından fark bulunmadı. Üç ay boyunca 2000 IU/gün D vitamin tedavisi ile de HOMA-IR ortalamasında değişiklik saptanmadı. Çalışmamıza benzer şekilde Javed ve arkadaşlarının 12-18 yaş arası D vitamini eksikliği olan obez adolesanlarda yaptıkları çalışmada 2000 IU/gün D vitamini tedavisi ile 3 aylık periyotta insülin direncinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (214). Rajakumar ve arkadaşları da hiperinsülinemik öglisemik klemp

teknikiyle insülin direncini değerlendirdikleri çalışmalarında sağlıklı obez adolesanlarda haftalık 25000 IU D vitamini replasmanı ile 9 haftalık tedavide insülin direncinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (215). Nader ve arkadaşları 12-18 yaş arasında 44 obez adolesana 2000 IU/gün 3 ay süreyle uyguladıkları D vitamini tedavisiyle glukoz, insulin, HOMA-IR değerinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır (221). Belenchia ve arkadaşları 9-19 yaş arasında ortalama 25(OH)D düzeyi $19,2 \pm 6,3$ olan 21 obez olguya 4000 IU/gün D vitamini tedavisi vermişler ve olguları 3. ve 6. ayda değerlendirmişlerdir. Altı aylık süreçte vücut kitle indekslerinde değişiklik gözlemlenmemişler, HOMA-IR'de ise 3. ayda anlamlı değişiklik yokken, tedavinin 6. ayında anlamlı azalma elde etmişlerdir. Aynı çalışmada açlık insulin ve açlık glukoz düzeyinde de 6. ayda anlamlı azalma saptanmış, bu durum D vitamininin inflamasyonu azaltıcı etkisine, direkt veya indirekt mekanizmalarla periferik/ hepatik glukoz alımını artırıcı etkisine bağlanmıştır (217). Torun ve arkadaşları 188 obez adolesan ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar, obez olguların vitamin D düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu ve obezlerde insülin direncinin D vitamin durumu ile ilişkili olmayıp, VKİ ve VKİ SDS'den etkilendiğini belirtmişlerdir (209). Çalışmamızda D vitamini eksik ve yeterli grupta insülin direncinde fark saptamamamız ve 2000 IU/gün 3 ay D vitamini replasmanı ile insülin direncinde değişim gözlemlenmememiz nedeniyle obez olgularda D vitamininin insülin direnci üzerinde etkisinin olmadığını düşündük. Ancak bu grupta daha uzun süre veya daha yüksek doz D vitamini tedavisinin insülin direnci üzerine etkisinin araştırılabileceği görüşündeyiz.

Obezitenin çocukluk ve adolesan dönemde artışına paralel olarak metabolik sendrom sıklığında da artış olmuştur. Ülkemizde metabolik sendrom prevalansını belirlemeye yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Çizmecioğlu ve arkadaşları 2-18 yaş arasında 131 obez olguda DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom oranını %20 olarak bildirmişlerdir (211). Bir diğer çalışmada Atabek ve arkadaşları metabolik sendrom sıklığını 7-11 yaş arasında %20, 12-18 yaş arasında ise %27,2 olarak bulmuşlardır (222). Bereket ve arkadaşları 10-19 yaş arası adolesanlarda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını sağlıklı çocuklarda %2,3, obez çocuklarda %28 olarak bildirmişlerdir (223). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı %24,7 olarak bulundu. Çalışmamızda D vitamini eksik ve yeterli grupta metabolik sendrom sıklığı benzer olup, D vitamini tedavisi ile metabolik sendrom sıklığında değişiklik saptanmadı. 2000 IU/gün 3 ay D vitamini tedavisinin D vitamini eksik grupta insülin direncine benzer şekilde metabolik sendrom üzerinde de etkili olmadığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızda 2000 IU/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile obez adolesanlarda C-peptid düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Bildiğimiz kadarıyla çocuklarda D vitamini tedavisinin C-peptid düzeyi üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Chander ve arkadaşları D vitamin eksikliği olan 328 obez ve aşırı kilolu Afro-Amerikan erişkin bireyde yaptıkları çalışmada 1000 IU/gün, 2000 IU/gün ve 4000 IU/gün D vitamini tedavisinin 3 ve 6 aylık izlemde C-peptid düzeyine etkisini incelemişler, D vitamini replasmanı ile 3. ayda C-peptid düzeyinde anlamlı artış gözlemlenmişler, 3. ayda D vitamini tedavisini sonlandırarak tedavisiz izlemle yapılan 6. ay kontrolünde ise C-peptid düzeyinde azalma olduğunu belirtmişlerdir (224).

Roth ve arkadaşları 6-16 yaş arasında 125 obez ve 31 non-obez çocuk olguda D vitamini eksikliği ile insulin direnci ilişkisini değerlendirdiler. Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak HOMA-IR ve HbA1c ile D vitamini düzeyi arasında ters ilişki olduğunu bildirdiler. Bu çalışmada yağ dokudan salgılanan inflamatuvar sitokinlere sekonder gelişen beta hücre disfonksiyonunun neden olduğu kötü glisemik kontrol nedeniyle D vitamini ile HbA1c seviyeleri arasında ters ilişki olduğu öne sürüldü (225). Bizim çalışmamızda D vitamini tedavisi ile açlık kan şekeri, açlık insülin ve C-peptid düzeylerinde değişim olmazken, HbA1c düzeyinde anlamlı düşüş saptandı.

