

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İZMİR İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
KUZEY BÖLGESİ GENEL SEKRETERLİĞİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİKLERİ

**EKZOJEN OBEZİTESİ OLAN ÇOCUKLARDA
SERUM 25 OH VİTAMİN D DÜZEYİNİN
OBEZİTE VE KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rüya ÇOLAK

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Murat ANIL

EĞİTİM GÖREVLİSİ: Doç. Dr. Mehmet HELVACI

İZMİR-2013

KISALTMALAR	2
1. GENEL BİLGİLER	
1.1 OBEZİTENİN TANIMI VE PREVALANSI	5
1.2 OBEZİTEYİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ	6
1.3.OBEZİTEYİ BELİRLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER	9
1.4. OBEZİTEDE ETİYOPATOGENEZ	14
1.5. OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI	24
1.6. OBEZİTENİN ENDOKRİN SONUÇLARI	27
1.6.1. OBEZİTE VE İNSÜLİN	28
1.6.2. METABOLİK SENDROM	30
1.6.3. HİPERİNSÜLİNEMİ VE GLUKOZ İNTOLERANSININ TANI KRİTERLERİ	34
1.6.4. OBEZİTE VE BÜYÜME HORMONU	35
1.6.5.OBEZİTE VE IGF-1	35
1.6.6. OBEZİTE VE ADRENAL FONKSİYONLAR	36
1.6.7. OBEZİTE VE GONADAL FONKSİYONLAR	36
1.6.8. OBEZİTE VE PROLAKTİN	37
1.6.9. OBEZİTE VE TİROİD FONKSİYONLARI	37
1.6.10. OBEZİTE VE DİSLİPİDEMİ	37
1.6.11. OBEZİTE VE HİPERTANSİYON	39
1.6.12. OBEZİTE VE KARDİYAK FONKSİYONLAR	40
1.7. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTELERİNDE TEDAVİ	43
1.8. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI	45
1.9. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI	46
1.10. D VİTAMİNİ FONKSİYONLARI	46
1.11. NORMAL D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE GEREKSİNİMİ	47
1.12. D VİTAMİNİ VE OBEZİTE	48
1.13. D VİTAMİNİ VE KARDİYOVASKULER HASTALIKLAR	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3. BULGULAR	54
4. TARTIŞMA	60
5. SONUÇLAR	65
6. ÖZET	67
7. SUMMARY	68
8. KAYNAKLAR	69
9. TEŞEKKÜR	81

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Tarama Programı

NHES: National Helth Examination Survey

IGF-1: İnsulin Like Growth Faktör -1

K: Potasyum

Ca: Kalsiyum

N: Nitrojen

DEXA: Dual Enerji Absorbsiyonunun Ölçümü

RA: Rölatif ağırlık

TCK: Triceps cilt kıvrım kalınlığı

VKİ: Vücut kitle indexi

VMH: Ventromedial hipotalamus

LHA: Lateral hipotalamus

NPY: Nöropeptit Y

5-HT: Serotonin

RAS: Renin anjiotensin sistemi

HHA: Hipotalamohipofizer adrenal

DM: Diabetes Mellitus

TNF- α : Tumor nekrozis faktör- α

IL-6: Interlökin-6

CRF: Corticotropin relasing faktör

GLP 1: Glucagon like peptid 1

CCK: Kolesistokinin

LEP: Leptin

LEPR: Leptin reseptör

POMC: Pro-opiomelanonokortin

MC4R: Melanokortin reseptör

PPAR: Peroksizom proliferator aktivited reseptör

IUGG: İntrauterin büyüme geriliği

PCOS: Polikistik over sendromu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IDF: International Diabetes Federation

NCEPATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

AKŞ: Açlık kan şekeri

NMR: Nuclear Magnetic Resonance

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin

SYA: Serbest yağ asitleri

CETP: Kolesterol ester transfer protein

CoA: Koenzim A

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

RVH: Sağ ventrikül hipertrofisi

25 (OH) Vit D: 25 (OH) Vitamin D

AKBÖ: Ayaktan kan basıncı ölçümü

ACE:Anjiotensin dönüştürücü enzim

SSS: Standart Sapma Skoru

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

GGT: Gama glutamil transferaz

PTH: Parathormon

MKO: Mikroalbumin kreatinin oranı

ADK: Arka duvar kalınlığı

IVSK: Interventrikuler septum kalınlığı

SVSSÇ: Sol ventrikul sistol sonu çapı

USG: Ultrason

SS: Standart Sapma

ÇDA: Çeyrek değerler aralığı

P: Persantil

1.1 OBEZİTENİN TANIMI VE PREVALANSI

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (1-3). Obezite, çocuk ve adolesanların %25-30'unu etkileyen önemli bir beslenme problemidir (4). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de 5-17 yaş arası aşırı kilolu çocuk oranı %30 iken Avrupa'da bu oran %31-39'a ulaşmıştır. Dünyada ortalama 300 milyon obez insan bulunmaktadır ve bu oran giderek artmaktadır (5).

Çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde morbidite ve mortalite artmaktadır. Adolesan döneme obez girenlerin %50'sinin erişkin dönemde obezitesi devam etmektedir. Çoğu kez obezitenin, aileler ve hekimler tarafından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemekte ve bu durum önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Yüksek kalorili besin tüketiminde artış, azalmış enerji tüketimi ve bunların kombinasyonunun neden olduğu pozitif enerji balansı kilo alımını arttırmaktadır (5). Avrupa'daki çocukların %4'ü obezdir ve prevalansı giderek artmaktadır. İtalya Avrupa'daki en fazla obez ve aşırı kilolu çocuğun bulunduğu ülkedir ve sıklığı 6-9 yaş arası çocuklarda %35 iken, 14-17 yaş arası %15'e gerilemektedir (5). Gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik durumdaki ailelerde ve çocuklarında obezite sık olup gelişmekte olan ülkelerde ekonomik düzeyi yüksek ailelerde fazladır. Eğitim durumu ve obezite prevalansı arasında ters bir orantı söz konusudur. Erkeklerin 25-34, kadınların 25-44 yaşları arasında kilo alma bakımından büyük risk altında olduğu bildirilmektedir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk nüfusunun %25'inin obezite kapsamına alınabileceği ifade edilmektedir. ABD' de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları (NHANES), obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. NHANES III, 1988-1994 yılları arasında gerçekleştirilen taramadır ve sonuçları itibarı ile obezite sıklığı 6-11 yaş çocuklarda %13,7, (erkeklerde %14,7, kızlarda %12,5); 12-17 yaşındakilerde %11,5 (erkeklerde %12,5, kızlarda %10,7) olarak belirlenmiştir. NHANES II dönemine denk gelen 1976-1987 yılları arasında 6-11 yaş grubunda %54; 12-21 yaş grubunda %64 oranında obezite sıklığı artmıştır. ABD'de çocukluk çağı obezitesi bir halk sağlığı problemi olarak algılanmakta ve önlem alınması planlanmaktadır (1-7). Gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemi olan obezite, son yıllarda ülkemizde de giderek artan oranda gözlenmektedir. Hatemi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Tarama Programı (TOHTA 2002) sonuçlarına göre 18 yaş altı grupta şişmanlık, kızlarda %28, erkeklerde %18,2 olarak

bulunmuştur (8). Ülkemizde obezitesıklığının, kentte yaşayan okul çağı çocuk ve adölesanlarda %10-15 olduğu bildirilmiştir(9).

1.2 OBEZİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

DEMOGRAFİK FAKTÖRLER

Yaş: Çocuklarda obezite açısından riskli dönemlerin varlığı gösterilmiştir. İlkönemli risk dönemi, birinci yaşın ikinci 6 aylık dönemi, ikinci risk dönemi 4-6 yaşları arasında ve üçüncü risk dönemi ise pubertal dönemdir. Bir çocuğun hayatında ilk yılın ikinci yarısında meydana gelen obezite; ilerdeki dönemlerde obezite riski açısından önemlidir. Daha sonra vücut yağ dokusu 6-8 yaşlarında en düşük düzeylerine yaklaşır ve ardından tekrar artma dönemine girer. Üçüncü riskli dönem adölesan dönemidir. Bu dönemde kızlarda yağ dokusu artarken erkeklerde azalır. Bununla birlikte yağ dokusu kızlarda kalçada yoğunlaşırken, erkeklerde santral yerleşim gösterir. Gövde yağlanması kardiyovasküler sorunlar, hiperlipidemi, glikoz intoleransı, hipertansiyon gelişimi açısından daha risklidir. Adölesan kızlarda şişmanlığın getirdiği morbidite sorunları erkek çocuklardan daha yüksek oranlarda görülmüştür. Şişman kız ve erkek adölesanların, erişkin dönemdeki morbidite oranının, obez olmayan adölesanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10).

Cinsiyet: Genellikle kız çocuklarında sıklık, erkeklere göre daha fazla olarak bildirilmiştir. Ancak bu durum ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya’da kız çocuklarında daha sık iken, İtalya ve Avusturya’da erkek çocuklarında oran daha yüksektir (10).

Etnik Köken: Çeşitli etnik gruplar arasında tam olarak açıklanamayan büyük bir değişkenlik olduğu gösterilmiştir.

FİZİKSEL FAKTÖRLER

Bölge: Erişkin obezitesinde olduğu gibi çocukluk çağı obezitesinde çevresel faktörlerin rolü son derece önemlidir. Örneğin ABD’nin National Health Examination Survey (NHES) çalışmalarına göre en sık obezite kuzeydoğu bölgesinde görülür (11).

Mevsim: Sonbahar ve kış aylarında obezite prevalansında artış saptanmıştır. Bazı araştırmacılar bu farklılığı düşen hava sıcaklığı ile tüketilen gıda miktarında artışa, azalan sportif faaliyetlere bağlamaya çalışmalarına rağmen genel olarak kuzey ülkelerdekidaha düşük obezite prevalansı bu hipotezin doğruluğuna soru işareti koymuştur (11).

Yerleşim yeri: Kırsal bölgelere göre kalabalık yerleşim yerlerinde, kentlerde obezite prevalansı daha yüksek saptanmıştır (12).

SOSYOKÜLTÜREL FAKTÖRLER

Ailenin sosyoekonomik durumu: Çocukluk çağı obezitesi ile ailenin sosyoekonomik düzeyi arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmasına rağmen net bir sonuç ulaşılamamıştır. ABD'nin "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)" çalışmasına göre arada bağlantı gösterilemezken, yapılan bölgesel çalışmalarda ters orantı varlığı saptanmıştır (11).

Anne-baba eğitim düzeyi: Anne baba eğitimi ile obezite arası bağlantı henüz aydınlık kazanmış değildir. Bir kısım çalışmada arada ters ilişki saptanmış, diğer bir grupta ise anlamlı bağlantı varlığı gösterilememiştir (13).

BİYOLOJİK FAKTÖRLER

Aile öyküsü: Mossberg'in (14) 500 çocuğu yaklaşık 40 yıl süre ile takip ettiği çalışmasından çıkan sonuçlara göre ailede obezite öyküsü ve puberte yıllarındaki kilolardaki fazlalık erişkin vücut ağırlığının temel belirleyicileridir. Ailede obezite öyküsünün varlığı ile çocukluk çağında obezite riskinin yaklaşık 3 kat artmakta olduğu gösterilmiştir. Vohr ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre obez çocukların %80 kadarında anne ve babadan biri, %30 kadarında her ikisinin obez olduğu bulunmuştur.

Doğum kilosı: Locard ve arkadaşları (16) 5 yaşındaki obez çocuklar için doğum ağırlığının predispozan bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, ilk iki yılda büyüme atağının gereğinden fazla olması nedeniyle

çocuklukta ve ileri yaş grubunda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıktığı gösterilmiştir.

ALİŞKANLIKLAR

Beslenme: Bebeklik dönemindeki beslenmenin de obeziteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Formula ile beslenen bebeklerde obezite sıklığı anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksektir. Von Kries ve arkadaşlarının (11) yaptıkları çalışmaya göre 3 ile 6 ay arası anne sütü alan çocuklar, almayanlara göre %35 oranında daha az obezolma olasılığına sahiptirler. Şişmanlığın hızlı artışında önemli etkilere biri, beslenme alışkanlıklarında gözlenen değişimdir. Şehirde yaşayan çocukların yaklaşık yarısı öğle yemeklerini ev dışında yemektedir. Çoğunluğu ise "fast food" tipi beslenmek zorunda kalmaktadır. Avrupa'da yapılan birçok çalışmada obez çocukların özellikle hayvansalkökenli yağ ve proteinleri aşırı tükettikleri gözlenmiştir. Ayrıca diyetdeki yağ oranı ile vücudun yağ oranı arasında %100'e yakın bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu dayatların düşük termogenetik etkisine bağlanmıştır. Ağız yoluyla alınan yağların %3'ü, proteinlerin %8'i ve karbohidratların %25'i termogeneze rol almaktadır. Bununla birlikte alınan proteinlerin Insulin Like Growth Faktör-1'i (IGF-1) ile insülini artırarak yağ depolanmasında artışa ve matür adipositlerin proliferasyonuna neden oldukları saptanmıştır.

Ayrıca obezite değerlendirmesinde öğün sayısı da önemlidir. Azalan öğün sayısı ile serum lipid ve insülin seviyesi artmaktadır (11). Evde kahvaltı yapmayan, okul kantininden atıştırarak çocukların oranı oldukça yüksektir. Bu grup yiyecekler; yüksek kalori değeri, yüksek yağ ve karbohidrat oranı yanında, düşük posa ve lif içeriği ile obezite oluşumunu kolaylaştırır. Yüksek karbohidrat içerikli gıdalar plazma insülinini artırarak insüline bağımlı lipogenez ve dolayısıyla vücut yağ kitlesinde artışa yol açmaktadır (11).

Fiziksel aktivite: Yetersiz fiziksel aktivite şişmanlığın en önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmesine rağmen, uygun tekniklerle ölçülen fiziksel aktiviteye yönelik longitudinal çalışmalar çok yetersizdir. Var olan çalışmalarda sonuçlarında değişik nedenlerden dolayı, çocukluk yaş grubunda obez çocuklarda, erişkinlere benzer şekilde sedanter yaşama eğiliminin arttığı görülmüştür (11).

Kentte çok katlı konutlarda yaşama, oyun alanlarının yetersizliği, okullarda artmış bilgi yükü ve ödevler, seçme sınavlarına hazırlanma, televizyon seyretme ve bilgisayar kullanımının, çocukların hareketlerini kısıtladığı gösterilmiştir (14).

Televizyon seyretme süresi: Günlük yaşamın vazgeçilmez bir parçası olan televizyon çocuklar üzerinde oldukça geniş bir etkiye sahiptir. ABD’de Roberts ve arkadaşlarının (18) yaptıkları çalışmaya göre yaş gruplarına bağlı olarak televizyon önünde geçen zaman değişiklikler göstermekle birlikte 2-7 yaş arası çocukların %32’sinde, 8-13 yaş arası çocukların %65’inde ve 14-18 yaş arası çocuklarında %65’inde yatak odasında televizyon olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine Amerikan Pediatri Cemiyeti anne, babave çocuk hekimlerine yönelik bildiride bulunmuştur. Televizyon önünde geçen zamanartışı ile obezite arasındaki ilişki şu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır: Televizyon izlemeile azalan enerji harcaması, artan atıştırma alışkanlıkları ve indirekt olarak televizyonreklamları ile sağlanan yüksek kalorili yiyeceklere karşı yeme arzusunda artışlaolmaktadır. Fakat tüm bunlarla birlikte aynı televizyon kanalları değişmez olarak "zayıf insan güzeldir" yaklaşımı içinde oldukları için, zayıflığa karşı özendirme duygusunu daberaberinde getirmektedir (18,19).

Bugün bilinmektedir ki, vücut ağırlığında %7,5-10’luk artış, toplam enerji harcamasının%12-15 arasında azalması ile paralellik göstermektedir. Fakat henüz aşırı tartı ve azalmış fiziksel aktivite arasındaki neden–sonuç ilişkisi tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir.Yani insanlar obez olduklarından dolayı mı az aktivite gösterirler, yoksa az aktivitegösterdiklerinden dolayı mı obez olurlar, henüz tam belli değildir.

1.3 OBEZİTEYİ BELİRLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Obezite, vücutta aşırı yağlanma anlamına gelmektedir. Ancak aşırı yağlanmatanımını yapabilmek için önce normalin tanımlanması gerekir. Bu amaçla vücuttaki yağmiktarını ölçebilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin hepsinde amaçvücuttaki yağ dokusu ile yağ dokusu dışında kalan doku miktarının belirlenmesidir.Vücutta bulunan yağ miktarı direkt olarak ölçülebileceği gibi yağ dokusunun yağsızdokuya oranı olarak da ölçülebilir.

VÜCUTTAKİ YAĞIN DİREKT ÖLÇÜMÜ

Vücut dansitesinin hesaplanması (hidrodansitometri), toplam vücut suyunun izotopdilüsyonu ile saptanması, toplam vücut potasyumunun ölçümü, dual enerji absorpsiyonunölçümü, impedans ölçümü iletkenliğin saptanması, nötron aktivasyonu,

tomografi ve magnetik rezonans vücuttaki yağın direkt ölçümü için kullanılan metodlardır. Vücutyağının direkt ölçümünü sağlayan bu yöntemlerin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, klinik kullanıma girememiştir.

Vücut Dansitesinin Hesaplanması (Hidrodensitometri)

Vücut kompartmanlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler içinde en güvenilir olanıdır. "Altın standart" olarak kabul edilmektedir. Bu metod ile farklı dansitede olanağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Ancak bu tekniğin çocuklarda kullanımı uygun değildir (1,20).

Toplam Vücut Suyunun İzotop Dilüsyonu İle Saptanması

Su, vücutta yağsız doku kitlesinde ve belli oranda bulunur. Depolanmış trigliseridinyapısında yer almadığı bilinmektedir. İki veya üç değerli hidrojen (deuterium veya tritium) izotopu kullanılarak, izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanmaktadır. Yağsızdoku kitlesindeki su miktarı (%70-72) sabit kabul edilir. Vücut ağırlığından hesaplananyağsız vücut kitlesinin çıkarılması ile vücut yağ miktarı tespit edilir. İskelet ağırlığı da gözönüne alınır. Bu metod ile yağsız dokuda %72'den fazla su bulunan vakalarda (gebeler, ödemi olanlar) vücut yağı daha az olarak hesaplanmaktadır (1).

Toplam Vücut Potasyumunun Ölçülmesi

Potasyum (K), vücutta yağsız dokuda bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir. K-42 kullanarak izotop dilüsyonu veya K-40 kullanarak tüm vücut taraması ile ölçüm yapılabilir. İntraselüler sıvıdaki potasyum içeriği sabit kabul edilerek hesaplanmaktadır. Ancak bunun kişiden kişiye farklı olduğubilinmektedir (1).

Dual Enerji Absorpsiyonunun Ölçümü (DEXA)

Dokular tarafından fotonların veya X-ışınlarının farklı absorbe edilmesinden yararlanarak ölçüm yapılır. Vücut dansitesinin ölçümüne yakın sonuçlar bulunmaktadır. Kolay uygulanabilirliği, düşük radyasyon dozu nedeni ile DEXA, foton

absorpsiyonun tercih edilmektedir (21). DEXA, çocuklar için kullanılan ve daha az radyasyon maruziyeti oluşturan bir yöntemdir. Ancak laboratuvar şartlarını gerektirmesi, küçük sağlık merkezleri veya doktor muayenehanelerinde kullanılmaması görüntüleme yöntemlerinin kullanımını kısıtlamaktadır (22).

İmpedans Ölçümü

Temel olarak vücut su miktarının, intra ve ekstraselüler sıvı miktarının tesbitine yardımcı olur. Kol ve bacağına yerleştirilen bir çift elektrot ile tek frekans (50KHz) veya değişken frekanslarda impedans ölçümü yapılır. Ağrısızdır (1).

İletkenliğin Saptanması

Elektromanyetik alanda yağ dokusu ile sıvı kompartmanının verdiği cevabın farklı olması, vücut yağının ölçümünde bu metodun geliştirilmesini sağlamıştır. Ağrısız ve hızlı sonuç vermesine karşın malzemelerin yüksek fiyatı kullanımını kısıtlamaktadır (1).

