



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA OBEZİTE TEDAVİSİNDE
METFORMİN VE TİAMİN UYGULANMASININ
İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Akif GÖKTAŞ

KAYSERİ-2014



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA OBEZİTE TEDAVİSİNDE
METFORMİN VE TİAMİN UYGULANMASININ
İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Akif GÖKTAŞ

**Danışman
Prof. Dr. Selim KURTOĞLU**

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve öğrenimim süresince, her konuda destek ve anlayış gösteren, yetişmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran başta tüm hocalarıma, tez konumum seçiminde ve çalışmalarımın şekillenmesinde, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Sn. Prof. Dr. Selim KURTOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı Biyoistatistik ABD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ferhan ELMALI'ya, pediatrik endokrinolog Doç. Dr. Nihal HATİPOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Leyla AKIN, Uzm. Dr. Veysel Nijat BAŞ ve Uzm. Dr. Deniz ÖKDEMİR'e, pediatri endokrinoloji bölümü hemşireleri Nurten VARIYENLİ, Filiz ARICAN ve Yasemin AKDURÇARBOĞA'ya, Beslenme ve Diyetetik Bölümü diyetisyenlerinden Uzm. Diyt. Zeynep CAFEROĞLU ve Uzm. Diyt. Zehra AVANOĞLU'na, pediatri endokrinoloji bölümü sekreterleri Ayşegül KILIÇ ve Elmas TOPÇU'ya başta olmak üzere, hastanemiz hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemdeki katkıları ve sağladıkları eğitim için sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. M. Akif GÖKTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.OBEZİTE	4
2.1.1.Obezitenin tanımı ve sınıflandırılması	4
2.1.2. Obezite prevalansı.....	7
2.1.3. Obezite etyopatogenezi	12
2.1.3.1.1. Afferent sistem	13
2.1.3.1.2. Santral sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon ünitesi.....	13
2.1.3.1.3. Efferent sistem	13
2.1.3.2. Enerji dengesinde rol alan önemli faktörler	14
2.1.3.2.1. Leptin	14
2.1.3.2.2. İnsülin.....	15
2.1.3.2.3. Ghrelin	15
2.1.3.2.4. Nöropeptid Y (NPY).....	15
2.1.3.2.5. Serotonin (5-hidroksitriptamin)	16
2.1.3.2.6. Opioidler	16
2.1.3.2.7. Melanin konsantre edici hormon (MCH).....	16

2.1.3.2.8. Melanokortin reseptörleri ve aguti related protein (AGRP)	16
2.1.3.2.9. İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α).....	16
2.1.3.2.10. Adiponektin.....	17
2.1.3.3. Yağ dokusu ve yağ hücresi	17
2.1.3.4. Eksojen obezite oluşumuna katkıda bulunan faktörler	18
2.1.3.4.1. Genetik	19
2.1.3.4.2. İntrauterin etkiler.....	20
2.1.3.4.3. Yaş	20
2.1.3.4.4. Cinsiyet	21
2.1.3.4.5. Beslenme alışkanlıkları	21
2.1.3.4.6. Fiziksel aktivite	22
2.1.4. Obezitenin ölçüm yöntemleri.....	24
2.1.4.1. Vücuttaki yağın direkt ölçümü.....	24
2.1.4.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçümü.....	25
2.1.4.2.1. Boya göre ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA).....	25
2.1.4.2.2. Vücut kitle indeksi (VKİ), ‘Body Mass Index’ (BMI), ‘Quetelet indeksi’	25
2.1.4.2.3. Çevre ölçümleri.....	26
2.1.4.2.4. Cilt kıvrım kalınlıkları	26
2.1.5. Obezitenin komplikasyonları	26
2.1.5.1. Obezite ve kalp-damar hastalıkları (KDH)	27
2.1.5.2. Obezite ve Hipertansiyon	28
2.1.5.3. Obezite ve Dislipidemi.....	28
2.1.5.4. Metabolik Sendrom.....	29
2.1.5.5. Obezitenin Endokrin Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	29
2.1.5.5.1. İnsülin ve İnsülin Direnci.....	29
2.1.5.5.2. Büyüme Hormonu (BH).....	33
2.1.5.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I)	33

2.1.5.5.4. Adrenal Fonksiyonlar	33
2.1.5.5.5. Gonadal Fonksiyonlar	34
2.1.5.5.6. Tiroid Fonksiyonları.....	34
2.1.5.5.7. Paratiroid Fonksiyonları.....	34
2.1.5.6. Ateroskleroz	34
2.1.5.7. Non-alkolik Yağlı karaciğer hastalığı (Hepatosteatoz, NAFLD)	35
2.1.6. Obeziteden korunma	35
2.1.7. Çocukluk çağı obezitesinde tedavi yöntemleri	36
2.1.7.1.1. Kalori alımının kısıtlanması.....	36
2.1.7.1.1.1. Beslenmenin düzenlenmesi.....	36
2.1.7.1.1.2. Beslenme planlanması:	37
2.1.7.1.2. Harcanan kaloringin artırılması (aktivite veya egzersiz):	38
2.1.7.5. Cerrahi tedavi	41
2.2. METFORMİN.....	42
3.YÖNTEM VE GEREÇLER.....	54
3.1. Çalışma kapsamına alınan vakaların belirlenmesi	54
3.2.1. Anket formunun hazırlanması ve uygulanması.....	55
3.2.2. Antropometrik ölçümlerin alınması	56
3.2.2.1. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu.....	56
3.2.2.2. Beden kitle indeksi (VKİ)	56
3.2.2.3. Çevre ölçümleri.....	56
3.2.2.4. Deri kıvrım kalınlığı (DKK)	57
3.3. Fizik muayene	57
3.4. Laboratuvar tetkikleri.....	57
3.5. Oral glukoz tolerans testi	58
3.7. Egzersiz programı verilmesi	61
3.8.1. Metformin	61
3.8.2.Tiamin	61

3.8.3. Plasebo	61
3.9. İstatiksel analiz.....	61
4.BULGULAR	63
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ.....	88
7. KAYNAKLAR	93
8. EKLER.....	112

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropin salgılatıcı hormon
AGE	: İleri uç glikolizasyon son ürünleri
AGRP	: Aguti related protein
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMPK	: Adenosine monophosphate-activated protein kinase
ASP	: Asilation-stimulating protein
CDC	: Centers for Disease Control (Hastalık kontrol merkezi)
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	: C-reaktif protein
DKK	: Deri kıvrım kalınlığı
DM	: Diabetes mellitus
FGIR	: Fasting glukoz insulin ratio
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GlukozEAA	: Glukoz eğri altındaki alan
GLUT	: Glukoz transporter
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
5-HT	: 5-hidroksi triptamin
IFG	: Impaired fasting glucose (Bozulmuş açlık glukozu)
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGT	: Impaired glucose tolerans (Bozulmuş glukoz toleransı)
IL-6	: İnterlökün 6
ISI	: Insulin sensitivity index (İnsülin duyarlılık indeksi)
İnsülinEAA	: İnsülin eğri altındaki alan
KDH	: Kalp damar hastalıkları
LDL	: Low density lipoptorein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
LPL	: Lipoprotein lipaz
MC3/4R	: Melanokortin reseptörler 3 ve 4
MCH	: Melanin konsantre edici hormon
MIF	: Makrofaj inhibitör faktör

α-MSH	: alfa-melanin sitümüle edici hormon
NAFLD	: Non-alcoholic fatty liver disease (Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı)
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal sağlık ve beslenme değerlendirme çalışması)
NPY	: Nöropeptid Y
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PCOS	: Polikistik over sendromu
PGF2α	: Prostoglandin- F 2 α
PGI2	: Prostoglandin-I2
POMC	: Pro-opiomelanokortin
QUICKI	: Quantitativeinsulin sensitivity check index
RA	: Rölatif ağırlık
Send.	: Sendrom
Sp-1	: Specificity protein 1
SPSS	: Statistical package for social sciences
SREPB-1	: Sterol regulatory element-binding protein-1.
TCK	: Triseps cilt kıvrım kalınlığı
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü- β
THTR 1	: Tiamin reseptör 1
THTR 2	: Tiamin reseptör 2
TMP	:Tiamin monofosfat
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TPP	: Tiamin pirofasfat
TRMA	: Tiamin-cevaplı megaloblastik anemi sendromu
UDP-GlcNAc	: Üridin difosfat N-asetilglukozamin
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Very low density lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Çocukluk yaş grubunda obezite ayırıcı tanısı	7
Tablo 2. Türkiye'nin farklı illerinde çocukluk çağı fazla kilolu olma ve obezite prevelansı	11
Tablo 3. Yağ dokusunun sınıflandırılması	17
Tablo 4. Yağ hücresinden salgılanan ürünler ve fonksiyonları	19
Tablo 5. Obezitenin komplikasyonları	27
Tablo 6. Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerler için öneriler	30
Tablo 7. İnsülin direncinin nedenleri	31
Tablo 8. Yaş gruplarına göre obez çocukların alması gereken ortalama kalori değerleri.....	38
Tablo 9. Ortalama günlük tiamin gereksinimi.....	48
Tablo 10. Glukoz tolerans durumlarının tanıkriterleri (ADA 2006)	58
Tablo 11. Hastaların tedavi gruplarına göre cinsiyet dağılımları	63
Tablo 12. Hastaların başlangıçta tedavi gruplarına göre yaş, boy, ağırlık ve VKİ değerleri.....	64
Tablo 13. Hastaların başlangıçta tedavi gruplarına göre bel çevre değerleri	64
Tablo 14. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi vücut ağırlığı yönünden değerlendirilmesi	64
Tablo 15. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi boy yönünden değerlendirilmesi	65
Tablo 16. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi VKİ'lerinin değerlendirilmesi	65
Tablo 17. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi bel çevrelerinin değerlendirilmesi	66
Tablo 18. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi boyun çevrelerinin değerlendirilmesi	67
Tablo 19. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi trigliserid düzeylerinin değerlendirilmesi	67
Tablo 20. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi	68

Tablo 21. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi LDL düzeylerinin değerlendirilmesi	68
Tablo 22. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi HDL düzeylerinin değerlendirilmesi	69
Tablo 23. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi	69
Tablo 24. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı yönünden değerlendirilmesi	70
Tablo 25. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi açlık kan glukozu düzeylerinin değerlendirilmesi	71
Tablo 26. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi açlık serum insülin düzeylerinin değerlendirilmesi	71
Tablo 27. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi HOMA-IR düzeylerinin değerlendirilmesi	72
Tablo 28. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi glukoz eğri altındaki alanın değerlendirilmesi	72
Tablo 29. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin eğri altındaki alanın değerlendirilmesi	73
Tablo 30. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi ISI(Matsuda indeksi) değerlendirilmesi	73
Tablo 31. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin>300 sayısının değerlendirilmesi	74
Tablo 32. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin120.dk>75 sayısının değerlendirilmesi	74
Tablo 33. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin>100 sayısının değerlendirilmesi	75

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Obezitenin metbolik komplikasyonlarla ilişkisi	32
Şekil 2. Metforminin kimyasal yapısı ve üç boyutlu moleküler yapısı	42
Şekil 3. Metforminin karaciğer ve kas glukoz metabolizmasındaki etkisi	44
Şekil 4. Tiaminin kimyasal yapısı	47
Şekil 5. Glukoz metabolizması yolları diayagramı	50
Şekil 6. Diyabette hepatik lipogenezin tiamin aracılı baskılanmasının metabolik Mekanizması	52

ÇOCUKLARDA OBEZİTE TEDAVİSİNDE METFORMİN VE TİAMİN UYGULANMASININ İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Metformin, metformin-tiamin, tiamin ve plasebo uygulanmasının obez çocuklarda insülin direnci üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve metod: Çalışmaya obezite tanısı alıp insülin direnci saptanan, yaşları 9-17 arasında olan 129adolesan alındı. Hastalar metformin ($n=33$), tiamin ($n=35$), metformin+tiamin ($n=31$) ve plasebo ($n=30$) alan dört gruba ayrıldı. Tüm hastalara diyet ve egzersizle birlikte 6 aylık metformin, tiamin, metformin+tiamin, plasebo verilerek tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminde, sistemik ve endokrinolojik muayene ve vücut ölçümleri yapıldı. Daha sonra olgulara tedavi başlangıcında ve 6 aylık tedavi sonrasında OGTT yapıldı. İnsülin direnci değişik parametrelerle değerlendirildi. Plasebo ve diğer tedavilerin etkileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında yaş, cinsiyet, pubertal evre, vücut ağırlığı, boy, VKİ, bel çevresi ve insülin direnci arasında fark yoktu. Hastaların yaşları 9-17 (ortalama $12,72 \pm 1,90$ yıl), vücut ağırlığı $80,27 \pm 19,39$ kg (46,6-137 kg), VKİ'leri ortalama $31,78 \pm 4,6$ kg/m² (22,7-45 kg/m²) idi. 6 aylık tedavi sonrasında metformin, tiamin ve metformin+tiamin gruplarında tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre vücut ağırlığı sırasıyla ($4,69 \pm 3,58$; $-2,17 \pm 4,20$; $2,26 \pm 4,87$; $0,55 \pm 3,85$ $p < 0,001$) ve VKİ'nde ($-2,22 \pm 1,56$; $-1,57 \pm 1,59$; $-1,66 \pm 1,81$; $-0,19 \pm 1,7$ $p < 0,001$) istatistiksel anlamda önemli düşüşler saptandı. Bu üç tedavi grubunda VKİ'nde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, diğer gruplar arasında fark saptanmadı. Bel çevresinde metformin ($p < 0,001$) ve tiamin ($p = 0,004$) tedavi gruplarında, boyun çevresinde metformin tedavi grubunda ($p < 0,001$) anlamlı azalma saptanmıştır. Serum trigliserid, LDL, HDL, kolesterolde anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte tiamin grubunda serum total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p = 0,005$). Vitamin B12 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Tedavi sırasında sadece metformin+tiamin tedavi grubunda 2 hastada bozulmuş açlık glukozu görülürken bozulmuş glukoz toleransı olan hasta sayısı tedavi gruplarında tedavi öncesi ve

sonrası sırasıyla metformin;1-4, tiamin;3-2, metformin+tiamin;3-1 ve plaseboda;2-4 şeklinde gerçekleşti. Açlık kan glukoz seviyeleri değerlerinde gruplar arasında fark bulunmamakla birlikte sadece metformin tedavi grubunda anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,046$). Açlık serum insülin düzeylerinde metformin ($p<0,001$), metformin+tiamin ($p<0,001$) ve tiamin tedavi grubunda ($p=0,018$) önemli düşüş gözlemlendi ancak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi sonrası her grupta HOMA-IR değerlerinde düşüş dikkati çekmektedir ancak HOMA-IR değerindeki düşüş plasebo grubunda anlamsız iken diğer üç tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($-1,45$ $p<0,001$; $-0,46$ $p=0,024$; $-1,34$ $p<0,001$; $-0,21$ $p=0,530$). İnsülin dirençleri açısından tedavi sonunda Matsuda indekslerinde (ISI) tedavi sonrasında her dört tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ($p<0,001$) ancak plasebo grubundaki düşüş istatistiksel olarak oldukça zayıf bulundu ($p=0,047$). 6 aylık tedavi sonrasında GlukozEAA düzeyleri değerlendirildiğinde tiamin ve metformin+tiamin tedavi grubundaki azalmalar anlamlı bulundu ($p=0,034$ vs $p<0,001$). İnsülinEAA düzeyleri tedavi sonrasında değerlendirildiğinde her üç tedavi grubunda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamda önemli azalma bulundu ($p<0,001$; $p=0,002$; $p<0,001$) ancak gruplar arasında fark saptanmadı. İnsülin düzeyleri toplamının $300 \mu\text{IU/mL}$ 'ü geçen olgu sayısı açısından tedavi sonrasında her dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme bulundu ($p=0,004$; $p=0,002$; $p=0,021$; $p=0,039$). OGTT sırasında 120.dk'daki serum insülin düzeyi $75 \mu\text{IU/mL}$ 'in üzerinde olan insülin değerlerinin sayısının tedavi sonrasında metformin ve metformin+tiamin grubundaki azalması istatistiksel olarak önemli bulundu ($p=0,012$ vs $p=0,008$). OGTT sırasında 0, 30, 60, 90, 120. dk serum insülin değerlerinden $100 \mu\text{IU/mL}$ 'ü geçen sayıların toplamı değerlendirildiğinde her dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme olmakla birlikte gruplar arasında fark saptanmadı ($p<0,001$; $p=0,047$; $p=0,001$; $p=0,045$)

Sonuç: Çalışmamız literatürde ilk olarak insülin direnci olan obez adolesanlarda tiamin tedavisinin yararlı etkilerinin olduğunu göstermekle birlikte metformin tedavisinin de etkili olduğunu desteklemektedir. Yeni çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Obezite, insülin direnci, metformin, tiamin, çocuk

THE EFFECT OF METFORMIN AND TIAMIN THERAPY IN INSULIN RESISTANCE WITH OBESIS ADOLESCENTS

ABSTRACT

Objective: To investigate the efficacy of 6 months of metformin, metformin-tiamin, tiamin and placebo therapy in the treatment of insulin resistance at obesity.

Methods: We conducted a study comparing metformin, tiamin with placebo in 129 adolescents admitted to Department of Pediatrics, Erciyes University Hospital in Kayseri, Turkey, with a diagnosis of obesity with insulin resistance. The patients were randomly assigned to receive 850 mg metformin twice a day ($n=33$), or 300 mg tiamin once a day ($n=35$), or 850 mg metformin twice a day with 300 mg tiamin once a day ($n=31$), or placebo ($n=30$) everyday, for six months. Physical, endocrinologic examination and obesity body measurements were done, peripheral blood samples were drawn and OGTT were applied to all of the patients pretreatment, and after 4-6 months metformin, metformin-tiamin, tiamin or placebo treatment with dietary and exercise.

Results: There wasn't any difference between groups about age, sex, pubertal status, body weight, length, BMI, waist circumference and insulin resistance. The patients age; 9-17 years (mean $12,72 \pm 1,90$ years), weight; $80,27 \pm 19,39$ kg (46,6-137 kg), BMI; $31,78 \pm 4,6$ kg/m² (22,7-45 kg/m²). After six months with treatment metformin, tiamin and metformin+tiamin groups there was a significant decline in body weight (respectively $4,69 \pm 3,58$; $-2,17 \pm 4,20$; $2,26 \pm 4,87$; $0,55 \pm 3,85$ $p < 0,001$) and BMI (respectively $-2,22 \pm 1,56$; $-1,57 \pm 1,59$; $-1,66 \pm 1,81$; $-0,19 \pm 1,7$ $p < 0,001$). Compared to placebo, all treatment groups were significant. At waist circumference metformin ($p < 0,001$) and tiamin ($p = 0,004$), at neck circumference metformin ($p < 0,001$) was performed significant decreased. However there were no differences in serum lipids, tiamin was significant decline in serum cholesterol ($p = 0,005$). There was no differences in vitamin B12. Although only two patients in metformin+tiamin group had IFG, IGT was respectively before and after treatment metformin; 1 to 4, tiamin; 3 to 2, metformin+tiamin; 3 to 1 ve placebo; 2 to 4. Fasting glucose only decreased in metformin group ($p = 0,046$). Fasting insulin decreased in metformin ($p < 0,001$), metformin+tiamin ($p < 0,001$) and tiamin ($p = 0,018$) but no differences between

groups. HOMA-IR reduction was significant in drug treatment (respectively -1,45 $p<0,001$; -0,46 $p=0,024$; -1,34 $p<0,001$; -0,21 $p=0,530$). Insulin resistance with Matsuda index all of the groups decreased significantly without any difference between groups. AUC_{glucose} differences with treatment tiamin and metformin+tiamin groups decreased significantly ($p=0,034$ vs $p<0,001$). AUC_{insulin} were significantly decreased in drug therapy groups (metformin $p<0,001$; tiamin $p=0,002$; metformin+tiamin $p<0,001$) without any difference between groups. The number of insulin levels greater than 300 $\mu\text{IU/ml}$ in all of the groups decreased (respectively $p=0,004$; $p=0,002$; $p=0,021$; $p=0,039$). The number of insulin levels above 75 $\mu\text{IU/ml}$ at 120 minutes metformin and metformin+tiamin group significantly decreased ($p=0,012$ vs $p=0,008$). The number of the sum of serum insulin levels at 0, 30, 60, 90, 120. minutes above 100 $\mu\text{IU/ml}$ in all of the groups decreased respectively ($p<0,001$; $p=0,047$; $p=0,001$; $p=0,045$) without any difference between groups.

Discussion: Our study presented the beneficial effects of thiamine treatment in obese adolescents with insulin resistance firstly in literature and supported metformin treatment's efficiency. Further studies are required to confirm these results and investigate the mechanisms.

Key Words: Obesity, insulin resistance, metformin, tiamin, child

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal sınırlardan fazla kilolu olmaya aşırı kiloluluk yani obezite diyoruz.Obezite, enerji alımının enerji tüketiminden daha fazla olduğu durumlarda yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan sosyal, psikolojik ve ciddi tıbbi sorunlar yaratabilen önemli bir sağlık problemidir (1).

Günümüzden 20 yıl önce boş zamanlarını bahçelerde veya sokak aralarında oynayarak geçiren çocuklar, günümüzde gelişen teknolojinin ve değişen sosyal yapının da etkisiyle artık zamanlarını televizyon ve bilgisayar başında geçirmekte, ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimle birlikte obezite prevalansının çocukluk ve adölesan dönemde gittikçe artmasına neden olmaktadır (2).

Obezite, çocuk ve adolesanların %25-30'unu etkileyen önemli bir beslenme problemidir (3).Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla beraber bütünyüzde artan bir prevalansa sahiptir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir(4,5). Obeziteye bağlı problemlerin yanı sıra çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde morbidite ve mortalitenin artması ve hem çoğu kez aileler ve hem de hekimler tarafından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemesi açısından önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

Günümüzde obezitenin şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bir çok sağlık sorununa neden olan önlenabilir bir hastalık olduğu gösterilmiştir.

Obezitenin neden olabileceği ikincil problemler insülin direnci ve tip 2 diyabet, hiperandrojenemi, prematür adrenarş, puberte, adet düzensizliği, oligomenore veya amenore, hirsutizm, infertilite, hiperlipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, uyku apnesi, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik problemler, safra taşı, steatohepatit, karaciğer fibrozisi, siroz, kolorektal kanser, gut hastalığı, psödotümör serebri ve psikososyal bozukluklardır (4,5,7).