Çalışmamızda D vitamini eksik ve yeterli grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ve lipid profilleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak D vitamini tedavisinin 3. ayında diyastolik kan basıncı, trigliserid ve total kolesterol düzeylerinde azalma saptandı. Çocuklarda D vitamini replasmanının hiperlipidemi ve kan basıncı üzerine etkisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Javed ve arkadaşlarının 12-18 yaş arasında 47 obez adolesanda 400 IU/gün ve 2000 IU/gün 3 ay süreyle D vitamini tedavisi etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada her iki dozda D vitamini tedavisi ile lipid profilinde değişiklik saptanmamıştır (214). Benzer şekilde Nader ve arkadaşları 12-18 yaş arasında 44 obez adolesana 2000 IU/gün 3 ay süreyle uyguladıkları D vitamini tedavisiyle lipid profilinde değişiklik saptamamışlardır (221). Pilz ve arkadaşlarının arteriyel hipertansiyon ve D vitamini eksikliği olan 200 erişkinde 2800 IU/gün D vitamini replasmanı ile yaptıkları çalışmada, replasman ile kan basıncı ve lipid profilinde anlamlı değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (226). Hipertansiyon riski olan erişkinlerde D vitamini etkilerinin incelendiği 532 katılımcılı DAYLIGHT (The Vitamin D Therapy in Individuals at High Risk of

Hypertension Trial) çalışmasında da benzer şekilde D vitamini tedavisinin antihipertansif etkisinin olmadığı bildirilmiştir (227). Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak obez adolesanlarda D vitamini tedavisinin diastolik kan basıncı, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerinde olumlu etkisi gözlemlendi. Ancak tüm bu çalışmalarda tedavi ile vücut kitle indeksi sds'de değişim olmamış, bizim çalışmamızda ise tedaviyle vücut kitle indeksi sds'de anlamlı azalma olmuştur. Bu nedenle D vitamini tedavisinin bu faktörler üzerindeki etkisine vücut kitle indeksi sds'deki azalmanın da katkısının olabileceğini düşünmekteyiz.

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak başlı başına bir risk faktörüdür (10). Obezitede mikrovasküler hasar artan yağ dokudan salınan sitokinler sonucu oluşan düşük dereceli kronik inflamasyona sekonder vasküler yapı ve fonksiyonların bozulması ile erken dönemde görülmektedir. Yüksek sensitiviteli CRP düzeyinin tek başına arteriyel sertlik indeksleri için belirleyici olduğu gösterilmiştir (12). Obezite sırasında artan TNF- α , IL-6, retinol bağlayıcı protein-4 gibi proinflamatuvar sitokinler de vasküler disfonksiyona katkıda bulunmaktadır (11). Çalışmamızda D vitamini tedavisi ile 3. ayda sensitif CRP düzeyinde değişiklik olmazken, IL-6 düzeyinde azalma oldu. Bildiğimiz kadarıyla çocuklarda D vitamini tedavisi ile proinflamatuvar sitokin ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Rodriguez ve arkadaşlarının 9-12 yaş arası 137 obez çocukla yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği olanlarda IL-6 ve sensitif CRP seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (228). Bizim çalışmamızda ise D vitamini eksik ve yeterli grupta IL-6 ve sensitif CRP düzeyleri benzer bulunmuştur. Beilfuss ve arkadaşları ise 332 erişkin obez bireyde haftalık 40.000 ve 20.000 IU D vitamin replasmanı ile proinflamatuvar sitokin, insülin

direnci ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 1 yıllık izlem sonunda IL-6 seviyesinde anlamlı azalma, sensitif CRP'de ise artma olduğunu, replasman ile her iki grupta da insülin direncinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (134). Çalışmamızda tedavi ile proinflatuar sitokinlerden IL-6 düzeyinde azalma olması D vitamininin antienflatuar etkisine bağlanılmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda obez adolesanlarda D vitamini eksikliği %77,3 oranında bulundu. Bu grupta 3 ay süreyle 2000 IU/gün D vitamini tedavisiyle D vitamini eksikliği olan olguların % 60,8'inde D vitamini yeterli düzeye ulaştı. D vitamini tedavisi 3 aylık süreçte insülin direnci üzerinde etkisizken, kardiyovasküler risk parametrelerinden diastolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid düzeylerinde azalmaya yol açtı. D vitamini proinflatuar bir sitokin olan IL-6 düzeyini de azaltarak antiinflatuar etki gösterdi.

7. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya alınan 97 obez olgunun yaş ortalaması $13,17 \pm 2,4$ yılı.
- 2) Tüm grupta olguların 59'u (%60,8) kız, 38'i (%39,2) erkekti.
- 3) Tüm grupta ortalama vücut kitle indeksi sds değeri $2,66 \pm 0,55$ 'ti.
- 4) Olguların %88,7'si term doğmuştu.
- 5) Tüm grupta doğum ağırlığı ortalaması 3269 ± 702 gramdı.
- 6) Olguların %81,4'ü AGA, %13,4'ü LGA, %5,2' si SGA doğmuştu.
- 7) Olguların %66'sında ailede obezite, %59,8'inde ailede diyabet, %40,2'sinde ailede aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü vardı.
- 8) Tüm grupta 9 olgu (%9,3) evre 1, 21 olgu (%21,6) evre 2, 12 olgu (%12,4) evre 3, 12 olgu (%12,4) evre 4, 43 olgu (%44,3) evre 5 pubertedeydi.
- 9) Tüm grupta HOMA-IR ortalaması $5,09 \pm 2,87$ 'ydi. Tüm grubun %76'sında insülin direnci saptandı. Olguların %47,4'ünde akantozis nigrikans mevcuttu.
- 10) Tüm grupta 24 olguda (%24,7) metabolik sendrom varlığı saptandı.
- 11) Doksan yedi obez olgunun 25(OH)D vitamini ortalaması $13,6 \pm 7,8$ ng/ml idi (4 - 39,9).
- 12) Obez adolesanların %77,3'ünde D vitamini eksikliği saptandı.
- 13) D vitamini eksikliği olan 75 olgunun 10'unda (%13,3) hafif (15-20 ng/ml), 51'inde (%68) orta (5-15 ng/ml), 14'ünde (%18,6) ağır (<5 ng/ml) D vitamin eksikliği tespit edildi.
- 14) D vitamini eksik olan grupta ortalama D vitamini düzeyi $10,2 \pm 4,5$ ng/ml (4 - 19,8), D vitamini yeterli olan grupta ortalama D vitamini düzeyi $25,4 \pm 5,09$ ng/ml (20,2 - 39,9) bulundu.

- 15) D vitamini eksik grupta yaş ortalaması $13,1 \pm 2,4$ yıl, D vitamini yeterli olan grupta yaş ortalaması $13,43 \pm 2,2$ yıldır. Gruplar arasında yaş ortalamaları benzerdir.
- 16) D vitamini eksik grupta 75 olgunun 46'sı (%61,3) kız, 39'u (%38,7) erkekti. D vitamini yeterli grupta 22 olgunun 13'ü (%59,1) kız, 9'u (%40,9) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı benzerdir.
- 17) D vitamini eksik ve yeterli grupta vücut ağırlığı sds, boy sds, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi arasında istatistiksel olarak fark yoktu.
- 18) D vitamini eksik ve yeterli grupta doğum haftası, doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre doğum ağırlığı açısından fark yoktu.
- 19) D vitamini eksik ve yeterli grupta ailede obezite, ailede diyabet, ailede aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü açısından farklılık saptanmadı.
- 20) D vitamini eksik ve yeterli grupta puberte evreleri dağılımı benzerdir.
- 21) D vitamini eksik grupta D vitamini yeterli gruba göre ortalama PTH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,02$).
- 22) D vitamini eksik ve yeterli grupta glukoz metabolizması parametreleri (açlık glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, C- peptid, HbA1c) açısından fark saptanmadı.
- 23) D vitamini eksik ve yeterli grupta kardiyovasküler risk parametreleri (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, IL-6 ve sensitif CRP) açısından fark saptanmadı.
- 24) D vitamini eksik ve yeterli grupta metabolik sendrom varlığı açısından fark saptanmadı.

- 25) D vitamini eksik ve yeterli grupta AST benzerken, ALT eksik grupta anlamlı oranda yüksekti ($p=0,019$).
- 26) D vitamini eksik ve yeterli grupta sensitif CRP ve interlökin-6 düzeyleri benzerdi.
- 27) 2000 IU/gün D vitamini tedavisi altında yan etki olarak 4 olguda (%6,4) döküntü ve gastrointestinal intolerans gözlemlendi. Tedavi sonrası hiçbir olguda intoksikasyon ve hiperkalsemi gelişmedi.
- 28) Tedaviyi düzenli kullanan 38 olguda 2000 IU/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresinde tedavi öncesine göre anlamlı oranda azalma saptandı ($p=0,02$, $p=0,014$, $p=0,004$).
- 29) D vitamini tedavisi öncesi D vitamini düzeyi $10,93 \pm 4,8$ ng/ml olup, D vitamini tedavisinin 3. ayında $25,8 \pm 11,2$ ng/ml'ye yükseldi ($p=0,0001$). 2000 IU/gün 3 ay D vitamini replasmanı ile 26 olguda (%68,4) D vitamini yeterli düzeye ulaştı.
- 30) D vitamini tedavisiyle açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, C-peptid düzeyinde değişiklik olmazken, HbA1c'de anlamlı oranda azalma saptandı ($p=0,038$).
- 31) Tedavi grubunda D vitamini tedavisi ile sistolik kan basıncı, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve sensitif CRP düzeyinde farklılık gözlenmedi.
- 32) 2000 IU/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile diastolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid ve interlökin 6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,005$, $p=0,039$, $p=0,042$, $p=0,021$).
- 33) Tedavi grubunda metabolik sendrom saptanan 5 olgunun (%13,1) 2'sinde tedavi ile düzelme saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası metabolik sendrom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,36$).