Nötron Aktivasyonu

Vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bir metottur. Kemiklerin içerdiği kalsiyum (Ca) miktarı ve protein yapısındaki nitrojen (N) oranı sabit kabul edilerek, vücut protein ve nitrojeni hesaplanır. Nötron bombardımanı ile kimyasal maddeler aktive edilir ve gamma emisyon spektra ile tespit edilir. Nötron aktivasyonu boyunca ^{14}N , ^{15}N ve ^{48}Ca , ^{49}Ca 'a dönüşür. Teknik olarak kullanımı zordur ve hasta radyasyona maruz kalmaktadır (1).

Görüntüleme Yöntemleri

Tomografi ve manyetik rezonans, bölgesel yağ dağılımı hakkında bilgi vermektedir. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi yöntemleri yüksek

maliyet vetomografide iyonize radyasyona maruz kalma nedenleri ile sınırlı olarak kullanılabilecek yöntemlerdir.

VÜCUT YAĞININ İNDİREKT ÖLÇÜMÜ

Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun, ucuz, güvenilir ve kolay tekrarlanabilir olması idealdir. Bu amaçla vücut yağı hakkında fikir veren indirekt yöntemler geliştirilmiştir. İndirekt olarak vücut yağını ölçen antropometrik metodlar ise rölatif ağırlığın ölçümü, vücut kitle indeksi ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür(1).

Rölatif Ağırlığın Ölçümü

Rölatif ağırlık (RA), boya göre ağırlık ölçümüdür. Çocuklar için kullanılabilen antropometrik yöntemlerden birisidir. Çocuklar, obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp, ağırlıkları ideal ağırlığı ile karşılaştırılmaktadır. İdeal yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50. persentilde olduğu yaşı 50. persentildeki ağırlığı, çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile RA hesaplanır. RA'nın %120'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (1).

$$RA = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Aynı boya sahip normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Cilt kıvrım kalınlığı, kaliper denilen özel alet yardımı ile ölçülür. Vücudun değişik bölgelerinde kalınlık ölçümü yapılmasına karşın en sık uygulanan bölge triseps cilt kıvrım kalınlığıdır (TCK). Boy ve ağırlık ölçümlerine göre cilt kıvrım kalınlığı ölçümlerinin avantajları ve dezavantajları vardır. Avantajı, yağ kalınlığının gerçek değerini ortaya çıkarmasıdır. Dezavantajı ise çocukların cilt kıvrım kalınlığı ölçümünden rahatsızlık duymalarıdır. TCK, yaşa ve cinse göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle gerçekleştirilen yaşa göre cilt kıvrım kalınlığı persentil

çizgilerinde %85'in üzerinde kalanlar aşırı kilolu; %95'in üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir. VKİ ve TCK ölçümleri çocukta ve erişkinlerde güçlü bir korelasyon göstermektedir. TCK kullanımında yaş, cinsiyet ve uygulanan bölge, dokunun elastikiyetini ve ezilebilirliğini değiştirmektedir. Bu değişkenler TCK kullanımını sınırlandırmaktadır (23).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Diğer metodların daha doğru ve güvenilir olmasına karşın VKİ güvenli, basit, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile daha yaygın olarak kullanılmaktadır. VKİ, yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle yaşa ve cinsiyete göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Obezite tanısında bu persentil çizelgesinde %85'in üzerinde kalanlar aşırı kilolu, %95'in üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir. VKİ, ölçülen ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranıdır. VKİ'nin obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik metodlardan biri olduğu kabul edilmektedir (22,23,24).

$$VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boyun karesi (m}^2\text{)}}$$

VKİ ve TCK arasında yaşa ve cinsiyete bağlı değişiklikte güçlü bir korelasyon görülmektedir. Bu iki metod epidemiyolojik çalışmalarda birbirlerinin yerine kullanılabilirler (23). VKİ, kolay ölçülmesi, çocuklarda ve erişkinde vücut yağı ile aynı zamanda obezitenin sekonder komplikasyonları olan kan basıncı, kan yağları, kan lipoproteinleri ve uzun dönem mortalite sonuçları ile de uyumlu olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır (25). VKİ'nin sensitivite ve spesifitesinin araştırıldığı ve 95. persentilin kesme noktası olarak alındığı bir çalışmada sensitivite %88, spesifite ise %94 olarak belirlenmiş; optimum sensitivite (%92) ve spesifiteye (%92) kesme noktasının 92. persentil olarak alındığı durum da ulaşılmıştır (26).

1.4 OBEZİTEDE ETİYOPATOGENEZ

Obezite nedenlerinin araştırılmasında fizyolojik/biyokimyasal ve genetik yaklaşımların üzere başlıca iki ana yol izlenmektedir (27).

FİZYOLOJİK/ BİYOKİMYASAL YAKLAŞIM

Fizyolojik/ biyokimyasal yaklaşım, yağ olarak depolanan enerjinin alınan ve harcanan enerji arasındaki farka bağlı olduğu temeline dayanmaktadır. Dolayısıyla obez hastalarda pozitif enerji balansından söz edilmektedir. Örneğin günlük enerji alımının, enerji tüketiminden 25 kilokalori daha fazla olması obezitenin gelişmesi için yeterlidir. Organizma için başlıca enerji kaynakları karbonhidrat, yağ ve protein olup, bunların gram başına sağladıkları enerji miktarları karbonhidrat ve protein için 4, yağlar için 9 kilokaloridir. Depolanan glikojen kısa süreli enerji deposu olarak görev görür. Proteinler ise sadece açlık durumlarında enerji amaçlı kullanılırlar. Alınan karbonhidratlar hücrelerde enerji üretimi için hızla kullanılır. Fazla alındığı durumlarda karbonhidratlardan hücrelerde enerji sağlayan metabolik reaksiyonlarda hızlanma olur (27, 28, 29, 30). Besinlerden sağlanan enerji organizmanın hücresel, metabolik ve fiziksel aktivite gibi işlevlerini yerine getirmek için kullanılır. Bazal metabolik dengenin devamı için alınan enerjinin %60-70'i kullanılır. Bazal metabolik hızdaki bireysel değişiklikler metabolik olarak aktif dokuların kitlesi, organların total vücut kitlesine oranları ve her bir dokunun enerji metabolizmasına katkısı ile ilişkilidir. İstirahat halinde en çok enerji tüketen organlar karaciğer, beyin, kalp ve böbreklerdir. Bu organlar yetişkinlerde total vücut ağırlığının %5-6'sını, yenidoğanda %15'ini oluştururlar ve istirahat halinde enerjinin %60-75'ini tüketirler. Yenidoğanlarda beyin vücut ağırlığının %10'unu oluşturup, total enerjinin sadece %18'ini tüketir. Tüm bunlardan dolayı çocuk ve erişkinlerde enerji tüketiminin değerlendirirken vücut kompozisyonundaki değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır (28, 29).

Normal fizyolojik fonksiyonların yerine getirilmesinde, hücre içindeki çeşitli metabolik olaylar önemli rol oynar ve bu reaksiyonlar bazal metabolik hızı belirler. Örneğin sodyum pompası ve protein değişimi bazal metabolik hızın 2/3'ünden sorumludur. Protein sentezi karaciğerde ana enerji tüketiminin büyük kısmından sorumludur. Gıdalarla alınan enerjinin yaklaşık %10 kadarı, alınan besinlerin sindirilmesi, gastrointestinal sistemden emilmesi ve

depolanması sırasında kullanılır ve “meal-induced thermogenesis”olarak adlandırılır. Besinlerle alınan enerjinin bir kısmı fiziksel aktivitenin yerine getirilmesi için kullanılır. Bunun için kullanılan enerjinin miktarı bireyler arasında ve günün içinde fiziksel aktiviteye bağlı olarak büyük değişkenlik gösterebilir. Erişkinlerden farklı olarak çocukluk ve adölesan yaş döneminde alınan enerjinin bir kısmı büyüme için kullanılır (28,29). Organizmada enerji tüketimi çok çeşitli faktörlerden etkilenir. Bunlardan başlıcaları yaş, cinsiyet ve genetik faktörlerdir.

Yaş ve Enerji Tüketimi:

Enerji gereksinimi süt çocuğu döneminden çocukluk ve adölesan dönemine doğru miktar olarak artmasına rağmen vücut ağırlığının her birimi için azalma gösterir. Günlük enerji gereksinimi 1 yaşında 100 kkal/kg iken 10 yaşında 70 kkal/kg, 19 yaşında ise 45 kkal/kg'dır. Oransal olarak enerji gereksinimindeki bu düşme, bu yaşlar arasında büyüme hızındaki düşmeye bağlıdır. Adölesan dönemde enerji ihtiyacı kronolojik yaştan daha çok pubertal gelişim hızı ile ilişkilidir. Yaşlanma ile birlikte yağ içermeyen vücut kitlesinin azalmasına bağlı olarak 20 ile 70 yaş arasında her 10 yıl için bazal metabolik hızda %1-2 oranında azalma görülür (28,29).

Cinsiyet ve Enerji Gereksinimi:

Cinsiyetler arasında enerji harcanmasındaki değişiklikler metabolik olarak aktif vücut kitlesi ve fiziksel aktivitedeki farklılıklara bağlı olarak değişir. Erkekler kızlardan daha fazla enerji harcarlar ve cinsiyetler arasında enerji harcanmasındaki farklılık 2 yaşından sonra belirginleşmeye başlar. Özellikle puberte öncesinde enerji harcanmasındaki değişiklikler esas olarak fiziksel aktivitedeki farklılıklara bağlıdır. Bu farklılık, adölesan dönemde erkeklerde kas kitlesinin, kızlarda ise yağ kitlesinin artması ile daha belirginleşir. 20 yaşından sonra enerji harcanmasındaki farklılıklar kas ve yağ kitlesindeki azalmaya bağlı olarak giderek azalır (31).

Genetik Özellikler:

Bireyler arasındaki enerji harcamasındaki farklılıklarda önemli rol oynar. İkiz çalışmalarında, bazal metabolik hız, gıdaların termik etkisi ve aktivite esnasında genetik faktörlerin enerji tüketimi üzerine %40 oranında etkili olduğu belirlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda her bireyde vücut yağları için bir “set-point” bulunduğu ve bunun enerji alımı ile harcanmasında rol alan son derece karmaşık faktörler ile düzenlendiğini göstermiştir.

İnsanlar besin maddelerini kesintili olarak almalarına rağmen enerji harcamaları sürekli dir. Bu nedenle açlık ve egzersiz sırasında tüketmek amacı ile aldıkları enerjinin bir kısmını depo etmek zorundadırlar. Vücudun enerji homeostazı özellikle beyin ve kasların gereksinimini karşılamak amacıyla değişen koşullara hızla uyum sağlamak zorundadır. Bu koşullar özellikle besin alımı, bazal postprandial dönem, kısa ve uzun açlık dönemleri, egzersiz ve stres olarak tanımlanabilir (29,32).

Pozitif enerji balansı sonucunda meydana gelen obezite genetik olarak programlanmış ve çevresel koşullara göre değişime açık olan enerji metabolizmasında meydana gelen oto-regülasyon kaybıdır. Normalde iştah, gıda alımı ve enerji kullanımını kontrol eden nörofizyolojik mekanizmalar hormonları ve nörotransmitter sistemleri ile ilgilendirmektedir. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan faktörler iki gruba ayrılmaktadır:

a) Santral faktörler

b) Periferik faktörler

Enerji homeostazında hipotalamus önemli fonksiyona sahiptir. Hipotalamustaki ventromedial (VMH) nükleusun tokluk, lateral hipotalamusun (LHA) açlık sinyalleri alan merkezler olduğu gösterilmiştir. VMH' un hasarı önce hiperfaji, daha sonra obeziteye neden olurken, LHA hasarı ise anoreksiye yol açmaktadır. Santral faktörler içinde Nöropeptit Y (NPY), serotonin (5-HT), “Corticotropin Releasing Faktor”(CRF), urokortin, glucagon-like peptid-I (GLP-I) ve kolesistokinin (CCK) önemlidir. Periferik faktörler ikiye gruba ayrılabilir. Birinci grup yemekten sonra dolaşımda artan, yenen yemek miktarı ve süresini belirleyen, kısa sürede etkisini gösteren tokluk sinyalleridir. Bu gruba santral faktörler içinde sayılan CCK, glukagon, bombesin ve somatostatin yer

almaktadır, ikincigrup maddeler ise enerji depoları ile enerji dengesini düzenleyen ve uzun sürede etki gösteren leptin, insülin ve glukokortikoid gibi hormonlardır (27,32,33,34).

a) Santral sinir sistemi faktörleri

Nöropeptid Y (NPY): Açlıkta hipotalamusun arkuat nükleusundaki hücrelerde sentezlenip sinir uçlarından salgılanır. Kemiricilerde NPY'nin, ventriküllere veya direkt olarak spesifik hipotalamik bölgelere enjekte edilmesinden sonraki 10-15 dakika içinde gıda alımının arttığı, termogenezinin azaldığı saptanmıştır. Obezite patogenezinde NPY'nin rolü tam aydınlatılmamış olmasına rağmen, son 10 yıldır enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli role sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu etkisini de Y5reseptörler üzerinden yaptığını inanılmaktadır (27,32,33,34)

Serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT): Noradrenalin (NA), adrenalin, dopamin ve 5-HT gibi monoamin nörotransmitterlerin kemiricilerde gıda alımını, yeme alışkanlığını ve iştahı etkilediği uzun yıllardır bilinmektedir. NA ve adrenalinin hipotalamusa enjeksiyonunu takiben gıda alımı stimüle olur (27,32,34).

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH): CRH, PVN'a verildiğinde gıda alımını azaltmakta, sempatik cevabı arttırmaktadır. CRH ve NPY enerji homeostazının düzenlenmesinde zıt etkiler göstermektedir (32,34).

Glukagon-Like Peptid I (GLP-I): GLP-I beyin ve bağırsakta sentezlenen bir peptiddir. Reseptörlerinin santral sinir sisteminde iştahı düzenleyen PVN ve amigdala nükleusta bulunduğu, 3. ventriküle enjeksiyonundan sonra gıda alımının azaldığını gösterilmiştir (32,34).

b)Periferik faktörler

Tokluk Sinyalleri:

Kolesistokinin (CCK): Barsak duvarında sentezlenen ve portal dolaşıma salınan birpeptiddir. CCK'nin periferik ve santral sinir sistemine enjeksiyonu gıda alımını azaltır(27).

Leptin: Leptin, obezite (ob) geninin protein yapısında bir ürünü olup, Yunanca'dazayıf, ince anlamına gelen 'leptos' sözcüğünden türetilmiştir. Yağ eriten hormon olarak daisimlendirilir. Mevcut metabolik duruma cevap olarak beyaz yağ dokusu hücreleritarafından sentezlenir ve salgılanır. Vücut ağırlığı ve metabolizmanın düzenlenmesindeönemli bir rol oynar. Metabolik hızı ve aktiviteyi artırırken iştahı azaltır. Bunun sonucuolarak leptin iştah ve metabolizmayı düzenleyen beyin bölgelerine metabolik bir sinyalolarak görev yapar (32,35).Leptin 167 aminoasit içeren; 21 aminoasidini amino terminal sekretuar sinyalparçasının oluşturduğu, 16 kDA ağırlığında ve yüksek oranda hidrofilik bir proteindir. İşlem sırasındasinyal parçası çıkartılır ve dolaşımdaki leptin 146 aminoasitli bir protein olarak kalır.İnsanlarda leptin gen lokalizasyonu 7q31, leptin reseptör geninin lokalizasyonu 1q31kromozomu üzerindedir (36,37).

Leptin çoğunlukla beyaz yağ dokusunda üretilir ancak çok az miktarda kahverengiy yağ dokusunda sentezlenip dolaşıma verilir. Leptin üretimi sitokinler tarafından uyarılır,dolaşımda serbest ve proteine bağlı olarak bulunur (38,39).

Enerji dengesinin fizyolojik olarak düzenlendiği ilk kez 1783 yılında Lavoisier ve Laplace tarafından ileri sürülmüştür. Sıçanlarda 1950 yılında obez fenotipe yol açan beşadet resesif tek gen mutasyonundan ilki olan "ob" mutasyonu tanımlanmıştır. Daha sonraobezite geninin şifrelediği ve yağ dokusu hücreleri tarafından üretilen protein yapısındakibu faktör 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından belirlenmiş ve leptin olarak isimlendirilmiştir (40). Obez insanlarda ob mRNA ve serum leptin miktarının yüksekolduğu ve insanlarda ob gen üretiminin vücut yağı ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğugösterilmiştir. Bu da insanlarda serum leptin konsantrasyonlarının vücuttaki yağdokusunun miktarını yansıttığını gösterir (41).

Serum leptin konsantrasyonları ile vücut yağ yüzdesi arasındaki belirgin ilişki,leptinin yağ dokusu depolarının büyüklüğü hakkında beyine sinyal gönderdiğinidüşündürmüştür. Eğer leptinin insanlardaki etkisi farelerdeki benzer olsaydı, iştahazalmalı, enerji tüketimi artmalı ve bu ikisinin sonucu olarak kilo kaybı oluşmalıydı.Halbuki obez olgularda leptin seviyesinin

yüksek olmasına rağmen yukarıdaki etkilerin görülmemesi, leptine olan duyarlılığın azaldığını düşündürmüştür. Tüm bunlara ilave olarak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda obez olgularda ob genini kodlayan bölgeninaminoasit diziliminde bir mutasyon belirlenememiştir (42,43).

Leptinin Etki Mekanizması

Leptin metabolik etkisinin çoğunu merkezi sinir sistemi ve periferel dokulardayerleşmiş özel reseptörlerle sağlamaktadır. Leptin reseptörleri; interleukin 2, interferon vebüyüme reseptörünü de içine alan bir sitokin reseptör sınıfındadır (36).

Leptin besin alımını azaltmak, ısı üretimini artırmak ve vücut ağırlığını azaltmak gibietkilerini iştah merkezi olarak bilinen hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarında bulunan arkuat nükleus üzerinden oluşturur. Arkuat nükleusta bulunan NPYnöronlarının özellikle enerji eksikliği olan durumlarda besin alımını artırmak veya ısıüretimini azaltmak yoluyla enerji dengesini kontrol ettiği gösterilmiştir. Leptin NPYnöronlarını baskılayarak iştahı azaltır. Bu etkisini ATP sensitif potasyum kanallarını aktiveetmek yolu ile oluşturduğu gösterilmiştir. Obezite genindeki defekte bağlı olarak leptineksikliği olan, genetik olarak obez farelerin hipotalamuslarında NPY'nin aşırı şekilde yapıldığı ve bu farelere intraperitoneal olarak günlük leptin enjeksiyonu yapıldığındasadece besin alımının azalmadığı aynı zamanda hipotalamustaki NPY mRNA üretiminde azaldığı bildirilmiştir (28,44). Periferel dokuya etki eden leptin reseptör izoformlarınınbulunduğu organlar; hepatositler, adipositler, hemopoetik ve pankreatik hücrelerdir. Bu dokularda leptine karşı oluşan derin biyolojik yanıt periferel hareketi destekler niteliktedir. Leptin reseptörleri vasküler endotel hücrelerde de eksprese edilmekte ve vazoregülasyondaönemli rol oynamaktadırlar (45).

Leptin, hipotalamus, leptomeninks, koroid pleksus, akciğer, böbrek ve yağdokusunda bulunan reseptörlerine bağlanarak etki eder. Farelerde yapılan çalışmalarda leptin reseptörlerinin beyin kapiller endoteli, koroid pleksus endoteli ve beyin endotelindebulunduğu gösterilmiştir. Bu reseptörler ile dolaşımdaki leptin ventriküller ve subaraknoidmesafedeki beyin omurilik sıvısına geçer. Buna karşılık dolaşımdaki leptinin beyininterstisyel sıvısına geçişi çok azdır. Bu durum beyin interstisyumuna leptin geçişinin kanbeyin bariyerini oluşturan beyin kapiller endoteli boyunca reseptör aracılı yolla olduğunudüşündürmüştür. Son zamanlarda leptinin beyne girebilmek için doygun bir taşımasistemini kullandığı gösterilmiştir. Obez insanlarda plazma leptin seviyelerinde yükselmeolmasına rağmen beyin

omurilik sıvısındaki leptin seviyelerinin yükselmemesi taşınmasında bir bozukluk olduğunu düşündürmüştür (34,46).

Genetik olarak obez ve diyabetik olan db/db farelerde leptin reseptör sentezi db genitarafından kontrol edilir. Bu farelerde db genindeki nokta mutasyon sonucu anormal leptinreseptörü oluşur. Bu durum db/db farelerde obezite gelişmesine yol açar. İnsanlardayapılan çalışmalarda ise hipotalamik leptin reseptörlerinin şifrelendiği gen bölgesinde mutasyon belirlenmemiştir (47).