Ülkemizde yapılan iki saha çalışmasında çocuklarda obezite prevalansı 9.1 ve %12.8 olarak bulunmuştur (8,9). Cinaz ve ark.'nın 6-14 yaş arası 12.600 okul çocuğunu kapsayan geniş saha çalışmasında ise obezite prevalansı %7.5, fazla tartılı çocuk prevalansı %6.3 olmak üzere toplam %13.8 olarak saptanmıştır (1).

Çalışmalar kilo vermiş obez çocukların % 80'inin dokuz yıl sonra eski ağırlık persentillerine döndüklerini göstermiştir. Bu nedenle obezite tedavisi eğitim, diyet, aktivite, egzersiz, yaşam şekli değişimini içeren ve ailenin tam katılımı ile desteklenmiş multidisipliner bir tedavi olmalıdır (10,11). Bununla birlikte köklü çok profesyonel programlarda bile çoğu tedavi edici yaklaşımlar sürekli kilo kaybını sağlamamaktadır.

Pediyatrik obezitede farmakoterapinin diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içeren bir program ile etkinliğini karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü, uzun süreli (1 yıldan fazla) çalışmalar 2000'li yıllara kadar yapılmamıştır (12). Bu tarihten itibaren nonsendromik obez çocuklarda tedavide orlistat, sibutramine ve metformin gibi farmakolojik ajanlarla ilgili çalışmalar yoğunlaşmaya başlamıştır (13-17).

Özellikle hiperinsülinemi ve insülin direnci olan obez çocuklarda metformin tedavisiyle başarılı sonuçlar alınmıştır. Metformin karaciğer glukoz üretimini bloke eder ve dokuların insüline duyarlılığını artırır (15,18). Barsaklardan glukoz emilimini azaltır. Metforminin obez adolesanlarda kilo kaybı, insülin direnci ve kan lipid düzeyleri üzerine olumlu etkileri randomize-çift kör-plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Lenhard ve arkadaşları kilo kaybını metforminin aerobik solunumu ve mitokondriyal b-oksidasyonu uyarak mitokondriyal metabolizmayı artırarak sağladığını bulmuştur (19-21).

Enerji metabolizmasında önemli rol oynayan tiamin (vitamin B1) birçok çalışmada dislipidemiden, obeziteden ve insülin dirençli diyabette koruyucu olduğu gösterilmiştir. Tiamin kronik hiperglisemide özellikle diyabet komplikasyonlarının (diyabetik retinopati, nefropati, nöropati) gelişmesine neden

olan oksidatif strese bağlı oluşan ileri uç glikolizasyon son rnlerinin(AGE) oluşumunu transketolaz enzimini aktive etmesi ile engellemektedir (22,23).Tiamin pankreatik beta hücrelere THTR-1 adlı bir taşıyıcı ile alındığı ve pankreasın insülin sentezinde ve salgılanmasında rol aldığı gösterilmiştir (24).Diyabetik ve obez fareler üzerinde yapılan çalışmalarda tiaminin obeziteden, dislipidemiden ve obezite ilişkili metabolik bozukluklardan koruduğu gösterilmiştir (25,26).

Bu klinik çalışmanın amacı aşırı kilolu hastalardaki önemli sağlık sorunlarından biri olan şeker hastalığının nedeni olan vücuttaki kan şeker dengesini sağlayan bir hormon olan insüline direncin araştırılmasıdır. Daha önce yapılan birçok çalışmada etkileri araştırılmış ve mevcut tedavide kullanılmakta olan metformin adlı ilacın, vücuda herhangi bir zararı olmayan bir çok besin maddesinde bulunan ve vücudun ihtiyaç duyduğu vitaminlerden biri olan tiaminininslin direnci üzerine etkisini ve hastalığın önlenmesini amaçlanmaktadır.

Çalışma esnasında obeziteye neden olabilecek beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik düzey, diyet, ilaç kullanımı hakkında bilgi alınmıştır. Hastalar detaylı olarak muayene edilmiş, vücut kilosu gibi vücut ölçüleri alınmış, tansiyonu ölçülmüş, obezitenin yol açtığı diğer sağlık sorunları olup olmadığı belirlenmiş ve tedavinin başlangıcında ve tedavinin 6.ayında 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örnekleri ile kan yağ düzeyleri, kan şekeri, insülin direnci gelişip gelişmediği belirlenmiştir, kontrolde ise tedavinin etkinliği belirlenmiştir. Bu işlemlerin hastalara herhangi bir zararının olmadığı bilinmektedir. Obezitenin nlenmesi amacıyla egzersiz planı, pediatrik diyetisyen ile yaşına uygun büyüme ve gelişmenin sağlanması amacıyla uygun diyet programının ayarlanması sağlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin tanımı ve sınıflandırılması

‘Obesus’ sözcüğü Latince olup, ‘yemekten dolayı’ anlamındadır. İngilizce’de ise; obezite ‘şişmanlık, fazla yüklenme’ anlamına gelmektedir. Obezite; enerji alımının, harcanımını aştığı durumlarda vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen multi-faktoriyel bir enerji metabolizması bozukluğudur. Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Bunun nedeni modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fizik aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir (3,5,27,28).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezitenin tanımı şu şekilde yapılmıştır: ‘Sağlığı bozacak şekilde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir’. Diğer bir deyimle obezite vücut yağ oranının artması ve davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır (29,30).

Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etyolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle obezite özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir (1,31). Bunlar;

1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre:

a. Hiperselüler obezite: Yağ hücre sayısının artışı ile seyreden obezitedir ve çocukluk çağındaki obezite tipidir. Nadiren erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

b. Hipertrofik obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite butiptedir.

c. Yağ dağılımına göre obezite:

i. Android tip obezite (abdominal/santral): Yağ dokusu karın ve göğüste birikmiştir. Viseral yağ dokusunda belirgin artış vardır.

ii. Gynoid tip obezite (gluteal/ periferel): Yağ dokusu kalça ve uyluktatoplanmıştır. Subkutan yağ dokusunda daha belirgin artış vardır.

2. Obezitenin başlama yaşına göre:

a. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

b. Erişkin dönemde başlayan obezite

3. Etyolojide rol oynayan faktörlere göre:

a. Basit Obezite (Eksojen Obezite)

b. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite

i. Endokrin nedenler

1. Hipotalamik bozukluklar

a. Frohlich Sendromu

b. Travma

c. Tümörler(Kraniyofarenjiyoma)

d. Enfeksiyon (Ensefalit, tüberküloz)

e. İnfiltrasyon (Lösemi, histiyositoz)

2. Cushing hastalığı ve Sendromu

3. Hipotiroidi

4. Büyüme hormonu eksikliği

5. Pseudohipoparatiroidi

6. İnsülinoma, hiperinsülinizm

7. Polikistik over sendromu

8. Hipogonadal sendromlar (Turner send., Klinefelter send., Kallmann send.)

ii. İlaçlar

1. Glukokortikoidler

2. Amitriptilin (Trisiklik antidepresanlar)

3. Siproheptadin

4. Fenotiazin, sodyum valproat

5. Östrojen, progesteron

6. Antitiroid ilaçlar

7. Lityum

c. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

i. Prader-Willi Sendromu

ii. Laurence-Moon-Biedl Sendromu

iii. Cohen Sendromu

iv. Carpenter Sendromu

v. Down Sendromu

vi. Alström Sendromu

vii. Beckwith Widemann Sendromu

viii. Borjeson-Forsmann-Lehmann Sendromu

Obezite vakalarının büyük bölümünde altta yatan bir patoloji bulunmaz. Genellikle alınan enerji harcanandan fazladır, bu grup ‘basit obezite veya eksojen obezite’ olarak adlandırılır. Bu gruptaki çocukların çoğunda belirti yoktur. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve ekstremitte ağrıları mevcuttur. İştah genellikle iyidir ancak anormal artmış da değildir. Beslenme öykülerinde çok miktarda şeker, şekerli gıda, yağlı gıda ve hazır gıda tükettikleri öğrenilir. Genellikle eti hamburger, sosis veya diğer hazır gıdaların içinde tüketirler. Yapılan çalışmalar basit obezitesi olan çocukların doğum ağırlığının diğer çocuklardan farklı olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte doğumdan itibaren kilolu ve uzun boylu olan bir grup çocuk da mevcuttur. Bir çalışma obez çocukların % 21’inin doğum ağırlığının 90. persentilin üzerinde olduğunu göstermiştir. Basit obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşlarına göre uzundurlar ancak pubertenin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeni ile erişkin boyları ortalama civarı veya altında olabilir. Anne-baba boylarının bilinmesi boy beklentisi konusunda bilgi verir (28,32,33).

Obezite tanısı konan hastada altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar ekarte edilmelidir. Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığına ise ‘sekonder obezite veya endojen obezite’den söz edilir.Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler % 1’den daha az bir grubu oluşturmaktadır. Hormonal yetmezliklerden, hipotiroidide enerji harcanımının azalması, büyüme hormonu

eksikliğinde ise lipolitik etkinin olmaması obezite nedenidir. Cushing sendromu, glukokortikoid düzeylerinde artış sonucu obezite gelişen ve sıklıkla hipertansiyonun eşlik ettiği bir tablodur. Basit obeziteden ayrımında; yağ depolanmasının tipik olarak gövdede olması, boy kısalığı, idrar serbest kortizolün atılımının fazlalığı ve kortizol diurnal ritminin bozulması önemli kriterlerdir. Hipotalamik tümörler, kistler, infeksiyonlar ve infiltrasyonlarda obezite nedeni tokluk merkezinin tahrip olmasıdır (28,33). Prader-Willi ve psödohipoparatiroidizmde obeziteye neden olan patolojinin hipotalamustaki bozukluk olduğu düşünülmektedir. Prader-Willi sendromunda obezite 1-4 yaşları arasında başlar. Polifaji, hipotoni, gelişme geriliği, hipogonadizm ve kısa boyla karakterizedir (34). Laurence-Moon-Biedl sendromunda polidaktili görülür (35). Alström sendromunda obezite ile birlikte retinopati, sensorinöral işitme kaybı, insülin direnci, nöropati, dilate kardiyomyopati ve erkek cinsiyette hipogonadizm vardır (36). Tablo 1’de eksojen ve endojen obezite arasındaki farklar kısaca belirtilmiştir (37).

Tablo 1. Çocukluk yaş grubunda obezite ayırıcı tanısı

	Ekzojen Obezite	Sekonder obezite
Aile öyküsü	Pozitif	Negatif
Boy	Uzun (>%50)	Kısa
Zeka durumu	Normal	Genellikle düşük
Kemik yaşı	Normal	Geri
Fizik inceleme	Normal fizik inceleme	Patolojik bulgu (+)

2.1.2. Obezite prevalansı

Yapılan bir çokçalışmada çocukluk çağı obezitesinin prevalansının son yıllardaartmakta olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışma olmasına karşın veritoplanmasında kullanılan metodların farklılığı sonuçların değerlendirilmesinde zorluklaryaratmaktadır.

Obezite sıklığı ırk, yaş vecinsiyete göre farklılık göstermektedir. Çocuklukta obezite yaşamın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve puberte döneminde artışgöstermektedir (1).Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. yertu artar. Doğumda vücut ağırlığının %16’sını yağ dokusu oluşturur. Yağ kitlesi süt çocukluğu döneminde

artarken, beş-altı yaş civarında azalarak vücut ağırlığının %12.5-15.3'üne iner(28,38).

Daha sonra vücut yağı sabit bir hızla artar ve bu durum 'adipoz rebound' olarak adlandırılır (4,28).On-on beş yaşlarında vücut yağ oranı erkeklerde %17.8'den %11.2'ye düşerken, kızlarda %16.6'dan %223.5'e yükselir (4,39). 'Adipoz rebound' döneminin erken yaşa kayması, obeziteninbeş yaşından önce ve 15 yaşından sonra gelişmesi, obezitenin erişkin çağıdevam etmesi için risk oluşturmaktadır (3,40).

Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanlarınise% 80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar(5).Diğer yandan erişkinyaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocuklukçağlarına dayandığı bilinmektedir(4,5).Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerinçocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (41,42)

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocuk nüfusunun % 25'inin obezite kapsamınaalınabileceği ifade edilmektedir. ABD'de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları(NHANES) (National Health and Nutrition Examination Survey) obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir.NHANES III 1988-1994 yılları arasında gerçekleştirilen taramadır ve sonuçları itibarı ileVKİ'i 95. persentil üzerinde olan 6-11 yaş çocukların oranı %13.7, (erkeklerde %14.7,kızlarda %12.5) ve 12-17 yaş çocukların ise %11.5 (erkeklerde %12.3, kızlarda %10.7) olarakbelirlenmiştir. NHANES II dönemine denk gelen 1976 ve 1987 yılları arasında saptananobezite prevalansı 6-11 yaş grubunda %54 ve 12-21 yaş grubunda ise %64 oranında artış göstermiştir. ABD'de çocukluk çağı obezitesi bir halk sağlığı problemi olarak algılanmakta veönlem alınması planlanmaktadır (43,44,45,46).

Obezite prevalansı çocuk ve erişkinlerde farklı etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. NHANES III verileri beyaz erkeklerin %31,6'sının, kadınların %32,1 'inin, zenci erkeklerin %31'i, ve zenci kadınların %48'inin obez olduğunu göstermektedir. Amerikada yapılan çalışmalar okul öncesi yaş grubunda Puerto Riko'lu, Küba'lı ve Kızılderili kökenli çocuklarda obezite prevalnsının arttığını tespit etmiştir. Okula giden öğrenciler içinde ise zenci, Kızılderili, Puerto Rikol'lu, Meksikalı, Hawaili çocuklarda obezite prevalansı yüksek bulunmuştur. 12-17 yaş grubundaki zenci kız adölesanların %25'inin obez olduğu bildirilmiştir (47,48).

Avrupa Birliği ülkelerinde pediyatrik obezitenin prevalansı ve artış eğilimi tahmin çalışmaları obezitenin tanımındaki metodolojik problemler ve nüfusun

demografik,kültürel ve sosyoekonomik kompozisyonunu yansıtacak verilerin yetersiz olması nedeni ile tam sonuçlanamamıştır. Ancak genel Avrupa Birliğiülkelerinde küçük çocuklarda obezite prevalansıadolesanlara göre düşüktür. Cinsiyetler arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Güney vedomu bölgelerindeki ülkelerde prevalans daha yüksektir (49).

İtalya'da yapılan birçok çalışmada 7-8 yaş grubu çocuklarda obezite prevalansı rölatif ağırlık(RA) ile%120'nin üzeri olarak kabul edilmiş ve %6 ile % 13.3 arasında, 3-5 yaş alındığında aynıkriterler ile %1 ile %6 arasında değişen sonuçlar elde edilmiş, 9-11 yaş aralığında ise %12 ile%16 arasında değerler bulunmuştur. Yunanistan' da yapılan bir çalışmada 10-15 yaşgrubunda RA 95. persentil ve üzeri alınarak obezite prevalansı %32.5 olarak belirlenmiştir.Hollanda'da vücut kitle indeksinin(VKİ) 97. persentil ve üzeri alınarak yapılan bir çalışmada prevalans %8olarak gösterilmiştir. İsveç'te gerçekleştirilen ve RA'nın 120'nin üzeri olarak kabul edilen çalışmada obezite prevalansı 4 yaş çocuklarda %5, 8 yaş çocuklarda %3 ve 13yaşındakilerde ise %11 olarak bulunmuştur. Finlandiya'da aynı popülasyonun 3'er yıllıkaraklarla izlendiği ve triseps cilt kıvrım kalınlığı(TCK) 90. persentil ve üzeri olarakbelirlendiği bir çalışmada 3, 6, 9, 12, 15 yaş gruplarında obezite prevalansları sırası ile erkek%1.1 ve kız %3.8, erkek %9.7 ve kız %8.7, erkek %12.1 ve kız %9.3, erkek %10.2 ve kız%8.5, erkek %10.5 ve kız %9.2 olarak bulunmuştur. Avusturya'da RA'nın %120 ve üzerininobezite olarak kabul edildiği bir çalışmada obezite prevalansları 7-9 yaş grubunda; erkek %19ve kız %16, 10-12 yaş grubunda; erkek %22 ve kız %15, 13-14 yaş grubunda; erkek %24 vekız %17 ve 15-19 yaş grubunda; ise erkek %29 ve kız %18 olarak bulunmuştur. İspanya'dayapılan bir çalışmada ise VKİ kullanılmış ve 95. persentil ve üzeri obez olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ise obezite prevalansı 6-7 yaş grubu erkeklerde %6.4 vekızlarda %10 olarak bulunmuştur. 1997'de İngiltere'de yapılan bir kesitsel çalışmada VKİ'nin 25'ten büyük olduğu durum obezite olarak kabul edilmiş ve 13-14 yaş obezite prevalansı%6.3 olarak belirlenmiştir. Bulgaristan'da yapılan bir çalışmada obezite RA'nın %120'denyüksek olması şeklinde kabul edilmiş ve 0-1 yaş grubunda %3, 1-3 yaş grubunda %5.8 ve 3-7yaş grubunda ise %2.9 olarak bulunmuştur (49).Tüm bu çalışmalarda metotlar ve obezitebelirlemesinde kullanılan kesme değerlerinde farklılıklar vardır. Bu nedenle çalışmalarıyorumlamak ve karşılaştırmak güç olmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi çocuklar üzerinde gerçekleştirilen geniş birçalışmada gayri safi kişi başı gelir düzeyleri 110 \$ ile 3500 \$ arasında değişen 50 ülkeincelenmiştir. Bu ülkeler arasında 1993 senesi itibarı ile kişi başı geliri 1980 \$ olan Türkiyede yer almıştır. Bu 50 ülkeden 32'sinde obezite prevalansı beklenen değer olan %2.3'ünaltında kalmıştır. En yüksek obezite prevalansı %12.5 ile Özbekistan'da ve %7.5 ile Mısır'da gözlenmiştir. 1993 verilerine göre Türkiye'de gözlenen obezite prevalansı ise %2.2 olarakbelirlenmiştir. Aynı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde okul öncesi obeziteprevalansı %3.1 olarak verilmiştir (50).Afrika'da yapılan bir çalışmada erkeklerde obeziteye neredeyse rastlanmamasınarağmen menarş sonrası kızlarda VKİ'ne göre %16.7 ve TCK'na göre ise %11.1 obeziteprevalansı saptanmıştır (51).

Hong Kong'da yapılan başka bir çalışmada 3-18 yaş arası çocuk ve adolesanlardaobezite prevalansı erkek çocuklar için %11.8, kız çocuklar için %8.9 ve toplam çocuklar içinise %10.8 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre 5 yaşından sonra obezite prevalansında artışolduğu ve erkeklerde 11 ve kızlarda ise 8 yaşında en yüksek seviyeye ulaştığı belirtilmiştir (52).Suudi Arabistan'da sadece erkek çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada obeziteprevalansı %15.8 olarak bulunmuştur (53).

Ülkemizde obezitenin sıklığı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte, Türkiye Obezite Hipertansiyon Taraması 1999-2000 yılları arasında Hüsrev Hatemi ve arkadaşlarının yürüttüğü, 11 ilde 23.888 kişinin tarandığı kesitsel bir populasyon çalışmasıdır. Toplum genelinde toplu olma oranı %41.74, obezite prevalansı %25.2 bulunmuştur. Kadınların %33.86'sı erkeklerin %44.36'sı toplu; kadınların %6.17'si erkeklerin ise %21.56'sı obez bulunmuştur. Her iki cinste obezite prevalansı en fazla 51-60 yaş grubunda görülmektedir. Büyük kentlerimizde okul çağında ve adolesanlarda şişmalığın %10-15 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (54). Kanbur ve arkadaşları 2000 yılında 6462 adolesanda (9-16yaş) yaptığı bir araştırmada obezite sıklığını %2.3 olarak bulmuştur (55).Ülkemizde yapılan ikisaha çalışmasında çocuklarda obezite prevalansı% 9.1 ve % 12.8 olarakbulunmuştur (8,9).Cinaz ve ark.'nın 6-14 yaş arası 12.600 okul çocuğunu kapsayangeniş saha çalışmasında ise obezite prevalansı% 7.5, fazla tartılı çocuk prevalansı% 6.3 olmak üzere toplam% 13.8 olarak saptanmıştır (10).Denizli bölgesinde yapılan araştırmada çocuklarda fazla tartının %15, obezitenin %5 civarında olduğu gözlenmiştir (56). Doğu Anadolu bölgesinde fazla tartı erkek çocuklarda %10.9, kızlarda %11.4,

obezite oranı erkek çocuklarda %2.1, kızlarda %2.3 bulunmuştur (57). Batı Karadeniz bölgesinde 6-17 yaş grubunda fazla tartı %10.3, obezite %6.1 bulunmuştur (58).Konya’da 9-14 yaşta obezite oranı %5.3 bulunmuştur (59).Kocaeli bölgesinde obezite %7.3 iken fazla tartılı oranı %11.8 saptanmıştır (60).

Kayseri ilinde 6-18 yaş öğrenciler üzerinde yapılan çalışmada fazla tartılı prevalansı %12,4, obezite prevalansı ise %6,5 olarak saptanmıştır. Buna göre 85. persentil üzerindeki öğrencilerin oranı %18,9 olarak bulunmuştur. Fazla tartılı ve obezite prevalansı 6-18 yaş grubunda ve sosyoekonomik yönden iyi olarak sınıflandırılan okullardaki öğrencilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Obez çocukların ebeveynlerinin VKİ ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Ailede şişman kardeşin bulunması, gün içerisindeki hareket azlığı, besinlerin hızlı şekilde yenilmesi ve okulda kahvaltı yapma oranları da obez grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir(61).Türkiye’de obezite prevalansı ile yapılan çalışmalarda değişik oranlar bulunmuştur (Tablo 2)(62).

Tablo2. Türkiye’nin farklı illerinde çocukluk çağı fazla kilolu olma ve obezite prevalansı

Şehir	Yıl	n	Yaş(yıl)	Fazla kiloluluk(%)	Obezite (%)	Referans
Van	2010	9048	6-18	11.1	2.2	Yuca AS
Elazığ	2010	3600	6-11	13.2	1.6	Pirincci E
Aydın	2009	924	6-16	12.2	3.7	Discigil G
Kocaeli	2009	2491	10-19	11.5	6.8	Cizmecioglu F
Bolu	2008	6924	6-17	10.3	6.1	Simsek E
Bursa	2008	5368	6-12	12.4	7.8	Saglam H
Antalya	2006	2465	6-17	14.3	3.6	Turkkahraman D
Kayseri	2004	3703	6-17	10.6	1.6	Krassas GE
Edirne	2004	989	12-17	10.9	1.9	Oner N
Ankara	2004	1647	10-16	10.7	3.6	Uckun-Kitapci A
İstanbul	2001	1311	3-18	17.6	4.3	Turan S
İzmir	2009	11629	2-15	9.9	6.3	Kalkan Ucar S

2.1.3. Obezite etyopatogenezi

Obeziteye genetik yatkınlığı bulunan bireylerde farklı çevresel faktörler ve alışkanlıklar da obezitenin ortaya çıkması açısından önem taşımaktadır. Ancak gelişmiş ülkelerde hızla artan obezite prevalansı genetik nedenlerden çok çevresel faktörler ile ilişkilendirilmektedir. Çevresel faktörlerin başında, gelişmiş ülkeler kadar gelişmekte olan ülkelerin de ortak sorunu haline gelen, sedanter yaşam ve kolay erişilebilen, enerji ve yağdan zengin beslenme gelmektedir. Çocukluk çağında başlayan obezitenin erişkin çağda da büyük oranda devam ettiği bilinmektedir (63).