- 34) Tüm grupta PTH değerini 67 pg/ml üzerine çıkaran serum 25(OH)D düzeyi 11,8 ng/ml (sensitivite %68,6, spesifite %64,5) olarak bulundu. Serum 25(OH)D için eşik değer 11,8 ng/ml alındığında çalışmamızdaki 97 obez olgunun %46,7'sinde D vitamini eksikliği vardı.
- 35) 2000 IU/gün 3 ay D vitamini tedavisi ile D vitamin yeterli düzeye ulaşan olgular (n=26) ile tanıda D vitamini yeterli olan olgular (n=22) arasında glukoz metabolizması, kalsiyum metabolizması, kardiyovasküler risk parametreleri ve karaciğer fonksiyon testleri açısından fark saptanmadı.



8. KAYNAKLAR

1. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690–693.
2. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:90–95.
3. Caron-Jobi M, Morissett AS, Tremblay A et al. Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity*, 2011;19(7),1335-1341.
4. Newton AL, Hanks LJ, Ashraf AP et al. Macronutrient intake influences the effect of 25-hydroxy-vitamin d status on metabolic syndrome outcomes in african american girls. *Cholesterol*, 2012;2012:581432. doi: 10.1155/2012/581432.
5. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:817-823.
6. Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-392.
7. Andıra N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents ,*J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):25–29.
8. Javed A, Vella A, Balagopal PB et al. Cholecalciferol Supplementation Does Not Influence -Cell Function and Insulin Action in Obese Adolescents: A Prospective Double-Blind Randomized Trial. *J Nutr* 2015;145(2):284-290.
9. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.*1980;209(4458):823-825.

10. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-977.
11. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008;54 945–955.
12. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131–2135.
13. Yılmaz C. *Obezite ve tedavisi*. İstanbul.1999;1-19.
14. Balakrishnan PL. Identification of obesity and cardiovascular risk factors in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61:153–171.
15. Alikışifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı pediatri dergisi* 2000;21:475-481.
16. Gürel F.S, İnan G, Childhood Obesity- Diagnostic Methods, Prevalence and Etiology, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;2(3):39-46.
17. Ellis K, Shypailo R, Pratt J, PondW. Accuracy of dual X-ray absorptiometry for body composition measurement in children. *AmJ Clin Nutr* 1994;60:660-665.
18. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Medical Engineering and Physics*. 2008;30:1257-1269.
19. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-210.
20. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, *Arch Dis Child* 1990;73:25-29.
21. Ellis KJ, Abrams SA, Wong WW. Monitoring childhood obesity: assessment of the weight/height index. *AmJ Epidemiol* 1999;150:939-946.

22. Neyzi O, Günöz H, Furman A ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14.
23. Evliyaoğlu O. Etiopathogenesis of obesity and hypothalamic obesity. *Turkish J.Pediatr.Dis*. 2012;1(2):15-29 .
24. Gonc EN. Antropometric measurements in the assesment of childhood obesity. *Turkish J.Pediatr. Dis*. 2012;1(2):37-47.
25. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Jun;21(6):881-883.
26. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26:650-655.
27. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. 2001;9:179-187.
28. Yosmaoğlu HB, Baltacı G, Derman O. Obez adolesanlarda vücut yağı ölçüm yöntemlerinin etkinliği. *Fizyoter Rehabil*. 2010;21(3):125-131.
29. Planinsec J, Fosnaric S. Body mass index and triceps skinfold thickness in prepubertal children in Slovenia. *Coll Antropol*. 2009;33:341-345.
30. Hellstrom PM, Gelebrer A, Naslund E et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 2004;92 Supp1 1:S47-57.
31. Zemel MB., Shi H, Greer B, DiRienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14(9):1132-1138.
32. Gotoh K, Fukagawa T, Noguchi H et al. Glukagon –like peptid-1, corticotropin-releasing hormone, and hypothalamic neuronal histamine interact in the leptin-signaling pathway to regulate feeding behavior. *FASEB J* 2005;19(9):1131-1133.

33. Lustig RH, Weiss R. Disorders of energy balance. *Pediatric Endocrinology* (third edition) In: Sperling MA, editor. Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2008. pp. 788–838.
34. Froy O. Metabolism and circadian rhythms--implications for obesity. *Endocr Rev* 2009;31(1):1-24.
35. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E et al. Serum leptin in children with obesity;relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996;98(2 Pt 1):201-203.
36. Guven S, El-Bershawi A, Sonnenberg GE et al. Plasma leptin and insülin levels in weight-fed obese women with normal body mass index, relationships with body composition and insulin. *Diabetes* 1999;48(2):347-352.
37. Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138(10):4463-4472.
38. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S et al. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):993-999.
39. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth faktors in the CNS. *Trends Neurosci* 1988;11(3):107-111.
40. TÜİK Sağlık Araştırması, 2014.
41. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48: 257-265. .
42. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375(9727):1737-1748.
43. Sağlam H, Tarim O. Prevalence and correlates of obesity in school children from the city of Bursa, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2008;1:80-88.
44. Yuca AS, Yilmaz C, Cesur Y et al. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in eastern Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:159-163.