Leptinin Etkileri

1. Vücut ağırlığının düzenlenmesi
2. Enerji tüketiminin düzenlenmesi
3. Nöroendokrin sisteme etkileri
4. Diğer etkileri

1. Vücut Ağırlığının Düzenlenmesi:

Dolaşımdaki leptin düzeyinin temel belirleyicisi yağ kitlesidir. Obez kişilerdeki adiposit ob mRNA düzeyi ve serum leptin konsantrasyonu ile vücut yağ düzeyi; serumleptin konsantrasyonu ile vücut yağ yüzdesi, VKİ, bazal serum insülin konsantrasyonu arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (1,10).

2. Enerji tüketiminin düzenlenmesi:

Vücut ağırlığının düzenlenmesi için enerji alımı ve tüketimi arasında bir denge kurulması gerekir. İnsanlarda leptinin enerji dengesindeki rolü tam olarak bilinmez. Nagyve arkadaşlarının (46) yaptığı çalışmada serum leptin konsantrasyonlarının çocuklarda enerji tüketiminin göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte birçok çalışmada fiziksel aktivite ile leptin metabolizması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Egzersizin akut olarak leptin seviyesini değiştirmediği ancak uzun süreli egzersiz yapılması durumunda yağ kitlesinde oluşan azalma sonucunda plazma leptin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir.

3. Nöroendokrin sisteme etkileri:

Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde obeziteye ilaveten infertilite de mevcuttur. Bufarelere dışarıdan leptin verildiğinde plazma FSH, LH ve testesteron düzeylerinin arttığı böylece pubertenin başladığı ve infertilitenin düzeldiği gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda pubertede her iki cinsten leptin seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Gonadotropin sekresyonunda puberte boyunca oluşan büyük oynamalar leptinin budönemdeki değişikliklerine paraleldir. Bundan dolayı leptin ve gonadotropin sekresyon arasında etkileşim olabileceği düşünülmektedir (48). Bu verilerin hepsi beraber düşünüldüğünde leptinin ön hipofiz sekresyonunda önemli nöroendokrin role sahip olduğu söylenebilir (48).

Leptin reseptörlerinin izoformları santral sinir sistemi, üreme organları, karaciğer ve hematopoetik sistem gibi çeşitli dokularda belirlenmiştir. Bu reseptörler yapısal olarak sitokin reseptörlerine benzemektedir. Bu durum leptinin büyüme-gelişme için önemli olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır. Bazı araştırmalar bu görüşü desteklemektedir. Hassink ve arkadaşları (49) leptin konsantrasyonlarının hem obez hem de obez olmayan çocuklarda yağ dokusu kitlesinden bağımsız bir şekilde pubertal gelişim evresine göre değiştiğini ve pubertenin ileri evrelerinde leptin konsantrasyonlarının azaldığını gösterdiler. Bu durum leptine santral duyarsızlık veya dinamik enerji ihtiyaçlarının dağılımında kısmi leptin direnci olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır.

Anne sütünde leptin bulunduğunun gösterilmesi, leptinin bebeğin emmesinde düzenleyici bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Anne sütündeki leptin seviyeleri anneserumundaki leptin seviyeleri ve yağ dokusu miktarı ile pozitif yönde ilişkili olmasına karşın miktarı oldukça düşüktür. Bu durum insanlarda leptinin, kandan süte geçişinin serumdan beyin omurilik sıvısına geçişine benzer bir bariyer aracılığı ile olduğu ve sütteki leptinin direkt olarak meme bezlerinde sentezlendiği şeklinde açıklanmıştır (50).

4. Diğer etkileri:

İnsan obezitesi dolaşımdaki yüksek leptin seviyesi ile birliktedir. Obezitede kemikliği yüksek konsantrasyonlarda leptine maruz kalır ve bu durum kök hücre üretiminde artışa yol açar. Bunun sonucunda beyaz küre hücre sayısında artış gözlenir (51). İştahsızlık ve kilo kaybı sıklıkla enfeksiyon hastalıklarına eşlik eder. Enfeksiyon sırasında birçok metabolik değişiklik

olmasına rağmen son zamanlardaki deliller kalorialımadaki azalmanın enfeksiyonda oluşan kilo kaybında büyük role sahip olduğunu göstermiştir. İştahsızlık ve kilo kaybının oluşmasında rol oynayan sitokinlerin bu etkisini leptini artırarak oluşturduğu savunulmuştur. Sepsisli yenidoğanlarda serum leptininde yükselme olduğu bildirilmiştir. Burada iki mekanizma sorumlu tutulmuştur. Birincisi, glukokortikoidlerin artışına bağlı leptin üretiminin artması; ikincisi ise, inflamatuarsitokinlerin artması sonucu leptin düzeyinin artmasıdır. Bunların sonucu olarak leptinin strese bağlı bir polipeptit olduğu ve ağır hastalıkların akut fazı sırasında yükseldiği söylenebilir (52).

GENETİK YAKLAŞIM

Vücut kitle indeksi kullanılarak yapılan çalışmalarda monozygotik ikizlerde konkordans 0.74, diziyotik ikizlerde ise 0.32 olarak bulunmuştur. Bu sonuç obezitede kalıtımın rolünün %50-90 oranında olabileceğini göstermektedir. Genetik faktörlerin çevreyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan obezite multigenik (multifaktöryel) bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda genetikteki gelişmelere paralel olarak obeziteye neden olan beş gen tanımlanmıştır. Serum leptin seviyesi ile belirgin bağlantı gösteren bölgelerden birisi 2. kromozomun kısa kolunda (2p21) yer almaktadır. Bu bölge aynı zamanda pro-opiomelanokortin (POMC) genini içermektedir. Bu gendeki fonksiyon kaybının insanlarda ve farelerde obeziteye neden olduğu gösterilmiştir (53,54).

a) İnsanlarda leptin mutasyonları (LEP)

İnsanlarda serum leptin seviyeleri ile obezite ilişkisi iyi bilinmektedir. Leptin seviyesinin düşüklüğüne neden olan ob /ob mutasyonu (LEP) bugüne kadar iki ailede bildirilmiştir. Biri Pakistan orijinli İngiliz ailesi, diğeri ise bir Türk ailesidir (55).

b) Leptin reseptör genindeki mutasyonlar (LEPR)

Leptin reseptör (LEPR) genindeki mutasyon (farelerde db mutasyonu) ise üç obez kız kardeşte tanımlanmıştır. Serum leptin seviyeleri çok yüksek olan bu çocuklar normal kiloda doğduktan hemen sonra ilk birkaç ayda hızlı kilo almaları nedeniyle incelenmişlerdir (56,57).

Leptin reseptöründe mutasyon bulunan bu üç kardeşte, büyüme hormonu sekresyonu yetersizliği nedeniyle büyüme geriliği de gözlenmiştir. Bu obez kişilerde sağlıklı heterozigot ebeveynlerindeki kadar leptin düzeyi saptanmıştır.

Dolaşımdaki leptinin kromotografi çalışması bu artışın, leptin reseptöründeki farklılıktan dolayı leptinin yarılma ömrünün artışına bağlı olduğunu göstermiştir. Daha sonra Özatave arkadaşları''missense'' mutasyonundan dolayı leptin eksikliği bulunan geniş bir Türkailesi tanımladılar. Bu hastalarda morbid obezite ve hipogonadizm bulunmaktaydı(58,59,60).

c) İnsanlarda pro-opiomelanokortin mutasyonları (POMC)

POMC hipotalamustaki nöronlar tarafından yapılır ve besin alımı ile ilgilidavranışlarda rol oynar (53). POMC geni, insan beyin, bağırsak, plasenta ve pankreasta"eksprese" olmaktadır ve leptin/melanokortin yolağı ile ilgilidir. Ayrıca POMC, enerjidengesi ile ilgili olarak MSH ve ACTH'nın da içinde bulunduğu peptidlerin prekürsürüdür.POMC "knockout" fareler obezite, adrenal gelişim ve pigmentasyon değişikliklerigöstermişlerdir. Bu özellikler, POMC geninin kodlanan bölgelerinde mutasyon olanhastaların fenotipleri ile benzerdir. POMC'de fonksiyon kaybına neden olan mutasyonbakımından homozigot ya da bileşik heterozigot olan iki çocuk, POMC'den derive olanhipofiz nöropeptidlerinin yokluğunu yansıtan bir fenotip sergilemiştir (61,62,63).

d) Melanokortin reseptör (MC4R)

Bugün obezite ile birlikte tanımlanan tek gen mutasyonlarının çoğu MC4Rgenindedir(54). Başlangıç yaşı erkendir ve hiperfaji ile seyredir. Yaş ile birlikte bu özellikeybolur. Gıda alımı regülasyonunda, MC4R'nin yanı sıra MC3R'nin de rolü olduğu tesbitedilmiştir. MV4R ve MC3R'nin birlikte olduğu farelerde, sadece MC4R eksikliği bulunanfarelere göre daha ağır klinik tablo olduğu saptanmıştır.

e) Peroksizom proliferatör aktivated reseptör gama 2 (PPAR)

1.5 OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır ve özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar;

- 1) Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre
- 2) Obezitenin başlama yaşına göre
- 3) Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre

1) OBEZİTENİN YAĞ DOKUSUNUN DAĞILIMI VE ANATOMİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Yağ dokusu fetusta 24.haftada görülmeye başlamakta, 30. haftadan sonra hızlı gelişim göstermektedir. Yenidoğan bebeğin yağ dokusu, annenin beslenme durumuna ve gebelik süresine göre değişmektedir. Hayatın ilk yılı boyunca yağ hücrelerinin sayısı ve içerdiği lipit miktarı artar. Bu artış geç çocukluk ve pubertede de devam eder. Obezite, çocukluk veya adolesan dönemde başlarsa yağ hücre sayısı normalin 3-5 katı artmaktadır(64).

Hiperselüler Obezite

Yağ hücre sayısı artışı ile seyreden obezitedir. Çocuklardaki obezite bu tiptedir. Nadiren erişkinde de görülebilir (65).

Hipertrofik obezite

Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğinde artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite genelde bu tiptedir (65).

Yağ Dağılımına Göre Obezite

İnsanlarda yağ dağılımının kişiden kişiye farklılık gösterdiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Abdominal obezitenin erişkinlerde insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından risk oluşturduğunun belirlenmesi bu konuya olan ilgiyi arttırmıştır. Özellikle erkeklerde daha çok karın bölgesinde yağ toplanmaktadır ve bu android tip yağ dağılımı olarak adlandırılır. Kadınlarda ise yağ

dağılımı daha çok gluteal bölgede toplanma eğilimindedir vejinikoidobezite olarak adlandırılır (65). Bölgesel yağ dağılımının incelenmesi gövdede veekstremitelerde cilt kıvrım kalınlığı ölçülerek veya bel ve kalça çevresi ölçülüp oranlanarak belirlenebilir. Ölçüm yapılırken belin en ince olan kısmı ile kalçanın en geniş olan kısmı belirlenmelidir. Erişkinlerde oranın erkeklerde 0,9'dan büyük, kadınlarda 0,8'den büyük olması insülin direnci ve diğer ilişkili hastalıklar bakımından risklidir.Çocukluk yaş grubunda santral yağ toplanmasının insülin düzeyleri ile korele olduğugösterilmiş olmakla birlikte standartlar henüz belirlenememiştir. Küçük çocuklarda oran 1,1'den pubertal yaş grubunda 0,8'e düşmektedir (67).

2) OBEZİTENİN BAŞLAMA YAŞINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezite her yaş grubunda gelişmekle birlikte fizyolojik olarak hızlı yağdepolanmasının olduğu yaşlarda prevalansı yüksektir.

Çocukluk Döneminde Başlayan Obezite

Hayatın ilk yılında yağ hücrelerinin büyüklükleri yaklaşık iki kat artar ancak ilerdeobezitenin gelişip gelişmeyeceğine karar vermede bu dönemdeki obezite iyi bir göstergedeğildir. Çocukluk yaş grubunun ikinci dönemi 4-11 yaş arasındır. Bu dönemdeki obezitedaha sonraki dönemde de devam etmesi bakımından önemlidir. Çocuklukta obezite her zaman mutlak şekilde erişkin obezitesi ile sonuçlanmayabilir (65).

Erişkin Dönemde Başlayan Obezite

Bu grupta obezite çoğunlukla pubertal dönemin sonunda başlar. Kadınlar için gebelikdönemi önemlidir. Erkekler için ise sedanter hayat tarzına geçiş dönemi sıklıkla kiloalımının en belirgin olduğu dönemdir (65).

3) OBEZİTENİN ETİYOLOJİYE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Obezite tanısı konulan hastada altta yatan önemli bir patoloji olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Vakaların büyük bir bölümünde altta yatan bir patoloji bulunamaz. Bunlar primer obezite (ekzojen obezite) olarak adlandırılır. Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığından sekonder obezite (endojen obezite) olarak kabul edilir. Obezitenin etyolojiye göre sınıflandırılması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Etiyolojiye göre obezitenin sınıflandırılması

I. Basit obezite (ekzojen obezite)

II. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite

A) Endokrin nedenler

a) Hipotalamik bozukluklar

Frochlic sendromu

Travma

Tümör (Kraniofarengioma)

Postenfeksiyöz (Ensefalit)

b) Cushing hastalığı ve sendromu

c) Hipotiroidizm

d) Büyüme hormonu eksikliği

e) Psödohipoparatroidi

f) İnsülinoma, hiperinsülinizm

g) Polikistik over sendromu

B) İlaçlar

a) Glukokortikoidler

b) Amitriptilin

c) Siproheptadin

d) Fenotiazin

e) Östrojen

f) Progesteron

g) Lityum

III. Genetik sendromlarla birlikte olan obezite

a) Prader Willi sendromu

b) Bardeth Biedl sendromu

c) Cohen sendromu

d)Carpenter sendromu

e)Turner sendromu

f)Alström sendromu

Basit Obezite (Ekzojen Obezite)

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basitobezite veya ekzojen obezite olarak isimlendirilir. Basit obezitede genellikle alınan enerjiharcanandan fazladır. Bu olgularda kronik bir enerji dengesizliği söz konusudur. Buçocuklarda genelde semptom yoktur. Az bir kısmında çabuk yorulma ve nefes almadagüçlük ve ekstremitte ağrıları mevcuttur. İştah genellikle iyidir. Fakat gerekenden fazladeğildir. Beslenme öykülerinde yağların, karbohidratların ve hazır gıdaların tüketimininfazla olduğu, meyve ve sebzeye karşı isteksiz oldukları saptanmıştır. Eti hamburger, sosisveya diğer hazır gıdaların içinde tüketirler. Sık ara öğünler ve patetes kızartması en sık rastlanılan diyet öyküsü özellikleridir.

Yapılan çalışmalar basit obezitesi olan çocukların doğum ağırlığının diğerçocuklardan farklı olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte doğumdan itibaren kilolu veuzun boylu olan bir grup çocuk da mevcuttur. Bir çalışma obez çocukların %21'inin doğumağırlığının 90.persentilin üzerinde olduğunu göstermiştir. Basit obeziteli çocuklarprepubertal dönemde yaşlarına göre uzundurlar. Ancak pubertenin erken başlaması vebüyümenin erken sonlanması nedeniyle erişkin boyları ortalama değerlerde veya ortalamanın altında olabilir. Anne-baba boylarının bilinmesi boy beklentisi konusunda bilgi verir (66).

1.6 OBEZİTENİN ENDOKRİN SONUÇLARI

Obez çocuk ve erişkinlerde endokrin sistem bozuklukları sık olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2). Genellikle obeziteye sekonder gelişmektedir. Diğer yandan obezitebir takım endokrin hastalıkların (hiperkortizolizm, hipotroidizm, büyüme hormonueksikliği) ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Endokrin nedenlere bağlı obezitedehastaların belirgin büyüme geriliği varken, ekzojen obezitesi olan çocuklarda hızlı büyüme karakteristiktir (68).

Tablo 2. Obezitede major endokrin anormallikler

1.Pankreas: Hiperinsülinemi

2.Hipofiz - Büyüme hormonu: Bazal düzey ve uyarı testlerine cevapta azalma

3.Hipofiz - Prolaktin: Uyarı testlerine cevapta azalma

4.Hipofiz - Testis: Düşük total serum testesteron ve SHBG, Artmış serum östrojenleri

5.Hipofiz - Over: Artmış serum östrojen ve androjenleri

6.Hipofiz - Adrenal: Normal serum düzeyleri ile artmış kortizolturnover'ı

7.Hipofiz - Tiroid: Artmış serum T3

8.Paratroid: Artmış serum paratroid hormon, azalmış serum 25-OH-vitamin D

9.Diğerleri: Anormal vazopressin regülasyon

Artmış serum endorfinleri

Artmış serum norepinefrin

Artmış serum lipitleri

1.6.1 OBEZİTE VE İNSÜLİN

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, obezitenin endokrin sistem üzerindeki etkilerinin önemli göstergeleridir. Obezlerde insülin düzeyi, obezite şiddeti ve süresi ile paralellik gösterir. İnsülinin artma nedenleri pankreastan fazla miktarda salınımı, karaciğerden atılımının ve reseptör düzeyinde bağlanmasının azalmasıdır. Hiperinsülinemi, lipoprotein lipaz aktivasyonu ve lipoliz inhibisyonu yolu ile obezitenin devam etmesine neden olur (69,70,71).

İnsülin direncinin oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör düzeyinde bozulma ile birlikte glukoz taşıyıcılarından GLUT-4'ün hücre içinde azalması rol oynar. İnsülin direncinde etkili diğer faktörler; artan serbest yağ asitleri, TNF-alfa verezistindir (71). Serbest yağ asitleri glukozla yarışa girerek periferal dokuların glukoz kullanımını engeller, insülinin karaciğere bağlanmasını inhibe eder ve pankreastan salınımını artırır. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini arttırmaktadır (69).

Glukoz homeostazisi pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı ve insülin duyarlı dokularda insülin etkisi arasındaki dengeye bağlıdır. Tip 2 diyabet, insülin salınımı ile insülin etkisi arasındaki dengesizlikte gelişmektedir. Tip 2 diyabette tek başına insülin direnci hızla gelişen hipergliseminin nedeni değildir. Beraberinde beta hücrelerinden yetersiz

insülin salınımı varsa tip 2 diyabet gelişmektedir. Çocuklarda görülen tip 2 diyabette patolojinin insülinin dokulardaki etkisinin bozulması ve bunu takiben beta hücre yetmezliğinin geliştiği yönündedir (72).

Çocukluk çağında tip 2 diyabet fizyopatolojisi erişkinlere benzer ve temel mekanizma normoglisemik dönemden itibaren varolan insülin direnci ve hiperinsülizmdir. Hipergliseminin görülmesi ile birlikte insülin direnci artmakta ve daha sonra beta hücre yetmezliği tabloya eklenmektedir (72). Büyük oranda büyüme hormonu artışına bağlı pubertal insülin direnci artışı, hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Obez çocuklar, obez olmayanlara göre daha hiperinsülinemik ve insülin ile uyarılan glukoz kullanımını %40 daha düşüktür (72). Obezlerde lipolizinin artması sonucu oluşan serbest yağ asitleri kas dokusunda insülinin uyardığı glukoz kullanımını ve insülinin hepatik klirensini baskılamakta ayrıca hepatik glukoz çıkışını uyarmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişmektedir. Lipolitik aktivite intraabdominal yağ hücrelerinde subkutan yağ hücrelerinden daha fazladır. Bu da santral obezitede insülin direncinin artmasını açıklamaktadır (73). Başlangıçta glukozun oksidatif ve non-oksidatif kullanımını bozulursa da hiperinsülinizmle bu direnç kırıldığı sürece diyabet belirginleşmez.

Öglisemik hiperinsülinizm tip 2 diyabetin habercisi olarak kabul edilmekte mikro ve makrovasküler değişiklikler bu erken dönemde henüz diyabet belirginleşmeden de başlayabilmektedir. Normoglisemik hiperinsülinizm (öglisemik diyabet), tip 2 diyabet gelişme riskini vurgulayan, önlem alınabilmesi için zaman tanıyan bir dönemdir ve kesinlikle ihmal edilmemelidir.

Pubertede birçok gen aktive olmakta, fiziksel değişiklikler ile hormonal değişiklikler arasında yakın ilişki bulunmaktadır. İnsülin direnci puberteyle başlamakta, pubertenin 3. evresinde pik yapmakta ve 5. evrede puberte öncesine yakın hale gelmektedir (74). İnsülin direnci bütün dokularda aynı anda olmamaktadır. İskelet kası insülin etkisi için temel hedef dokudur ve insülin direnci gelişiminde önemli rol oynar. Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmada manyetik rezonans ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş; obez adölesanlarda kas hücresi lipid içeriği belirgin yüksek bulunmuş; lipid birikimi ile OGTT'de ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (75,76).