Obeziteye neden olan çok yemenin mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemli rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluksinyallerini alan merkez, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu gösterilmiştir (64,65).

2.1.3.1. Enerji dengesinin düzenlenmesi

Obezite etyolojisinde, tüketilenden daha fazla enerji alınması önemli yer tutar. Enerji harcamasını etkileyen faktörler bazal metabolizma hızı, termogenez ve fizik aktivitedir. Toplam enerji harcamasının % 60-70'i bazal metabolizma, % 10'u termogenez, % 20-30'unu fizik aktivite oluşturur. Obezite, tüm bunları etkileyen henüz bilinmeyen genetik ve bilinen çevresel etkenlerin değişik oranda rol oynaması ile ortaya çıkmaktadır. Termogenezdeki değişikliklerin obezlerde klinik öneminin olmadığı düşünülmektedir. Bazal metabolizma hızının obezite etiyopatogenezindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (10,33,66,67).

Yağsız vücut kitlesi bazal metabolizma hızının en önemli belirleyicisi olmakla birlikte; ırk, yaş, genetik faktörler gibi ek faktörlerin varlığı da bazal metabolizma hızını etkilemektedir. Fizik aktivite total enerji harcamasının en önemli belirleyicisi olarak görülmektedir (28,67).

Obeziteye neden olan çok yemenin mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemli rol oynamaktadır. Hipotalamusun nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip açlık ve tokluk duyusu oluşturan sinyalleri ileterek enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Pek çok hipotalamik nörotransmitter enerji alımını etkilemektedir. Hipotalamus enerji alımının yanında, otonom sinir sistemi ve hipofizer hormon salınımı yoluyla enerji harcamasını da etkilemektedir. Enerji alımı ve harcaması, çevresel sinyal gönderme ve efektör

sistemler ile nöroendokrin sistemler arasındaki kompleks ilişkilerin etkisi altındadır(10,28).

Enerji alımını iştah artırıcı (oreksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörler etkiler. Enerji alımını arttıran faktörler; noradrenalin, opiatlar (b endorfin, dinorfin, metenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptit-Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, aguti related protein (AGRP), oreksin, GABA, glutamat, norepinefrin α reseptördür. Enerji alımını azaltan faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-I, alfa melanin stimüle edici hormon (α -MSH), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regülatö transkript (CART), norepinefrin β reseptör, kalsitonin geni related peptit ve adrenomedülin (64,68).

Enerji dengesini düzenleyen üç ana nöroendokrin komponent vardır:

2.1.3.1.1. Afferent sistem

Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşur. Bu sinyaller kısa/uzun süreli, açlık/tokluk, zayıflık/şişmanlık, periferik/santral olarak sınıflandırılabilir. Periferik açlık sinyalleri; glukoz, kortizol ve ghrelin iken periferik tokluk sinyalleri; insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir(10,64,68).

2.1.3.1.2. Santral sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon ünitesi

Periferik sinyallere ek olarak beyin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini açlık/tokluk, enerji alımı/harcanımını ayarlamak yoluyla koordine eder. Üç kısımdan oluşur;

- a- Ventromedial hipotalamus: Ventromedia ve arkuat nükleusu içerir. Tokluk merkezi
- b- Paraventriküler nükleus
- c- Lateral hipotalamus: Açlık merkezidir.(28,64).

2.1.3.1.3. Efferent sistem

Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Açlık ve tokluğun motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Otonom sinir sisteminin başlıca

komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise depolanmasında rol alır. Yağdokusundaki β adrenerjik reseptörün uyarılmasıyla uncoupling protein 1'in aktivasyonu sonucunda termogenez artar dolayısıyla enerji harcanımı gerçekleşir. Parasempatik sistem ise nervus vagus yolu ile insülin salınımını artırarak enerji depolanmasına neden olur(10,64).

2.1.3.2. Enerji dengesinde rol alan önemli faktörler

2.1.3.2.1. Leptin

Leptin beyaz yağ hücrelerinde üretilen, 16 kD ağırlığında protein yapısında bir hormondur. Aktif transport ile kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki spesifik reseptörler yoluyla etkisini gösterir (69).

Obez farelerin (ob/ob) doygunluk faktöründen yoksun olduğu gösterilmiş ve bu faktöre ait gen 1994 yılında 6. kromozomda izole edilmiştir (70). İnsanlarda ise leptin geni 7q31.3 bölgesindedir (71). Leptin reseptör (Ob-R) geni 1p32 loküsünde haritalanmıştır. Ob-Rb, leptin reseptörlerinden hipotalamusta yoğun olarak bulunan ve 302 aminoasitten oluşan şeklidir. Leptinenerji homeostasisindeki görevini hipotalamus arkuata nukleusları, ventromedial ve dorsomedial hipotalamusta bulunan reseptörü (Ob-Rb) aracılığı ile yapar ve nöropeptit-Y sentez ve salgılamasını inhibe eder ve besin alımını azaltır. Ayrıca termogenezisi artırıcı etkisi de vardır (9).

Açlıkta leptin sentez ve salınımı azalır. Endotoksinler, tümör nekrozis faktör- α , interlökin'in leptin sentezini uyardığı gösterilmiştir. Leptinin zayıflatıcı etkisi iyi bilinmekle beraber obez çocuklarda serum leptin düzeyi yüksektir ve obezitenin şiddeti ile yakın ilişkilidir (69).Bu durum obezlerde leptin direncinin varlığıyla açıklanmaktadır. Leptin direncinin hipotalamus ve pankreas β hücrelerindeki reseptör duyarsızlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Pankreas hücrelerindeki direnç, leptinin insilin sentezini baskılayıcı etkisinin kaybolmasına ve doayısıyla hiperinsülinemiye yol açmaktadır(5).Leptinin vücut ağırlığı ve özellikle vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve puberte dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (72).

Konjenital leptin eksikliği ve/veya leptin reseptör bozuklukları obezitenin nadir nedenlerindendir(73).Literatürde konjenital leptin eksikliğine bağlı obezite ilk defa 1997 ve 1998 yıllarında Pakistanlı ve Türk ailelerde tanımlanmış, aynı yıllarda leptin reseptör mutasyonundan kaynaklanan ileri derecede obez vakalar bildirilmiştir (10).

2.1.3.2.2. İnsülin

Enerji metabolizmasının kontrolünde rol alan primer düzenleyici hormonlardan biri de insülin dir. İnsülin in etkisi esas olarak kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerindedir. Anabolik bir hormon olan insülin, enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini uyarır. Özellikle kaslarda ve yağ dokusunda hücre membranını etkileyerek glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artırır. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile trigliseridlere dönüşür. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipid seviyesini azaltıp, fazla kaloringin depolanmasını sağlar. Hücrelerde aminoasit uptake'ini ve protein sentezini artırır. Kan glukozu düştüğünde insülin sekresyonu bazal düzeye iner. Glikojen glukoz oluşturmak üzere parçalanır (glikojenoliz), proteinler katabolize olur ve açığa çıkan aminoasitler glukoz a çevrilir (glukoneogenesis), trigliseridler serbest yağ asitlerine, onlar da asetil CoA yolu ile glukoz a ve ketoasitlere dönüşür.

Adipozite ve tokluk sinyali olarak leptin ile benzerlik gösterir. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir(5). Ventromedial hipotalamus nöronlarında insülin reseptörleri mevcuttur. İnsülin özel bir transport sistemi ile kan-beyin bariyerinden geçtiği gösterilmiştir(64). Kilo alımının insülin duyarlılığını azaltması, insülinin vücut yağı ile olan yakın ilişkisini açıklamaktadır. Kilo artınca normal glukoz homeostazını sağlamak için direnci yenmek amacıyla insülin salınımı artar. Pankreas hücreleri bu adaptasyona ayak uyduramaz ve daha fazla insülin salınamazsa hiperglisemi ve sonuçta tip 2 diabetes mellitus-obezite birlikteliği ortaya çıkar (10,28).

2.1.3.2.3. Ghrelin

Bir açlık uyarıcısı olup peptid yapısında büyüme hormonu salgılatıcı reseptör ligandıdır. NPY ve AGRP'yi aktive eder bu yolla enerji alımını artırarak yağ depolanmasına neden olur. Ghrelin salınımı açlıkta artar ve beslenme ile ihibe olur (74).Obezlerde ghrelin düzeyi düşük olarak tespit edilmiş ve kilo kaybıyla normale dönmüştür (75). Obezlerde gherilinin düşük olması pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımının artması olduğu düşünülmektedir(5,74).

2.1.3.2.4. Nöropeptid Y (NPY)

Periferik ve santral sinir sisteminden salgılanan, pankreatik polipeptid ailesinden bir hormondur (76).Oreksijenik faktörlerin en önemlisidir.Besin alımınıartırmaktadır.

Açlık ve kilo kaybı NPY salınımını artırırken, leptin azaltır(10,64,76).NPY enerji harcanımını azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasını artırır (68).

2.1.3.2.5. Serotonin (5-hidroksitriptamin)

Serotoninin gıda alımını inhibe edici, doyumluğu artırıcı etkisi vardır. Serotonin doyumluk sinyali iletiminde hem santral hem periferik etkisi vardır. Yemek sırasında kana salınan intestinal 5- hidroksitriptamin (5-HT) gastrointestinal nöronal fonksiyonları ve kas tonusunu etkileyebilir ve tokluk sağlamak için 5-HT reseptörlerine ve nükleus traktus solitariusta bağlanabilir. 5-HT reseptörünün agonistleri tokluk hissi artırırken antagonistleri beslenmeyi uyarır (77).

2.1.3.2.6. Opioidler

Opioidler oreksijenik sinyallerdendir. POMC geni POMC prekürsör polipeptidini kodlar ve bundan bir opioid olan beta endorfin ve non-opioid peptidler olan ACTH ve α -MSH oluşur. Başlıca opioidler b-endorfin, dinorfin α ve enkefalinlerdir(64).

2.1.3.2.7. Melanin konsantre edici hormon (MCH)

Oreksijeniktir. Açlık halinde hipotalamustaki MCH genleri eksprese olur (78).

2.1.3.2.8. Melanokortin reseptörleri ve agouti related protein (AGRP)

Melanokortinler AGRP VE α -MSH'yı da içeren bir hormon grubudur. Günümüze kadar tanımlanmış beş melanokortin reseptörü mevcuttur. MC4R ve MC3R vücut ağırlığının düzenlenmesi ile ilgilidir. α -MSH'nin MC4R'ye bağlanmasıyla tokluk hissi oluşur (79).

AGRP, agouti proteininin insandaki homologudur.AGRP'nin varlığında α -MSH MC4R'ye bağlanamaz.Obezlerde en sık görülen genetik defekt MC4R mutasyonlarıdır. Bu mutasyon sıklığının obezlerde % 5 olduğu bildirilmiştir (80).

2.1.3.2.9. İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)

Lipolizi aktive, lipogenezi inhibe ederler. Ayrıca adiposit yıkımını sağlarlar. Bu özellikleri ile obeziteyi önleyici etki gösterirler. Ancak TNF- α obezitedeki insülin direncinin ortaya çıkmasında etkili bir faktördür ve IL-6 tarafından stümüle edilen C-reaktif protein obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir(5).

2.1.3.2.10. Adiponektin

Ateroskleroza önleyici ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Obezlerde adiponektin düzeyi düşük bulunmuş olup bu düşüklük insülin direnci ile yakın korelasyon göstermektedir.

2.1.3.3. Yağ dokusu ve yağ hücresi

Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur. Obezite yağ dokusu artışı ile birlikte.

Yağ hücresi pasif bir hücre değildir, aksine günlük enerji alımına bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir. Hormonlar ve sitokinelere membran reseptörleri aracılığı ile yağ asidi salgılayarak veya yağ asitlerini hücre içine alarak ve sitokin salgılayarak cevap verir. Yağ hücresi enerji depolamaya ve salgılamaya adapte olmuştur. Yağ lipid damlacıkları trigliserid olarak depolanır ve bu damlacıklar hücrenin yaklaşık % 90'nını oluştururken geri kalan kısmını diğer hücre organelleri oluşturur (81).

Yağ dokusu kahverengi yağ ve beyaz yağ olmak üzere (tablo 3) ikiye ayrılabilir. Kahverengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ hücrelerinden farklıdır. Beyaz yağ dokusu, visceral yağ (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan, omental yağ) ve deri altı yağ olmak üzere iki kısımda incelenir (82).

Tablo3. Yağ Dokusu Sınıflandırması

Yağ Dokusu
1. Kahverengi yağ dokusu
2. Beyaz yağ dokusu
a. Visceral yağ (omental yağ) dokusu
b. Deri altı yağ dokusu (subkutan)
I. Abdominal deri altı yağ dokusu
II. Gluteal deri altı yağ dokusu
III. Diğer deri altı yağ dokusu

Yağ hücrelerinin hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere dönüşümü mitozla çoğalarak olur, yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ

hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar. Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sadece hücre büyüklüğü değişir. Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısı ve büyüklük artışı şeklinde), puberte sonrası hipertrofik (sadece hücre çapı ve hacminde büyüme şeklinde).

Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve stoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, TSH, anjiyotensin II gibi), adrenerjik reseptörler (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 reseptör gibi), lipoprotein reseptörler (VLDL, LDL, HDL gibi) ve sitoplazmada bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir. Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserid depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır. Yağ hücresinde; TSH, TNF- α , tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler proliferasyona neden olurlar (81). Yağ hücresi ve dokusu pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir (tablo 4) (83). Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır (82).

2.1.3.4. Eksojen obezite oluşumuna katkıda bulunan faktörler

Tüketilenden fazla enerji alınması şişmanlığın başlıca nedenidir. Altta yatan başkahastalığın olmadığı bu tip obezite “eksojen obezite” olarak adlandırılır ve obezlerin çoğu bugruba girer. Obezite kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıksa da, eksojen obezite etyolojisinde çeşitli faktörler etkilidir (84).

Tablo 4. Yağ Hücresinden Salgılanan Ürünler ve Fonksiyonları

Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir.
Resistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir.
TNF- β	İnsülin reseptörü sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur.
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogeneğinde yer alır ve insülin direnci ile ilişkilidir.
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur.
IL-6	Vücut savunmasında, glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır.
PAI-I	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür.
TGF- β	Proliferasyon, diferansiasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler.
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II nin öncü maddesidir.
ASP	Trigliserid sentez hızını artırır.
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder.
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır.
PGI2 ve PGF2 α	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.

PAI-1; plazminojen aktivatör inhibitör-1, TGF- β ; transforming büyüme faktörü- β , ASP; asilation-stimulating protein, IGF-I; İnsülin benzeri büyüme faktörü, PGI2; Prostaglandin-I2, PGF2 α ; Prostaglandin- F2 α , MIF; makrofaj inhibitör faktör

2.1.3.4.1. Genetik

Obezite oluşumunda genetik yatkınlığın varlığı ve bazı ailelerde obeziteye eğilimin olduğu bilinmektedir (85). Obezite ve genetik etmenler üzerinde yapılan araştırmalarda her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma şansı %80, yalnızca biri obez ise oran %40, ikisi de obez değilse %14 olarak bulunmuştur (86). Bu gözlemlerden yola çıkılarak yapılan araştırmalarda vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunmuştur (ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni). Bunlardan ob geni leptin

sentezinidüzenleyerek iştah azaltır. Db geni ise leptin bağlanmasını düzenlemektedir (65).Obezite gelişmesinde pek çok gen bozukluğunun rol aldığı bilinmektedir (87).

İkizlerde yapılan çalışmalar da obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir.Monozigot ikizlerden biri obez ise diğ erinin obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre dahafazladır. Monozigot ikizlerde VKİ neredeyse benzerdir (88).Evlat edinilen çocukların yağdağılımı ve VKİ'lerinin biyolojik anne-babalarına benzediğı gösterilmiştir (89).

2.1.3.4.2. İntrauterin etkiler

İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğı bugün de bilinmektedir Örneğ in ikinci dünya savaşı sırasında gebe olan ve gebeliğ inin ilk iki trimestrinde ağır açlık yaşayan gebelerden doğ an çocuklarda, 18 yaşında obezite sıklığı iki kat fazla bulunmuştur. Düşük doğ um tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğı da gösterilmiştir. Diyabetik anne çocuklarında sekiz yaşlarında obezite oranı yüksek bulunmuştur (90).Prenatal ve neonatal hiperinsülinizmin hipotalamik ventromedian nükleusta değ işikliklere yol açtığı ileri sürülmüştür (84).

2.1.3.4.3. Yaş

Obezitenin başlangıç yaşı oldukça önemli olup, bebeklik, çocukluk veya adolesan dönemde gelişebilir. Çocuklukta obezite yaşamın ilk yılı, 5-7 yaş arası ve puberte döneminde artış göstermektedir. Bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğ inden düzelmesi görölmesine karşın, çocukluk ve adolesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise; % 80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadır. Diğ er yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının % 30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir. Düşük ya da iri doğ um ağırlıklı bebeklerin, çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (1,12,28,39,91).Şişman yetişkinlerin önemli bir oranında şişmanlığın çocukluk hatta süt çocukluğu devresinden itibaren başladığı ileri sürülmektedir. Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. İntrauterin dönemin ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle yağ dokusu artar. Doğ umda vücut ağırlığ ının % 16'sını yağ dokusu oluşturur (92).Hayatın ilk yılında yağ hücrelerinin büyüklükleri yaklaşık 2 kat artar ancak ilerikidönemlerde obezite

gelişip gelişmeyeceğine karar vermede bu dönemdeki obezite iyi bir gösterge değildir. Çocukluk yaş grubunun ikinci dönemi 4-11 yaşları arasındır. Bu dönemdeki obezite daha sonraki dönemde de devam etme bakımından önemlidir (93). Obez bebeklerin 5 yaşında obez olma olasılığı normal bebeklere göre 5 kat fazla bulunmuştur ancak bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelmesi mümkün olmasına karşın çocukluk ve adolesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde devam etme riski yüksektir (91,94). Kayseri’de yapılan bir çalışmada fazla tartılı ve obezite prevalansı 5-8 yaş grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (61).

2.1.3.4.4. Cinsiyet

Obezite her iki cinsde de görülmekle birlikte kadınlarda oran daha yüksektir. Adolesan kızlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkeklere göre daha fazladır. Obezite kızlarda erken puberte ve erken menarş ile beraber görülmektedir. Her vücut ağırlığı birimi için kızlar erkeklerden daha fazla yağ içermektedir. İlkokul çağında ve puberte dönemlerinde kızlar arasında erkeklere kıyasla daha yüksek oranda şişmanlık olgusuna rastlanmaktadır. Bu östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisine de bağlı olabilir. Türkiye’de 1984 yılında yapılan gıda tüketimi ve beslenme araştırmasında 6-18 yaş grubu çocuklarda şişmanlık oranı erkeklerde % 7,5, kızlarda % 10,4 olarak belirlenmiştir. Ergenlik dönemi günümüzde geçmişe göre daha erken yaşta görülmekte olup bu dolayı ya da dolaysız olarak toplumun vücut ağırlığının artması ile ilgilidir (95).

2.1.3.4.5. Beslenme alışkanlıkları

Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir. Bebeklik döneminde diyetin (ve özellikle aşırı beslemenin) ileride obezite riski taşıdığı hipotezi sık olarak düşünülmüştür, ancak erkendiyetin çocukluk çağı sonrasında obezite gelişimine etkisini gösteren çok az sayıda çalışmavardır (96). Ancak anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir (97) Çocuk her ağladığında biberon ile süt vermek, muhallebi gibi kalorigen zengin besinlere erken başlamak ve bunları fazla miktarda vermek çocuklarda şişmanlığa yol açan yanlış uygulamalardır (90). Ayrıca biberon ile beslenen çocuklarda, anneler şişede ne kadar yiyecek kaldığını görerek, çocuğun ne kadar yediğini görebilir, biberonu bitirme konusunda

çocuğunu teşvik edebilir. Fakat emzirilen çocuklarda, kontrol çocuktur (98).Anne sütü alımının ileride yağ oluşumuna etkisi tartışmalıdır, ama bir hipoteze göre mama ile beslenen bebeklerdeki daha yüksek insülin seviyeleri yağ birikimini ve adipozitlerin erken gelişimini uyarmaktadır.

Yaşamın ilk birkaç yılında yeni yağ hücrelerinin oluşum hızı özellikle fazladır. Yağ depolanması hızlandıkça yağ hücrelerinin sayısı da artar. Şişman çocuklarda yağ hücrelerinin sayısı çoğu kez normal çocuklardakinin yaklaşık üç katı kadardır. Puberteden sonra yağ hücre sayısı yaşam boyu hemen hemen aynı kalır (90).Obezitede en önemli faktör hızlı ve fazla yeme davranışıdır. Günümüzde, toplumların beslenmesinde yağdan, sukrozdan, sodyumdan zengin, posadan fakir bir diyetin yer aldığı görülmekte, işlem görmemiş gıdaların tüketimi giderek azalmaktadır. Esas problemin, diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki dengesizlikten kaynaklandığı ve beslenme bilgisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Aşırı kilolu çocukların diyetlerinde fazla enerjiyi yağdan aldıkları belirtilmektedir (95).

Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir(5). Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme ve kalori yoğunluğu yüksek içecekler) obezite sıklığının artışında bir risk faktörüdür (99).

2.1.3.4.6. Fiziksel aktivite

Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir (49).Sedanter yaşam obezitenin bir risk faktörü olabileceği gibi eşlik eden bir durum da olabilir. Sedanter yaşam tarzının çocuklarda yaygın olmasının sosyal, çevresel ve psikolojik nedenlerle açıklanabilir. Endüstrinin makineleşmesi, evlerde iş kolaylaştırma aletlerinin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımının ve televizyon izlemenin yaygınlaşması, çocukların oynayacağı oyun alanlarının olmayışı veya kısıtlı oluşu ve beden eğitimi derslerinin süresinin az olması, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (95).