45. Süzek H, Arı Z, Uyanık B. S. The overweight and obesity prevalence in 6-15 years old school children living in Muğla. *Turk J Biochem* 2005;30(4):290-295 .
46. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003.
47. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırması ve klinik özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4):500-506. .
48. Skinner JD, Carruth BR, Bounds W, Ziegler PJ. Children's food preferences. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:1638-1647.
49. Cashdan E. A sensitive period for learning about food. *Hum Nature.* 1994;5:279-291.
50. Tounian P. Programming towards childhood obesity. *Ann Nutr Metab* 2011;58(suppl 2):30-41.
51. Pandhi BS. Childhood Obesity. *Indian J Pediatr.* 2013;80(4):309–317.
52. Gedik O. Obezite ve çevresel faktörler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003;7(Suppl 2):1-4.
53. Segal NL, Allison DB. Twins and virtual twins:bases of relative body weight revisited. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(4):437-441.
54. Gray GA. Contemporary Diagnosis And Management Of Obesity. Newtown, PA: Handbooks In Health Care, 1998:120.
55. Tremblay MS, Willms JD. Secular trend in the body mass index of Canadian children. *CMAJ.* 2000 Nov;163(11):1429-1433
56. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med.* 2013;30(12):1449-1456.
57. Amamoto T, Kumai T, Nakaya S et al. The elucidation of the mechanism of weight gain and glucose tolerance abnormalities induced by chlorpromazine. *J Pharmacol Sci.* 2006;102:213–219.

58. Zaghoul S, Al-Hooti SN, Al-Hamad N et al. Evidence for nutrition transition in Kuwait: Over-consumption of macronutrients and obesity. *Public Health Nutr.* 2013;16:596–607.
59. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH et al. Dietary fiber, weight gain and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 199;282(16):1539-1546.
60. Montoye AH, Pfeiffer KA, Alaimo K et al. Junk food consumption and screen time: association with childhood adiposity. *Am J Health Behav.* 2013 May;37(3):395-403
61. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2014, 14:1267. doi: 10.1186/1471-2458-14-1267.
62. Chomtho S, Wells JC, Williams JE et al. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1776-1784.
63. Nader PR, O'Brien M, Houts R et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics* 2006;118:594-601.
64. Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutrition* 2000;84:417-427.
65. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12(7):525-542.
66. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner ner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:149-157.
67. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-34.
68. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 3rd ed. New York, Cambridge University Press, 2008.

69. Jeanine A, Allison D, Eleanine W. Obesity Solutions: Report of a meeting. *Nutr Rev* 1997;55:150-156.
70. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime health and economic consequence of obesity. *Arch Intern Med* 1999;159:2177-2813.
71. Prentice M. Obesity the inevitable penalty of civilisation. *British Med Bulletin* 1997;53(suppl 2):229-237.
72. Gidding SS. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1:282-285.
73. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(suppl 1):S67–S74.
74. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003:823-858 .
75. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001;48: 823-854 .
76. Orhan Y, Bozbora A, Enerji tüketiminin düzenlenmesi. *Obezite. İstanbul Medikalyayıncılık*. 2008: 93 .
77. Stumvoll M, Haring H. Insulin resistance and insulin sensitizers. *Horm Res* 2001;55:3-13.
78. Lafontan M, Girard J. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue. *Diabetes and Metabolism*. 2008;34:317-327.
79. Altuntaş Y. Tip 2 (İnüline bağımlı olmayan) Diabetes Mellitus'un patogenezi. In Yenigün M, Altuntaş Y(eds), *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:219-236.
80. Tütüncüler F, Baş F, Günöz H. Çocuk ve adölesan yaşlarda insülin direnci ve klinik yansımaları. 27. *Pediatric Günleri Kongre Kitapçığı* 2005;41-46.
81. Tunçbilek E. Obesite genetik bir hastalık mıdır? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:101-108.

82. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 1993;268:26055-26058.
83. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-1935
84. Longmire Ergun B, Maclaren NK. Insulin resistance and its Complications. In: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*. 5th edition Informa Healthcare Inc USA, 2007: 211-255.
85. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *The Medical Clinics of North America*. 2011;95:875-892.
86. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
87. Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1041-1053.
88. Kahn R. Insuline resistance insensitivity and insuline unresponsiveness. A nesessary distinction. *Metabolism* 1987;27(suppl 2):1983-1902 .
89. Yki- Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378-1388 .
90. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:139-143.
91. Groo LC, Bonadonna RC, Simonson DC et al. Effect of insulin on oxidative pathways of free faty acit metabolism in humn obesity. *Am J. Physiol* 1992;263: e79-84.
92. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:216-220.
93. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and Glycerol be used to evaluate lipolytic activity during IV insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997;40:A245.

94. Swisslocki ALM, ChenY-DI, Golay A, Chang MO, Reaven GM. *Insuline suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. Diabetologia* 1987;30:622-626 .
95. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, DeFronzo RA. *Dose-depended effect of insulin on plasma free faty acid turnover oxidation in humans. Am J Physiol* 1990;259:e736-750 .
96. Zhou Y-P, Grill VE. *Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and byosynthesis through a glucose fatty acid cycle. J Clin Invest* 1994;93:870-876.
97. Yki-Jarvinen H, Williams G. *İnsulin resistance in Non-Insulin Depended Diabetes Mellitus. In pick up JC, Williams G, Eds, Textbook of Diabetes. Blackwell Science Ltd. Osney Mead, Oxford, UK. 1997;20:21-24.*
98. Altuntaş Y. *İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In Yenigün M, Altuntaş Y(eds), Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:839-852.*
99. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y. *Homeostasis model assessment as a clinical index of insülin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. Diabetes Care* 1999;22:818-822.
100. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W et al. *Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. Diabetes Care* 2000;23:295-301 .
101. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C. *Obesity, insülin resistance and other clinicopathological corelates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr* 2003;143(4):500-505.
102. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 1985;28:412-419.
103. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA et al. *Early adiposity rebound and risk of adult obesty. Pediatrics* 1998;101:E5 .
104. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. *Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and*

- quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-503
105. Mazicioğlu M, Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;3:100-106.
106. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1067-1072.
107. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
108. Yılmaz T. Diyabet, İnsülin direnci ve Metabolik Sendrom. In Hatemi H, Yumuk VD(eds), *İnsülin direnci ve Tip II Diyabet sempozyumu kitabı*, İstanbul, Nisan 2004: 9-14.
109. Klish JW. Comorbidities and complications of obesity in children and adolescents. In: *Up to Date*, Basow, DS (Ed), Up to Date, Waltham, MA, 2009.
110. Fier JS. Metabolic importance of acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1985;121:193-194.
111. Micheal Freemark. Childhood Obesity. In: Charles B, Clayton P, Rosalind B. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 6th edition, Wiley-Blackwell, UK. 2009;530-559.
112. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:5.
113. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *Journal of Pediatrics*. 2002;140:660-666.
114. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-1182.

115. Burke V, Beilin LJ, Simmer K et al. Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children. *International Journal of Obesity*. 2005;29:15–23.
116. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-447.
117. Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61:269-280.
118. Conkar S, Mir S, Sözeri B, Yıldız Ü. Maskes hypertension in children and its relationship with target organ damage. *Journ of Clinical and Exp Inv*. 2015;6(2):102-109.
119. Fu JF, Shi HB, Liu LR, Jiang P, Liang L, Wang CL, Liu XY. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17;735-742.
120. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G ve ark. Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009;8.
121. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
122. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8:299-306.
123. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:183-191.
124. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM et al. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2007;167:383-389.
125. Volovelsky O, Weiss R. Fatty liver disease in obese children relation to other metabolic risk factors. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6:59-64.

126. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E et al. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci.* 2009;54:177-182.
127. Mennesson N, Dumortier J, Hervieu V et al. Liver steatosis quantification using magnetic resonance imaging: a prospective comparative study with liver biopsy. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33:672-677.
128. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin End Diabetes and Obes.* 2008;15:21-29.
129. Wilson PW, D'Agostino RB, Sulltvan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risks: the Framingham experience, *Arch Intern Med.* 2002;162:1867-1872.
130. Wong C, Marwick TH. Alterations in myocardial characteristics associated with obesity: detection, mechanisms, and implications. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17:1-5.
131. Barbosa JA, Rodrigues AB. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods. *Vasc Health and Risk Manag.* 2011;7:287-295.
132. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association Call to Action: Obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation.* 1998;97: 2099-2100.
133. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *The N Eng J Med.* 2002;347:305–313.
134. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine.* 2012;60(3):870-874.
135. Mendall MA, Pattel P, Ballam M. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312(7038):1061-1065.

136. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2004;89:2548–2556.
137. Soodini G. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004;2:114–123.
138. Hills PA, Buys JN, Sun J. Dietary pattern and its association with the prevalence of obesity, hypertension and other cardiovascular risk factors among chinese older adults. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:3956-3971.
139. Abbasi F, Blasey C, Reaven G. M. Cardiometabolic risk factors and obesity: Does it matter whether BMI or waist circumference is the index of obesity? *Am J Clin Nutr.* 2013;98:637–640.
140. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Low triglycerides high density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med.* 2001;161(3): 3616.
141. Salvadori M, Sondrop JM. Elevated blood pressure in relation to overweight and obesity among children in a rural Canadian community. *Pediatrics* 2008;122:e821–827.
142. Dulskiene V, Kuciene R, Medzioniene J, Benetis R. Association between obesity and high blood pressure among Lithuanian adolescents: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr.* 2014;40:102. doi: 10.1186/s13052-014-0102-6.
143. Guo X, Zheng L, Li Y et al. Gender-specific prevalence and associated risk factors of prehypertension among rural children and adolescents in Northeast China: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2013;172:223–230.
144. Ritchie CS. Obesity and periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2007;44:154-163.
145. Kolanowski J. Obesity and hypertension: from pathophysiology to treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23(Suppl 1):42-46.

146. Avenell A, Broom J. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8(21):1-182.
147. Aslan A, Serdar Z, Tokullugil A. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30(2):113-118.
148. Bayraktar A. Obezite tedavisinde eczacının rolü ve katkısı. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi* 2010;23:106-110.
149. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatric* 2007;120(supp14):164-192.
150. Yetkin İ, Çimen AR. Obezite tedavisinde diyet ve egzersiz. *Mised* 2010;23-24:1-7.
151. Greenway FL, Smith SR. The future of obesity research. *Nutrition* 2004;16:976-982.
152. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA, Johnstone AM, King N, Horgan G, Blundell JE. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jun;26(6):866-869.
153. Berberoğlu M. Behavioral changes in adolescent and childhood obesity: lifestyle modification. *Turkish J. Pediatr. Dis.* 2012;1(2):84-87.
154. Mercanlıgil S. Kaybedilen Ağırlığın Korunması. *Turk J Endoc Metab* 2003; Suppl 2:39-43.
155. World Health Organization, Unhealthy Diets and Physical Inactivity, Fact Sheet June 2009.
156. Kokino S, Özdemir F, Zateri C. Obezite ve Fiziksel Tıp Yöntemleri. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2006;23:47-54.
157. Kempen KPG, Saris WHM, Westerterp KR. Energy balance during an 8-wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:722-729.
158. George A. Bray. Amphetamine: The Janus of Treatment for Obesity. *Obesity Research* 1994;2(3):282-284.