Tip 2 diyabet patogeneğinde kas, yağ ve karaciğer gibi klasik dokuların yanı sıra beta hücre ve nöronal dokulardaki insülin reseptörlerinde direncin katkısı vardır. Bu nedenle glukoz intoleransının başlangıç döneminde asıl direnç, yağ dokusu dışındaki dokularda olduğundan, nöronal hücrelerdeki insülin direnci ve buna bağlı insülin etkisinde

azalmasonucu artan iştah ile alınan fazla enerji yağ dokusunda birikmektedir. Bunun yanında yağ hücreleri insülin duyarlılığını regüle etmekte ve serbest yağ asitleri insülin direncinde özgün bir rol oynamaktadır (77,78).

Çocukluk çağında obezite yanında akantozis nigrikans, intrauterin büyüme geriliği (IUGG), prematür adrenarş ve polikistik over sendromu insülin direncinin habercileri olarak kabul edilmektedir (79). İntrauterin yaşam ve insülin direnci arasında yakın bir ilişki vardır. IUGG olan çocuklarda normal doğum ağırlıklılara göre daha fazla insülin direnci olduğu gösterilmiştir (80).

Geç gebelik döneminde yetersiz beslenmenin, fetusun fazla kortizole maruz kalmasına ve hipotalamo hipofizer aksı bozarak IUGG'ne neden olduğu ileri sürülmektedir (81). Prematür adrenarşlı kız çocuklarda hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemisaptanmakta ve bunlarda daha sonra fonksiyonel hiperandrojenizm, dislipidemi ve obezite gelişmektedir. Son yıllarda PCOS'ta belirgin insülin direnci yanında insülin salgılanmasında defekt olduğu gösterilmiştir (82). PCOS'a bağlı insülin direnci kadınlarda tip 2 diyabetin en önemli nedenidir. PCOS'lu obez adölesanlarda ilk faz insülin salgılanması azalmıştır ve belirgin insülin direnci vardır. Ayrıca hepatik glukoz yapımı artmıştır (83). Akantozis, vücudun kıvrım yerlerinde oluşan hiperpigmente alanlara verilen isim olup, çocukluk çağı tip 2 diyabet vakalarının %90'nına eşlik eden bir bulgudur. Akantozis nigrikans insülin direnci bulgusu olarak kabul edilmekte ve daha çok siyah ırkta görülmektedir. Ancak olmaması insülin direncini ekarte ettirmez (79,84).

1.6.2 METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetes mellitus için risk faktörleri grubu olarak tanımlanır. Abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyonu içerir (85,86). Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da metabolik sendrom, insülin direncinin hiperinsülinizm ile kompanse edildiği, puberte gibi bu kompanseasyonun başarısız hale geldiği dönemlerde, tip 2 diyabete dönüşebilen önemli bir metabolik sorun olarak kabul edilmelidir (87). Cruz ve Goran, obezite ve etnik faktörlerin çocuklarda metabolik sendrom gelişmesinde önemli olduğunu, açlık bazal insülin seviyesinin 6 yıllık gözlemlerde metabolik sendrom gelişimiyle bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (88).

Yapılan çalışmalarda çoğu aşırı kilolu olmak üzere 2 milyonun üzerinde metabolik sendromlu adolesan olduğu görülmüştür (89). Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da genel sıklık %3-4 civarında olup erişkinlere göre düşüktür. ABD'deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %23.7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur (90). Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma "Bogalusa Heart Study" kapsamında yapılmıştır. Bu çalışmada vücut kitle indeksi, hipertansiyon, trigliserid/HDL ve açlık insülininin kendi gruplarına göre 75. persentilin üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur (91). Atabek ve arkadaşlarının (92) yaptığı çalışmada metabolik sendrom tanımı WHO kriterlerine göre yapılmış ve prevalansı %27.2 olarak bulunmuş olup, cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir.

Çocuklarda metabolik sendrom prevalansının giderek artmasına rağmen spesifik bir tanımlaması yoktur. Yakın zamanda International Diabetes Federation (IDF) Consensus Group yeni bir tanımlama geliştirmiştir (Tablo 3). Bel çevresi dışında bu tanımlama erişkinlere oldukça benzerdir (93).

Tablo 3. IDF Tanı kriterleri

6-16 yaş arasında metabolik sendrom tanımı

- Trigliserit >1,7 mmol/L
- HDL <1,03 mmol/L
- Kan basıncı sistolik >130 mm Hg
diastolik >85 mm Hg
- Açlık plazma glukozu 5,6 mmol/L veya bilinen Tip II DM
- Bel çevresi > 90. persentil

Bel çevresi ile birlikte diğer dört kriterden ikisinin olması metabolik sendrom tanımlaması için yeterlidir.

Günümüzde metabolik sendromun değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan diğer tanımlamalar National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III(NCEPATP III) (Tablo 4) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (Tablo 5) tarafındangelştirilmiştir.

Tablo 4. NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı

Risk faktörü tanımlayıcı düzey

- Abdominal obezite

(bel çevresi)

Erkek >102 cm

Kadın >88 cm

- Trigliserit >150 mg/dl

- HDL

Erkek <40 mg/dl

Kadın <50 mg/dl

- Kan basıncı >130/ >85 mm Hg

- Açlık kan şekeri >110 mg/dl

Metabolik sendrom tanısı için beş kriterden üçü gereklidir.

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri

- **Diabetes Mellitus:** AKŞ>126 mg/dl veya postprandial 2. saat kan şekeri>200 mg/dl

- **Bozulmuş glukoz toleransı:** AKŞ<126 mg/dl ve postprandial 2. saat kan şekeri≥140 mg/dl ve postprandial 2.saat kan şekeri <200 mg/dl

• **Bozulmuş açlık glukozu:** AKŞ \geq 110 mg/dl ve <126 mg/dl ve (bakılabilirse) postprandial 2. saat kan şekeri<140 mg/dl

• **İnsülin direnci:** Toplumun normalleri dikkate alındığında 3/4'ünden daha az olan glukoz geri emilimi, hiperglisemik veya normoglisemik ve hiper insülinemik durumlar

• **Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi**

• Bel kalça oranı erkeklerde > 0.9, kadınlarda> 0.85; VKİ>30; veya her ikisi

• TG \geq 150 mg/dl; HDL erkeklerde <35 mg/dl, kadınlarda <39 mg/dl; veya her ikisi

• Kan basıncı \geq 140/90 mm Hg

• Mikroalbuminüri (idrar albümin ekskresyonu \geq 20 μ g/dk veya albümin kreatininoranı \geq 30 mg/g)

Obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendrom vakalarında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu vakalarda obezitenin insülin direncine bağlı olması daha muhtemel görünmektedir. Yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığındaki değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir (94). Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda “nuclear magnetic resonance”(NMR) ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obez adolesanlarda kas hücre silipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile oral glukoz toleran testi'ndeki (OGTT) ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (95). Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve TNF α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obezitenin birtür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır(96,97). Yine yakın zamanda yayımlanan çalışmalarda yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir (98,99). Bir

başkadeyişle endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Erişkin dönemde olduğu gibi çocukluk çağında da metabolik sendrom patogenezinde çok obezite ve insülin direnci üzerinde durulmaktadır. Obezite derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada orta derecede obez (VKİ z-skor 2-2.5) adolesanlarda %38.7, şiddetli obezlerde (VKİ z-skor > 2.5) %49.7 oranında metabolik sendrom saptanmıştır (100). Aynı araştırmada obezite derecesi arttıkça C-reaktif protein düzeyinde artma, adiponektin düzeyinde azalma saptanmıştır. C-reaktif protein, kardiyovasküler morbidite ile ilişkili enflamasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom sıklığı obezite derecesi ile artmakta ve şiddetli obezlerde %50'ye kadar ulaşmaktadır. VKİ'de her 0.5 puanlık artış metabolik sendrom sıklığını 1.55 katartırmaktadır. Etnik köken ve obezite derecesine göre düzeltme yapıldığında insülin direnci arttıkça metabolik sendrom sıklığında belirgin artış olduğu belirlenmiştir (101).

1.6.3 HİPERİNSÜLİNEMİ VE GLUKOZ İNTOLERANSININ TANI KRİTERLERİ

Hiperinsülinemiği değerlendirmek için glukoz ve insülin düzeyleri eş zamanlı yorumlanmalıdır. Normalde açlık kan şekeri 110 mg/dl'nin altında olması gerekir. Açlık kan şekeri 110 mg/dl'nin üzerinde, ancak 126'nın altında ise bu durum açlık intoleransı olarak tanımlanır. Tanı aşamasında tokluk kan şekeri olarak OGTT sırasındaki 120. dakikanın kan şekeri kullanılmalıdır. OGTT'de 120. dakika kan şekerinin 140 mg/dl'nin üzerinde bulunması glukoz intoleransı, 200 mg/dl'nin üzerinde bulunması ise diyabet olarak yorumlanır. Tip 2 DM'de AKŞ > 126 mg/dl, OGTT'de 120. dakika kan şekeri 200 mg/dl'dir (80,102,103).

İnsülin direncini ve hiperinsülinemiği yorumlamada pek çok indeks kullanılmaktadır. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği direnci belirlemede duyarlı bir yöntem olmakla birlikte invaziv olması rutin kullanımı zorlaştırmaktadır. Bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine göre insülin direnci bakılmaktadır. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve HOMA-IR indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (104,105).

$$\text{İnsülin Sensitivite İndeksi} = \frac{\text{Açlık kan şekeri } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}{\text{Açlık insülin düzeyi } \left(\frac{\text{mIU}}{\text{ml}}\right)}$$

Bu oranın 6'nın üzerinde bulunması gerekir. İnsülin duyarlılığı azalmışsa daha düşükdeğerler bulunur.

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Açlık Kan Şekeri} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) * \text{Açlık İnsülin} \left(\frac{\text{mIU}}{\text{ml}}\right)}{22.5}$$

Bu oranın 2–2,5'in üzerinde bulunması insülin direncini yansıtmaktadır. Buyöntemlerin öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile korele olduğu belirtilmektedir(104,105). OGTT'de açlık insülin düzeyinin 15 µIU/ml üzerinde veya zirve insülin düzeyinin 150 µIU/ml üzerinde olması; OGTT'de 120. dakika insülin düzeyinin 75µIU/ml'nin üzerinde olması hiperinsülinemi göstermektedir (106).

1.6.4 OBEZİTE VE BÜYÜME HORMONU

Obez çocukların boyları genellikle yaşlarına göre uzundur. Ancak nihai boylarıerken puberte ve hızlı kemik yaşı ilerlemesi nedeni ile kısa kalabilir. Obez çocuklardabüyüme hormon eksikliğine benzer şekilde büyüme hormonu uyarı testlerine ve büyüme hormonu salgılayıcı hormona (GHRH) yetersiz yanıt alınır (107).

Obezitede büyüme hormonu yanıtlarının azalmasına neden olarak ileri sürülengörüşler aşağıda belirtilmiştir (19):

- Pitüiter hormon rezervlerinin azalması,
- Hipotalamustan büyüme hormon baskılayıcı bir peptit olarak salınan somatostatinininhibisyon etkisinin artmış olması,
- GHRH yapım ve salgılanmasının azalması,
- GHRH'a pitüiter duyarlılığının azalmış olması,
- Periferel düzeyde büyüme hormon direnci olması

1.6.5 OBEZİTE VE IGF-1

Obezitenin insüline benzer büyüme faktörü- I (insülin like growth factor-I=IGF-I)regülasyon üzerindeki etkisi hakkında çok detaylı bilgiler yoktur. Çocukluk ve adölesan yaşlardaki obezitede normal, artmış veya azalmış IGF-I düzeyleri rapor edilmiştir.

Obez bireylerde hem istirahat halindeki hem de uyarılmış büyüme hormonu düzeyleri azalmış, somatomedin C düzeyleri ise normal veya artmıştır. Hiperinsülinemi nedeni ile artmış somatomedin C etkisi, obez çocuklarda gözlenen hızlı büyümeyi açıklayabilir (107,108).

1.6.6 OBEZİTE VE ADRENAL FONKSİYONLAR

Obezite etyolojisi araştırılırken Cushing sendromu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Çünkü eksojen obezite ile Cushing sendromu arasında çok sayıda ortak nokta vardır. Her iki hastalıkta da hipertansiyon, stria ve glukoz intoleransı bulunmaktadır. Her iki durumda da kortizol yapımı, 24 saatlik idrarda 17-hidroksisteroidler ve serbest kortizol artmış bulunur. Aslında eksojen obezitede artmış kortizol yapımı kilo başına vücut yüzeyine göre hesaplanırsa normal bulunur. Kortizol yapımı artmış olmasına karşın Cushing sendromunun aksine kortizolün diurnal ritmi normaldir. Ayırıcı tanı için dexametazon süpresyon testi yapılır. Eksojen obezitede bu test normal çıkar. Obezitede idrarda artan kortizol atılımı pitüiter ACTH salınımını uyarır. Bu aksın uyarılması vücutta yağ dokusu dağılımını belirler. Genellikle abdominal yağ birikimi görülür. Yine bu aksın uyarılması ile adrenal androjen (dehidroepiandrosteron) ve testosteron yapımı artarak obez çocuklardaki erken adrenarş gelişir. Obezitede adrenal medulladan salınan epinefrin ve norepinefrin düzeyleri genellikle normaldir (19).

1.6.7 OBEZİTE VE GONADAL FONKSİYONLAR

Çocukluk çağında obezitenin gonadal fonksiyonlar üzerindeki etkisini gösteren en önemli bulgu pubertenin erken başlamasıdır. Dolaşımdaki seks steroidleri SHBG'ye bağlanır. Obezitede SHBG'nin azalması nedeni ile dolaşımdaki serbest seks steroidleri artar, kemik yaşı hızlı ilerler ve puberteleri erken başlar (19,109).

Obez kızlarda erken menarş ve anormal over fonksiyonunun göstergesi olan klinik bulgular görülür (menstrüel düzensizlik, oligomenore veya amenore, hirsutizm, infertilite). Pubertedeki obez kızlarda hiperinsülinemi, overlerde androjen sentezini uyatarak hiperandrojenizme neden olur. Bu hastalarda LH/FSH oranı, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri artar (19).

Obez erkeklerde GnRH uyarısına testiküler yanıt azalmıştır. Total testosteron düzeyi düşüktür ancak dolaşımda SHBG azaldığı için serbest testosteron düzeyi korunmuştur. Plazma dihidrotestosteron ve androstenodion düzeyleri normaldir (19).

Vücutta yağ dokusu seks steroidleri için bir rezervuar görevi yapar. Aynı zamanda budokularda steroid metabolizması gerçekleşir. Androjenler geri dönüşümsüz olarak östrojenlere, geri dönüşümlü olarak da başka androjenlere dönüşür. Periferdeki steroid metabolizmasında ensık görülen dönüşüm androstenodiondan östron yapımıdır. Bu nedenle obezlerde plazmaöstron düzeyi yüksektir. Testislerden de bir miktarda östradiol salınımı artar. Genellikle artmışolan östrojen düzeyi obez erkeklerde semptom vermez (jinekomasti, impotans, feminizasyon nadirdir).

1.6.8 OBEZİTE VE PROLAKTİN

Obez çocuklarda bazal prolaktin düzeyleri normal veya hafif yüksektir. TRH uyarıtestineprolaktin yanıtı ise azalmıştır. Santral dopaminerjik ve seratonerjik tonusdeğişikliklerine bağlı hipotalamo-hipofizer disfonksiyon sonucu prolaktin salınımı bozulur.

Bazı obezlerde kilo kaybı ile prolaktin yanıtı düzelmeyebilir (19).

1.6.9 OBEZİTE VE TİROİD FONKSİYONLARI

Obezlerde tiroid fonksiyonları genellikle normaldir. Bazı çalışmalarda T3 düzeyininarttığı gösterilmiştir. Bu yükseklik periferel T4'ün T3'e dönüşümünün artışına bağlıdır. T3düzeyindeki artışa hipofizer direnç söz konusudur ve bazal TSH düzeyi genelliklenormaldir. TRH'ya TSH yanıtı ise artmış, azalmış veya normal olabilir. TSH yüksekbulduğunda hipotroidi ekarte edilmelidir (19,71,110).

Obezitenin paratiroid, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki etkilerikonusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. 8-11 yaş arası 16 prepubertal obez çocukta yapılan bir çalışmada; serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal, serum alkalen fosfataz,osteokalsin, parathormon, kalsitonin,1,25-dihidroksi vitamin D3 düzeyi yüksek, idrarkalsiyumu düşük, idrar fosforu yüksek bulunmuştur (111).

1.6.10 OBEZİTE VE DİSLİPİDEMİ

Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili olup dikkatle takip vetedavi edilmelidir. Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apo-B düzeylerindeve küçük yoğun LDL düzeylerinde artış, özellikle HDL2 fraksiyonunda olmak üzere HDLkolesterol

düzelelerinde düşüklük ile karakterize özel bir dislipidemi gösterirler. HepatikVLDL, TG ve VLDL apo-B çıkışında artış gibi obezitenin sekonder etkileri yanında,hepatik lipaz sentezinin artışı ve kolesterol ester transfer proteininin olağan etkiler ile ortayaçıkan birçok lipoprotein anomalisi aterojenik dislipidemiye neden olur (112).

Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, apo-B içeren lipoproteinlerin dolaşımaverilmesindeki artıştır (113). Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesindeki asıl neden ise serbestyağ asitlerinin (SYA) aşırı miktarda karaciğere gelmesidir. İnsülin direncinin varlığında,yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz. Bu nedenle yağ dokusundanSYA çıkışında artış olur. Karaciğere gelen SYA'lar ya mitokondri içine girerek oksideolurlar ya da trigliseride reesterifiye edilerek VLDL yapımının artışına neden olurlar (114).

Birçok obez hastada, aşırı VLDL üretimine rağmen hipertrigliseridemi görülmemektedir(115). Aşırı TG yüksekliği varsa (genetik defekt gibi) olasılıkla ikinci bir neden dahavardır. Obezite mutlaka trigliseridemi'ye neden olmasa bile hipertrigliseridemisi olanhastaların çoğu obezdir. Dolaşımdaki aşırı trigliseridler diğer lipoproteinleri de etkiler.Hipertrigliseridemi, iki yolla HDL'yi düşürür. Birincisi LPL aktivitesininazalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan kalıntılar,HDL'nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Lipoliz azalınca HDL'nin oluşumu için gerekliüzey kalıntıları da azalacaktır. İkinci neden ise VLDL ve HDL arasında kolesterol esterive trigliseridlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ileartışdır. Trigliserid'den zengin lipoproteinlerden, CETP aracılığı ile HDL'ye transfer olantrigliseridler, HDL'nin trigliserid içeriğini artırır. Trigliseridden zengin HDL, hepatik lipazaktivitesini artırarak daha çok hidrolize edilir. Obez kişilerde hepatik lipaz aktivitesi deartmıştır (116). Hepatik lipazın primer hedefi lipoproteinlerdeki fosfolipidlerdir. hepatik lipaz aktivitesinde artış olduğunda, HDL yüzeyindeki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapınıküçültürek HDL düzeylerini düşürür.

İnsülin direncinde, bir yandan plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalıp plazmatrigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyleHDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma SYA konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır.Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları içerir. SYA'lar hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glikozçıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilerler. Her iki dokuda da SYA'larınhücrede açıl koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın danormal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisiniarttırdığı anlaşılmıştır (79).

Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır; karaciğerde glikoz üretimini baskılar. Ayrıca, hasarlı damarların duvarında birikerek, ateroskleroz sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır. İlginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (118). Bu da viseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır.