Çocukluk çağı ve adolesan dönemde televizyon izlemenin erken erişkinlik döneminde fazla ağırlık, düşük kardiyorespiratuar sağlık, artmış serum kolesterolü ve sigara kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. 1000 kişi ile yapılan bir prospektif çalışmada hafta içi günde 2 saatten fazla televizyon izlemenin 26 yaşında %17 fazla ağırlık, %15 düşük form, %15 artmış serum kolesterol düzeyleri ve %17 sigara

içiminden sorumlu olduğu gösterilmiştir (100).Obezite sıklığı, 4 saatten daha fazla televizyon izleyen çocuklarda, 1 ya da 1 saatten daha az televizyon izleyen çocuklara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (65).Televizyon izleme ve atıştırma birlikteliği de incelenmesi gereken önemli bir konudur.Hafta sonlarında çocukların günlük enerjilerinin dörtte birinden fazlasını, hafta içlerinde ise%20'sine yakını televizyon izlerken aldıkları gösterilmiştir (101).

2.1.3.4.7. Sosyoekonomik kültürel düzey ve çevresel etkiler

Literatürdeki çalışmaların bazıları yüksek sosyoekonomik düzeyde ve bazıları da düşük sosyoekonomik düzeyde obezitenin prevalansının arttığı görüşündedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yapılan obezite prevalans araştırmalarında 50 ülkeden 32'sinde obezite prevalansının %2.3'ün altında olduğu ve bu ülkeler için obezitenin bir sorun teşkil etmediği ifade edilmiştir.Ebeveynin eğitim durumu ve meslek sahibi olmaları ile obezite arasındaki ilişki için de farklıdıialar olsa da, zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleridaha yüksektir(102,103). Gelişmiş ülkelerde obezitenin yüksek sosyokültürel düzeylerde daha sık olduğu gösterilmiştir. Sosyoekonomik düzeyin obezite prevalansı üzerindeki etkisi konusunda ülkemizde kısıtlı sayıda vaka üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş, çalışmalardan birinde ekonomik düzeyi düşük, diğerinde ise ekonomik düzeyi yüksek bölgelerde obezitenin daha sık olduğu görülmüştür (10).Obezite gelişiminde ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları, çocuğunun aktivite derecesi ve televizyon seyredilmesine ayrılan süre önemli risk faktörleridir. Araştırmalar annenin eğitim düzeyi düştükçe çocuklarında obezite görülme sıklığının arttığını göstermektedir (104).Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki vardır (105).Fizik aktivite ve beslenme alışkanlıklarında kültürel faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmekte ve obezlerin beslenme şeklinin, fazla yeme isteğinin ve sedanter yaşantısının aileden gelen alışkanlıklarının sonucu olabileceği bildirilmektedir (106,107).

Çocuklar için, yeme genellikle sosyal bir durumdur, aileyi, akranlarını ve diğer insanları gözlemleyerek kendi yeme davranışlarını ve tercihlerini oluştururlar.Çocukluk çağında obezite gelişiminde anne-babanın beslenme tarzı, öğün sayısı, günlük aktivite şekli etkili olurken, okul çağı ve adolesan dönemde

bireyin gününün büyük bir kısmını geçirdiği eğitim merkezindeki kantin ve yemekhanelerde sunulan besinlerin içerikleri ile eğitim programları, önerilen fizik aktivitenin yeri etiyolojide etkili olmaktadır (92,108)Gelişmiş ülkelerde obezitenin düşük sosyoekonomik gruplarda ve kalabalık ailelerde daha sık olması bu kesimde beslenme ve sağlıkla ilgili bilgi eksikliğinin daha yaygın oluşuna, aktivite azlığına, yüksek kalorili gıdaların ucuzluğuna ve uygun besin bulabilme olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle kişileri tek yönlü beslenmeye yöneltmesine bağlanmaktadır (90,95).

Kayseri’deyapılan bir çalışmada 8 saatten az uyuyan kızlarda VKİ’nin daha yüksek olduğu uyku süresinin artmasıyla azaldığı bulunmuştur. Erkeklerde 8 saatten az uyuyanlarda 10 saatten fazla uyuyanlara göre anlamlı olarak VKİ daha yüksek bulunmuştur. 6-17 yaş arasında erkeklerde fazla kilo ve obezite riski 10 saatten fazla uyuyanlara göre 9-10 saat uyuyanlarda 1,86 kat, 8-9 saat uyuyanlarda 1,74 kat ve 8 saatten az uyuyanlarda 2,06 kat daha yüksek bulunmuştur (109).

2.1.3.4.8. Psikolojik etkiler

Obezite ve psikolojik etmenler arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Anne-baba-çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir (65,84). Bazı kimseler üzüntü, sıkıntı ve güvensizliklerini örtmek için fazla yemeye meyilli olabilirler. Bunun tersi durumlarda olabilir. Psikolojik bozukluklar, bazen fazla yemeye, bazen de az yemeye neden olabilir.Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi ortaya çıkan psikolojik bozukluklar çocuğun obezite derecesini arttırmaktadır.Nadir olarak obezite psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir (5,28,33).

2.1.4. Obeziteninölçüm yöntemleri

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

2.1.4.1. Vücuttaki yağın direkt ölçümü

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

Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun ucuz, emin, kolay tekrarlanabilen olması idealdir. Obezitenin direkt ölçüm yöntemleri yaygın kullanımda pratik ve ekonomik olmadığı gibi, birçoğu çocuk yaş grubunda kullanımı uygun değildir.

2.1.4.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar.

2.1.4.2.1. Boya göre ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. 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 o çocuğun idealağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır. Rölatif ağırlık %110-120 ise fazla tartılı (overweight), % 120'nin üzerinde olması ise obezite tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (110).

(Rölatif ağırlık = hastanın ölçülen ağırlığı / aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100)

2.1.4.2.2. Vücut kitle indeksi (VKİ), 'Body Mass Index' (BMI), 'Quetelet indeksi'

Vücut kitle indeksi obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve günümüzde en kabul gören metod olarak kabul edilmektedir. Ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranıdır. $(VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy(m)}^2)$ VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Bu tabloya göre 85-95 persentil fazla tartılı, 95. persentil üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir (111). Ancak bu tanı persentillerinin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Örneğin şişmanlık oranının %25'lere vardığı ABD çocuklarının 82. persentil değeri, Brezilya çocuklarının yaklaşık 95. persentil değerine ve İngiliz çocuklarının yaklaşık 90 persentil değerine uymaktadır. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa,

Kuzey-Güey Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2-18 yaş arası uluslararası VKİ değerleri elde edilmiş ve şişmanlık tanımı için bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (84).

2.1.4.2.3. Çevre ölçümleri

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücutprotein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk vebaldır çevreleri kullanılır. Bel/kalça oranı erişkinlerde özellikle obezite tiplendirmesinde kullanılmakla birlikte çocukluk yaş grubu için standart değerler henüz geliştirilmemiştir (112).

2.1.4.2.4. Cilt kıvrım kalınlıkları

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek içincilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm kaliper denen özel aletlerle yapılır. En sikkullanılanlar “Harpenden” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps, biseps, subskapular ve suprailak bölgelerdeölçüm yapılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür.Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler fazla kilolu, 95. persentil üzeri obezite olarakdeğerlendirilmektedir. Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri ile total vücut adipozitesi arasındaki korelasyon %70-80 civarındadır (113).Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulanması zordur.

2.1.5. Obezitenin komplikasyonları

Çocukluk çağı obezitesi son zamanlarda koruyucu hekimliğin önde gelenkonularından birini oluşturmaktadır. Çocukluk ve adolesan dönem obezitesinin erişkin dönemhastalıkları ile ilişkisi bunda önemli rol oynamaktadır. Organizmada obeziteden etkilenmeyen çok az sistem vardır. Obezitenin süresi uzadıkça ve ciddiyeti arttıkça komplikasyonları daha erken ve daha sık görülmektedir(Tablo 5) (3,4,5,28,114). Bu da çocukluk çağı obezitesinin önemini arttırmaktadır. Sonuçta obezitenin komplikasyonlarının önlenbilmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve obezite tanısının erken konulması gerekmektedir. Bu bölümde obezitenin organ sistemlerine etkisi üzerinde durulacaktır.

Tablo 5.Obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler	Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, artmış LDL, artmış VLDL, azalmış HDL
Endokrinolojik	Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, Tip II DM, · Kadınlarda; fertilitede azalma, erken menarş, erken menopoz, menstrüel bozukluklar, polikistik over sendromu (PCOS) · Erkeklerde; azalmış testosteron, artmış estradiol ve estron, oligospermi
Gastrointestinal	Safra kesesi (özellikle kolelitiazis), hepatik steatoz
İmmünolojik	Azalmış hücrel immünite
Kas iskelet sistemi	Blount hastalığı, Gut, osteoartrit, kapital femoral epifiz kayması
Dermatolojik	Akantozis nigrikans, fragilis kutis inguinalis
Neoplastik	· Kadınlarda: Meme, serviks, endometrium, safra kesesi, over · Erkeklerde: Kolon, rektum, prostat
Nörolojik	Psödötümör serebri
Obstetrik	Hipertansiyon, artmış sectio frekansı, uzamış eylem, toksemi
Pulmoner	Pick-Wick Sendromu, obstrüktif uyku apnesi, primer alveoler hipoventilasyon, pulmoner fonksiyon bozuklukları
Artmış mortalite	Kanser, serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, Diabetes mellitus

2.1.5.1. Obezite ve kalp-damar hastalıkları (KDH)

Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, derin ven trombozu ve variköz venler obezitenin kardiyovasküler sistemle ilgili komplikasyonlarından. Son 10 yılda çocuklarda kalp-damar hastalıklarının görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu saptanmış olup, bu artışta, aile öyküsü, obezite, yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağına başlayan obeziteye bağlı

olarak serum trigliserid, kolesterol, LDL ve VLDL seviyelerinde artma, HDL seviyelerinde azalma, sistolik veya diastolik kan basıncında yükselmenin erişkin dönemde görülen kardiovasküler hastalıkların nedeni olduğu ileri sürülmüştür(115,116).

Abdominal obezite hem erişkinlerde hem de çocuklarda KDH için daha risklidir. Abdominal obezite tanısının konabilmesi için viseral yağ dokusunun arttığıının gösterilmesi gereklidir. Viseral yağ dokusu artışı direkt ölçüm yöntemleri ile gösterilebilmekle birlikte pratikte en sık bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Obez çocuklarda bel çevresinin başta insülin direnci olmak üzere metabolik sendromun komponentleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçta bel çevresi artışı artmış KDH riski ile birlikte (37).

2.1.5.2. Obezite ve Hipertansiyon

Vücut yağ oranı ve VKİ arttıkça kan basıncı da artmaktadır. Obez adolesanlarda ve genç erişkinlerde hipertansiyon görülme oranı normallerden iki kat fazladır. Vücut ağırlığı fazla olan çocukların % 30'nun kan basıncı değerleri 90. persentilin üzerinde olup, vücut ağırlığı azaldığında normale dönmektedir. Obezlerde aşırı besin alımı, yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenmeyle sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmakta ve katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Artmış katekolaminlerin, direkt etkisi ile kan basıncında ve kalp tepe atımı hızında artış olur. Arıstimuno ve arkadaşlarının, okul öncesi ve okul çağındaki toplam 5000 çocuk üzerinde yaptıkları Bogalusa kalp çalışmasında, obezlerin obez olmayanlara göre kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (115).

2.1.5.3. Obezite ve Dislipidemi

Obezite sıklığının artması genellikle doymuş yağ ve kolesterol tüketiminin artması ile birlikte. Diyetdeki doymuş yağ oranının ve fast food türü gıda tüketiminin artmasıyla total kolesterol düzeyinde de artış görülmektedir. Yanlış beslenme alışkanlıklarına ve sedanter yaşam koşullarına bağlı olarak gelişen obeziteye paralel şekilde kan lipid parametrelerinde de olumsuz değişiklikler meydana gelmektedir. Çocukluk döneminde gelişen bu olumsuz tablo düzeltilmediği takdirde obezite yaşamın ileriki yıllarına da taşınmakta ve buna bağlı sağlık sorunları giderek artmaktadır. Obezite, sigara, diyabet, renal yetmezlik gibi faktörler HDL düzeyini düşürürken, egzersiz ise HDL düzeyini yükseltmektedir. LDL'nin artması kronik

kalp hastalığı riskini artırır. Bunun yanında HDL'nin artması damarlardan kolesterol çekimine yardımcı olarak kronik kalp hastalığı riskini azaltır. Yapılan araştırmalarda trigliserid düzeyleri obez olanlarda obez olmayanlara kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur (92,117,118).

2.1.5.4. Metabolik Sendrom

Obezite ile diyabetes mellitus (DM) arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir. 1988'de Reaven obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek, bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür (119). İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obezite, hiperinsülinizm, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ile koroner hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır. Sonraki yıllarda “sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “metabolik kardiyovasküler sendrom”, “dismetabolik sendrom” ve “Reaven sendromu” gibi değişik isimlerle anılan bu sendromun tanı kriterleri çocuk ve adolesanlarda yaşa ve cinse göre NHANES III'den elde edilen bilgiler ışığında Cruz ve Goran tarafından önerilen metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerleri Tablo 6'da sunulmuştur (120).

Çocuklarda metabolik sendrom prevalansı (%4) fazla olmamakla birlikte fazla kilolu ve obez çocuk ve adolesanlarda %30-50 gibi yüksektir (121,122). Obez gençlerde, obezite ve insülin direnci derecesi ile metabolik sendrom prevalansı arasında direk ilişki saptanmıştır (123).

2.1.5.5. Obezitenin Endokrin Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Obez çocuk ve erişkinlerde endokrin sistem bozuklukları sıklıkla obeziteye ikincil olarak gelişmektedir. Ancak obezite bir takım endokrin hastalıkların ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir.

2.1.5.5.1. İnsülin ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının ve hepatik glukoz yapımının bozulması ile birlikte VLDL çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır (119,120,124). Obez çocuklarda hiperinsülinemiye rağmen normal glukoz düzeyleri insülin direncinin varlığını gösterir. Kilo alımının insülin duyarlılığını azaltması, insülinin vücut yağı ile olan yakın ilişkisini açıklamaktadır.

Kilo artınca normal glukoz homeostazını sağlamak için direnci yenmek amacıyla insülin salınımı artar. Pankreas hücreleri bu adaptasyona ayak uyduramaz ve daha fazla insülin salınamazsa hiperglisemi ve sonuçta özellikle son yıllarda sıklığının gittikçe artmasıyla gündeme gelen adolesan çağda tip II diyabetes mellitus hastalığının obez çocuklarda ortaya çıkışı kolaylaşmaktadır (28,65).Çocuk ve adolesanlarda insülin direncinin gelişiminde obezite temel risk faktörüdür (125).Obez çocuklar obez olmayan çocuklara göre %40 daha düşük insülin-uyarılmış glukoz metabolizmasıyla birlikte hiperinsülinemi ve insülin direncine sahiptirler (126).Obezler adolesanların %50'sinde insülin direnci saptanmıştır (127).

Tablo 6. Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerler için öneriler

Risk Faktörü		Yaş (yıl)	Erkek	Kız
Yüksek glukoz	Açlık	-	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
	OGTT	-	≥ 140 mg/dL	≥ 140 mg/dL
Sistolik kan basıncı (mmHg)		8	112	111
		12	119	119
		15	125	124
		17	133	125
		Yetişkin	≥130	≥130
Diastolik kan basıncı (mmHg)		8	73	71
		12	77	76
		15	79	80
		17	83	81
		Yetişkin	≥85	≥85
Trigliserid (mg/dL)		12- 16	135	170
		16-19	165	168
		NCEP	≥150	≥150
HDL kolesterol (mg/dL)		6-8	37	37
		9-11	39	38
		12-15	35	37
		16-19	33	≤35
Bel çevresi (cm)		8	70,9	70,4
		12	84,5	81,9
		15	94,4	89,8
		17	101	87
		Yetişkin	≥102	≥88

Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda nükleer manyetik rezonans ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obez adolesanlarda kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile oral glukoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (128). Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve TNF α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obesitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır (10,120). Obezlerde insülin düzeyi obezite şiddeti ve süresi ile paralellik gösterir. İnsülinin artma nedenleri; pankreastan fazla miktarda salınması, karaciğerden atılımının ve reseptör düzeyinde bağlanmasının azalmasıdır (5,33). Tablo 7’de çeşitli insülin direnci nedenleri görülmektedir (123).

Tablo 7: İnsülin direncinin nedenleri

A. Hedef hücre içindeki defektler

I- İnsülin reseptör geninde mutasyon

II- İnsülin etkisi için gerekli diğer genlerde mutasyon

- Glukoz transporterleri, insülin reseptör substratları insülin reseptör

kinazın hücresel inhibitörleri

B. Sekonder faktörler

I- Anormal fizyolojik durumlar

- Stres (ateş, sepsis vb.), açlık, üremi, siroz, ketoasidoz, obezite, hiperglisemi

II- Normal fizyolojik durumlar

- Puberte, ileri yaş, hamilelik

III- Spesifik hormonal ya da metabolik faktörler

- Glukokortikoidler, growth hormon, katekolaminler, glukagon, tiroid

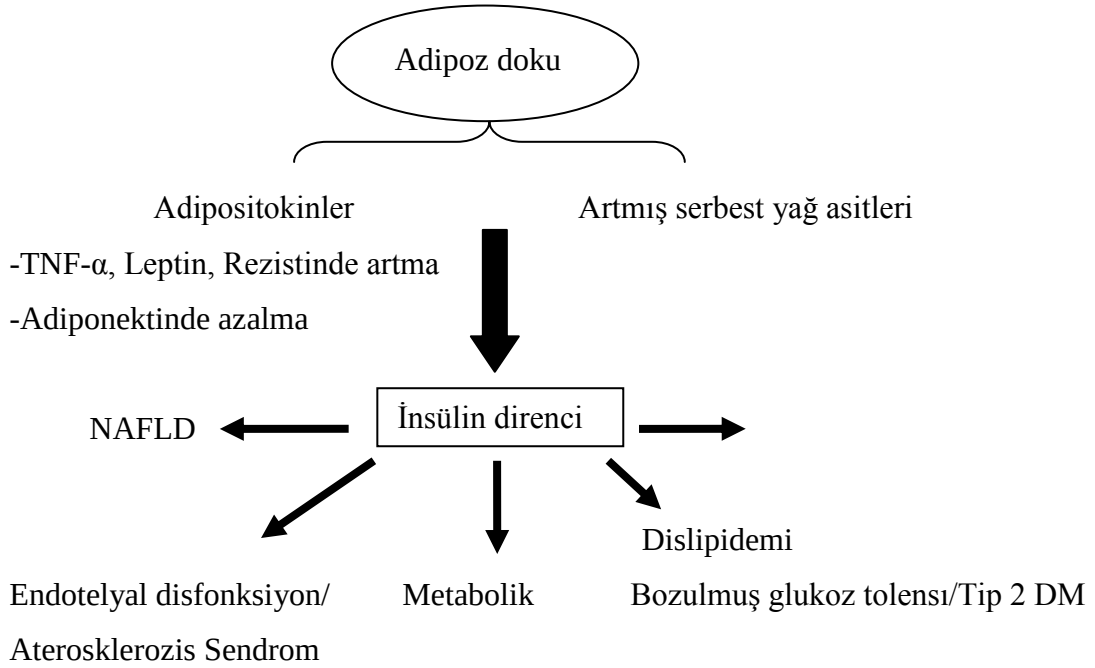
hormonları, hiperglisemi, serbest yağ asitler, adenosin, amylin

IV- İnsülin reseptörüne karşı otoantikör varlığı

Obezlerde insülin direncinin oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, post reseptör düzeyinde bozulma ile birlikte glukoz taşıyıcılarından GLUT-4’ün hücre

içinde azalması rol oynar. İnsülin direncinde etkili diğer faktörler ise; artan serbest yağ asitleri, TNF- α ve rezistindir(33,64).Serbest yağ asitleri glukozla yarışa girerek periferel dokuların glukoz kullanımını engeller, insülinin karaciğere bağlanmasını inhibe eder ve glukozun pankreastan salınımını artırır.

Obezitenin bir çok metabolik komplikasyonu olmakla birlikte (Şekil 1) en sık metabolik komplikasyonu insülin direncidir. İnsülin direncinin hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, HDL düşüklüğü gibi artmış erken ateroskleroz riskiyle ilişkili dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, hepatosteatoz, bunların birlikteliğiyle metabolik sendrom, PCOS, sistemik inflamasyon, aterosklerozis gibi metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları, obez çocuklarda ve adolesanlardagörülebilir (4,5,129,130).



Şekil 1: Obezitenin metbolik komplikasyonlarla ilişkisi

Viseral yağ dokusu hücrelerinin, subkütan yağ dokusundan farklı olarak, lipolitik stimuluslara karşı duyarlılıkları fazladır; ayrıca insülinin antilipolitik etkisine daha dirençlidirler. Bu durum visceral yağ dokusundan birim yağ dokusu başına subkütan dokuya göre daha fazla serbest yağ asidi mobilize olmasına neden olur. Visceral obezitenin daha sıklıkla insülin direncine yol açmasının bir nedeni de budur ve diğer yağ dokularına göre insülin duyarlılığıyla daha ilişkilidir (131).

İnsülin direnci nedeniyle adipoz dokudaki insülinin lipoliz baskılama etkisinin azalması ile artan serbest yağ asitleri ve hiperinsülinemiye bağlı karaciğerde lipogenez artışı hepatositlerde trigliserid akümülyasyonuna ve steatoza yol açmaktadır (132,133).

İnsülin direnci kahverengi pigmentasyonla karakterize kadifemsi hiperkeratotik bir lezyon olan akantozis nigrikansa neden olur. Akantozis nigrikans sıklıkla boynun arka tarafı, aksilla ve diğer kıvrım yerlerinde kendisini gösterir (134).

İnsülin direnci açlık insülin ve glukozu, oral glukoz tolerans testi (OGTT), hiperinsülinemik öglisemik klempt testi, iv glukoz tolerans testi gibi değişik yöntemler ile ölçülebilir. OGTT ile açlık insülini, HOMA-IR, QUICKI ve FGIR ile insülin direnci değerlendirilir (135).

Obez çocuk ve adolesanlarda vücut ağırlığındaki azalma, egzersizle insülin duyarlılığı artmaktadır (136). İlaç tedavisi olarak metforminin insülin duyarlılığını arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (137).