159. Şıklar Z. Çocuk ve adolesanlarda obezite komplikasyonları ve metabolik sendrom. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;2:48-58.
160. Üstünes L, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı 2016.
161. Omdahl, John L, Howard A. Morris, and Brian K. May. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annual review of nutrition* 2002;139-166.
162. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity N Engl J Med 2002;346:591-602.
163. Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech*. 2012 Sep;5(5):621-626.
164. Özsoylu S. Hormonal effect of cholecalciferol. *New Medical Journal* 1986;2:3-6.
165. Özsoylu S. How long cholecalciferol called vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(2):303.
166. Yetgin S, Özsoylu Ş, Ruacan Ş, Tekinalp G, Sarialiolu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *The Journal of pediatrics* 1989;114(2),213-217.
167. Akpınar ve ark. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18:13-18.
168. Shea MK, Houston DK, Tooze JA et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1165-1174.
169. Holick MF. Vitamin D Deficiency, Medical Progress. *N Eng J Med*. 2007;357(3):266–281.
170. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, 2002.
171. Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2008;6(1):23–31.
172. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689–1696.

173. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
174. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988;43:199-201.
175. Aydın M. Vitamin D and obesity. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):88-90.
176. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish Experience. *Türkiye klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):4-8.
177. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM et al. Guidelines on Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930.
178. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* Washington (DC): National Academies Press(US);1997.
179. Karagüzel G. Vitamin D and bone. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012;8(2):24-28.
180. Hasanoğlu A. Vitamin D: Osteoporosis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012;8(2):52-57.
181. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology.* 2011 Oct;134(2):123-139.
182. Tezcan Fİ. Vitamin D and immun system. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8 (2):66-68.
183. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney Inter Suppl* 2011;1:111-115.
184. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.
185. Lappe J, Travers-Gustafson D, Davies K, Recker R, Heaney R. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–1591.

186. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012;33(3):456-492.
187. Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer. a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med.* 2007 Mar;32(3):210-216.
188. Sözeri B, Kasapçopur Ö. Vitamin D ve Romatolojik Hastalıklar. *Türkiye Klin J Pediatr Sci.* 2012;8(2):114–118.
189. Cutulo M, Pizzorni P, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Rev.* 2011;11(2):84–87.
190. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
191. Soni M, Kos K, Lang IA et al. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:79-82.
192. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N et al. Prevalance of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1348-13452.
193. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-512.
194. Mete E, Akelma Z. Vitamin D:Respiratuar diseases and Asthma. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012;8(2):128-133.
195. Thandrayen K, Pettifor J. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;38:303–320.
196. American Academy of Pediatrics. Clinical Report: Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D. *Pediatrics.* 2003;111:908–911.

197. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1990;38:1239-1245.
198. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820–825.
199. Hollick MF, Krane SM. Introduction to Bone and Mineral Metabolism, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th McGraw Hill Companies; 2001;2198–2201.
200. T.C. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı. 2014.
201. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):287-301.
202. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930.
203. Zittermann A, Gummert JF. Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *J. Photochem. Photobiol.* 2010;101:124–129.
204. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:339-414.
205. Chiang K. Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3349–3354.
206. *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* -2015.
207. Pressure in children and adolescents national high blood pressure education program working group on high blood. *Pediatrics.* 2004;114:555-576.
208. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170-179.

209. Torun E, Gönüllü E, Ozgen IT, Cindemir E, Oktem F. Vitamin D deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:631845 doi: 10.1155/2013/631845.
210. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD et al. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):279-285.
211. Cizmecioğlu FM, Etiler N, Görmüş U, Hamzaoğlu O, Hatun S. Hypovitaminosis D in obese and overweight school children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008;1(2),89–96.
212. Aydoğan S, Onder A, Aycan Z. The relationship between serum vitamin D levels and metabolic syndrome in obese children and adolescents *Endocrine Abstracts* 2016; 41,160. doi:10.1530/endoabs.41.EP160
213. Wang XY, Jin CH, Wu JX et al. Role of serum 25-hydroxyvitamin D in the diagnosis of vitamin D deficiency rickets. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012 Oct;14(10):767-770.
214. Javed A, Vella A, Balagopal PB et al. Cholecalciferol supplementation does not influence β -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr.* 2015;145(2):284-290.
215. Radhakishun NN, van Vliet M, Poland DC et al. Efficacy and tolerability of a high loading dose vitamin D3 supplementation in obese children with vitamin D insufficiency/deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):103-106.
216. Lawlor DA, Harro M, Wedderkopp N et al. Association of socioeconomic position with insulin resistance among children from Denmark, Estonia and Portugal: cross sectional study. *BMJ.* 2005;331(7510):183.
217. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:774–781.

218. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003;59:217-223.
219. Chen W, Bao W, Begum S et al. Age related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000;49(6):1042-1048.
220. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz- Kyrnska E, Hidmarsh P. Prevalence of insulin resistance syndrome in obesity. *Arc Dis Child* 2005;90:10-14
221. Nader NS, Aguirre Castaneda R, Wallace J et al. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):107-112.
222. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Jun;72(3):315-321.
223. Bereket, A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):1-7.
224. Chandler PD, Giovannucci EL, Scott BJ et al. Effects of Vitamin D supplementation on C-peptide and 25-hydroxyvitamin D concentrations at 3 and 6 months. *Sci Rep.* 2015 doi: 10.1038/srep10411
225. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes.* 2011;2011:495101. doi: 10.1155/2011/495101.
226. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015 Jun;65(6):1195-1201.
227. Arora P, Song Y, Dusek J et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation.* 2015;131(3):254–262.

228. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Andrés P et al. Moderate vitamin D deficiency and inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84(1-2):98-107.



EKLER

EK-1

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	10-18 YAŞ ARASI D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN OBEZ ADOLESANLARDA D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
	TELEFON	0 312 306 56 85
	FAKS	0 312 312 50 69
	E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zehra AYCAN Doç. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pediyatrik Endokrinoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlensel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		10-18 YAŞ ARASI D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN OBEZ ADOLESANLARDA D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 60 /2015	Tarih: 22.12.2015
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fırat HARDALAÇ	Biomedikal	Gazi Üni. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. M. Ali BUMİN	Halk Sağlığı	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**10-18 YAŞ ARASI VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN OBEZ
ADOLESANLARDA D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ ve
KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Çalışma Merkezi: Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim
Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği

Sayın Gönüllü,

Vücut kitle indeksinin 95 persentilin üzerinde olması obezite olarak bilinmektedir. Kalori alımı ve kalori harcanımı arasındaki dengesizlik en sık obezite nedenini oluşturmaktadır. Obezite bazı sistemlerde zararlı etkilere neden olmaktadır. Obezite, insülin direnci oluşturarak şeker hastalığına neden olmakta, karaciğerde yağlanmaya, kan lipid profilinde bozulmaya ve kardiyovasküler risk faktörlerinde artışa yol açmaktadır. Obezitede D vitamini eksikliği genel popülasyona göre çok daha sık görülmekte ve D vitamini eksikliği insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız; obezite saptanan çocuğunuzda bu risk faktörlerinin varlığını araştırmaktır. Bu amaçla çocuğunuzdan sabah erken saatte aç karnına kan tetkikleri alınacaktır. Çocuğunuzun D vitamin düzeyi 20 ng/ml altında ise rehberlerin önerisi doğrultusunda çocuğunuza 2000 ünite D vitamini oral başlanılacaktır. 3 ay sonra çocuğunuzun D vitamini düzeyi ve insülin direnci belirteçleri ve kardiyovasküler risk belirteçleri tekrar değerlendirilecektir. Çocuğunuza bu süreç içerisinde uygun beslenme listesi verilecek ve egzersiz önerilerinde bulunulacaktır.

D vitamini düzeyi normal olan çocuklarda sadece beslenme planı ve egzersiz önerileri doğrultusundaki değişim 3. ayda değerlendirilecektir.

Çalışma sonucunda D vitamin tedavisinin insulin direnci ve kardiyovasküler risk belirteçleri üzerine etkileri değerlendirilecektir.

Çocuğunuz ve sonuçları ile ilgili tüm kişisel ve tıbbi bilgiler, hasta- hekim ilişkisi içerisinde gizli tutulacak, söz konusu bilgiye araştırmayı gerçekleştiren hekimler ve bilim insanları dışında kimse tarafından ulaşılamayacaktır.

Yukardaki çalışma ile ilgili olarak bilgilendirme formunu okudum, aklıma takılan soruları sorabildim.

Söz konusu çalışmaya katılmayı kensi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Gönüllünün Anne ve/veya Babası

Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza

Bilgilendirme Yapan Araştırmacı

Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza

EK-3

HASTA TAKİP FORMU

Ad-Soyadı:

Cinsiyet:

Protokol no:

Doğum tarihi: .../... /...

Tanı yaşı: ... yıl / ...ay

Tel:

Verilen Kalori:

3.ay diyet/ egzersiz uyumu:

	TANI	3. AY
VA		
VA SDS		
Boy		
BSDS		
VKI		
VKI SDS		
Bel çevresi:		
KalçaÇevresi		
Puberte evresi		
Akantozis varlığı		
Kan Basıncı		
Ailede obezite öyküsü		
Ailede dm öyküsü		
Ailede kalp hast öyküsü		
Gestasyon yaşı		
Doğum ağırlığı		
Açlık glukoz düzeyi		
Açlık insulin düzeyi		
HOMA-IR		
HbA1c		

C peptid		
Total Kolesterol		
LDL kolesterol		
HDL Kolesterol		
Trigliserid		
AST		
ALT		
Kalsiyum		
Fosfor		
ALP		
25(OH)D vitamin		
PTH		
sCRP		
IL-6		