1.6.11 OBEZİTE VE HİPERTANSİYON

5-11 yaş arasındaki obez çocukların yaklaşık %20-30'unda artmış sistolik ve diastolik kan basıncı saptanmıştır. Obez adölesanlar juvenil hipertansiyon vakalarının %50'sini oluşturmaktadır. Çocuklukta hipertansif olup, erişkin dönemde de hipertansif olarak devam eden kişilerin vücut ağırlıklarının, VKİ'lerinin, cilt kıvrım kalınlığı ve kalça çevrelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (51). Hipertansiyonun deneysel ve genetik modellerinde insülin direnci gösterilmiş olmasına ve hipertansiyonun insülin direncinin bir bileşeni olmasına karşın aradaki ilişki net olarak belli değildir. Hipertansif hastalarda glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır. Bu patolojiler hipertansiyon patogenezi ve komplikasyonlarından da sorumludur (119). Tüm dünyada, özellikle de endüstri toplumlarında obezite ve hipertansiyon hızla artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır. Vücut kitle indeksi arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Vücut kitle indeksi ile kan basıncı arasında ilişki tuz alınımından bağımsızdır. Dört buçuk kilo almakla sistolik basınç erkeklerde 4,4, kadınlarda 4,2 mmHg artar. Obezite, tuz ve yüksek kalorili diyet kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisine (SVH) neden olur. Bazen sağ ventrikül hipertrofisi (RVH)'ne de yol açabilir. Obezite-hipertansiyon birlikteliği 1900'lü yıllardan bu yana iyi bilinmesine karşın mekanizmaları kompleks olup halen net olarak belli değildir. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistemi (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir. Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini ve sempatik aktiviteyi artırır. Yağ

kitlesi arttıkça insülin direnci ve hiperinsülinemi olur ve hipertansiyon gözlenme olasılığı artar.

Hiperinsülineminin hangi mekanizmalarla hipertansiyona yol açtığı Tablo 6'da gösterilmiştir. Kilo artışına bağlı kan basıncı artışının kardiyak debi ile orantılı olmadığı gösterilmiştir ve bu değişiklikler sempatik aktivite artışına bağlıdır. Obez kişilerde hipertansiyon sıklığının yüksek olmasının bir nedeni de psikososyal etkenlerdir. HHA aksın metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve kronik stresi birbirine bağlayan anahtar mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Strese karşı bozulmuş sistemik vasodilatasyon yanıtı obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantıdan sorumlu olabilir. Stres anında insülin direnci yanında RAS aktivite artışı endotel fonksiyon bozukluğu yapar. Proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırır. Vasodilatasyonu engelleyebilir. Strese karşı yanıt olarak gelişen deri ve kas vasodilatasyonunun yetersiz olması obezitede gözlenen abartılı kan basıncı artışına katkıda bulunabilir (120).

Tablo 6. Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar

- Sempatik sinir sistemi etkinliği ve RAS aktivitesi artar
- Böbreklerde Na⁺ / Su geri emilimi artar
- Tuza karşı vasküler pressör cevabın ve Angiotensin II'nin pressör cevabının artması
- Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:
 - Na⁺ / K⁺-ATP az etkinliği azalır
 - Na⁺ / H⁺ pompasının etkinliği artar
 - Ca²⁺-ATP az etkinliği azalır
- Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
- Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması, Endotelin sekresyonunun artması

1.6.12 OBEZİTE VE KARDİYAK FONKSİYONLAR

Obezite, tip 2 DM ve metabolik sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Morbid obez 74 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin kalp yetmezliği bulguları gösterdiği ve kalp yetmezliği olasılığının obezite süresi ile arttığı gösterilmiştir (122). Yirmi ve yirmibeş yıllık obezite süresi sonunda kalp yetmezliği olasılığı sırasıyla %66 ve %93 olarak gösterilmiştir. Tip 2 diyabet ve obezite gibi durumlarda oluşan insülin direncinin kardiyak yapı ve fonksiyonlarda potansiyel etkileri

olabilir. Yapılan bazı hayvan ve insan çalışmalarında bu durum gösterilmiştir (122). İnsülin direncinin hangi mekanizmalarla kalp yetmezliğineneden olduğu tartışmalıdır. Glikozilasyon ve glikozilasyon ürünlerindeki aşırı artış, sodyum retansiyonu, sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ve artmış anjiyotensin II cevabı bozulmuş kardiyak fonksiyonlardan sorumlu olabilir. Ayrıca, TNF- α , IL-6 ve düşük adiponektin düzeyi gibi hormonal nedenler de insülin direncine ve kardiyak disfonksiyon sebep olabilir (123).

Obezitede, kan hacmi ve kardiyak debideki artış vücut ağırlığı ve obezitenin süresi ile orantılıdır. Obezitede sol ventrikül dolum basıncı ve hacmi artarak, ventriküler dilatasyona neden olur. Dilate olmuş ventrikül hacmi, sol ventrikül duvarındaki stres ile orantısız düzeyde artar. Sonuçta miyokard, kontraktilemanlarını ve kitlesini arttırarak oluşan buyeni duruma adapte olmaya çalışır (124). Obezitenin uzun dönem devam etmesi ile birlikte sol ventrikül kitlesi giderek artar. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları progresif olarak kötüleşir ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu belirgin hale gelir (125). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve artmış sol ventrikül kitlesinin nedeni hipertrofik sol ventrikülün interstisyel boşluğunda aşırı basınç yüklenmesine sekonder oluşan aşırı kollajen birikimine bağlanabilir. Bununla birlikte normotansif obez kişilerde SV kitlesindeki artışa her zaman miyokard fibrozu eşlik etmez ve diyastolik fonksiyon normal olduğu bulunur. Ek olarak yalnızca sol ventrikül kitlesi artmış olan obez kişilerin oluşturduğu grupta kilo kaybından sonra sol ventrikül fonksiyonunda iyileşmeler olduğu bildirilmiştir (124).

Obez kişilerde yağ dokusunun birikimine bağlı olarak intravasküler volümde, kalp debisinde ve atım volümünde artış olurken, sistemik vasküler direnç azalır (126). Eğer birlikte atım volümü, diyastol sonu basınçtaki artış ve diastolik doluş bozukluğu da habelirgin hale gelir (127). Gelişen hemodinamik duruma bağlı olarak zamanla sol ventrikül duvar stresinde ve boşluk boyutunda artış görülür (128). Bu şekilde oluşan eksentrik sol ventrikül hipertrofisi sol ventrikül duvar stresini azaltmaya yönelik adaptif bir mekanizmadır (129). Hemodinamik etkinin uzaması ile birlikte sol ventrikül hipertrofisi diyastolik fonksiyonların daha da bozulmasına yol açar (130). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda obezitenin sol ventrikül hipertrofisine, diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğuna sebep olarak konjestif kalp yetmezliği gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (128).

Obezitenin tüm komplikasyonları Tablo 7 de özetlenmiştir.

Tablo 7. Obezitenin Komplikasyonları

<i>Kardiyovaskuler</i>	Hipertansiyon Hiperkolestrolemi Hipertrigliseridemi VDRL, LDL yüksekliđi HDL dūşüklüđü
<i>Dermatolojik</i>	Akantozis Nigrikans
<i>Endokrinolojik</i>	Hiperinsülinemi, insülin rezistansı Tip 2 DM Erken menarş Kadınlarda fertilitte azalma Polikistik over sendromu
<i>Gastrointestinal</i>	Kolelitiazis Hepatik steatozis
<i>İmmünolojik</i>	Hücre sel immünitede azalma
<i>Kas iskelet sistemi</i>	Gut Osteoartritis Kapital femoral epifiz kayması
<i>Neoplastik</i>	Kadınlarda meme, endometrium, serviks, safra, over Erkeklerde kolon, rektum, prostat
<i>Obstetrik</i>	Hipertansiyon Uzamiş eylem
<i>Pulmoner</i>	Obstruktif uyku apnesi Primer alveolar hipoventilasyon Pulmoner fonksiyon bozukluğu Kanser
<i>Artmış mortalite</i>	Serebrovaskuler hastalık Koroner kalp hastalığı DM

1.7 ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTELERİNDE TEDAVİ

Hipotalamik, nörolojik, psikolojik, endokrin, kromozom bozuklukları, iskeletdisplazileri, aktiviteyi kısıtlayan hastalıklar ve uzun süre kullanılan ilaçlara sekonderolarak gelişen obezitelere, tedavi altta yatan nedenlerin tedavisi ile mümkündür. Genetikve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan obezlerde tedavi aşağıdaki şekilde özetlenebilir (3,121).

DENGELİ BESLENMENİN SAĞLANMASI

Beslenmenin düzenlenmesi

Şişmanlatıcı yiyecekler kısıtlanmalıdır."Abur cubur"diye tabir edilen veyaAmerikalıların Junk food (hurda gıda) dedikleri yiyeceklerin (kolalı içecekler, gazozlar,hazır meyva suları, çikolata, gofret, dondurma, şeker, pasta, kek, kuruyemiş) elimineedilmeli veya kısıtlanmalıdır. Karbonhidrat ve yağdan zengin gıdalar (reçel, bal, yağ,şokella, ekmek, makarna, pilav, börek, mantı, hamur tatlıları ve sütlü tatlılar, yağ ve yağdakızarmış yiyecekler gibi) kısıtlanmalıdır.

Yeme alışkanlıkları düzeltilmelidir. Hazır yemek veya 'fast food'(hamburger, patateskızartması, döner-ekmek, pizza, tost, sosisli sandviç vb.) tabir edilen yiyecekler diyettençıkartılmalı veya kısıtlanmalıdır. Yemek aralarında kalori bakımından zengin yiyeceklerinatıştırılması önlenmelidir.

Yemek yeme şekillerinin düzeltilmesi

1) Hızlı yemek yeme terk edilmelidir. Normalde yemeğe başladıktan itibaren doymahissinin beyne ulaşması, ortalama 20 dk almaktadır. Hızlı bir şekilde yemek yenilirsedoyma hissine erişilmeden, gerekenden fazla kalori alınmış olur. Büyüklerimiz "lokmayıkırk defa çiğnemek gerekir"diye yavaş yemeyi önermişlerdir.

2) Sık veya seyrek yeme terk edilmelidir. Sık yemekten kastedilen devamlı olarak birşeyler atıştırmaktır. Yoksa ideal beslenme planı olarak kabul edilen 3 ana ve 3 ara öğündeğildir. Günde bir veya iki defa, fakat fazla miktarlarda yemekte obezite gelişmesibakımından

risklidir. Ramazan ayında sahura kalkmaksızın sadece aksam yemeğiyle idareeden şahıslar, ay sonunda birkaç kilo alırlar.

3) Gece yatmadan önce kalori bakımından yüksek yiyecekler alınmamalıdır.Yedikten sonra hemen yatılacağı için alınan kalori sarf edilemez (3,121).

OBEZİTEDE DAVRANIŞ MODİFİKASYONLARI

Tedavide nedensel etkenlerin ortadan kaldırılması ve bilişsel, davranışçı,psikoterapötik yaklaşımlar uygulanabilir. Obezite dirençli bir durumdur ve iyileşme yadadüzelme oranı düşüktür (66).

OBEZİTEDE İLAÇ TEDAVİSİ

Obezitede ilaç kullanımı, diyet, egzersiz ve davranış düzenlenmesi yanında tedavide etkili bir komponent olabilir. Fakat ilaç tedavisine başlanılmasına karar verilmesi risk vefaydaların dikkatlice gözden geçirilmesinden sonra olmalıdır. Ancak çocukluk çağı ve adölesan yaş grubunda obezite tedavisinde ilaç kullanımı uygun değildir (3, 66).

FİZİKSEL AKTİVİTE

Günlük aktivitenin düzenlenmesi: Kısa mesafelerde (okul için) arabayerine yürüme denenmelidir. Bir veya iki kat için asansör yerine merdiven kullanılmalı,televizyon ve bilgisayar karşısında çok fazla zaman harcanmamalı, oyun ve okul çağındakiçocukların bireysel işlerini (giyinmek, ayakkabısını bağlamak, çantasını hazırlamak)kendilerinin yapması sağlanmalıdır.

Düzenli egzersiz yapılması: Çocuklarda çok düşük kalorili diyet verilmediğive kardiyovasküler hastalık olasılığının da çok zayıf olduğu göz önüne alınarak, egzersizinsıklığı, süresi ve şiddeti daha fazla olabilir. Obez çocuklarda başlangıçta hafif ve kısa süreliegzersizlerle başlanıp, zamanla sıklık, şiddet ve süresi arttırılarak devam edilmesi önerilir.Bunlar bisiklet, dans, tenis, basketbol, yüzme v.s gibi sportif aktiviteler olabilir.

Egzersizin sıklığı: Başlangıçta haftada 3-4 defa ile başlayıp, tolere edildiğioranda yavaş yavaş arttırılarak haftada 7 gün ve hatta günde 2 defaya çıkarılmalıdır.

Egzersizin süresi: Başlangıçta 15-20 dk ile başlayıp, yavaş yavaş arttırarak 30-45 dk, hatta 60 dk'ya çıkılmalıdır.

Egzersizin cinsi: Başlangıçta hafif tempoda yürüyüş, aerobik ile başlayıp yavaş yavaş arttırarak, hızlı tempolu yürüyüş, hatta jogging ve aerobik ile beraber ipatlama olabilir (68).

1.8 D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

D vitamini tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen en eski hormonlardan birisidir (131). İlk kez 1650 yılında Francis Glisson tarafından D vitamini eksikliğinde gelişen raşitizm tanımlanmıştır (132).

D vitamini, yapısal olarak steroid hormonuna benzemektedir. Steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır. Yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen 2 türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferol (D2 vitamini)'dir. Bu madde bir ön vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole ışınlarına mağruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferol (ergokalsiferol)'e dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidroksillenmek suretiyle etkin (hormon) şekli olan 1,25 hidroksi ergokalsiferol'e çevrilir. D vitamininin ikinci türü kolekalsiferol (D3 vitamini)'dir. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisi ile deride 7-dehidrokolesterolden oluşur ve bu endojen üretim D vitamininin doğal kaynağıdır. Kısmen hayvansal kaynaklı besinlerle de alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan 1,25 dihidrokolekalsiferol'a dönüşür. D2 ve D3 vitaminleri ince barsaktan absorbe edilmiştir. Bu olay, besinsel lipidlerin absorpsiyonu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D vitaminleri aktif metabolitleri kanda özel bir alfa globülin olan D vitamini bağlayan protein (VDBP) tarafından taşınırlar.

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol'e (kalsitriol'a) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Bu basamağın %90'ı karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondrial yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından, %10'u ise fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda gerçekleşir. İkinci basamak 1 α hidroksilasyon basamağıdır. Böbreklerde özellikle proksimal tubulus hücreleri, 1 α hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25-hidroksi metabolitidir. Bu nedenle organizmadaki D vitamininin durumunu en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir.

D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir. Karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler. Buradaki vitamin stoğu rezervuar görevi yapar. D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidrosillenmek ve konjugasyon suretiyle inaktive edilirler (133).

1.9 D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

En önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilen D vitamindir. Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz gibi besinler D vitamini yönünden zengindir (133). Bazı gıdaların içerdikleri D vitamini miktarları Tablo 8’de gösterilmiştir (134,135)

Tablo 8. Bazı gıdaların D vitamini miktarları

Besin	D Vitamini içeriği (IU)
Balık karaciğeri yağı (10 gr veya 1 bir yemek kaşığı)	1360
1 adet pişmiş somon (105gr)	360
Tuna balığı (90gr)	345
Sardunya balığı (52.5gr)	250
1 tam yumurta	20
Pişmiş dana karaciğeri (105gr)	15
İsviçre peyniri	12
Güneşlenme (10 dk kollar ve bacaklar,0,5 mm minimal eritem dozu)	3000

1.10 D VİTAMİNİ FONKSİYONLARI

Dvitamininin iki temel fizyolojik görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfor tutulmasının sağlayıp, bunların kan düzeyini yükseltmek ve ikincisinde tutulan bu iki iyonun kandan, kemik matriksine geçmesini sağlamaktır. D vitamini ve onun aktif metabolitleri ince barsaklarda özellikle duodenumda kalsiyum, jejunum ve ileumda ise fosfor emilimini uyarmaktadır. Kalsiyum bağlayıcı bir protein olan calbindin ince barsaklarda 1,25hidroksikolekalsiferol tarafından indüklenmektedir. Kemikler üzerinde D vitamininin

antiraşidik etkisi vardır. D vitamini ve parathormon, osteoklastların aktivitesini ve sayısını arttırarak kemik rezorpsiyonuna; kalsiyum ve fosfat mobilizasyonuna neden olur. Aynı zamanda, osteoblastları uyararak alkalen fosfataz ve osteokalsin sentezlenmesini de sağlamaktadır. D vitamini böbrekler üzerinde ise ultrafiltrattaki kalsiyum ve fosfatın tubulus hücreleri tarafından absorpsiyonunu direkt etkisiyle arttırır. Böylece kalsiyum ve fosfat atılımını azaltır (133).

D vitamininin kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerindeki etkileri dışında anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlari gibi kemik dokusu dışı etkileri de bulunmaktadır (131).

1.11 NORMAL D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE GEREKSİNİMİ

Günümüzde normal serum D vitamini düzeyidendiğinde; rikets veya osteomalasi gelişimini önleyen, diyetdeki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyinin normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi anlaşılmaktadır. Erişkinlerde arzulanan optimal D vitamini düzeyi 32 ng/mL olarak kabul edilirken, çocuklarda bu değer en az 20 ng/mL olarak kabul edilmektedir (136,137)

Tablo 9. Serum 25(OH)Vit D düzeylerine göre D vitaminine ait klinik tanımlamalar

	25(OH)Vit D(ng/ml)	Kalsiyum	Fosfor	ALP	Parathormon	Klinik bulgu
D vitamini eksikliği	<15	↓,N	↓	↑	↑	Rikets,osteomalazi
D vitamini yetersizliği	15-20	N	N	↑, N	N, ↑	Kemik dansitesi düşüklüğü
Normal D vitamini	20-100	N	N	N	N	Normal
D vitamini fazlalığı	>100	↑	↑	↓	↓	Normal
D vitamini intoksikasyon	>150	↑	↑	↑	↓	Hiperosteozis

1.12 D VİTAMİNİ VE OBEZİTE

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve D vitamini reseptörü bulundurulur. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokulararasındadır. Aktif D vitamini, tercihen mezenkimal hücrelerden osteoblastik hücrelere doğru diferansiyasyonu artırırken, adipogenezde inhibisyona neden olmaktadır. Adipogenez üzerine aktif D vitamini–D vitamini reseptör etkisi, bazı mediyatörler aracılığıyla yönlendirilmekle birlikte, in vivo olarak D vitamini eksikliğinin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisinin sonuçları yeni çalışmalar beklemektedir (138).

Alemzadeh ve arkadaşları tarafından obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile adiposite, insülin duyarlılığı, etnisite ve mevsimler arasındaki ilişki araştırılmıştır (139). D vitamini yetersizliği/eksikliği olan vakalarda vücut kitle indeksi, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Yine, bu çalışmada serum 25(OH) Vit D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif, glikoz ve hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar, D vitamini eksikliği olan obez çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glikoz metabolizmasında bozukluğun D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadırlar. Obezitede artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Diğer yandan, düşük D vitamini düzeyinde aktivitenin azalmasından dolayı indirekt olarak obeziteye yol açabileceği bildirilmiştir. Eşit olarak güneş ışığı ile karşılaşmayan bırakılan obez bireyler, obez olmayan bireylerin yarısı kadar D vitamini üretebilmektedir. Sonuç olarak; diyet veya besinlerle alınan vitamin D, öncelikle yağ dokusu hücreleri tarafından hemen alınır ve kış aylarında üretimi azaldığında veya oral alımı yetersiz kaldığında dolaşıma salınarak metabolize olur. Bununla birlikte, yağ dokusunun miktarı ile serum vitamin D düzeyleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Obezlerde serum 25(OH) Vit D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu; geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu; böylece obezlerde serum 25(OH) Vit D düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan düşük vitamin D düzeyinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve bunun yaratacağı hipoaktif yaşam da obeziteye katkıda bulunan bir faktör olabilir (140).

1.13 D VİTAMİNİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğuna dikkat çekilmiştir (138,141,142,143). Bu çalışmaların önemli bir kısmında serum 25(OH) VitD düzeyinin özellikle 20-25 ng/ml'in altına düştüğünde, serum D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ters ilişkinin belirgin hale geldiği bildirilmektedir. Yine aktif D vitamini tedavisinin kronik böbrek yetmezliği olan vakalarda özellikle erken dönemde kardiyovasküler mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler sisteme ait endotel hücreleri, kardiomyositler, vasküler düz kas hücrelerinde D vitamin reseptörü bulunur ve aktif D vitamini ile etkileşime girerler. Yapılan bir ön çalışmada aktif D vitamini ile inkübe edilen kardiomyositlerde; hücresel proliferasyonun inhibe olduğu, kardiomyosit formasyonunun arttığı, anti-apoptotik etkinin olduğu ve hücre döngüsünde görev alan genlerin ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği durumunda Th 1 hücreleri üzerinden interferon gamma salınımına bağlı olarak aktif makrofajlar üzerinden enflamatuvar sitokinlerin (IL-1 Beta, IL-6, TNF-alfa) düzeylerinde artma olduğu, bu durumun LDL oksidasyonunu arttırdığı, ateroskleroz plağında destabilizasyon ve yırtılma sonucunda tromboz riskinin yükseldiği ileri sürülmektedir (138,141,142,143).