2.1.5.5.2. Büyüme Hormonu (BH)

Obezlerde, büyüme hormonu sekresyon hızının ve salınım sayısının obezite derecesi ile ters orantılı olduğu, endojen büyüme hormonu yarı ömrünün kısaldığı ve büyüme hormonu atılımının arttığı gösterilmiştir. Yine büyüme hormonu bağlayıcı protein düzeyleri artmış olup bu artışın obezitenin derecesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir (138).

2.1.5.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I)

Obezlerde IGF-I seviyeleri normal, düşük veya yüksek olabilir (10). Düşük büyüme hormonuna rağmen IGF-I'nin normal veya yüksek düzeylerde bulunabilmesinin, aşırı beslenme ve hiperinsülineminin karaciğerde IGF-I üretimini arttırması yoluyla olduğu düşünülmektedir(5).

2.1.5.5.4. Adrenal Fonksiyonlar

Obezlerde yağ dokusu fazlalığı nedeniyle kortizol yıkımı artmakta ve kortizol yıkımını kompanse etmek için ACTH uyarısı ile adrenal kortizol yapımı uyarılarak serum kortizolü normal seviyede tutulmaktadır. Kortizolün diurnal ritminde değişiklik olmamaktadır. Obezitede hipotalamus hipofiz-adrenal aksın uyarılması ile artan ACTH genellikle abdominal yağ birikimine, adrenal seks steroidlerinin

(DHEA, testosteron) yapımının artmasına ve prematür adrenarşa yol açar. Tüm bu değişiklikler kilo verildiğinde normale döner. Obezlerde epinefrin ve norepinefrin düzeyleri normaldir (5, 10).

2.1.5.5.5. Gonadal Fonksiyonlar

Obezlerde seks hormonu bağlayıcı globülin azalır ve serbest seks steroidleri artar (139). Androjenlerin artımında hipotalamus-hipofiz-gonad ve adrenal aksın aktivasyon artışı yanında hiperinsülineminin ovaryum ve adrenal androjen yapımını uyarmasının da katkısı vardır. Artan seks steroidleri kemik yaşının ilerlemesine ve erken puberteye neden olabilir. Ayrıca androjenlerin östrojene dönüşümü artmıştır (33,140).

Obez kızlarda erken menarş ve anormal over fonksiyonunun göstergesi olan klinik bulgular görülür (adet düzensizliği, hirsutizm, infertilite). Obez hirsutizimli kızlarda testosteron ve DHEA-S düzeyleri yüksek bulunur. Kız çocuklarda obeziteye en sık eşlik eden sendrom PCOS'dur. Bu sendromun başlıca bulguları obezite, hirsutizm, insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyondur (3,4,5).

2.1.5.5.6. Tiroid Fonksiyonları

Obezitede tiroid fonksiyonları genellikle normaldir. Bazı çalışmalarda T3 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükseklik periferik T4'ün T3'e dönüşümünün artışına bağlıdır. T3 düzeyindeki artışa hipofizer direnç söz konusudur ve bazal TSH düzeyi genellikle normaldir. TRH'ya TSH yanıtı ise artmış, azalmış veya normal olabilir. TSH yüksek bulunduğu hipotiroidi ekarte edilmelidir (5,28,33).

2.1.5.5.7. Paratiroid Fonksiyonları

Obezitede serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal iken, idrarda kalsiyum/kreatinin oranı, tübüler fosfor reabsorbsiyonu, glomerüler filtrasyon oranı düşmüştür. Serum alkalen fosfataz düzeyi, osteokalsin, PTH, kalsitonin, 1-25 hidroksi vitamin D3, idrarda hidroksiprolin/kreatinin oranı ve c-AMP glomerüler filtrasyon oranları artmıştır (141).

2.1.5.6. Ateroskleroz

Dünya sağlık örgütü ateroskleroza; 'medial değişiklikler ile birlikte arterlerin intimalında; lipidler, kompleks karbonhidratlar ve kan ürünü birikmesi, bağ

dokusu reaksiyonu ile kalsiyum oturması' olarak tanımlamıştır. Obezite ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Obezite; hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnciyle birliktelik gösterir ki bu metabolik sendromun komponentlerini oluşturmaktadır. Özellikle vücudun üst bölümlerinde toplanan yağ miktarının insülin direncine bağlı olarak riski daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (1).

2.1.5.7. Non-alkolik Yağlı karaciğer hastalığı (Hepatosteatoz, NAFLD)

Yağlı karaciğer hastalığı genellikle obezite ve insülin direnciyle birlikte olan ve alkol alımı yokken karaciğerde makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir durumdur. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının kesin tanısı biyopsi ile olup, bu nedenle gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yapılan bir otopsi çalışmasında obez hastaların % 70'inde ve zayıf hastaların % 35'inde hepatosteatoz saptanmıştır. Hepatosteatozun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. (142). Lipidlerin karaciğer ve periferik depolar arasındaki dolaşımı ve yağ asitlerinin hepatik sentezi dikkate alındığında;

- Karaciğere gelen yağ asidinde artış: Obezite, uzun süre açlık
- Karaciğerde yağ asidi sentezinde artış: Aşırı karbonhidrat alma
- Yağ asitlerinin beta oksidasyonunda azalma
- VLDL sentez veya salınımında bozulma, apoprotein sentezinde azalma, protein enerji malnütrisyonu benzeri nedenlerle karaciğerde yağlanma ortaya çıkar.

2.1.6. Obeziteden korunma

Obezitenin oluşumunu önlemek, gelişmiş olan obezite sorununu çözmekten daha kolaydır. Obezite gelişmesini önleyecek doğru kazanılmış alışkanlıklar ve yaşam biçimi aynı zamanda kişinin genel sağlığının korunmasında da önemli bir etkidir. Çocukluk çağı obezitesi korunma ve tedavi ilkeleri sağlıklı beslenme ve egzersiz alışkanlıklarını sağlıklı davranış biçimleri ile değiştirmek prensibine dayanmalıdır. Korunmanın hedefi kilo verdirmek yerine normal büyüme özelliklerinin sürdürülmesi olmalıdır.

Obezite, azalmış insülin duyarlılığı vesonuçta ileriki yıllarda tip 2 diyabet oluşumuna yol açar. Gelecekteki çocuk ve erişkin kronik hastalıklarından korunma, küçük çocuklarda obezitenin ortaya çıkışını önlemeye bağlıdır. Bu; pediatri, aile hekimliği ve halk sağlığı uzmanlarının birincil hedefi olmalıdır (143).

2.1.7. Çocukluk çağı obezitesinde tedavi yöntemleri

Obezite, tedavi edilebilen fakat tedavide başarının düşük olduğu kronik bir hastalıktır (144). Obezite gittikçe artan bir halk sağlığı problemi olmaktadır. Son kanıtlara göre obezite ABD’de önlenabilir ölüm nedenleri arasında sigaraya yakın şekilde ikinci sırada yer almaktadır. Obezite tedavisinde; diyet tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış tedavisi, ilaç tedavisi, kombine tedavi ve cerrahi gibi çeşitli tipte tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (145). Çocuk ve adolesan obezite tedavisinde şu anda mevcut üç modalite bulunmaktadır, bunlar diyet ve davranış modifikasyonu, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olarak gruplanabilir.

Obezite tedavisinde öncelikli hedef ideal kiloya ulaşmak değil, sağlıklı yaşam tarzı ve yeme alışkanlığının kazanılmasıdır. Ayrıca yanlış beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi obeziteye ilişkin riskleri azaltır, büyüme ve gelişmeyi düzenler, yaşam kalitesinin yükseltilmesini amaçlar. Obezite tedavisinde ana ilke ise alınan enerji ile tüketilen enerjinin dengelenmesi ve bu dengenin o kişi için uygun vücut ağırlığını gösteren rakamlar çerçevesinde tutulmasıdır. Tedavi çocuğun normal fizyolojik büyümesini duraksatmayacak nitelikte, uzun vadeli ve kalıcı olmalıdır. Çalışmalar kilo vermiş obez çocukların % 80’inin dokuz yıl sonra eski ağırlık persentillerine döndüklerini göstermiştir (10,11,146).

Obezite tedavisinde en iyi strateji hasta ve aile ile birlikte diyetisyen, psikolog, egzersiz uzmanı ve endokrin uzmanıyla ortaklaşa çalışmaktır.

2.1.7.1. Diyet

Obezite tedavisinin temel taşı diyetdir. Nutrisyonel dengenin sağlanması :

1. Alınan kaloringin kısıtlanması,
2. Harcanan kaloringin artırılması ile olur.

2.1.7.1.1. Kalori alımının kısıtlanması

2.1.7.1.1.1. Beslenmenin düzenlenmesi

1. Şişmanlatıcı yiyeceklerin kısıtlanması
 - a. Abur cubur yemenin kısıtlanması veya eliminasyonu
o Kolalı içecekler, gazozlar, hazır meyve suları, çikolata, gofret, dondurma, şeker, pasta, kek, kuruyemiş
 - b. Karbonhidrat ve yağdan zengin gıdaların kısıtlanması
o Reçel, bal, yağ, çikolatalı fındık ezmesi, ekmek, makarna, pilav, börek, mantı,

hamur tatlıları ve sütlü tatlılar, yağ ve yağda kızarmış yiyecekler

2. Yeme alışkanlıklarının düzenlenmesi

a. Hazır yemek (veya fast-food) eliminasyonu veya kısıtlanması

o Hamburger, patates kızartması, döner ekmek, pizza, tost, sosisli sandviç

b. Yemek aralarında kalori bakımından zengin yiyeceklerin atıştırılmasının önlenmesi

3. Yeme örneklerinin düzeltilmesi

a. Hızlı yemek yemenin terk edilmesi: normalde yemeğe başladıktan itibaren doymahissinin beyne ulaşması ortalama 20 dakika almaktadır. Hızlı bir şekilde yenirse doyma hissine erişilmeden fazla miktarda kalori alınmış olur.

b. Sık veya seyrek yemenin terk edilmesi

c. Gece yatmadan önce kalori bakımından yüksek yiyeceklerin alınmaması.

Yemekten sonra hemen yatılacağı için alınan kaloriharcanamaz.

2.1.7.1.1.2. Beslenme planlanması:

Çocukların erişkinlerden farkı büyüyen ve gelişen varlıklar olmalarıdır. Bu nedenle erişkinlerde olduğu gibi kısıtlı bir diyet verilirse büyümeleri durur. Büyüme çağındaki çocuklar günlük alınan kaloringin %12'sini büyüme için kullanırlar. Verilecek beslenme planı:

- Normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak,

- Yeterli kalori ve esansiyel besinleri içerecek,

- Protein, karbonhidrat ve yağ içeriği bakımından dengeli olacak şekilde hazırlanmalıdır.

Diyette günlük kaloringin içeriği % 25-30 oranında yağ, % 50-55 oranında kompleks karbonhidrat, ve % 20-25 oranında protein içermelidir. Bu oranların bozulmuş olduğu kısa vadede hızlı kilo verdiren diyetler (tam açlık, çok düşük kalorilli diyet, düşük karbonhidratlı diyet, protein koruyucu diyet ve yüksek proteinli diyetler) sağlık açısından tehlikelidir ve uzun vadeli olmadıklarından yararsızdır. Düşük kalorilli diyetler negatif nitrojen dengesine neden olurlar. Ağır diyet uygulanması yağsız vücut kitlesinde kayba ve diğer fizyolojik olmayan sonuçlara neden olabilir (147). Günlük kalori miktarı hesaplanırken, ideal kiloya göre alınması gereken kaloringin %80'i ve ileri derece obez çocuklarda kısa bir süre için %60'ına kadar inilebilir (Tablo 8). Toplam kalori 5-8 öğüne bölünerek verilmelidir. Diyet ile yavaş bir biçimde kilo verilmesi, kilo kazanımı olmaksızın boy uzamasının sürdürülmesi,

diyet, egzersiz ve yeme davranışlarının değiştirilmesi, ailenin tedavi sürecine katılımı ve obezitenin yinelemesinin önlenmesi sağlanmalıdır (141).

Tablo 8. Yaş gruplarına göre obez çocukların alması gereken ortalama kalori değerleri:

Yaş grubu	İdeal kaloringin %80'i	İdeal kaloringin %60'ı
6 yaş altı	900-1100	600-800
7-10 yaş	1200-1400	900-1100
11-14 yaş	1500-1700	1200-1400
Adolesan	1800-2000	1600-1800

2.1.7.1.2. Harcanan kaloringin artırılması (aktivite veya egzersiz):

A. Günlük aktivitenin düzenlenmesi

1. Kısa mesafelerde araba yerine yürümeyi denemek (okul için)
2. Bir veya iki kat için asansör yerine merdiven kullanmak
3. TV ve bilgisayar karşısında çok fazla zaman harcamamak
4. Oyun ve okul çağındaki çocukların bireysel işlerini (giyinmek,ayakkabısını bağlamak,çantasını hazırlamak) kendilerinin yapmasını sağlamak

B. Düzenli egzersiz yapılması

2.1.7.2. Egzersiz

Yapılan kontrollü çalışmalarda diyet ve egzersiz kombinasyonu sadece diyet ile karşılaştırıldığında daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir ve egzersiz kilo kaybının uzun süreli olmasına yardımcı olmaktadır Özellikle uzun dönemde, verilen kilonun korunabilmesi için egzersiz vazgeçilmez bir unsurdur. Bu nedenle egzersiz kilo vermeye yönelik tüm programların vazgeçilmez bir parçasıdır(148).Başarılı egzersiz programlarının ortak özellikleri, sık profesyonel bağlantı ile birlikte denetlenmeyen, resmi bir kimlik taşımayan egzersizlerin ve egzersiz modu olarak yürümenin kullanılması, orta dereceli intensiteye sahip evde gerçekleştirilen egzersizleri temel almasıdır (149).

Çoğu kişi günümüzde sedanter yaşam stili ve minimal fiziksel aktivite gösterdiğinden fiziksel aktivitenin artırılması ve yaşam tarzının değiştirilmesi zordur. Kısa mesafelerde araba yerine yürümeyi denemek (okul için), bir veya iki kat için asansör yerine merdiven kullanmak, TV ve bilgisayar karşısında çok fazla zaman

harcamamak, oyun ve okul çağındaki çocukların bireysel işlerini (giyinmek, ayakkabısını bağlamak, çantasını hazırlamak) kendilerinin yapmasını sağlamak şeklinde günlük aktivite ve yaşam tarzı düzenlenebilir. Bu nedenlerle birçok kişi için fiziksel aktivitenin denetlenmesi gereklidir. Aşırı obez bir kişinin basit egzersizlerle fizik aktiviteye başlaması ve dereceli olarak artırılması önerilir (38).

Egzersiz yağsız vücut kitlesi kaybını azaltabilir. Diyetle kaybedilen kilonun %25 kadarı yağsız vücut kitlesidir. Aerobik çalışmalar ve dayanıklılık çalışmaları yağsız vücut kitlesindeki azalmayı en aza indirir. Egzersiz yapan çocuklarda yapmayanlara göre belirgin olarak daha az visceral yağ dokusu depolanması gösterilmiştir (148).

Egzersiz insulin düzeylerini azaltmakta, glukoz toleransını düzeltmekte, lipid profilinde HDL kolesterolde artma, trigliseridlerde azalmaya yol açmakta, sistolik (5-15 mmHg) ve diyastolik (5-10 mmHg) kan basıncını düşürmekte, hastaların psikolojik olarak kendini daha iyi hissetmesini sağlamaktadır. Egzersiz lipolizin güçlü bir uyarıcısıdır. Yağ depolarındaki trigliseridlerden serbest yağ asidlerinin salınımı ile kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılır. Böylece egzersiz enerji kullanımını artırır, negatif kalori dengesi sağlar. Tek başına egzersiz VKİ'ni % 2-3 azaltır. Egzersiz haftada en az 3 kez, 30 dakika süresince ter atacak kadar yapılmalıdır. Egzersiz yoğunluğu ve süresi yavaş yavaş artırılmalıdır (65).

Gençlerde yapılan bazı çalışmalarda kalori kısıtlaması ve kilo kaybı olmaksızın sadece egzersizle insülin direncinin düzeldiği gösterilmiş olsa da insülin direncini azaltmada tedavi stratejisi olarak sadece egzersizin bağımsız rolü henüz sıkıca belirlenememiştir (150).

2.1.7.3. Davranış tedavisi

Çocukluk ve ergenlik döneminde sık görülen ve önemli bir sağlık sorunu olan obezite etyolojisinde organik etkenlerin yanında çevresel ve psikolojik etkenlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sıklıkla uygulanan tedavi yeme tutumlarını değiştirmeye yönelik davranış tedavidir. Değerlendirme sürecinde ayrıntılı öykü alınması çok önemlidir. Tercih edilen yemek çeşitleri, tatlılara eğilim, aşırı yeme dönemlerinin ortaya çıktığı zaman, iştahın uyarıldığı çevresel koşullar, gece atıştırma, sosyal baskılar, stres etkenleri, eşlik eden depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilgili ayrıntılı öykü alınması gereklidir. Önemli olan aşırı yeme davranışını özendiren çevresel etkenleri kontrol edebilmektir.

Standart davranışçı tedavi şu aşamaları içerir:

1. Yaşa uygun kalori/günlük diyetin uygulanması,
2. Tüketilen yiyeceklerin düzenli bir şekilde kayıtedilmesi,
3. Hekim tarafından yapılan haftalık kilo takibi,
4. Yemekleri evde yemek ve bu sırada televizyon, radyo veya kitap okumak gibi dikkati başka yöne çeken uyaranların bulunmaması,
5. Yiyecekler arası atıştırmayı yasaklama,
6. Fiziksel aktivitenin artırılması,
7. Kilo kaybettikçe ödül uygulaması (151).

2.1.7.4. İlaç tedavisi

Pediyatrik obezitede farmakoterapi için daha ileri çalışmalar yapılmasını beklemek gerekmektedir. Farmakoterapinin diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içeren bir program ile etkinliğini karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü, uzun süreli (1 yıldan fazla) çalışmalar yoktur. Oldukça nadir olan genetik temelli leptin eksikliğinde rekombinant leptin tedavisi kanıtlanmıştır (12).

Fenfluramin ve deksfenfluramin kardiyak yan etkileri nedeni ile 1997 yılında terkedilmiştir. Sibutramin santral etkiyle (norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım inhibitörü) besin alımını azaltır. Sempatomimetik özelliklerine bağlı yan etkileri (ağız kuruluğu, asteni, kan basıncı ve kalp hızında hafif artış) vardır (152). Orlistat pankreatik lipazı bloke eder ve trigliserid sindirimini azaltır. Yağda eriyen vitamin emiliminde bozulmaya neden olur. Efedrin özellikle kafeinle birlikte kullanıldığında kilo verilmesini sağlayan termojenik bir ajandır. Bu kombinasyon yağ asitlerinin oksidasyonunu artırıp besin alımını azaltarak yağsız kitle kaybını en aza indirir (10). 15 eksojen obeziteli adolesanda yapılan progresif randomize kontrollü bir çalışmada hastalar kontrol grubuna göre vücut ağırlığında ve VKİ'nde anlamlı bir azalma saptanmakla birlikte kullanımını gastrointestinal etkilerin sınırlandırdığından bahsedilmektedir (153). Özellikle hiperinsülinemi ve insülin direnci olan obez çocuklarda metformin tedavisiyle başarılı sonuçlar alınmıştır. Metformin karaciğer glukoz üretimini bloke eder ve dokuların insüline duyarlılığını artırır (18,137).

Klinik deneyleri sürdürülen diğer ilaçların arasında hipotalamik obezite sendromu olan çocuk ve adolesanlarda kullanılan octreotid, bilinen bir sendromu olmayan çocuklarda orlistat, sibutramine ve metformin hala araştırılmaktadır (12).

2.1.7.5. Cerrahi tedavi

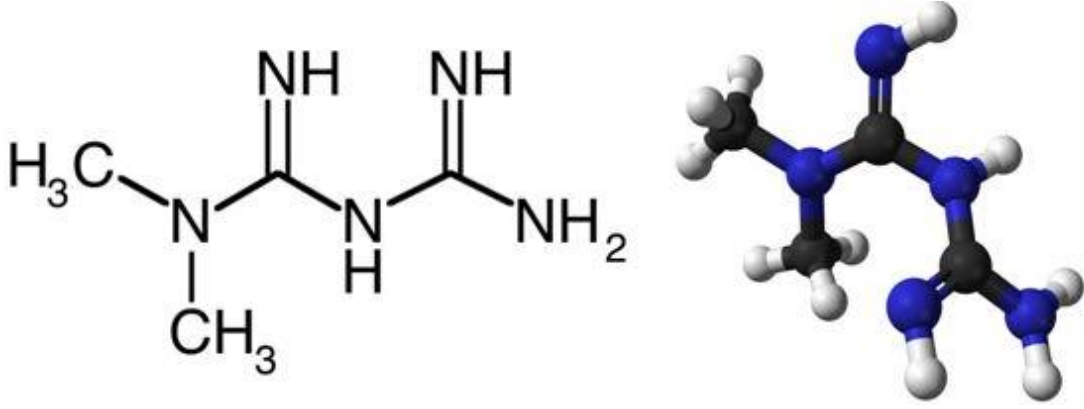
Cerrahi müdahale VKİ ≥ 40 kg/m² olduğu ve tip 2 diyabet, obstrüktif uyku apnesi veya psödotümör serebri gibi hastalıkların eşlik ettiği durumlarda veya VKİ ≥ 50 kg/m² ve eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi veya metabolik sendrom gibi hastalıklar varlığında düşünülebilir (154). Roux-en-y- gastrik by-pass ve vertikal gastropласти (bölmeleme) yapılan adolesanlar hakkındaki az sayıda bildiride ileri derecede obez çocuk ve adolesanlarda uzun süreli (bir yıldan uzun) etkilerden bahsedilmiş olmakla birlikte bölmeleme operasyonlarının ciddi komplikasyonları olabilir. Cerrahi tedavi için hasta seçim ölçütleri çeşitlilik göstermekle birlikte en sık kullanılan ölçütler şunlardır (155):

1. Masif obezite (ideal ağırlığın iki katından fazla ağırlık) bulunması
2. Masif obezitenin en az iki yıldır var olması
3. En az bir yıl süre ile diyet tedavisi uygulanması ve bu tedavinin yetersiz olduğunun klinisyenlerce belirlenmesi
4. Obeziteye yol açabilecek metabolik veya endokrin bir hastalık (Cushing Sendromu, hipotiroidizm) bulunmaması
5. Ameliyat riskini artıracak ek hastalık bulunmaması
6. Ameliyat sonrası yan etkiler ve komplikasyonlar anlatıldıktan sonra hastanın tedaviye istekli olması
7. Hastanın mental kapasitesinin ve emosyonel durumunun ameliyatı ve ameliyat sonrası oluşacak değişiklikleri tolere edebilecek düzeyde olması
8. Hastanın psikolojik olarak stabil olduğunun psikiyatristlerce belirlenmiş olması.

Gastropласти ve jejunoilial şant en güncel cerrahi tedavi yöntemleridir. Çocuklarda denenmiş birkaç nadir olgunun sonucu olumlu değildir(5,10).

2.2.METFORMİN

Metformin maddesinin Milli Tıp Kütüphanesi kayıt numarası (CAS No) 657-24-9 olup, ağırlığı 129.16364g/mol, formülü ise $C_4H_{11}N_5$ dir (Şekil 2)(156).Metformin oral antidiyabetiklerden biguanid türevleri içerisinde yer almaktadır. Metformin (dimethylbiguanide)Galega officinalis bitkisinden türetilen daha az toksik olan galegine benzeri bileşiklerin sentez edilmesi ile ortaya çıkan 1920’lerde hayvan deneylerinde antidiyabetik ajan olarak kullanılmaya başlanan şu an diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan ortaçağa kadar uzananbir ilaçtır. Bitkikeçi sedefi adıyla bilinir. Gale: süt, ega: getirici (galaktogog) kelimelerinden türetilmiştir.Stern ve arkadaşları metforminin klinik yararını 1957 yılında ortaya çıkarmışlardır (157).



Şekil 2:Metforminin kimyasal yapısı ve üç boyutlu moleküler yapısı

Metformin karaciğer ve iskelet kası ile adipoz doku gibi periferik dokunun insüline duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü düzenlerler. Böylece en önemli etkisi karaciğerdeglukoz yapımının azaltılmasıdır.Aynı zamanda lipide miyi ve iştahı azaltır, kilo kaybını sağlar, glukoz toleransının tip 2 DM’e ilerleyişini önler. Özellikle dislipidemi ve hiperinsülinemi saptanan adolesanlarda kullanılmaktadır.Ayrıca obezlerde bazı kanserlerden direkt olarak AMPK yolu veya non-AMPK sellüler yolaklarla, indirekt olarak insülin direnci ve IGF-1 düzeylerini düşürerek kanserden koruyucu etki sağlamaktadır(19,158,159) Metformin bu etkilerini başlıca birkaç yolla gösterir;

1- Hepatik glukoz üretimini azaltır: Karaciğere doğrudan etki ile glukoz alımını artırır, laktat, pirüvat, alanin, glutamin ve gliserol gibi substratlardan glukoneogenezi azaltır. Bu etkisi ortamda insülin yoksa ancak suprafizyolojik

dozlarda ortaya çıkar; insülin varlığında ise insüline sinerjistik bir etki ile glukoneogenezi terapötik dozlarda baskılar. Ortamdaki glukoz konsantrasyonu fazla ise bu etki daha da belirginleşir. Ayrıca glikojen sentetaz ve glikojen fosforilaz enzimlerinin aktivitelerini stümile etmek yoluyla glikojenolizi de inhibe eder (160,161,162).

2-Periferik glukoz alımını ve kullanımını arttırarak, insülin duyarlılığını arttırır: Hiperglisemi varlığında metformin kas dokusuna insülinle stimüle glukoz girişini ve glikojen sentezini artırır. Metforminin bu etkisi özellikle insülin direnci durumunda daha belirgindir. Ayrıca yağ dokusuna insülinle stimüle glukoz girişini de arttırdığı öne sürülmüştür. Bu etkileri insülin reseptörünün fosforilasyon ve tirozin kinaz aktivitelerini artırma yoluyla olmaktadır (160,161).

3-Yağ oksidasyonunu azaltır: Metformin serbest yağ asitlerinin reesterifikasyonunu arttırmak yoluyla dolaşımdaki yağ asidi konsantrasyonunu azaltır. Adipoz dokuda lipolizi azaltır, ayrıca trigliserid sentezini azaltır ve VLDL klirensini artırır. Serbest yağ asidi ve trigliseridlerin serum seviyelerindeki bu azalma, insülin direncinde de azalmaya yol açar ve dolayısıyla antihiperglisemik etki kuvvetlenir.

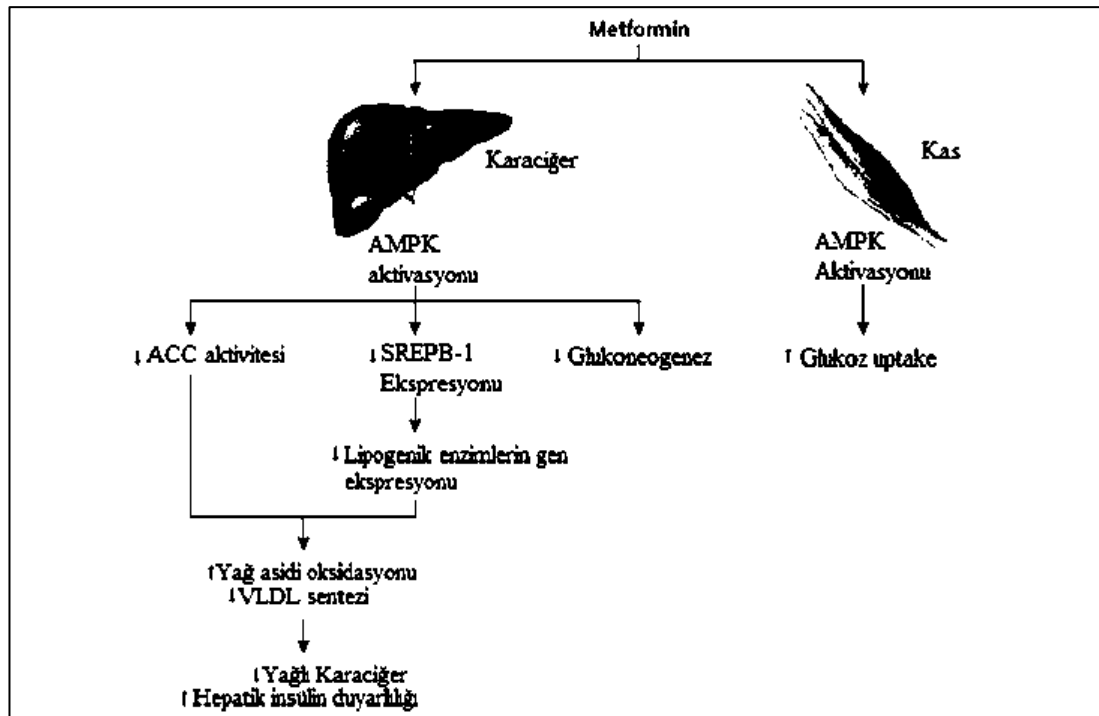
4-Glukozun bağırsaktan emilimini azaltır, kullanımını artırır: Barsak duvarında yoğunlaşan yüksek konsantrasyondaki metformin, glukozun anaerobik metabolizmasını stimüle eder ve portal vene laktat girişini artırır. Laktat, karaciğer ve periferik dokular tarafından metabolize edilir. Barsaklar üzerinden sağladığı bu glukoz metabolizmasının da katkısıyla, metformin glukoz kullanımını belirgin olarak artırır, kan glukoz seviyelerinin düşmesine katkıda bulunur (163)

Metformin tüm bu etkilerini başlıca iki mekanizma üzerinden gösterir:

1- İnsüline duyarlı 'glukoz transporter' GLUT 4'ün aktivitesini artırarak hücrelere, özellikle kas ve yağ dokusuna glukoz girişini kolaylaştırır. Bu etkisinin ortaya çıkması için hiperglisemi olması ya da ortamda insülin bulunması gerekmektedir (164).

2- İnsülin reseptör sinyalizasyonunu arttırmak yoluyla, insülinin glukoz transportu, glikojen ve lipid sentezi gibi biyolojik fonksiyonlarını artırır. İnsülin reseptör sinyalizasyonunu hem insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, hem de IRS proteinlerinin fosforilasyonunu arttırmak yoluyla sağlar (163).

Metforminin tüm bu antihiperglisemik etkileri, hiperglisemik ortamda ortaya çıkmaktadır. Normoglisemik kişide metformin kan şekerini düşürmemekte ve hipoglisemiye neden olmamaktadır (163). Metformin karaciğer ve kastaki etkilerini adenosin monofosfat kinaz (AMPK)'ı aktive ederek gerçekleştirir (Şekil 3) (165). AMPK hem sellüler hem de tüm vücut bazında enerji homeostazisinin anahtar rol oynayan bir enzimdir (166). Başlangıçta AMPK'ın lipidler üzerine etkileri ortaya çıkarılmıştır. Asetil-koenzim karboksilaz, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz üzerine inaktive edici etkisi vardır. Bu enzimler yağ asitleri ve kolesterol sentezinde rol almaktadır. AMPK ayrıca karbonhidrat ve protein metabolizmasında da rol oynar. Hücre siklusu regülasyonunda ve mitokondrial biyogenezde de etkisi gözlenmiştir. Periferik aktive AMPK katabolik yolları artırır ve anabolik yolları suprese eder. Buna karşılık santral AMPK direkt iştahı regüle etmektedir. Hipotalamik AMPK oreksijenik ve anoreksijenik sinyalleri regüle edilir. Hipotalamik AMPK aktivitesi leptin tarafından suprese edilir (Ayrıca hipotalamik leptin ekspresyonu artmaktadır) (167).



Şekil 3: Metforminin karaciğer ve kas glukoz metabolizmasındaki etkisi
AMPK = Adenosine monophosphate-activated protein kinase; ACC = acetyl-coenzyme A carboxylase; SREBP-1 = sterol regulatory element-binding protein-1.

Ağız yolundan alındığında çabuk absorbe edilir, etki süresi kısadır. Esas olarak ince barsaklardan absorbe edilir. Metforminin biyoyararlanımı %50-60 kadardır. 500-1000 mg oral dozda verilen metformin 1-2 saat sonra plazmada pik düzeyine ulaşır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 1.5-4.9 saattir. Plazma proteinlerine pek bağlanmaz (>%5). Eliminasyon yarılanma ömrü 1.3-4.5 saattir. Yemeklerden sonra, günde 2-3 kez alınmalıdır ve etkin dozu günlük 2,5 gr. dır (max. 3 gr). Genellikle iyi tolere edilmesine karşın yüksek dozlarda mide-barsak sisteminde yan etkilere sebep olabilir. En sık görülen akut yan etkileri %20'ye kadar ortaya çıkan diyare, dispepsi, iştahsızlık, bulantı ve ağızda metalik tattır. Barsaktan B12 vitamini ve folik asit emilimini azaltır. Metformin fenformine göre çok daha seyrek olsa bile laktik asidoz yapabilir; insidansı 1000 hasta/yıl için 0.1'den düşük bulunmuştur. Laktik asidoz oluşmaların çoğunda böbrek yetmezliği bulunduğu ve ilacın itirahının azaldığı saptanmıştır. Bu nedenle metformin alan hastaların böbrek yetmezliği bakımından izlenmesi ve hafif bile olsa yetmezlik oluşarlarda ilacın kesilmesi gerekir. Pratikte uygun şekilde verilen metforminin laktik asidoz yapması pek söz konusu değildir. Metformin dehidratasyon, karaciğer hastalığı, ağır kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, geçmişte laktik asidoz öyküsü, uzun sürecek açlık veya çok düşük kalorili diyet, alkolizm, sepsis, şok, myokard infarktüsü gibi laktik asidoz eğilimi yaratan durumlarda, gebelerde ve emzirenlerde kontraendikedir. Gebelerde ve emzirenlerde de kullanılmaz (168). AST-ALT seviyeleri normalin 3 katına kadar yükselebilmekle birlikte metformin bu hastalarda hepatosteatoz tedavisinde de kullanılmaktadır (158). Metformin plasentayı geçen bir ilaçtır. Hem anne hem fetus açısından yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Gebelikte daha az kilo alımı ve prematür doğum insülin grubuna göre daha fazladır. Metformin laktasyonda verilmemelidir. Metformin yan etkiler açısından düşük dozla başlanır (250-500 mgr/gün), doz 3-4 hafta içinde artırılır, önce akşam 250-500 mgr başlanır. İkinci hafta sabah akşam 250-500 mgr verilir. Bazı hastalarda 2x850 mgr, 2x1000 mgr'a kadar çıkılır (169).

Atabek ve Pirgon çalışmasında 90 obez çocuğa 2x500 mgr metformin, 30 obez çocuğa plasebo verilmiş. 6 ay sonunda VKİ'nde önemli azalma (-2.1 ± 2.3 vs 0.72 ± 0.5 , $p = 0.001$) saptanmıştır. Açlık insülin düzeyi (-14.6 mIU/ml) ve AUC insülin metformin grubunda belirgin azalmıştır (19).

Fazla kilolu tip 1 diyabetli hastalarda tedaviye metformin eklenebilir. Hastalarda insülin gereksinimi ve vücut ağırlığında düşme gözlenmiştir (170).

8-18 yaş arası 38 tip1 DM'li hastaya 2x500 mgr metformin, 38 hastaya ise plasebo 12 ay kullanılmış, metforminle vasküler sağlıkta belirgin düzelme gözlenmiştir(171). Ayrıca PAI-1'i düşürdüğü, fibrinolizisi artırarak vetrombosit agregasyonunu azaltarak vasküler fonksiyonda iyileşme sağladığı gösterilmiş, bu nedenle özellikle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir (172).

PKOS olgularında ağırlıkta azalma, insülin direncinde çözülme gözlenir. Ayrıca endometrial düzeyde GLUT-4 ekspresyonunu artırarak endometrial fizyolojiyi düzelterek PKOS'ta yararlı olduğu anlaşılmaktadır (173).

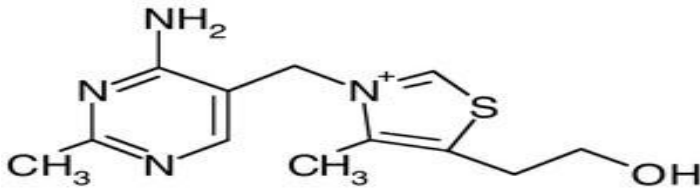
Erişkinlerde tip 2 DM tedavisinde hipoglisemik ajan olarak kullanılmakta olan metformin, çocuk ve adolesanlarda da DM, polikistik over sendromu ve NAFLD'de kullanılabilir (174).

Tip 2 DM'suz obez çocuklarda yapılan beş randomize kontrollü klinik araştırmanın meta-analizinde VKİ'ni 1,42, HOMA-IR'i 2,01 düşürerek orta derecede etkili olduğu bulunmuştur. Bu yararları nedeniyle hiperinsülinemili obez çocuklarda metforminin kullanımı artmıştır. Buna karşın normal glukoz toleranslı pediatrik obezitede metformin kullanımı tartışmalıdır (164,175). Bununla birlikte metformin tip 2 DM'lu adolesanlarda Birleşik Krallıklar ve ABD'nde 10 yaşın üstünde kullanımı onaylanmıştır. Metforminin pediatrik obezitede kullanımı olmamasına rağmen metformin 2000-2010 arasında çocuk ve adolesanlarda obezitede artan hızda kullanıldığı gösterilmekle birlikte klinik pratikte lisanssız olarak diyabeti olmayan obez adolesanlarda çok çok fazla kullanılmaktadır (20,176). Obez çocuk ve adolesanlarda metforminin vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerindeki etkileri birçok randomize klinik araştırmalarla dikkati çekmektedir (164).

2.3.TİAMİN

B1 vitamini ilk keşfedilen vitamindir. Bu vitaminin keşfi vitamin bilgisini başlatmıştır. Vitamin kelimesi 1911’de B1 vitaminin ilk kez kristalize bir şekilde elde etmeyi başaran Funk’un önerdiği vitalamin (yaşam için gerekli amin) sözcüğünden gelmektedir. 1926’da Jansen ve Donath tiamini saf olarak elde etti, içinde kükürt atomu bulunduğu anlaşılarak adına tiamin denildi ve 1936’da Williams ve arkadaşları tiamininkimyasal yapısını bulmuş ve vitamini sentezleyebilmişlerdir.

Tiaminin 2,5-dimetil-6-amino pirimidin 4-metil-5-hidroksietil tiazoldür, kapalı kimyasal formülü $C_{12}H_{17}N_4OS.HCl$ ’dır, moleküler ağırlığı 337,27 g/mol’dir Kimyasal yapısı bakımından bir metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış ve substitüe edilmiş pirimidin ve tiazol halkası içeren bir bileşiktir (Şekil 4).



Şekil 4:Tiamininkimyasal yapısı

Doğal olarak sentez edilen maddeler içerisinde tiazol halkası içeren tek maddedir. Suda çözünür, ısıya dayanıksızdır, kavevi ortamda çabuk parçalanır. Yiyecek olarak kullanılan bütün bitkilerde ve hayvansal dokularda az da olsa bulunur. Tane halindeki hububat türlerinin özellikle kabuk (kepek) veya botanikte deyimiyle perikarp kısmında nispeten fazla bulunur. Beyazlatılmış (kepeksiz) undan yapılmış ekmek, makarna ve benzeri besinlerin azalan tiamin içeriğini telafi etmek için bunların içine tiamin katılması tavsiye edilir. Vitamin bakımından zenginleştirme denilen bu

yöntem bazı ülkelerde rutin olarak uygulanmaktadır.

Tiamin duodenumdan ve ince barsağın yukarı kısmından kendine özgül doyurulabilir bir transport olayı ile absorbe edilir. Kalın barsaktan absorbe edilmediğinden, barsak florasındaki bakterilerin sentez ettiği tiaminin bir yararı yoktur. Alkolizm ve folik asit eksikliği tiamin absorpsiyonunu azaltır. Günde minimal gereksinmeye uyan miktarda tiamin alındığında eliminasyonu önemsiz derecededir, fazla miktarda alındığında ise

vücutta tutulmaz, değişmemiş tiamin veya pirimidin içeren metabolitler halinde böbreklerden itrah edilir (168).

Tiamin gereksinimi, metabolizmanın hızlandığı durumlarda ve karbonhidrat içeren gıdaların alımının artması ile artar. Bu koşullarla değişmekle birlikte günlük ortalama gereksinim yaşa göre değişmektedir (Tablo 9) (177). Alım azlığına, ihtiyacın artmasına ya da emilimin azalması nedeniyle oluşan tiamin eksikliği duysal ve motor polinörite bağlı kuru beriberi, yüksek debili konjestif kalp yetmezliğine bağlı yaş beriberi, santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı Wernicke-Korsakoff sendromuna, anne sütündeki eksikliğe bağlı süt çocukluğunda gelişen infantil beriberiye yol açabilir. Tedavide iv, im ya da oral tiamin kullanılır (168).

Tablo 9: Ortalama günlük tiamin gereksinimi

Yaş	Günlük gereksinim
Yenidoğan - 6 ay	0.2 mg
7 ay - 1 yaş	0.3 mg
1 - 3 yaş	0.5 mg
4 - 8 yaş	0.6 mg
9 - 13 yaş	0.9 mg
14 - 18 yaş erkek	1.2 mg
14 - 18 yaş kız	1 mg

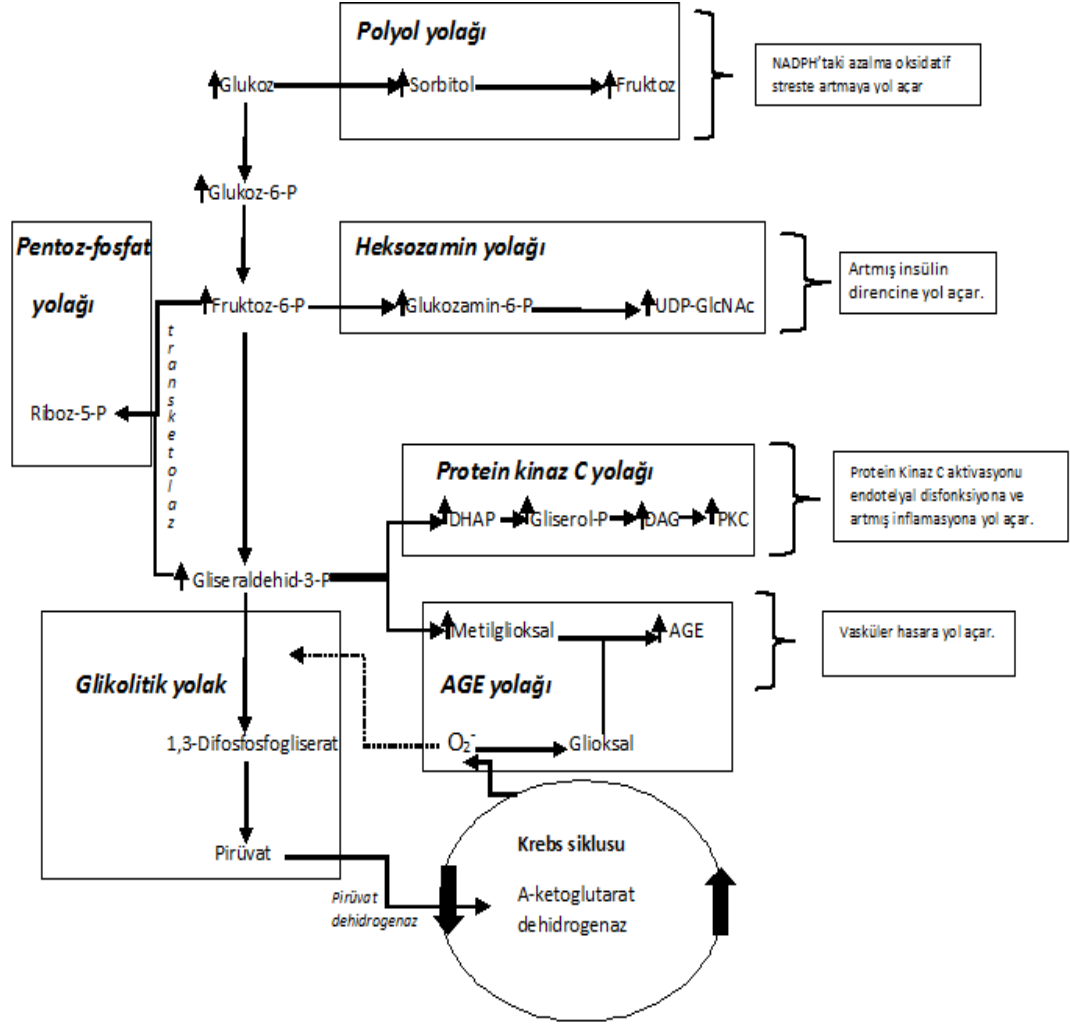
Total kan ve plazma tiamin düzeyi vücut tiamini konusunda bilgi verir. Eritrositler ve lökositler başlıca tiamin difosfat, plazma ise serbest tiamin ve tiamin monofosfat içerir. Tam kanda total tiamin miktarının 150 nmol/L'nin altında olması yetersizliği gösterir. Eritrosit lizatındaki apo-transketolazın in vitro eklenen TMP ile aktivasyonu sık kullanılan bir tetkiktir. Aktivasyon sabitesinin 1.25'in üstünde olması yetersizliği, 1.15'in altında olması ise tiaminin yeterli olduğunu gösterir. Tiamin metabolizmasının kalıtsal hastalıkları lösinozlar, konjenital laktik asidozlar ve megaloblastik anemilerdir. Hipervitaminozuna rastlanmamıştır (178).