Yaşları 12-19 arasındaki 3577 adolesan üzerindeki son yıllarda yapılan bir NHANES çalışmasında, düşük D vitamini düzeyinin hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve metabolik sendrom ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş, cins, ırk ve sosyo-ekonomik durum ve fiziksel aktivite ayırt edildikten sonra serum 25(OH) VitD düzeyi 15 ng/ml'in altında olan vakaların 26 ng/ml'in üzerinde olanlara göre hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliği oranının 2-4 misli yüksek olduğu bildirilmiştir (142).

Ayrıca nefronlarda bulunan ve renin salgılayan juksta-glomerüler hücreler aktif D vitamini duyarlıdır. D vitamin reseptörü null farelerde kalsiyum düzeyleri diyetle normale getirilmiş olanlar dahil olmak üzere renin düzeylerinde artma gösterilmiştir. Bu durum plazma anjiyotensin II düzeylerinin artmasına neden olmakta ve sonuçta sistemik hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır. D vitamini reseptörü delesyonunun indüklediği bu hipertansiyonun ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ile bloke edilmektedir. Yine 1-alfa hidroksilaz eksikliği olan farelerde renin düzeylerinde artma saptanmıştır. Böylece, reninin aktif D vitamini tarafından negatif ve direkt olarak etkilendiği anlaşılmaktadır. Sıçan çalışmalarında aktif D vitamini kardiyak kontraktiletiyi artırmakta ve TIMP 1-3 gibi doku spesifik metalloproteazları arttırarak kardiyak fibrozisi inhibe

edebilmektedir. D vitamininin diyabetik sıçanlarda proteinüriyiazalttığı gösterilmiştir (138,141). Normotansif ve hipertansif hastalarda hipertansiyon ile serum aktif D vitamini konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. D vitamini ve kalsiyum desteği ile kan basıncının normalleştiği kısa süreli çalışmalarda gösterilmiştir (143,144). Wang ve arkadaşları, daha önce kardiyovasküler bir problemi olmayan ve yaş ortalaması 59 yıl olan 1739 (% 55 kadın) kişi ortalama 5.4 yıl (maksimal 7.6 yıl) izlenmiştir. Olguların 120'sinde kardiyovasküler sisteme ait bir problemin (miyokard enfarktüsü, anjina, koroner yetmezlik, serebrovasküler olay ve kalp yetmezliği gibi) ortaya çıktığını bildirmişlerdir (143). Bu vakalarda serum 25(OH) VitD düzeyi 15 ng/mL'nin altında olanlarda kontrol grubuna göre (serum 25(OH) Vit D >15 ng/mL) kardiyovasküler sisteme ait ilk problemin ortaya çıkma riskinin özellikle hipertansiyonlu vakalarda daha yüksek (en az iki misli) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte olduğu vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, D vitamini desteğinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmadığı konusunun yeni çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (142,143).

D vitamini eksikliğine bağlı riketsli vakalarda gelişen kardiyomiopatinin nütrisyonel riketsin tedavisi ile düzeltildiği birçok vakada gösterilmiştir (145). Yine maternal D vitamini eksikliğinin preeklamsi riskini artırdığı ve düşük doğum ağırlığı ile birlikte olduğu bildirilmiştir (146,147) D vitamini antikoagulanları arttırıp, prokoagulanları ise azaltmaktadır. D vitamin reseptörü null farelerde trombosit agregasyonunun ve tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Dissemine intravasküler koagülasyon oluşturulan farelerde aktif D vitamininin trombozu azalttığı rapor edilmektedir (138). Birçok klinik çalışmada D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Geniş bir seride yedi yıl süre ile günde 1 gr kalsiyum ile 400 U D vitamini kullananlarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskinde artma saptanmamıştır (138, 142, 143). Özet olarak gerek invitro hücresel çalışmaları, D vitamin reseptör null sıçan çalışmaları ve gerekse klinik çalışmalar dikkate alındığında D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıkları predispose ettiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, D vitamin fazlalığı da ektopik yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açacağından dikkatli olunmalıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ileriye dönük çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri'ne 01.07.2011 ve 31.12.2012 tarihleri arasında başvuran ve eksojen obezite tanısı alan 7-14 yaş arasındaki 40 çocuk hasta alınmıştır. Başvuru sırasında açlık insülin, kortizol ve tiroid fonksiyon testleri normal saptanan ve boy kısalığı ve genetik anomalisi olmayan hastalarda endojen obezite dışlanmıştır. Kontrol grubu olarak Milli Eğitim Bakanlığı İzmir Şehit Fethi Bey Ortaokulu'ndan kronik hastalığı olmadığı bilinen, obezitesi olmayan 7-14 yaş arasındaki 30 çocuk rastgele seçilerek çalışmaya alınmıştır. Tüm olguların kimlik bilgileri, cinsiyetleri, 1. ve 2. derece akrabalarda hipertansiyon, diabetes mellitus ve obezite öyküleri sorgulanarak kaydedilmiştir. Çocukların boy uzunlukları, kilo ölçümleri, kan basıncı ölçümleri aynı araştırma görevlisi tarafından yapılmıştır. Standart bir baskül (NAN Baskül A.Ş., İstanbul) ile ölçülerek vücut ağırlıkları (kg); standart tipte stabil boy ölçüm cihazı (TB/Hyssna/Sweden) ile boy uzunlukları (cm) ölçülerek kaydedilmiştir. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta yapılmıştır. Çocukların vücut yağ oranları (%) Omron Bodyfat Monitor BF 306 (Omron Healthcare Co., Ltd., Kyoto, Japon) markalı aletle, triceps kalınlıkları standart bir kaliper ile ölçülmüştür. Olguların VKİ'leri ağırlık (kg)/boy²(m²) formülü ile hesaplanmıştır. Boy, kilo, VKİ ölçümleri Türk çocukları için geliştirilmiş standart persentil çizelgelerinde değerlendirilmiştir. Boy ve kilo ölçümlerinde 97 persentil, VKİ'nde 95 persentil üzerindeki değerler için standart sapma skoru (SSS) hesaplanmıştır. VKİ SSS 2,0 üzerinde saptananlar obez olarak kabul edilmiştir. Obez olgulardan hemogram, açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, kolesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), ürik asit, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz (ALP), alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), 25 (OH) Vitamin D (Vit D), parathormon (PTH), spot idrar mikroalbumin/kreatinin (MKO) tetkikleri istenmiştir. Kontrol grubundaki olgulardan AKŞ, üre, kreatinin, trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, ürik asit, kalsiyum, fosfor, ALP, AST, ALT ve 25(OH) Vit D düzeyleri çalışılmıştır. 25 (OH) Vit D düzeyi 20 ng/ml' den küçük olanlar D vitamini eksikliği kabul edilmiştir (136,137). Çalışmaya alınan obez gruba gece açlığını takiben, açlık kan şekeri ve insülin için kan numuneleri alınarak, 1.75 gr/kg'dan (maksimum 75 gr) oral glukoz verilmiştir. Sonrasında 30., 60., 90., 120. dakikalarda kan şekeri ve insülin için eş zamanlı kan örnekleri alınarak

OGTT uygulanmıştır. Tüm olgulara Envitec Physioquant (Honeywell, Almanya) marka ayakta kan basıncı ölçüm cihazı kullanılarak ayakta kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Cihaz uygulanırken eğer hasta solak değilse sol kola manşon, sağ kola ise kayıt kutusu takılmıştır. Hastalara rutin günlük hayatlarına aynen devam etmeleri, sol kollarını ölçüm sırasında kullanmamaları konusunda eğitim verilmiştir. Sabah saat 8.00'den itibaren gündüz 16 saat süre ile 15 dakikada bir, gece 8 saat süre ile 30 dakikada bir, 24 saatte toplam 80 kan basıncı ölçümü yapılarak kaydedilmiştir. 24 saat sonrasında ölçümler bilgisayar programına aktarılmıştır. Bu veriler, International Peritoneal Dialysis Network 'ün internet sitesi olan www.pedpd.org sitesinde hesaplamalar bölümünden ayakta kan basıncı ölçüm SSS' leri hesaplanmıştır. Obez çocuklara aynı çocuk kardiyoloğu tarafından Philips HD11XE ultrason sistemi ekokardiyografi (Royal Philips Electronics, Amsterdam, Hollanda) cihazı ile ve S 3-1 prob kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır. Tüm hastalarda arka duvar kalınlığı (ADK), interventriküler septum kalınlığı (IVSK), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) ölçülmüştür. Sol ventrikül kas kitlesi Devereux formülü: $SVK = 0,8 (1,04(IVSK + SVDSC + ADK)^3 - (SVDSC^3)) + 0,6$ ile hesaplanmıştır (148). Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesi ile SVK indeksi hesaplanmıştır. Tüm çocuklara, aynı radyolog tarafından, Mindray Doppler USG cihazı (Mindray Medical International Limited, Shenzhen, Çin) ve lineer prob kullanılarak sağ ve sol karotis intima media kalınlıkları ölçülmüş ve obez çocuklara aynı marka ultrason (USG) cihazı ve konveks prob ile karaciğer yağlanması açısından batın USG yapılmıştır. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak değerlendirilmesinde dikkate alınan kriterler Tablo 10' da görülmektedir (149).

Tablo 10. Karaciğer yağlanmasında ultrason bulguları

Evre 1	Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafragm ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir
Evre 2	Orta derecede ekojenite artışı, diyafragm ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur
Evre 3	Belirgin eko artışı, diyafragm, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterior görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

Obez çocukların göz dibi hipertansif retinopati açısından göz doktoru tarafından Keith Wagener Barker sınıflaması temel alınarak, Tablo 11’ de görüldüğü gibi 4 evrede değerlendirilmiştir.

Tablo 11. Keith Wagener Barker sınıflamasına göre hipertansif retinopati evrelendirilmesi

Evre 1	Retina arteriollerinde jeneralize, orta dereceli daralma vardır. Daralma özellikle küçük damarlarda belirgindir.
Evre 2	Evre 1 ‘de görülen yaygın arterioller daralma belirginleşmiştir. Buna ilave olarak damar boyunca lokal daralmalar izlenir ve arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde arterin altındaki venin yön değiştirdiği görülür (saalus belirtisi)
Evre 3	Arterioller bakır tel görünümü almıştır. Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde altta kalan venin ezildiği (Gunn belirtisi), distaldeki venin genişlediği (Bonnet belirtisi) görülür. Retina yüzeyine yayılmış hemorajiler yumuşak ve sert eksudalar Evre 2 ‘deki görünüme ilave olmuştur.
Evre 4	Bu evrede retina bulgularına ilave olarak optik diskte belirgin ödem vardır. Arterioller gümüş tel görünümü almıştır. Sistemik hipertansiyonda koroidde iskemik infarktlar (Elsching Spot) retinada arterial makroanevrizmalar ve iskemik optik nöropati gelişebilir.

Tüm olguların verileri, standart bir forma kaydedilmiştir. Ardından bu veriler SPSS 15.0 istatistik programına kaydedilmiştir. Rakamsal veriler aritmetik ortalama, standart sapma (SS), ortanca, çeyrek değerler aralığı (ÇDA), minimum ve maksimum olarak ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) ile gösterilmişlerdir. Normal dağılıma sahip olmayan rakamsal veriler Mann-Whitney U, normal dağılıma sahip veriler ise Student *t* testleri ile analiz edilmişlerdir. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki rakamsal verinin arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman Korelasyon testinden yararlanılmıştır. Bu testte r kat sayısı korelasyonun gücünü ifade ederken önündeki işaret (+/-) korelasyonun yönünü göstermektedir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

40 obez, 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 70 çocuk araştırmaya dahil edildi. Bu olgular VKİ'lerine göre gruplandığında 40 (%57) çocuğun VKİ değerleri > 95 P olup, 30 (%42,8) çocuğun VKİ değerleri 5-95P arasındaydı. Olguların 36'sı (%51,4) kız ve 34'ü (%48,6) erkekti. Yaş ortalaması $128,5 \pm 28,1$ ay olarak saptandı. Olguların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde ağırlık ve boy değerlerinin SSS'ları sırasıyla $1,7 \pm 1,6$ ve $0,5 \pm 10,8$ olarak hesaplanmıştır. Toplam 19 (%27,1) olgunun 1. ve 2. derece akrabağlarında en az 1 kişide obezite mevcuttu.

Obezite saptanan 40(%57) olgu ile obezitesi olmayan 30(%42,8)olgu karşılaştırıldığında boy uzunluğu, triceps kalınlığı ve vücut yağ yüzdesi obezite saptanan grupta istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Anamnezden elde edilen bilgilere göre obezitesi olan grupta ailede obezite varlığı, hipertansiyon ve diabetes mellitus daha sık görölmekteydi ($p < 0,05$). 24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçümleri (24 saatlik, gündüz, gece) ve ultrason ile ölçölen karotis intima media kalınlıkları obezitesi olan çocuklarda daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 12).

Tablo12. Obez olan ve olmayan olguların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, karotis intima media kalınlığı ve ayaktan kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Obezite (+) n:40 (%)	Obezite (-) n: 30 (%)	p
Yaş, ay, ortanca (ÇDA)	135 (46,2)	123,5 (62,0)	0,976
Cinsiyet, n (%)kız	18 (45)	18 (60)	0,214
erkek	22 (55)	12 (40)	
Ailede obezite, n (%)	16 (40)	3 (10)	0,005
Ailede HT,n (%)	25 (62,5)	8 (26,6)	0,003
Ailede DM n (%)	25 (62,5)	11 (36,6)	0,032
Boy SSS, ort±SS	0,8±1,1	0,1±0,9	0,008
Triceps kalınlığı, mm, ortanca (ÇDA)	31,3 (7,7)	17 (7,6)	<0,001
Vücut yağ yüzdesi, ortanca (ÇDA)	39,4(5,9)	22,1(11,5)	<0,001
AKBÖ SSS, ortanca (ÇDA)			
24Saat	1,8 (1,5)	0,3 (1,5)	<0,001
AKBÖ SSS, ortanca (ÇDA)			
Gündüz	1,2 (1,2)	0,4 (1,5)	<0,001
AKBÖ SSS, ortanca (ÇDA)			
Gece	1,8 (1,6)	0,06 (1,3)	<0,001
Karotis intima media kalınlığı, mm, ort±			
Sağ	0,54±0,09	0,45±0,05	<0,001
Karotis intima media kalınlığı, mm, ort±			
Sol	0,56±0,11	0,43±0,05	<0,001

ÇDA: Çeyrek Değerler Aralığı

AKBÖ: Ayaktan Kan Basıncı Ölçümü

Obezite saptanan olguların serum trigliserid, kolesterol, LDL, ürik asid, kalsiyum ve ALT değerleri obezitesi olmayan gruba göre daha yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$). Ayrıca obezite saptanan grupta d vitamini eksikliğinin daha sık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Obezite olan ve olmayan olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Obezite (+) n:40	Obezite (-) n: 30	p
AKŞ,ortanca (ÇDA)	86 (13,7)	82 (7)	0,051
Trigliserid, ortanca (ÇDA)	113 (41,2)	80,5 (44,2)	0,002
Trigiserid ≥ 130 , n (%)	9 (22,5)	6 (20)	0,801
Kolesterol, ortanca (ÇDA)	174 (45)	146 (31)	<0,001
Kolesterol ≥ 200 , n(%)	9 (22,5)	3 (10)	0,170
LDL, ortanca (ÇDA)	107,5 (37,5)	81,0 (32)	<0,001
LDL, ≥ 130 , n (%)	9 (22,5)	3 (10)	0,170
HDL, ortanca (ÇDA)	43,5 (12)	44,5 (13,5)	0,254
HDL, <35 , n (%)	3 (7,5)	1 (3,3)	0,630
Ürik asid, ortanca (ÇDA)	4,5 (0,9)	3,4 (1,4)	<0,001
Kalsiyum, ortanca (ÇDA)	10,3 (0,6)	9,9 (0,4)	<0,001
Fosfor, ort \pm SS	4,6 \pm 0,6	4,4 \pm 0,5	0,133
ALP, ort \pm SS	266,3 \pm 64,6	247,6 \pm 68,6	0,249
AST, ortanca (ÇDA)	24,5 (13,2)	26,0 (7,5)	0,277
ALT, ortanca (ÇDA)	18 (11,7)	11,0 (5,5)	<0,001
ALT, >40 , n (%)	3 (7,5)	1 (3,3)	0,630
25(OH)Vit D, ortanca (ÇDA)	16,4 (7,7)	19,6 (16,3)	0,107
D vitamini eksikliği (+), <20 , n (%)	30 (75)	15 (50)	0,031

ÇDA: Çeyrek Değerler Aralığı

Olguların serum 25 (OH) vit D düzeyleri ile yaş, VKİ SSS, vücut yağ oranı, triceps kalınlığı, ayaktan kan basıncı ölçüm değerleri ve karotis intima media kalınlıkları arasındaki korelasyonlar analiz edilmiştir. Bu analiz sonunda yaş, VKİ SSS, vücut yağ oranı, sol karotis intima media kalınlığı ve gece kan basıncı ölçüm değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Serum 25(OH) Vit D düzeyi ile değişkenler arasındaki korelasyonlar

Değişken	p	r
Yaş	0,010	-0,307
VKİ SSS	0,041	-0,245
Vücut yağ oranı	0,042	-0,244
Triceps kalınlığı	0,154	-0,172
AKBÖ SSS 24s	0,069	-0,219
AKBÖ SSS gündüz	0,050	-0,236
AKBÖ SSS gece	0,013	-0,294
Karotis intima sağ	0,140	-0,178
Karotis intima sol	0,039	-0,247
Sol ventrikül kitle indexi	0,585	0,088
Açlık kan şekeri	0,603	-0,063
Trigliserid	0,128	-0,183
Kolesterol	0,648	0,056
LDL	0,356	0,112
HDL	0,372	0,108
Ürik asit	0,752	-0,038
Spot İdrar	0,829	-0,035
Mikroalbumin/kreatinin		
HOMA-IR	0,754	-0,054

D vitamini eksikliği saptanan obez olguların PTH değerleri beklendiği gibi daha yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$). Ancak HOMA-IR, spot idrarda mikroalbümin/kreatinin, OGTT, göz dibi muayenesi, karaciğerde yağlanma, AKBÖ SS, SVKİ, TG,LDL,HDL,kolesterol ve AKŞ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. D vitamini eksikliği saptanan ve saptanmayan obez çocukların HOMA-IR, ma/cr, OGTT, PTH, göz dibi, hepatosteatoz, AKBÖ SS, karotis intima media kalınlığı, SVKİ, HDL, LDL, TG, kolesterol ve AKŞ değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	D vit <20 n:30	D vit >20 n:10	p
HOMA-IR, ortanca (ÇDA)	2,4 (1,6)	2,6 (2,4)	0,563
ma/cr, ortanca (ÇDA)	0,005 (0,007)	0,004 (0,004)	0,233
OGTT			
Normal	29	9	0,442
Bozuk	1	1	
DM	0	0	
Göz			
Evre 0	17	8	0,350
Evre 1	10	2	
Evre2	0	0	
Evre3	3	0	
Evre4	0	0	
Hepatosteatoz (+)	11	3	0,815
AKBÖ SSS			
24s	1,8 (1,7)	1,6 (0,9)	0,331
Gündüz	1,4 (1,5)	1,0 (1,2)	0,187
Gece	1,9 (2,1)	1,9 (0,9)	0,414
Karotis İntima media kalınlığı			
Sağ	0,50 (0,10)	0,50 (0,10)	0,450
Sol	0,55 (0,10)	0,50 (0,10)	0,432

PTH, ortanca (ÇDA)	45,0 (15,1)	35,3 (21,1)	0,015
SVKİ	26,3 (15,8)	29,6 (11,4)	0,963
LDL	107,0 (25,7)	110,5 (49,2)	0,914
HDL	45,0 (12,2)	42,5 (10,0)	0,259
TG	113,0 (36,5)	108,5 (59,7)	0,528
Kolesterol	176,0 (36,0)	169,5 (65,0)	0,548
AKŞ	86,0 (13,2)	87,5 (15,7)	0,818



4. TARTIŞMA

Obezite, kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan multi-faktoriyel bir durumdur.Çocukluk ve ergenlik döneminde oluşan obezite bireyin bütün yaşamını etkilemesi açısından önemli bir sağlık sorunudur. (150).Ülkemizde yapılan farklı çalışmalardaobezite sıklığı çeşitli bölgelerde incelenmiştir.Ankara’da9-16 yaş grubunda 6462 çocuktaobezite prevalansı %2,3 olarak saptanmıştır (151). Diğerbir çalışmada 1647 Türk çocuğundaobezite insidansı %3,6 olarak bildirilmektedir (152). Edirne’de12-17 yaş arasında 989 çocukta obezite prevalansı kızlarda%2,1, erkeklerde ise %1,6 olarak saptanmıştır (153). Bu sonuçlar ülkemizde çocukluk çağında obezitenin giderekarttığını göstermekte ve konunun önemini vurgulamaktadır.

Obez çocuklarda beklendiği gibi vücut yağ yüzdesi ve triseps kalınlığı yüksek olarak ölçülmektedir (154,155). Çalışmamızda da yaş grubu benzer olan sağlıklı kontrol grubu veobez çocuklar demografik özellikler, antropometrik ölçümler açısından karşılaştırıldığında obez çocukların daha uzun boylu oldukları, triceps kalınlıkları ve vücut yağ yüzdelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Obezite oluşumunda genetik yatkınlığın varlığı ve bazı ailelerde obeziteye eğilimin olduğu bilinmektedir.Çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları ve aktivite durumu ileobezitenin çok yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. (150,156).Obez anne ve babaların daha yüksek oranda obez çocuğa sahip olma olasılığı vardır. Her iki ebeveyn de obez ise çocuklarının obez olma olasılığı % 80’dir. Bu olasılık ebeveynlerdensadece biri obez ise %40’a düşmektedir (156). Ayrıca obez kadınlar hamile kaldıklarında çocuklarına daha az vitamin D aktarmaktadırlar. Bu durum gelecekte çocuğun obez olmasını etkileyecek faktörlerden biri olabilmektedir (2).Kanada’ da 675 obez çocukta yapılan bir çalışmada, ailede hipertansiyon öyküsü %84,5 oranda ailelerde saptanmıştır (157). Çalışmamızda obez ailelerin çocuklarının obez olma ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür.Benzer şekilde obez çocukların birinci derece akrabalarında hipertansiyon ve Tip 2 Diabetes Mellitus daha sık görülmektedir.

Obezlerde hipertansiyon görülme olasılığı birçok çalışmada normale göre fazlabulunmuştur. Obez çocuklarda sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış olduğu ve bunun hipertansiyonun altında yatan nedenlerden biri olabileceği düşünülmüştür. Bu obez çocuklar yaşlıları olan normal veya zayıf çocuklarla karşılaştırıldığında artmış plazma katekolamin düzeylerine ve artmış sempatik sinir terminallerine sahip oldukları

gösterilmiştir (158). Giampietro ve arkadaşları yaş ortalaması $9,8 \pm 0,4$ yaş olan 869 vakalılık çalışmalarında, VKİ değeri yüksek saptanan çocukların sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerini de yüksek olarak saptamışlardır. Serap ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 6-16 yaş çocuklarda yapılan bir çalışmada, 186 obez olguda sistolik tansiyon yüksekliği %17,7, diastolik tansiyon yüksekliği %15,1; 98 kontrol grubu olgusunda ise sırası ile %4 ve %2 olarak bulunmuştur (159). Çalışmamızda 24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçüm aleti kullanarak maskelenmiş hipertansiyonu bulmayı ve beyaz önlük hipertansiyonunu da ekarte edebilmeyi amaçladık. Obez hastalarımızda AKBÖ'lerinde 24 saat, gündüz ve gece ölçümleri, kontrol grubuna göre çok daha yüksek saptanmıştır. Obezitenin hipertansiyona yol açtığı görülmüştür.

Genç erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, karotis intima media kalınlığı, erkek cinsiyet, VKİ, sistolik kan basıncı, LDL ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Vücut kitle indeksi arttıkça, karotis intima media kalınlığında artış saptanmıştır (160). Gilardini ve arkadaşlarının 151 obez çocukta yaptıkları çalışmada karotis intima media kalınlığının obez olmayanlara göre çok daha fazla olduğunu, yağ dokusu ile ilişkili çeşitli faktörlerin erken dönemde arterlerde olumsuz etkilere neden olduğu, obezlerde PTH yüksekliğine bağlı kalsiyum-fosfor dengesizliği geliştiği ve bu dengesizliğe bağlı olarak arter duvarına kalsiyum çöktüğünü bildirmişlerdir (161). Fakat çocukluk çağında bu konuyla ilgili henüz yeterince çalışma yoktur. Çalışmamızda obez ve sağlıklı çocukların sağ ve sol karotis intima media kalınlıklarını ölçtüğümüzde, her iki karotis intima mediatabakası kalınlıklarının obez çocuklarda daha fazla olduğunu saptadık. Karotis intima media kalınlığı ölçümü noninvaziv, ucuz ve kolay bir yöntem olması açısından avantajlı bir ölçümdür. Çocukluk çağında bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların sayısı arttığında kardiyovasküler bir risk faktörü olabileceğini ön görmekteyiz.

Koroner arter hastalığına ait belirti ve bulgular ileri yaşlarda aortaya çıkmakla beraber yapılan pek çok longitudinal çalışma ile ve otopsi bulgularıyla aterosklerozun temelini çocukluk çağına dayandığı gösterilmiştir (162,163). Aterosklerozu tespit etmek için erken dönemde ölçülen arter duvar kalınlığının, ileri yaşlarda, yaşla birlikte olaya diğer risk faktörlerinin deklemeyle belirgin olarak arttığı saptanmıştır (164,165). Ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri yanında bazı yeni risk faktörleri de tanımlanmaya başlamıştır. Bunlara rağmen ateroskleroz gelişimindeki en önemli risk faktörleri lipoproteinlere ve kolesterole aittir (166-168). Literatürde obeziteyle kolesterol düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren yayınlar yanında sadece serum trigliserid düzeylerinde artış saptanan yayınlarda mevcuttur (169-171). Bir kaç çalışmada ise VKİ'ndeki artışa rağmen total

kolesterol, trigliserid ve diğer lipidparametrilerinin düzeyinde artış görülmemiştir (172,173).Bizim çalışmamızda obez çocuklarda serum TG, kolesterol ve LDL değerlerinin obez olmayanlardan çok daha yüksek olduğu görülmüştür. HDL değerleri iki grup arasında farklı değildi. Ancak plazma lipid değerlerini normal ve anormal olarak değerlendirdiğimizde, obez ve obez olmayan çocuklardaki lipid anormalliği sıklığının birbirlerinden farklı olmadığı saptanmıştır.

Kolelitiazis, obezitenin hepatobilier sistemdeki ilk bulgusudur. Obezitenin gastrointestinal sistemde ikinci etkilediği organ karaciğerdir. Karaciğerde steatozis obezitede karakteristiktir. Steatozis hiperinsülinemiye bağlı olarak artmış VDRL üretimi ile ilgilidir. Yapılan çalışmalarda obez çocukların %20-25' inde artmış transaminaz düzeyleri saptanmıştır (174). Çalışmamızdaki obez olgularda, ALT düzeyindeki anlamlı yükseklik literatür bilgileriyle ve yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.Fakat olgular yüksek ALT (>40) ve normal ALT değerlerine göre değerlendirildiklerinde, yüksek ALT sıklığının obez ve obez olmayanlarda farklı olmadığı saptanmıştır.

Hiperürisemiye neden olan değiştirilemeyen faktörler arasında abdominal obezite de bulunmaktadır (175).Çalışmamızda obez hasta grubunda kan ürik asit düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum literatür ile uyumludur.

Alemzadeh ve arkadaşları tarafından obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile adiposite, insülin duyarlılığı, etnisite ve mevsimler arasındaki ilişki araştırılmıştır. D vitamini yetersizliği/eksikliği olan vakalarda vücut kitle indeksi, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (139).Obezlerde serum 25 (OH) Vit D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu; geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu; böylece obezlerde serum 25(OH) Vit D düzeyin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan düşük vitamin D düzeyinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve bunun yaratacağı hipoaktif yaşam da obeziteye katkıda bulunan bir faktör olabilir (140).Araştırmamızda obez hasta grubunda D vitamini düzeyi, obez ve obez olmayan gruplar arasında farklı olmadığı görülmüştür. Fakat D vitamini eksikliği sıklığı (<20 ng/ml) açısından karşılaştırıldığında, D vitamini eksikliği sıklığının obez grupta daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Mansoor ve arkadaşlarının Karachi bölgesinde (Pakistan) yaptıkları çalışmada; 50 nmol/l (20 ng/ml) değerini vitamin D eksikliğini tanımlamada kesim noktası değer olarak aldıklarında %69,9 vitamin D eksikliği ve %21,1 oranında vitamin D yetersizliği tespit etmişlerdir (176).Çalışmamıza aldığımız 70 hastanın 45'inde (% 64,2) serum 25(OH) Vit D düzeyi 20 ng/ml 'nin altında saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza benzer olarak, Bernard ve arkadaşları (177), 25(OH) Vit D düzeyi açısından cinsiyetler arası anlamlı farklılık bulamamışlardır. Fakat Andıran ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları ve çocuklar ve erişkinlerde D vitamini eksikliğini inceledikleri bir çalışmada, kızlarda erkeklere oranla D vitamini eksikliğini daha yüksek oranda saptamışlardır (178).

İspanya'da yedi-on dört yaş arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada obez ve yetersiz 25(OH) Vit D düzeylerinin daha düşük olduğu ve oksidatif stresin, inflamasyonun ve endotelial aktivasyonun arttığı gösterilmiştir(179). İtalya'da 151 obez çocukta yapılan bir çalışmada carotis intima media kalınlığının obez grupta kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve serum 25(OH) Vit D düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (161).Çalışmamızda olguların serum 25 (OH) Vit D düzeyleri ile yaş, VKİ SSS, vücut yağ oranı, triceps kalınlığı, ayaktan kan basıncı ölçüm değerleri ve karotis intima media kalınlıkları arasındaki korelasyonlar, spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda yaş, VKİ SSS, vücut yağ oranı, sol karotis intima media kalınlığı ve gece kan basıncı ölçüm değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu sonuç bize D vitamini eksikliği olan olgularda yaş ve obezite arttıkça, D vitamini eksikliğinin arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda, obezitenin bilinen komplikasyonlarından biri olan aterosklerozun göstergesi olan karotis intima media kalınlığının her iki karotisten ölçülmesinin daha anlamlı olduğunu gösterilmiştir. Bu sonuç bize D vitamini eksikliği olan hastaların 2 karotis ölçümünden en az birinde, D vitamini eksikliği arttıkça karotis intima media kalınlığının arttığını göstermektedir. D vitamini eksikliği olan olguların AKBÖ'leri spearman korelasyon testiyle değerlendirildiğinde ise sadece gece AKBÖ 'ünde negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmış olması, hipertansiyon riski olan hastalara tek kan basıncı ölçümüyle bakılmasının yeterli olmayacağı ve AKBÖ' ünü hipertansiyon riski olan olgulara uygun olarak erken dönemde kan basıncı yüksekliğinin saptanması gerektirliğini göstermiştir.

Çalışmamızda 40 obez olgunun,30'unda (%75) D vitamini eksikliği saptandı. Obez hastalarımızı D vitamini eksikliği olan ve olmayan 2 gruba ayırarak obeziteye ilişkin komplikasyonları ve kardiyak risk faktörlerini inceledik. D vitamini eksikliği olan obez olgularda, DM açısından AKŞ,HOMA-IR, OGTT düzeylerine bakıldığında anlamlı bir fark saptamadık. Hiperlipidemi ve ateroskleroz açısından bakılan HDL, LDL, kolesterol, TG düzeyleri ve karotis intima media kalınlıkları arasında da anlamlı bir fark saptamadık. Hipertansiyon açısından bakılan AKBÖ, HT göz bulguları, spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı ve SVKİ değerleri karşılaştırıldı ve bu değerler arasında da anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçlara bakarak şunu ifade edebiliriz ki, obez olan hastalar ele alındığında, literatürle

paralel olarak, kardiyak risk faktörlerinin arttığı görülmüştür. Serum D vitamini düzeyi azaldıkça, VKİ' nin, hipertansiyon görülme oranının ve aterosklerozun arttığını saptadık. Sadece obez olgular değerlendirildiğinde, D vitamini eksikliği ek bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Fakat bu değerlendirmede normal D vitamini düzeyine sahip olgu sayısı çok azdı (n:10). Obez çocuklarda D vitamini düzeylerinin etkisini araştıran daha büyük olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Obezitenin nedeninin birden fazla faktörden oluşması, obezite ile mücadelenin de multidisipliner yaklaşımla sürdürülmesi gereğini ortaya koymaktadır. Günümüzde obezite ile mücadelede, bireysel mücadelenin yanı sıra kurumsal mücadele de önem kazanmış ve kurumsal düzeyde çok sektörlü yaklaşımla gerekli önlemlerin alınması zorunlu hale gelmiştir. Günümüzde obezite, çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin, yetişkinlik obezitesine yol açtığı ve pek çok kronik hastalık için zemin oluşturduğu düşünüldüğünde obezite ile mücadeleye çocukluk çağında başlamanın ne kadar önemli olduğu açıkça görülmektedir. Ülkemizde görülme sıklığı giderek artan, çocuklarımızı ve gençlerimizi etkileyen bu hastalıkla etkin şekilde mücadele etmek için, toplumun obezite ile mücadele konusunda bilgi düzeyini artırarak bireylerin yeterli ve dengeli beslenme ve düzenli fiziksel aktivite alışkanlığı kazanmalarını teşvik etmek gerekir. Üniversiteler, özel sektör, sivil toplum kuruluşları gibi pek çok kurum ve kuruluş tarafından obezitenin önlenmesine yönelik çeşitli programlar, projeler ve eğitim çalışmaları sürdürülmektedir. Sürdürülen bu çalışmaların koordinasyon içinde olması ve bir yol haritası dahilinde yürütülmesi başarı düzeyini etkileyebilecek önemli bir husustur.

5. SONUÇLAR

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvurarak yatırılan 7-14 yaş arasındaki 40 obez olgu ve İzmir Şehit Fethi Bey ortaokulundan kronik hastalığı olmayan sağlıklı ve obez olmayan çocuklar arasından rastgele seçilen 30 çocuk, yaş, ailede hipertansiyon, obezite, diabetes mellitus açısından sorgulandı. Kilo, boy, VKİ, triceps kalınlığı, vücut yağ oranı ölçümleri alındı. Olgulardan hemogram, AKŞ, üre, kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, kolesterol, LDL, HDL, ürik asit, kalsiyum, fosfor, ALP, ALT, AST, GGT, 25 (OH) Vit D, PTH, spot idrar mikroalbumin/kreatinin' leri çalışıldı. Her hastaya AKBÖ cihazı takıldı ve karotis intima media kalınlığına bakıldı. Sadece obez olgulara OGTT yapıldı, SVKİ 'leri ölçüldü ve karaciğer USG yapıldı. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Obez ve kontrol grubu arasında yaş ($p= 0,976$) ve cinsiyet ($p= 0,214$) açısından anlamlı fark yoktu.
2. Obez olguların ailesinde obezite, HT ve DM olması açısından anlamlı istatiki fark saptandı ($p=0,005$) ($p= 0,003$) ($p= 0,032$).
3. Obez olguların boy SSS' leri kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p= 0,008$).
4. Obez olguların triceps kalınlığı ve vücut yağ yüzdesi, kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$) ($p<0,001$).
5. Obez olgularda 24 saatlik AKBÖ ($p<0,001$), gündüz ($p<0,001$) ve gece ($p<0,001$).olarak değerlendirildiğinde,her 3 ölçüm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
6. Sağ ($p<0,001$) ve sol ($p<0,001$) karotis intima media kalınlıkları, obez olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
7. Obez olguların AKŞ' leri ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($p=0,051$).
8. Obez olguların TG ($p=0,002$), kolesterol ($p<0,001$) ve LDL ($p<0,001$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
9. İki grup arasında HDL düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p=0,254$).
10. Obez hastaların ürik asit ve kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre istatiki olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$) ($p<0,001$).
11. Obez olguların ALT düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$)

12. Obez olgularda D vitamini eksikliği sıklığı, kontrol grubuna göre daha fazla saptandı (p=0,031).

25 (OH) Vit D düzeyi ile değişkenler arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Serum 25 (OH) Vit D düzeyi ile yaş, VKİ SS, vücut yağ oranı, AKBÖ gece SS, sol karotis intima media kalınlığı arasında negatif korelasyonlar saptandı.

D vitamini eksikliği olan ve olmayan obez olgularda kardiyak risk faktörleri ve obezite komplikasyonları araştırıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. D vitamini eksikliği olan olgularda PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (p= 0,015).

2. D vitamini eksikliği olan ve olmayan obez hastaların HOMA-IR, OGTT, göz dibi muayenesi, karaciğer ultrasonu, AKBÖ, karotis intima media kalınlığı, SVKİ, LDL, HDL, TG, kolesterol, AKŞ, MKO arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuç olarak çalışmamızda, obez hastalarda vitamin D eksikliğinin daha sık görüldüğünü saptadık. Sadece obez hastalarda D vitamini eksikliği değerlendirildiğinde, kardiyak risk faktörlerinde bir artış saptanmadık. Ancak tüm olgularda D vitamini düzeyi azaldıkça yaş, VKİ, vücut yağ oranı, hipertansiyon ve karotis intima media kalınlığının arttığını belirledik. D vitamini eksikliği ile glikoz dengesi ve dislipidemi arasında bir bağlantı saptamadık. Bu konu üzerindeki daha geniş vaka sayılarıyla yapılacak araştırmalarda daha net sonuçlar alınacağını düşünüyoruz.

Tüm bu verilerin ışığında, çocukluk çağı obezitesi taşıdığı risklerle belki debuzdağının sadece görünen kısmını oluşturmaktadır. Sağlıklı nesillerin yetişmesi ve halk sağlığının korunabilmesi adına çocukluk çağı obezitesi bütün hekimler tarafından ciddiye alınmalı, ayrıntılı tetkik edilmeli ve mümkünse önlenmelidir.

6.ÖZET

Amaç:Son yıllarda çocuk ve ergenlerde obezite prevalansı hızla artmaktadır. Obez bireyler D vitamini eksikliği açısından risk altındadır. Bu çalışmanın amacı, obez çocuklarda antropometrik ölçümler, kardiyovasküler risk faktörleri ve glukoz hemostazı ile D vitamini ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:01.07.2011- 31.12.2012 tarihleri arasında Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran 7-14 yaş arasındaki 40 obez ve 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Boy, kilo, VKİ, vücut yağ oranı, glukoz, insülin, serum 25(OH) Vit D, kan yağları, basit biyokimyasal ölçümler, tam kan sayımı, iki taraflı karotis intima media kalınlığı, karaciğer ultrasonu ve sol ventrikül duvar kalınlığı ölçümleri kaydedildi.

Bulgular:Serum 25 (OH) Vit D düzeyi 45 (%63,4) çocukta düşük saptandı. Obez olan ve olmayan çocukların 24 saatlik AKBÖ, karotis intima media kalınlığı, 25 (OH) Vit D düzeyi arasında anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,05$). Dislipidemi insidansı açısından, obez olan ve olmayan çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Serum 25(OH) Vit D düzeyi ile, yaş, VKİ, vücut yağ oranı, 24 saatlik AKBÖ ve karotis intima media kalınlığı arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p<0,05$). Serum 25 (OH) Vit D düzeyi ile açlık kan şekeri, HOMA-IR, kan yağları, ürik asit, spot idrar mikroalbumin kreatinin oranı arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: D vitamini eksikliği obez çocuklarda daha yaygındır. Serum 25 (OH)Vit D birçok kardiyometabolik risk faktörüyle ilişkili bulunmuştur. Anormal glukoz hemostazı, dislipidemi ve vitamin D eksikliği arasında ilişki olmadığı bulunmuştur.

7. SUMMARY

Objectives: The prevalence of obesity among children and adolescents has been rapidly increasing in recent years. Obese individuals are at risk for vitamin D deficiency. The aim of this study was to investigate the relation of vitamin D deficiency with anthropometric measurements, cardiovascular risk factors, and glucose homeostasis in obese children.