Tiamin vücutta ATP'ye bağımlı pirofosfotransferaz tarafından fosfatlanmak suretiyle aktif formu tiamin difosfat (tiamin pirofosfat, TPP)'a dönüşür ve asetaldehid gruplarının bir molekülden bir başkasına transferini sağlayan enzimlerin koenzimi olarak işlev yapar ve vücutta karbonhidratların ara metabolizmasında önemli rol oynar (168). TPP, krebs döngüsünde α -keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonununundapiruvat dehidrojenaz ve alfa-keto glutarat dehidrojenaz enzim kompleksinde, glukozun direk oksidasyonundapentoz fosfat yolu

enzimlerinden transketolaz reaksiyonlarında kofaktör olarak görev alır (179). Aynı zamanda dallı zincirli aminoasitlerin dekarboksilasyonuna da katılır. Sinir iletiminde de önemli fonksiyonları vardır (178).

Piruvat dehidrogenaz, piruvatı (ve dolayısıyla karbohidrat metabolizmasının ürünlerini) oksidasyona (trikarboksilik asit siklusu yoluyla) ve lipojenize veren anahtar enzimdir. Piruvat dehidrogenazdaki tiamin difosfatın rolünden anlaşılanlara göre, tiamin yetersizliğinde piruvatın asetil-CoA'ya dönüşmesi ve buradan, piruvatın sitrik asit siklusuna girişi zayıflar. Özellikle, nispeten yüksek karbohidrat diyetindeki kişilerde laktat ve piruvat plazma konsantrasyonlarında yükselmeye sonuçlanır; bu da, yaşamı tehdit eden laktik asidozlara götürür. Karbohidrat metabolizmasındaki tiaminin merkezi rolünden anlaşılabileceği üzere, gereksinim esas olarak karbohidrat girdisine bağlı görünmektedir. Uygulamada gereksinimler, total enerji girdisi üzerinden hesaplanır (ortalama diyetle yağlardan % 40 enerji sağlandığı kabul edilerek). Yağı düşük diyetlerde, açıktır ki karbohidrat ve protein miktarları daha yüksektir, bu durumda tiamin gereksinimleri bir miktar artacaktır (178). TPP karbohidrat metabolizması için esansiyeldir. Tiamin eksikliğinde glukoz alternatif yollara ilerleyerek vasküler hasarla sonuçlanır (Şekil 5)(180).

Hayvan çalışmalarında yüksek doz tiaminin heksozamin yolağına gidişi azalttığı gösterilmiştir (181). Tiamin ve benfotiaminle in vitro çalışmalar glomerüldeki protein kinaz C aktivasyonunu azalttığı ve glomerüldeki AGE seviyelerini düşürdüğü görülmüştür (182). Benfotiamin üridin difosfat N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc) hız kısıtlayıcı basamak üzerinden heksozamin yolağına aktivitesinin ve protein kinaz C aktivitesinin artışından, AGE oluşumundan hiperglisemi hasarından korumaktadır (183). Tiamin ve benfotiaminin glukoz metabolizmasındaki polyol yolağına aktivasyonunu azalttığı ve hiperglisemi varlığında transketolaz aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (184). Bu sonuçların hepsi tiamin ya da bir derivativesinin uygulanması pentoz fosfat yolağına geliştirerek ve alternatif yollarla karbohidrat metabolizmasını etkilemektedir. Bu, hayvan deneylerinden tiamin tedavisinin açlık kan şekerini ve HbA1c seviyelerini düşürdüğü gösterilmiş, insanlarda tip 2 diyabette kısa süreli tiamin tedavisiyle (150 mg/gün, 1 ay) açlık kan şekeri seviyelerinde anlamlı bir gelişme olduğu gösterilmiştir (185,186).



Şekil 5: Glukoz metabolizması yolları diyagramı.

Tiamin heksozamin yolağının ara basamağındaki üridin difosfat N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc) seviyelerini azaltarak dislipidemiği düzeltebilir. UDP-GlcNAc, transkripsiyon faktörü specificity protein (Sp1)'in glikozilasyonuna yol açar. Sp1 transkripsiyon faktörün glikozillenmemiş hali LPL'ı aktive eder (187). Glikozillenmemiş Sp1 yağ asidi sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan asetil CoA karboksilazı artırır. Böylece UDP-GlcNAc seviyelerinin düşmesiyle hepatik yağ asidi sentezi de azalır (181). Tiaminin dislipidemiği azaltıcı diğer bir etkisi glukozu ve metabolitlerini heksozamin yolağından uzaklaştırmasıyla olur. Hiperglisemiyle aktive olan heksozamin yolağı gliserol-3-fosfat dehidrogenaz, yağ asidi sentaz ve asetil CoA karboksilaz gibi lipojenik enzimlerin indüklenmesine yol açar (188). OLETF sıçanlarında tiamin uygulanması ile vücut ağırlığında azalma, serum glukoz, insülin, HbA1c, trigliserid, total kolesterol seviyelerinde düşme, adiposit dokuda

azalma, glisemik kontrol (insülin direnci) ve pankreas fonksiyon ve morfolojisinde düzelme, albüminüri, renal interstisyel fibrozis, bazal membran kalınlaşması ve fokal glomerülosklerozda azalma, kardiyak fonksiyonları koruma, hepatik trigliserid dolaşımını azaltma, hepatik piruvat dehidrogenaz aktivitesinde artış görülmüştür (189).Yüksek doz tiaminin dislipidemiden koruduğu, ileri uç glikolizasyon son ürün (AGEs) oluşumunu önlediği gösterilmiştir (25).

Kronik hiperglisemi AGE oluşumuna, aldoz redüktaz ve protein kinaz C aktivitesine, heksozamin yolağına kayışa yol açmaktadır. Tiaminin ve derivelerinin transketolaz, piruvat dehidrogenaz ve α -ketoglutarat dehidrogenaz enzim aktivitelerinde koenzim rolü oynayarak hücre içi glukoz metabolizmasının yönünü polyol yolağı, heksozamin yolağı, AGE oluşumu, protein kinaz C aktivitesi yerine Krebs döngüsüne ve pentoz fosfat yoluna çevirerek hiperglisemi hasarından korur (190).

Tiamin,pankreas beta hücrelerinin normal fonksiyonu için esansiyel olarak gereklidir ve bu vitaminin eksikliği insülin sentez ve sekresyonunu olumsuz yönde etkiler (191). Tiaminin pankreas beta-TC-6 hücrelerinealımı ısı ve pH bağımlı taşıyıcı aracılı tiamin reseptör 1 (THTR-1) ve tiamin reseptör 2 (THTR-2) ile olmaktadır. Tiamin seviyesindeki değişiklikler pankreas THTR-1 ekspresyonunu THTR-2'ye göre daha fazla etkilemektedir (24). Barsak epitelyal hücrelerinde is THTR-2 duyarlılığı daha fazladır (192). Bu da tiamin alımının düzenlenmesinde farklı hücrelerin farklı sistemleri kullandığını göstermektedir (24).Barsak ve pankreastaki THTR-1 ve 2 proteinlerinin fonksiyonundaki değişiklik tiamin emiliminin azalması ve pakreasın endokrin fonksiyonunda azalma ile hem tiamin eksikliğin hem de hipergliseminin

şiddetlenmesine yol açmaktadır (180).

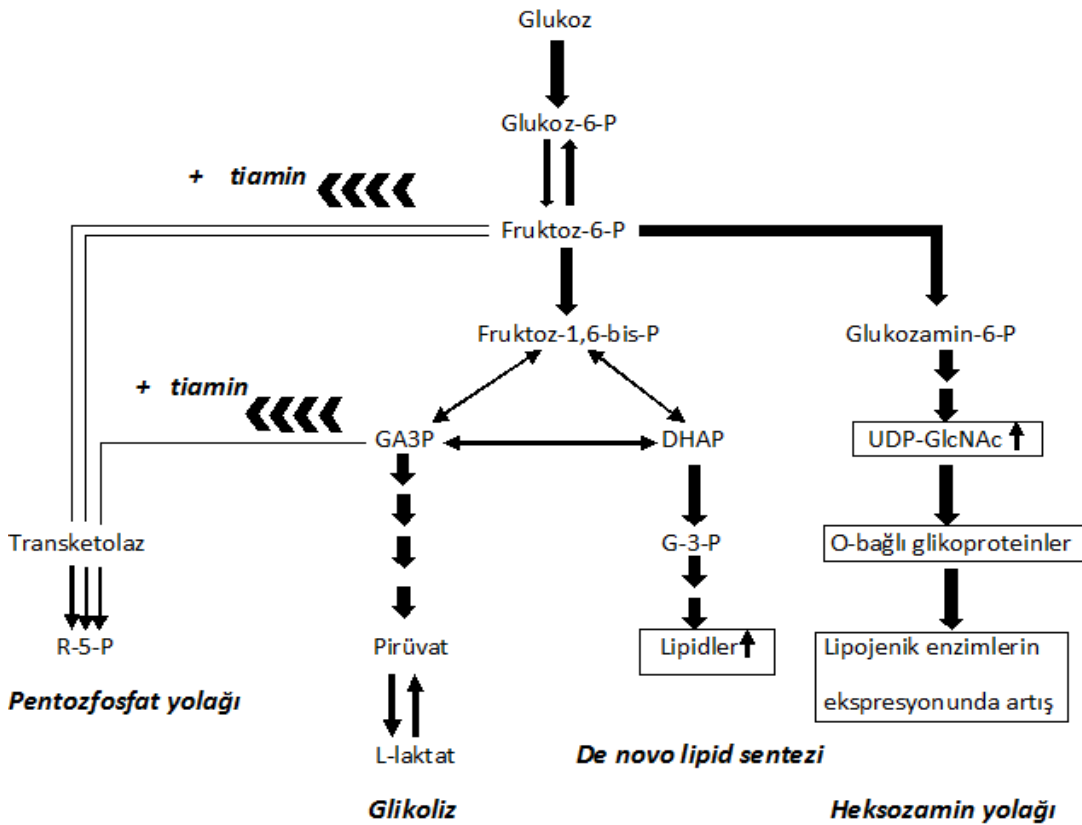
Tiamin-cevaplı megaloblastik anemi sendromu (TRMA,Roger sendromu) THTR-1'deki SLC19A2 genindeki mutasyon sonucu otozomal resesif gelişen hücresel tiamin eksikliğine bağlı hematopoezdeki etkilenme ile megaloblastik anemi, trombositopeni ve lökopeni, pankreas adacık hücrelerindeki tiamin eksikliğine bağlı diabetes mellitus, kohlear hücrelerdeki tiamin eksikliğine bağlı sensorionöral işitme kaybı ile karakterizedir. Tiaminin hücrelere alımı bozulmuştur. Tiamin ile megaloblastik anemi ve DM'ta iyileşme görülmektedir.(193,194).

Glukoz toleransı bozulmuş kan şekeri yüksek 12 hastaya tiamin 3x100 mg ve plasebo sırasıyla altışar hafta verilmiş ve yüksek doz tiamin desteğinin plaseboya

göre açlık kan şekeri ve insülinini, 120.dk insülinini ve HOMA-IR'ni düşürdüğü, hiperglisemili hastalarda bozulmuş glukoz toleransını düzelttiği ve bunlarda diyabet gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (195).

Tiamin bakımından yetersiz diyet ile 1 ay boyunca beslenen sıçanlarda insülin salınımının baskılanarak serum insülininde %14 düşüş gözlenmiş, aynı zamanda glukoz taşınımı 2 kattan fazla azalmıştır. Bu hem tiamin eksikliğinde insülin etkisinin azaldığını hem de uygun glukoz metabolizmasının tiamine bağlı olduğunu göstermektedir (196).

Tiamin glukoz metabolizmasında ve pankreas beta hücre fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Diyabetin tiamin eksikliği ile ilişkili bir durum olabileceği, diyabet hastalarında tiaminin eksik olduğu ve tiamin desteği ile hiperglisemiye bağlı vasküler ve nöropatik komplikasyonlarda düzelme ve koruma sağladığı gösterilmiştir (197). Şekil 6'da diyabette hepatik lipogenezin tiamin aracılı baskılanmasının metbolik mekanizması gösterilmiştir (24).



Şekil 6: Diyabette hepatik lipogenezin tiamin aracılı baskılanma metabolik mekanizması.

Diyetleri benzoyloxymethyl-thiamine ile desteklenen tip 1 DM olan 10 çocukta kan şekeri ve günlük insülin ihtiyacında azalma olduğu gözlenmiştir (198).

60 tip 2 DM 20 kontrol hastası alınmış, kontrol grubuna göre diyabetlilerde tiamin düşüklüğü albüminüri, TG, LDL ve kolesterolde yükseklik, HDL’de düşüklük ile korelasyon göstermiştir (199). Mikroalbüminüri tip 2 DM’de yüksek doz tiaminin idrar albümün atılımını azaltarak nefropati oluşumunu önleyebileceği yapılan randomize-çift kör-plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir fakat glisemik kontrol, dislipidemi ve kan basıncında bir değişiklik saptanmamıştır (200).

Yüksek doz tiamin desteği ile hiperglisemi ile ilişkili anormalliklere yol açan biyokimyasal yolların aktivitesinin azaltılabileceği kanıtlanmıştır (201). Tiamin desteği ile hepatik sirozlu hastalardaki glukoz toleransının geliştirildiği belirtilmiştir (202).

İlaç tedavisi almayan fazla kilolu ya da obez 12 erişkin hastaya 1 ay boyunca 1x150mg tiamin ve 12 hastaya plasebo verilmiş, tiamin alanlarda açlık kan şekerinin ve leptin düzeyinin düştüğü saptanmış, vücut ağırlığı ve VKİ, trigliserid, kolesterol, LDL, VLDL, HDL, HbA1c, IL-6, Adiponektin, TNF, CRP düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (186).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1.Çalışma kapsamına alınan vakaların belirlenmesi

Bu çalışmada Ocak 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine obezite nedeniyle başvuran, bilinen sistemik, endokrin, norolojik, kronik patolojisi olmayan 9-17 yaşlarındaki 129 olgu incelemeye alındı. Çalışma 6 aylık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, prospektif klinik araştırma olarak planlandı. Hastalar metformin ($n=33$), tiamin ($n=35$), metformin-tiamin ($n=31$) ve plasebo ($n=30$) alan dört gruba ayrıldı. Tüm hastalara diyet ve egzersizle birlikte 6 aylık metformin, tiamin, metformin-tiamin, plasebo verilerek tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminde, sistemik ve endokrinolojik muayene ve vücut ölçümleri yapıldı. Ultrasonografi yapılarak, periferik kan örnekleri alınarak OGTT uygulandı. Gruplar yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve insülin duyarlılığı ölçümleri yönünden diğer gruplar ile eşleştirilmiş olarak seçildi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul 02.08.2011 tarih ve 2011-442 karar numaralı onayı ve hastaların ebeveynlerinin onamları alındı. Pubertal gelişim Tanner ölçütlerine göre bir Pediatrik Endokrinolog tarafından yapıldı. Boy ve kilo ölçümü açlıkta ve mesane boşken yapıldı. Ölçümler ayakkabısız olarak boy en yakın 0,5 cm'ye, kilo en yakın 0,1 kg'a standardize edildi. VKİ kg/m^2 olarak hesaplandı. Kan basıncı hasta en az 10 dk dinlendikten sonra uygun civalı manometre ile ölçüldü. Obeziteye neden olan sekonder hastalığı olanları belirlemek amacıyla hastaların kanda serbest T3, serbest T4, TSH, total testosteron, LH, FSH, serbest kortizol düzeyi, kemik yaşı bakıldı ve anormal sonuç bulunanlar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya alınan vakaların tıbbi özgeçmişlerinde bir problem

yoktu. Çalışmaya katılanlar obeziteye neden olan ilaç kullanmıyorlardı. Bu kriterleri sağlayan 9-17 yaş arasındaki 120 olgu çalışma ile ilgili ebeveynlerinin yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edildi(Ek-1).

Hasta kriterleri:

- 9-17 yaş
- VKİ>95p
- Hastalar eğer vücut kompozisyonunu, insülün etkisini ve salınımını etkileyebilecek temel bir hastalığı varsa (ör. Steroid tedavisi,hipotiroidi, cushing, tip1 DM,tıp2 DM) çalışmaya dahil edilmedi.
- Hastaların hiçbirinde DM için aile hikayesi bulunmuyordu.

Obezolma kriteri için; dış görünümünün obez olması ve VKİ yaşa ve cinse göre 95. persentilin üzerinde olanlar kabul edildi.

3.2. Çalışma verilerinin toplanması

Çalışma verilerinin toplanması; anamnez bilgilerinin alınması (kronik hastalık, vs.), fizik muayene yapılması (tansiyon arteryel ölçümü, sistemik muayene, puberte ve endokrinolojik muayene), antropometrik ölçümlerin (boy, tartı, bel çevresi, sol orta kol çevresi, boyun çevresi, triseps cilt kıvrım kalınlığı ve vücut yağ oranı ölçümleri ve vücut kitle indeksi hesaplanması) alınması, laboratuvar tetkikleri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmasıve ‘Türk Çocuklarında Obezite Risk Faktörlerinin Saptanması’na yönelik beslenme anketinin uygulanması olmak üzere üç aşamada gerçekleştirildi.Bulgular her hasta için hazırlanmış çalışma verilerini içeren forma (Ek-2) kaydedildi.Obezitenin önlenmesi amacıyla hastalara egzersiz planı, pediatrik diyetisyen ile yaşına uygun büyüme ve gelişmenin sağlanması amacıyla uygun diyet programı ayarlandı. Hastalar çift kör olarak rastgele gruplara ayrılarak metformin, tiamin, metformin-tiamin ya da plasebo verildi. Hastalara 6 aylık tedavi sonrası tedavi öncesi uygulanan değerlendirmeler tekrarlandı.

3.2.1. Anket formunun hazırlanması ve uygulanması

Araştırma materyalini toplamada Ek-3’deki anket formu kullanıldı. Anket formu, konu ile ilgili kaynaklar ve daha önce yapılmış araştırmalardan yararlanılarak oluşturuldu. Hastada; doğum öncesi, doğum ve sütçocuğu dönemi bilgileri,sosyoekonomik ve ailesel bilgiler, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite kaydı, diyet uygulama durumu, aile bireylerinin antropometrik ölçümleri, besin

tüketim sıklığı sorgulandı. Hastalara ait veriler aileleri ve çocuklara yöneltilen sorular neticesinde elde edildi.

3.2.2. Antropometrik ölçümlerin alınması

3.2.2.1. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu

Araştırmaya dahil edilen 129 çocuğun vücut ağırlığı sadece iç çamaşırlarının kalmasına müsaade edilerek elektronik tartı (GL-150 dijital tartı 0,1kg hassasiyet, G-tech international Co. Ltd. Korea) ile 0,1 kg hata payıyla ölçüldü. Ölçümler hastalar 12 saatlik açlık sonrası ve mesane boşken ölçülüp kaydedildi. Hastaların boy ölçümü Harpenden stadiyometre elektronik tartı (GL-150 dijital tartı 0,1 hassasiyet, G-tech international Co. Ltd. Korea) ile 0,1 cm hata payıyla yapıldı. Boy ölçümleri vertikal pozisyonda çıplak ayak ile ayaklar bitişik ve paralel, omuz ve gluteal bölge duvara temas edecek şekilde pozisyon sağlandıktan sonra yapılmıştır. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Türk çocuklarında vücut ağırlığı ve boy için belirlenmiş persentiller kullanıldı (203).

3.2.2.2. Beden kitle indeksi (VKİ)

Boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak olguların VKİ'leri ($\text{Ağırlık[kg]} / \text{Boy}^2[\text{m}^2]$) hesaplandı. Olguların VKİ'leri çalışma öncesi ve sonunda hesaplandı. Obezite, VKİ cinsiyet ve yaşa göre 95. persentil üzerinde olan çocuklar olarak tanımlandı. Türk çocukları için belirlenmiş olan persentil eğrileri kullanıldı (203). Beden kitle indeksi z skoru için National health and nutrition survey (NHANES) ve CDC/National Center for Health Statistics'in hazırladığı veriler kullanıldı (204).

3.2.2.3. Çevre ölçümleri

Çevre ölçümleri için Aptamil marka esnek olmayan, bükülebilen 7 mm kalınlığında mezura kullanılmıştır. Ölçüm alınan bölgeler sol kol, boyun ve beldi. Bel çevresi arkus kosta ile spina iliaca anterior superior arası mesafenin orta noktasından geçecek şekilde mezura kullanılarak ölçülmüş ve cm olarak belirtilmiştir. Üst orta kol çevresini ölçmek için kol 90° bükülmüş ve akromion (omuz) ile olekranon (dirsek) çıkıntıları arası orta nokta bulunarak işaretlenmiş ve mezura ile çevresi ölçülmüştür. Ölçüm sırasında kişi ayakta ve dik pozisyonda tutulmuştur. Boyun çevresi ölçümü kişinin kafası karşıya bakar dik pozisyondayken, kollar serbest ve omuzlar düşükken lainsin adem elması denen çıkıntısının hemen altından boyun

aksına dik olacak şekilde mezür ile ölçülmüştür. Ölçüm sırasında kişinin ayakta dik durmasına dikkat edilmiştir. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapılmıştır.

3.2.2.4. Deri kıvrım kalınlığı(DKK)

Triseps deri kıvrım kalınlığını ölçmek için sol kol önce dirsekten 90° bükülmüş ve akromion (omuz) ile olekranon (dirsek) çıkıntıları arası orta nokta bulunmuş ve işaretlenmiştir. Daha sonra kol serbest bırakılarak, katman sol elin işaret ve başparmağı ile tutulmuş ve sağ elle kaliper(skinfold caliper,Holtain Ltd., UK.) ile işaretli yerden tutularak ölçüm yapılmıştır. Ölçüm sırasında kişinin ayakta dik durmasına dikkat edilmiştir.Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapılmıştır.