Methods: Between 01.07.2011-31.12.2012, in Tepecik Teaching and Research Hospital, 40 obese and 30 non-obese children (between 7-14 years) were evaluated. The height, weight, body mass index (BMI), total body fat content, glucose, insulin, 25(OH)D, lipids, basic biochemical parameters, complete blood count, bilateral carotid intima media thickness, liver ultrasound result, and left ventricle wall thickness were recorded.

Results: The serum 25(OH)D level was low in 45 children (63.4%). 24-hour ambulatory blood pressure measurements, carotid intima media thickness, serum 25(OH)D level were different between obese and non-obese children ($p < 0.05$). The incidence of dyslipidemia was not different statistically in obese and non-obese children ($p > 0.05$). Plasma 25(OH)D concentrations were negatively correlated with age, BMI, total body fat content, 24-hour ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness ($p < 0.05$). Plasma 25(OH)D levels were not correlated with fasting plasma glucose, HOMA-IR, lipid, uric acid, urine microalbumine/creatinine levels ($p > 0.05$).

Conclusion: Vitamin D deficiency is more prevalent in obese children. Serum 25(OH)D was significantly associated with several cardiometabolic risk factors. There was no relationship abnormal glucose homeostasis and dyslipidemia with vitamin D deficiency.

8. KAYNAKLAR

1. Kaşifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:475-81.
2. Braddon F, Brayson R, Wadsworth M, Davies J. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *BMJ* 1986; 293-303.
3. Bray GA. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine* 2000 Oct;13(2):167-86.
4. Klish WJ. Childhood obesity, Pathophysiology and treatment. *Acta Pediatr Jpn* 1995;37:1-6.
5. Anna Archenti¹, Lucia Pasqualinotto. Childhood obesity: the epidemic of the third millenium. *Acta Biomed* 2008;79:151-155.
6. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr* 2000;136:365-9.
7. Update: Prevalence of overweight among children, adolescents, and adults-United States, 1988-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:198-202.
8. Hatemi H, Twan N, Arık N, Yumuk K. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Tarama sonuçları (TOHTA) *Endokrinolojide Yönelişler* 2002;11:1-16.
9. Kurdoğlu G, Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989:378-82.
10. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endoc and Metab Clinics of North America* 1996; 871-85.
11. Maffeis C, Provera S, Filippi L et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *IJO* 2000;24: 75-80.
12. Dorosty RA, Emmet PM, Cown IS, Reffly JJ, ALSPAC Study Team. Factors associated with early adiposity rebound. *Pediatrics* 2000;105(5):1115-8.
13. Uçar B. Eskisehir okul çağı çocuklarında obezite sıklığı ve obezitenin lipid ve lipoprotein profili üzerinde etkisi. XI. Milli Pediatri Kongresi, 14-17 Ekim, Gaziantep 1996; 42.
14. DiPietro L, Mossberg HO, Stunkard AJ. A 40-year history of overweight children in Stockholm: life-time overweight, morbidity, and mortality. ¹ Int J Obes Relat Metab Disord 1994 Sep;18(9):585-90.
15. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 Mar;115(3):e290-6.
16. Lehingue Y, Miginiac M, Locard E, Mamelle N. Birth weight and obesity at the age of 6. Study from the growth curves of a population of schoolchildren. *Pediatric* 1993;48(9):623-32.

17. Altay S. Obezite tedavisinde diyetin özellikleri. V. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 9-11 Ekim İstanbul 2000; 64-7.
18. Roberts SO. The role of physical activity in the prevention and treatment of childhood obesity. *Pediatr Nurs.* 2000;26(1):33-6, 39-41.
19. Gönç N. Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 2: 513-7.
20. Goulding A, Toylar RW, Gold E, Lewis-Bernard NJ. Regional body fat distribution in relation to pubertal stage: a dual energy X-ray absorptiometry study of New Zealand girls and young women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:546-51.
21. Ellis K, Shypailo R, Pratt J, Pond W. Accuracy of dual X-ray absorptiometry for body composition measurement in children. *Am J Clin Nutr* 1994;60:660-565.
22. 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;132:204-10.
23. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85 th and 95 th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
24. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK. *Arch Dis Child* 1990;73:25-29.
25. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998;102:1-11
26. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmert PM. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1623-7.
27. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity, *PCNA* 1997; 44: 339-61.
28. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, and Saper C.B. Leptin activates neuron in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology* 1997;138: 839-42.
29. Korugan Ü. Metabolik sendrom. *Aktüel Tıp Dergisi, Obezite Özel Sayısı* 2001; 6: 51-7.
30. Maffeis C, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *IJO* 2000; 24:75-80.
31. www.cdc.gov/growthcharts
32. Kaşifoğlu A. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların venörotransmitterlerin rolü. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 492-500.
33. Arslaninan SA. Nutritional disorders: Integration of energy metabolism and its disorders in childhood, Sperling MA (ed.), *Pediatric Endocrinology* 1st W.B Saunders Philadelphia

2002;21:689-724.

34. Cinaz P. Obezite patogenezinde endokrinolojik mekanizma. V. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. 9-11 Ekim İstanbul 2000; 59-63.
35. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 871-85.
36. Auwerx J, Staels B. Leptin, *The Lancet* 1998, 351: 737-72.
37. McGraw B, Clenaghan BA, Williams HG, Dickerson J, Ward D. Gait and postural stability in obese and nonobese prepubertal boys. *ARCH Phys Med Rehabil* 81: 484-9.
38. Aslan S. Çağın hastalığı. *Bilim ve Teknik Dergisi* 2000; 394: 34-47.
39. Matson CA, Winter MG, Weigle DS. Leptin and the regulation of body adiposity *Diabetes Reviews* 1996; 4, 488-508.
40. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
41. Hamsten A. Clinical implications of basic research, finding an obesity gene- a tale of mice and man. *NEJM* 1995; 332: 679-81.
42. Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geisshöfer F, Mühlén A. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *EJE*. 1995; 135: 659-662.
43. Poskitt EME. Body mass index and child obesity; are we nearing a definition? *ACTA Paediatr* 2000; 89: 507-9.
44. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15: 472-8.
45. Poskitt EME. Defining childhood obesity: the relative body mass index *ACTA Paediatr* 1995;84(8):961-3.
46. Maffei C, Schutz Y, Schena F, Zaffello M, Pignelli L. Energy intake expenditure during walking and running in obese and nonobese prepubertal children. *J Paediatr* 1993; 132: 193-9.
47. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz W. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide. *BM* 2000; 320: 1240-3.
48. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzaros C et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250-2.
49. Bar-on M. The effects of television on child health. *Arch Dis Child* 2000; 83: 289-92.
50. Casabiell X, Piñeiro V, Tomás MA, Peinó R, Diéguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *JCEM* 1997; 82: 4270-3.
51. Poskitt EME. Management of obesity. *Archives of Disease in Childhood* 1987; 62: 305-310.

- 52.** Sarraf P, Frederich R.C, Turner E.M, Ma G, Jaskowiak N.T. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *JEM.* 1997; 185:171-5.
- 53.** Damcı T. Leptin henüz kapalı kutu. *Kilometre* 1999; 2:1, 2-5.
- 54.** Fehm HL, Voight KH, Kummer G, Lang R, Pfeieffer EF. Differential and integral corticosteroid feedback effects on ACTH secretion in hypoadrenocorticism. *Adipose Tissue Development* 1979; 247-53.
- 55.** Ong KKL, Ah mcd ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*; 320: 967-71.
- 56.** Ali Kaşifoğlu M, Tunçbilek E. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetik faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 507-12.
- 57.** Belamarich P, et al. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? *Pediatrics* 2000; 106:1436-41.
- 58.** Rosenbaum M, Leibel R.L. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics* 1998;101: 525-539.
- 59.** Clement, K, Vaisse, C, Lahlou, N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- 60.** Strobel, A, Issad, T, Camoin L, Özata M, Strosberg A. Leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet.* 1998;18:213-215.
- 61.** Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2002;2(3);177-187.
- 62.** Woods, S.C. Seeley, R.J. Porte, D. et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280: 1378-83.
- 63.** Yaswen, L, Diehl, Brennan, M.B., et al. Obesity in the mouse model of Proopiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 1999;5: 1066-177.
- 64.** Enzi G, Ingelman EM, Caretto F, Rubatella F, Grello P, Barithussia A. Adipose tissue development in utero. *Diabetologia* 1980;18:135-140.
- 65.** Bray AG. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184.
- 66.** Günöz H. Çocuk ve adolesan yaşlarda obezite. XXXVIL Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Mayıs, İzmir 2001; 156-61.

- 67.** Kandemir Nurgün. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi*2000;21(4);500-506.
- 68.** Pehlivantürk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. *Katkı Pediatri Dergisi*2000; 21: 574-81.
- 69.** Styn DM. Cildood and adolescent obesity, prevalence and significance. *PCNA*2001;48:823-54.
- 70.** Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:139-6067
- 71.** Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:909-30.
- 72.** Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in children: Pathophysiology and risk factors. *JPEM* 2000;13:1385-94.
- 73.** Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:11-18.
- 74.** Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty; result from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999;48:2039-44.
- 75.** Caprio S. İnsülin Resistance in Childhood Obesity. ADA 64nd Annual Meeting June 14-48,2002, San Francisco.
- 76.** Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assesment of skeletal muscle trigliseride content by H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lead and obese adolecents: Relationships to insulinsensitivity, total body fat and central adiposity. *Diabetes* 2002;51:1022-27.
- 77.** Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipidmetabolizm. *Nature* 2001;106:171-6.
- 78.** Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
- 79.** American Diabetes Association Consensu Statement. Type 2 Diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23(3):381-89.
- 80.** Hoffman PI, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, et al. Insulin resistance in short children with intrauterin growthretardation (IUGR). *JCE* 1997;82(2):402-406.
- 81.** Gluckman PD. Editorial: Nutrition, glucocorticoids, birth size and adult disease. *The Endocrine Society* 2001;142:1689-91.
- 82.** Ibanez L, Di Martino J, Neus Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche Normal Variant of Foreernner of Adult Disease. *Endocrine Reviews* 2000;21(6):671-96.
- 83.** Arslanian S, Lewy V, Danadian K. Glucose Intolerance in Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Roles of Insulin Resistance and B-cell Dysfunction and Risk of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001;860:166-71.

- 84.** Dietz WH. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *JPediatr* 2001;138:453-54.
- 85.** Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 13(83): 25-9.
- 86.** Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP), expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 87.** Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 257265.
- 88.** Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004; 4(1): 53-62.
- 89.** Duncan GE, Li SM, Zhou X-H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2438-43.
- 90.** Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
- 91.** Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. 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: 1042-104868.
- 92.** M.Emre Atabek. *Diabetes research and clinical practice* 2006;72:315-321.
- 93.** Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslaniaqn S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
- 94.** Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106; 171-176.
- 95.** Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51: 1022-1027.
- 96.** Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *JCEM* 2004; 89: 2697-2703.
- 97.** Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *JCEM*. 2004;89: 2526-2539.

- 98.** Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 349-353.
- 99.** Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10: 1104-1110.
- 100.** Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *NEJM* 2004; 350: 2362-2374.
- 101.** Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51: 204-209.
- 102.** Emre S. Hipertansiyon. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatric İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002; 2: 1172-84.
- 103.** Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
- 104.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 42-16.
- 105.** Bonora E, Kiechel S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-49.
- 106.** Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes care* 2000; 23: 295-301.
- 107.** Vanderschueren-Lodewyckx M. The effect of single obesity on growth and growth hormone. *Horm Res* 1993; 40: 23-30.
- 108.** Bideci A, Cinaz P, Hasanoğlu A, Elbeg Ş. Serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein-3 in obese children. *JPEM* 1997; 10: 295-99.
- 109.** Caprio S, Tamborlane WV, Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinol Metab North Am* 1999; 28: 731-47.
- 110.** Cinaz P. Obezitenin endokrin fonksiyonlara etkisi. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kursu Kitabı, Çocuk ve Ergen Obezitesi*, Ankara: THK Basımevi, 2002; 25-30
- 111.** Zamboni G, Soffiati M, Giavarina D, Tato L. Mineral metabolism in obese children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 741-46.
- 112.** Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. *Türkiye Klinikleri JIM*. 2006; 2: 43-5469.

- 113.** Vanketesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL Apo B overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110-8.
- 114.** Boren J, White A, Wetzsten M, Scott J, Graham L, Olofsson SO, The molecular mechanism for the assembly and secretion of APO B-100-containing lipoproteins. *PLR*. 1991;30:205-18.
- 115.** Grundy SM, Mok HY, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1979;63:1274-83.
- 116.** Carr MC, Brunzel JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black and white Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms *J Lipid Res* 2004;45:466-73.
- 117.** Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:84-9.
- 118.** Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5662-7.
- 119.** Kaya A. Metabolik sendrom ve hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri JIM*. 2006;2:35-42
- 120.** Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish Journal Endocrinol and Metab* 2003;2:13-21.
- 121.** Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity, *PCNA* 1997; 44: 339-61.
- 122.** Abel ED. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Current Drug Targets-Immune, Endocr and Metabol Disorders* 2005;5:219-26.
- 123.** Stefan N, Fritsche A, Haring HU. Insulin resistance and congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:2578.
- 124.** Poirer P, Eckel RH. Kalp ve obezite. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's The heart*. Türkçe 1 baskı. 2002, pp. 2289-2303.
- 125.** Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function and diastolic filling and effect of weight loss. *Amb J Cardiol* 1995;76:1194-770.
- 126.** Messerli FH, Christi B, DeCarvalho JGR, Aristimuno EE, Suarez DH, Dreslinski GR, et al. Obesity and essential hypertension: hemodynamics intravascular volume sodium excretion and plasma renin activity. *Ann Intern Med* 1981;52:911-25.

- 127.** Rockstroh JK, Schmieden' RE, Schachinger H, Messerli FH. Stress response pattern in obesity and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:1035-9.
- 128.** Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:325-33.
- 129.** Grossman W, Jones D, McLaurin F. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
- 130.** Martin AA, Charles RL, Boyd ET. Influence of left ventricular mass on left ventricular diastolic filling in normotensive morbid obesity. *Am Heart J* 1995;130:1068-73.
- 131.** Ozkan B, Doneray H. D vitamini iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
- 132.** Dunn P. Francis Glisson (1597–1677) and the “discovery” of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F154–F155.
- 133.** Hasanoğlu E, Dusunsel R, Bideci A. *Temel Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri*, 2010:31-35.
- 134.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- 135.** Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements, NIH Clinical Center, National Institutes of Health. 2007. <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/Vitamind.asp>. July 30, 2008.
- 136.** Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
- 137.** Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-384.
- 138.** Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-143.
- 139.** Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57: 183-191.
- 140.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266-281.
- 141.** Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
- 142.** Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1515-1522.
- 143.** Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.

- 144.** Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1989; 2: 20-25.
- 145.** Olgun H, Ceviz N, Ozkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 152-154.
- 146.** Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *JCEM* 2007; 92: 3517-3522.
- 147.** Hollis B, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006; 179: 1287-1290.
- 148.** Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.
- 149.** Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3): 745-50.
- 150.** Donohue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 173-177.
- 151.** Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2002; 14: 61-65.
- 152.** Uckun-Kitapci A, Tezic T, Firat S, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(12): 1633-1640.
- 153.** Oner N, Vatansever U, Sari A et al. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 529-533.
- 154.** Michielutte R, Disker RA, Corbett WT, Schey HM, Ureda JR. The relationship between weight-height indices and the triceps skinfold measure among children age 5-12. *Am J Public Health* 1984; 74: 604-6.
- 155.** Revicki DA, Israel RG. Relationship between body mass indices and measures of body adiposity. *Am J Public Health* 1986; 76: 992-4.
- 156.** Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 101: 539-549.
- 157.** Salvadori M, Sontrop J M, Garg A X, Truong J, Suri R S, Mahmud F H, Macnab J J, Clark W F. Elevated Blood Pressure in Relation to Overweight and Obesity Among Children in a Rural Canadian Community. *Pediatrics* 2008; 122: 821-827.

- 158.** Julius S, Gudbrandsson T. Early association of sympathetic overactivity, hypertension, insulin resistance and coronary risk. *J Cardiovas Pharmacol* 1992;20: 40-48.
- 159.** Semiz S, Mevlüt B, Inanc C, Ender S. Metabolic Syndrome in Childhood Obesity. 2007; 44: 657-662.
- 160.** Olli T R, Markus J, Mika K, Leena T, Tomi L, Noora M T, Mikko J J, Matti U, Eero J, Tapani R, Hans K A, Jorma S A V. Cardiovascular risk faktors in childhood and carotid artery intima media thickness in adulthood. *JAMA* 2003;209:2277-2283.
- 161.** Gilardini L, Pasqualinotto L, Di matteo S, Caffetto K, Croci M, Girola A, Invitti C. Factors associated with early atherosclerosis and arterial calcifications in young subjects with a benign phenotype of obesity. *Obesity* 2011;19:1684-9.
- 162.** Knoflach M, Kiechl S, Kind M, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk – Factors in Male Youngsters). *Circulation* 2003 Sep 2; 108(9): 1064 – 9.
- 163.** Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002 Nov 21;90(10C):3L-7L.
- 164.** Li SX, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood – the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2277 – 83.
- 165.** Mc Namara JJ, Molot MA, Stremple JF. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216: 1185 –87.
- 166.** De Simone M, Verroti A, Cappa M, et al. Lipoprotein (a) in childhood: correlations with family history of cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2003 May; 26(5): 414–9.
- 167.** Kohn M, Jacobson MS. Cholesterol and cardiovascular risk in adolescence. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(4):357-62.
- 168.** Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem* 2003 Sep;36(6):413-20.
- 169.** Kouda K, Nakamura H, Tokunaga R, Takeuchi H. Trends in levels of cholesterol in Japanese children from 1993 through 2001. *J Epidemiol* 2004 May;14(3):78-82.
- 170.** Anavian J, Brenner DJ, Fort P, Speiser PW. Profiles of obese children presenting for metabolic evaluation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 Sep-Oct;14(8):1145-50.
- 171.** Hiroshi I, Atsushi I, Ryuichi K, et al. Trends over the last 20 years in the clinical background of young Japanese patients with coronary artery disease. *Circ J* 2004 Mar;68(3):186-91.

- 172.** Nebigil FĐ, Tanyer G, Dallar Y, et al. The effects of different factors on lipid and lipoprotein levels in school age children: Results of a study in Ankara. *Nutrition and Health* 1997;11:219-24.
- 173.** Glassman MS, Schwarz SM. Cholesterol screening in children: Should obesity be a riskfactor? *J Am Coll Nutr* 1993;12:270-73.
- 174.** Çeltik C, Erbaş H, Kurşun Ö S, Bostancıoğlu M, İnan M, Öner N, Acunaş B A. The Reasons of Elevated Serum Transaminases in Childhood. *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem* 2008; 33 (4) ; 175–181.
- 175.** Smith RG. The diagnosis and treatment of gout. *US Pharmacist* 2009;34(5):40-47.
- 176.** Mansoor S, Habib A, Ghani F, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clinical Biochemistry* 2010; 43:1431-5.
- 177.** Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am L Clin Nutr* 1992; 56:537-42.
- 178.** Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan N. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012 March 4(1): 25-29.
- 179.** Codoner-Franch P, Tavarez-Alonso S, Simo-Jorda R, Laporta-Martin P, Carratala-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr* 2012;161:848-54.

9. TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta eğitim sorumlum Sn. Doç. Dr. Mehmet HELVACI olmak üzere bütün Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hocalarıma ve eğitim görevlilerime, tezime verdiği değerli desteği ve emeği için tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Murat ANIL'a, her koşulda tez hastalarımın boyun ultrasonunu yapan radyolog Uzm. Dr. Fatma YAŞAR'a, sağlıklı çocuk grubunun alınmasına ve tez çalışmasına verdikleri desteklerden ötürü İzmir MEB Şehit Fethi Bey Ortaokulu Müdürü Sn. Nedim KÖKSAL'a, Aile Birliği Başkanı Sn. Fatma ÇOBAN'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimimde katkısı olan tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma, gece gündüz demeden tuttuğumuz nöbetlerde, çalıştığımız servislerde kolkola 4 yıl geçirdiğim asistan arkadaşım, dostum Melda TAŞ'a, sordukları sorularla çalışmaya ve araştırmaya teşvik eden tüm çömez asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini üzerimden esirgemeyen sevgili annem, babam ve ablama, hayatıma girdiği günden beri varlığıyla her güne umutla baktığım sevgili eşim Temel ÇOLAK'a ve tez yazım süresince karnımdaki tekmeleriyle beni yalnız bırakmayan kızım Azra ÇOLAK'a hayatımda oldukları için teşekkür ederim.

Dr. Rüya ÇOLAK

Nisan-2013, İzmir