3.3. Fizik muayene

Tüm olguların rutin fizik muayenesi yapıldı. Çalışma grubuna alınan obez çocuklarda 15 dakikalık oturur pozisyonda dinlenmeden sonra yaş grubuna uygun manşon kullanılarak (F.Bosch medizintechnik gmbh &co.kg, Germany) tansiyonları ölçüldü. Hastaların sistolik ve diyastolik arteryel tansiyonları hastanın yaşına, cinsiyetine ve boyuna göre persentilleri kullanılarak >90.persentil prehipertansiyon, >95.persentil hipertansiyon olarak sınıflandırıldı (205).

Cilt bulguları: Stria, akantozis nigrikans varlığı araştırıldı. Hepatomegali: Karaciğer alt kenarının midklaviküler hatta sağ kosta hattını 1-2 cm aşması hepatomegali olarak kabul edildi.

3.4. Laboratuvar tetkikleri

Kan örnekleri için çalışma grubuna giren olgulardan sabah 12 saatlik açlığı takiben egzersiz,diyetve ilaç tedavisi öncesive sonrasında venöz yolla alındı. Alınan bu kanlar ile E.Ü.T.F merkez laboratuvarında açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, çalışıldı.

- Serum transaminazları, SGOT ve SGPT ölçümü Architect c8000 cihazı ve kiti (Germany) ile NADH (without P-5'-P)yöntemiyle bakıldı.
- Serum total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL ölçümü Architect c8000 cihazı ve kiti (Germany) ile enzim kalorimetrikyöntemle ölçüldü.
- Serum trigliserid Architect c8000cihazı ve kiti (Germany) ile Gliserol Fosfat Oksidaz yöntemiyle ölçüldü.

- Serum glukoz ölçümü, Architect c8000 cihazı ve kiti (Germany) ile hekzokinaz/G-6-PDHyöntemiyle yapıldı.
- Serum GGT Architect c8000 cihazı ve kiti (Germany) ile L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilidesubstrate yöntemiyle ölçüldü.
- Serum ALP Architect c8000 cihazı ve kiti (Germany) ile para-nitrofenil fosfat yöntemiyle ölçüldü.
- Serum BUNArchitect c8000 cihazı ve kiti (Germany) ile üreaz yöntemiyle ölçüldü.
- Serum kreatin Architect c8000 cihazı ve kiti ile kinetik alkalinepikrat(Germany) yöntemiyle ölçüldü.
- Serum HbA1CArchitect c8000 cihazı ve kiti ile IFFCyöntemiyle ölçüldü.
- Serum vitamin B12 Advia Centour XP cihazı ve kiti ile immünoassay yöntemiyle ölçüldü.
- Serum insülini İmmülite 2000 XPI cihazı ve kiti ile immünoassay yöntemiyle ölçüldü.

3.5. Oral glukoz tolerans testi

Bütün hastalara bazal olarak 12 saatlik gece açlığı sonrası 1,75gr/kg(max75gr) glukoz %20 dekstroz solusyonu kullanılarak, oral yoldan verilerekOGTT yapıldı. Testin 0., 30., 60., 90.ve 120. dakikalarında alınan kan örneklerinde plazma glukoz ve insülin düzeylerine bakıldı.0. dakikada kan glukoz düzeyinin >100 mg/dl olması bozulmuş açlık glukozu ve 120. dakikada kan glukoz düzeyinin 140-200 mg/dl olması bozulmuş glukoztolerans testi olarak yorumlandı (Tablo 10).

Tablo 10. Glukoz tolerans durumlarının tanıkriterleri (ADA 2006)

Durum	Açlık plazma glukozu (mg/dl)	OGTT 2. saat plazma glukozu (mg/dl)
Bozulmuş açlık glukozu IFG)	100-125	200
İzole IFG	100-125	<140
Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)	<126	140-199
İzole IGT	<100	140-199
Kombine IFG/IGT	100-125	140-199
Normal glukoz toleransı	<100	<140

OGTT sırasında herhangi bir ölçümde insülinin 100'ün üzerinde olması, 120.dakikadaki insülinin 75'in üzerinde olması ya da 0, 30,60, 90, 120. dakikalardaki insülin değerlerinin toplamının 300'ün üzerinde olması insülin direnci olarak değerlendirildi. Çalışmada ayrıca glukoz eğri altındaki alan (GlukozEAA) ve insülin eğri altındaki alanlar (İnsülinEAA) da hesaplandı.

$$\text{GlukozEAA (AUC}_{\text{glukoz}}) = 30 \times (\text{glukoz}_0/2 + \text{glukoz}_{30} + \text{glukoz}_{60} + \text{glukoz}_{90} + \text{glukoz}_{120}/2)$$

$$\text{İnsülinEAA (AUC}_{\text{insülin}}) = 30 \times (\text{insülin}_0/2 + \text{insülin}_{30} + \text{insülin}_{60} + \text{insülin}_{90} + \text{insülin}_{120}/2)$$

İnsülin direnci, iki yöntemle ölçülebilir. Homeostasis Model Assesment (HOMA) ve insülin direnci (IR)'dır. FGIR, açlık kan şekerinin (AKŞ) (mg/dL) açlık insülin düzeyine (µU/ml) bölünmesi ile hesaplanmakta (AKŞ/insülin) sağlıklı bireylerde bu oranın 6'nın üzerinde olması beklenmektedir. HOMA-IR indeksine göre insülin direnci hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin düzeyi (µU / ml)} \times \text{açlık glukozu (mg / dl)} / 405$$

Bunların dışında insülin duyarlılığı için insulin sensitivity index 'ISI' (matsuda indeksi=composite index) ve quantitative insülin sensitivity check index (QUICKI) kullanıldı.

OGTT'nde insülin direncini ölçmek için HOMA ve QUICKI ile birlikte Cederholm, Matsuda, Gutt, Stumvoll, Belfiore, Soonthornpun and McAuley gibi birçok yöntem kullanılmıştır. Fakat HOMA, QUICKI ve Matsuda dışındakilerin hepsi erişkinlerde tanımlanmıştır (120). Son dönemde OGTT ile insülin rezistansını daha etkin ve daha doğru tespit etmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Matsuda ve De Fronzo'nun geliştirdikleri formül ile belirledikleri tüm vücut insülin sensitivite indeksi OGTT'yi daha sensitif hale getirmiştir (206).Hiperinsülinemik-ögliseimk klemp testiyle yüksek oranda korele Matsuda modeli çocuklarda onaylanmıştır (207,208).

$$\text{ISI} = \frac{10000}{g_0 \times i_0 \times \sqrt{\frac{(g_0 \cdot 15 + g_{30} \cdot 30 + g_{60} \cdot 30 + g_{90} \cdot 30 + g_{120} \cdot 15)}{120} \times \frac{(i_0 \cdot 15 + i_{30} \cdot 30 + i_{60} \cdot 30 + i_{90} \cdot 30 + i_{120} \cdot 15)}{120}}}$$

$$\text{QUICKI} = 1 / \log \text{ açlık insülin düzeyi (µU / ml)} + \log \text{ açlık glukozu (mg / dl)}$$

Çocuklarda ve adolesanlarda insülin direncini değerlendirmede HOMA, FGIR ve QUICKI'ye göre daha güvenilirdir. HOMA 3,16'dan büyük değerler insülin direnci olarak kabul edilir (209).

3.6. Diyet programının düzenlenmesi

Hasta ve ailelere önce dolduracakları formlar hakkında bilgi verilip, daha sonra 3 günlük ana ve ara öğünler ve içecekleri kapsayan miktarları diyet uzmanı tarafından belirlenen ölçütlerle yazıldığı (çay bardağı, su bardağı, yemek kaşığı gibi) diyet kayıtları toplandı. Bu kayıtlardan hafta içi ve hafta sonu günleride göz önüne alınarak, ortalama kalori tüketimi pediatrik diyet uzmanı tarafından hesaplandı. Ayrıca tüketilen diyetdeki karbonhidrat, protein ve yağ oranları hesaplandı. Bu aşamadan sonra her hasta için yaş, cinsiyet ve olması gereken ağırlığa göre gerekli günlük enerji miktarı hesaplandı. İdeal ağırlık için okul çağı çocuklarının normal ağırlık, boy standardı verileri ve puberte evreleri dikkate alındı. Her olgu için diyet yaşına, sosyoekonomik ve kültürel şartlarına uygun, besin öğeleri seçilmiş, günlük alması gereken enerjinin; % 50-55'i karbonhidrat, % 15-20'si proteinden, % 30'u yağlardan gelecek şekilde düzenlendi. Bu şekilde çocuğun daha önce aldığı enerji sınırlandırılmış ve besin tüketimi dengelenmiş oldu. Olgulardan alınan üç günlük beslenme kayıtlarından, beslenme şekli, kalori ve enerji dağılımı çıkarıldı. Yapılan beslenme hataları ve eksiklikler hastalarla birlikte konuşuldu. Bu şekilde beslenmenin sonuçları ayrıntılı anlatıldı. Morbid obez olmayanlarda, olması gereken ağırlığa uygun dengeli bir diyet verildi. Morbid obezlerde ise kısa süreli enerji kısıtlaması yapıldı. Hastaların büyümelerini tamamlamadıkları göz önüne alındı. Günlük enerji gereksiniminden en az 200 en çok 500 kalori arasında kısıtlama yapıldı (209).

Hastalar çalışma öncesi, ortası ve sonunda diyet uzmanı tarafından kontrol edildi. Bazı deneklerin daha hızlı sonuç almak isteyip verilen diyetdeki kalorigen daha az kalori almaya çalıştığı bazılarının da diyetdeki kalorigen daha fazla kalori aldığı kontroller sırasında tespit edildi. Bu hastalarla tekrar konuşulup yanlışları düzeltildi. Her hastaya bir uzman Peditrik diyetisyen ile diyet ve kısıtlamalarla ilgili bireysel görüşme yapıldı. Klinik kontroller çalışmadan 5 gün önce, başlangıçta ve tedavi ortasında ve 6 aylık tedavi sonrasında yapıldı.

3.7. Egzersiz programı verilmesi

Çalışmaya katılacak grup hemen hemen aynı sosyoekonomik düzeyde, daha önce herhangi bir spor dalı ile uğraşmayan, istekli obez çocuklardan oluşmuştu. Çalışmaya alınan çocukların egzersiz yapmasına engel teşkil edecek bir bedensel veya ruhsal problemi yoktu. Her hastaya günlük haftada en az 4 gün en az 30dk aerobik fiziksel aktivite önerildi.

3.8. İlaç tedavisi

Hastalar metformin (n=33), tiamin (n=35), metformin-tiamin (n=31) ve plasebo (n=30) alan dört gruba ayrıldı. Tüm hastalara diyet ve egzersizle birlikte 6 aylık metformin, tiamin, metformin-tiamin, plasebo verilerek tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminde, sistemik ve endokrinolojik muayene ve vücut ölçümleri yapıldı, ultrasonografi yapılarak, periferik kan örnekleri alınarak OGTT uygulandı.

3.8.1. Metformin

Bu gruptaki hastalara günde 2 kez 850mg metformin (metformin hidroklorür) oral olarak 6 ay süreyle verildi.

3.8.2. Tiamin

Bu gruptaki hastalara günde 1 kez 300 mg tiamin (tiamin hidroklorür olarak, tiamin 300 mg 100 tb, GNC) oral olarak 6 ay süreyle verildi.

3.8.3. Plasebo

Bu gruptaki hastalara Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi tarafından hazırlanan 180 mg mikrokristal selüloz, 74 mg mısır nişastası ve 11 mg magnezyum stearat içeren tabletten günde 1 kez 300mg oral olarak 6 ay süreyle verildi. Hastalara plasebo olduğu belirtilmedi.

Metformin, tiamin ya da plasebo alan 129 hastanın hiçbirisi yan etki nedeniyle çalışmadan çıkarılmamıştır. Sadece metformin alan hastalardan birinde karın ağrısı, tiamin alan hastalardan birinde de kabızlık görülmüştür.

3.9. İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi için IBM SPSS Statistics 21 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan, 25. persentil ve 75. persentil [$M(Q1-Q3)$]

değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Verilerin normal dağılması durumunda gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallisanalizi ile yapıldı ve çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn testi kullanıldı. Ardışık ölçümlerin değerlendirilmesinde verilerin dağılımına göre bağımlı örnek t testi ile Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve McNemar testleri kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Kayseri ili ve ilçelerinden ve çevre illerden Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran obezitesi ve insülin direnci olan yaşları 9-17 arasında (ortalama $12,72 \pm 1,90$ yıl) olan, 70'i (%54,3) kız, 59'u (%45,7) erkek rastgele seçilen toplam 129 çocuk ve adolesan katıldı. Hastaların hepsi pubertal dönemde (ortalama puberte evresi $3,73 \pm 1,08$) olmakla birlikte 22'si (%17,1) evre 2'de, 31'i (%24) evre 3'te, 3'i 5(%27,1) evre 4'te, 41'i (%31,8) evre 5'te idi. Çalışmaya alınan çocukların ağırlıkları ortalama $80,27 \pm 19,39$ kg(46,6-137 kg) saptandı. Çalışmaya alınan çocukların boyları ortalama $157,73 \pm 10,49$ cm(134,6-182 cm) saptandı. Çalışmaya alınan çocukların VKİ'leri ortalama $31,78 \pm 4,6$ kg/m²(22,7-45 kg/m²) saptandı.

Tablo 11. Hastaların tedavi gruplarına göre cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Metformin (n=33)	Tiamin (n=35)	Metformin+Tiamin (n=31)	Plasebo (n=30)	<i>p</i>
Erkek	14 (%23.7)	18 (30.5)	16 (27.1)	11 (18.6)	0,567
Kadın	19 (%27.1)	17 (27.3)	15 (21.4)	19 (27.3)	

Hastaların tedavi gruplarına göre cinsiyet karşılaştırmasında erkeklerin 14'ü (%23,7) metformin grubunda, 18'i (%30,5) tiamin grubunda, 16'sı (%27,1) metformin+tiamin grubunda ve 11'i (%18,6) plasebo grubunda idi. Kadınların 19'u (%27,1) metformin grubunda, 17'si (%27,3) tiamin grubunda, 15'i (%21,4) metformin+tiamin grubunda ve 19'u (%27,3) plasebo grubunda idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,567$).

Tablo 12. Hastaların başlangıçta tedavi gruplarına göre yaş, boy, ağırlık ve VKİ değerleri

	Metformin $\bar{x} \pm ss$	Tiamin $\bar{x} \pm ss$	Metformin+ Tiamin $\bar{x} \pm ss$	Plasebo $\bar{x} \pm ss$	<i>p</i>
Yaş(yıl)	13,43±1,72	12,58±2,20	12,59±1,51	12,25±1,94	0,076
Boy(cm)	158,86±9,94	157,30±11,40	158,31±10,21	156,36±10,6	0,793
Ağırlık(kg)	81,63±17,99	80,68±21,49	82,47±21,05	76,02±18,39	0,870
VKİ(kg/m ²)	31,93±3,85	32,09±5,22	32,43±4,56	30,57±4,49	0,477

$\bar{x}$: ortalama

ss: standart sapma

Tablo 13. Hastaların başlangıçta tedavi gruplarına göre bel çevre değerleri

	Metformin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Metformin+Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Plasebo <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>p</i>
Belçevresi (cm)	102(96-110)	100(96-111)	103(97-113)	99(86,75-107,25)	0,231

M:Medyan değer

*Q*₁: 25. Persentil değeri

*Q*₃:75. Persentil değeri

Hasta tedavi grupları arasında tedavi başlangıcında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (yaş için *p*=0,076; vücut ağırlığı için *p*=0,793; boy için *p*=0,870; VKİ için *p*=0,477; bel çevresi için *p*=0,231).

Hasta tedavi gruplarını tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arası ve grup içi karşılaştıracak olursak;

Tablo 14. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi vücut ağırlığı yönünden değerlendirilmesi

Vücut ağırlığı (kg)	Metformin $\bar{x} \pm ss$	Tiamin $\bar{x} \pm ss$	Metformin+Tiamin $\bar{x} \pm ss$	Plasebo $\bar{x} \pm ss$	<i>p</i>
Önce	81,63±17,99	80,68±21,49	82,47±21,05	76,02±18,39	0,571
Sonra	76,94±17,21	78,51±20,58	80,21±19,24	76,57±18,62	0,870
Fark	4,69±3,58 ^a	2,17±4,20 ^{ab}	2,26±4,87 ^{ab}	-0,55±3,85 ^b	<0,001
<i>p</i> *	<0,001	0,004	0,009	0,441	

$\bar{x}$: ortalama

ss: standart sapma

*p**: Grup içi karşılaştırmalar

a,b: Aynı harfi bulunduran gruplar arasında fark yoktur.

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığındaki değişiklik değerlendirildiğinde metformin tedavi grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat grup içi tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarındaki azalmalar değerlendirildiğinde metformin, tiamin ve metformin+tiamin tedavi grubundaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,009$). Plasebo grubunda ise vücut ağırlığındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,441$).

Tablo 15. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi boy yönünden değerlendirilmesi

Boy(cm)	Metformin $\bar{x}\pm ss$	Tiamin $\bar{x}\pm ss$	Metformin+tiamin $\bar{x}\pm ss$	Plasebo $\bar{x}\pm ss$	p
Önce	158,86 $\pm$ 9,94	157,3 $\pm$ 11,4	158,31 $\pm$ 10,21	156,36 $\pm$ 10,6	0,793
Sonra	160,07 $\pm$ 9,72	159,28 $\pm$ 10,89	160,01 $\pm$ 9,94	157,86 $\pm$ 10,3	0,819
Fark	-1,2 $\pm$ 1,36	1,97 $\pm$ 2,17	-1,69 $\pm$ 1,40	-1,5 $\pm$ 1,30	0,261
p^*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

$\bar{x}$: ortalama

ss : standart sapma

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası boy değişikliklikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,261$). Bütün grupların kendi içinde tedavi öncesinde ve sonrasında boy değişikliği açısından farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 16. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi VKİ'lerinin değerlendirilmesi

VKİ(kg/m ²)	Metformin $\bar{x}\pm ss$	Tiamin $\bar{x}\pm ss$	Metformin+tiamin $\bar{x}\pm ss$	Plasebo $\bar{x}\pm ss$	p
Önce	31,93 $\pm$ 3,85	32,09 $\pm$ 5,22	32,46 $\pm$ 4,67	30,57 $\pm$ 4,49	0,461
Sonra	29,71 $\pm$ 3,87	30,52 $\pm$ 4,9	30,93 $\pm$ 4,47	30,38 $\pm$ 4,8	0,752
Fark	2,22 $\pm$ 1,56 ^a	1,57 $\pm$ 1,59 ^a	1,66 $\pm$ 1,81 ^a	0,19 $\pm$ 1,7 ^b	<0,001
p^*	<0,001	<0,001	<0,001	0,547	

$\bar{x}$: ortalama

ss : standart sapma

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

a,b: Aynı harfi bulunduran gruplar arasında fark yoktur.

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası VKİ'leri değerlendirildiğinde metformin, tiamin ve metformin-tiamin tedavi grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası VKİ'leri değerlendirildiğinde metformin, tiamin, metformin+tiamin tedavi gruplarında VKİ'nde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,001$). Plasebo grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,547$).

Tablo 17. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi bel çevrelerinin değerlendirilmesi

Bel ç. (cm)	Metformin $M (Q_1- Q_3)$	Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Metformin+tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Plasebo $M (Q_1- Q_3)$	p
Önce	102(96-110)	100(96-111)	103(97-113)	99(86,75-107,25)	0,231
Sonra	99(91,5-106,5)	100(92,5-107)	104,5(96-115)	102(92-108,87)	0,404
Fark	3(2-6) ^a	2(0-4) ^a	2(-1,5-3) ^{ab}	-1,75(-3,75-0,25) ^b	<0,001
p^*	<0,001	0,004	0,063	0,023	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

a,b: Aynı harfi bulunduran gruplar arasında fark yoktur.

M:Medyan değer

Q_1 : 25. Persentil değeri

Q_3 : 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası bel çevreleri değerlendirildiğinde metformin ve tiamin tedavi grubundaplaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası bel çevreleri değerlendirildiğinde bel çevresi metformin ve tiamin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,001$ ve $p=0,004$). Metformin+tiamin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,063$). Plasebo grubunda ise bel çevresi artarak istatistiksel olarak anlamlı artma bulunmuştur ($p=0,023$).

Tablo 18. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi boyun çevrelerinin değerlendirilmesi

Boyun ç. (cm)	Metformin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Metformin+Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Plasebo <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>p</i>
Önce	37(35,5-39,5)	38(35,5-40,5)	36,5(35-38,5)	36(34,37-37,12)	0,142
Sonra	35(34-37,5)	37(35-40)	36(35-38)	36,5(35-37,25)	0,190
Fark	1,5(0,75-2) ^a	0,5(0-1) ^{ab}	0,5(-1-1) ^b	0(-1-0,62) ^b	<0,001
<i>p</i> *	<0,001	0,008	0,266	0,574	

*p**: Grup içi karşılaştırmalar

a,b: Aynı harfi bulunduran gruplar arasında fark yoktur.

M:Medyan değer

*Q*₁: 25. Persentil değeri

*Q*₃: 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası boyun çevreleri değerlendirildiğinde metformin tedavi grubunda metformin-tiamin ve plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grup içi değerlendirmelerde metformin ve tiamin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,001$ ve $p=0,008$). Metformin+tiamin ve plasebo tedavi gruplarında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,266$ ve $p=0,574$).

Tablo 19. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi trigliserid düzeylerinin değerlendirilmesi

Trigliserid (mg/dL)	Metformin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Metformin+ Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Plasebo <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>p</i>
Önce	110(89-141,5)	146(108-190)	120(94-173)	122,5(88,25-166,5)	0,267
Sonra	104(72,5-163)	134(89-171)	114(83-135)	110(90,5-161,5)	0,640
Fark	14(-21-27)	8(-11-35)	6(-10-38)	1(-22,75-28,25)	0,753
<i>p</i> *	0,242	0,077	0,221	0,812	

*p**: Grup içi karşılaştırmalar

M:Medyan değer

*Q*₁: 25. Persentil değeri

*Q*₃: 75. Persentil değeri

Hasta tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve sonrasında trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,753$). Grup içi karşılaştırmalarda tedavi öncesi ve sonrasında trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,242$, $p=0,077$, $p=0,221$, $p=0,812$).

Tablo 20. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi

Kolesterol (mg/dL)	Metformin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Metformin+ Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Plasebo <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>p</i>
Önce	154(135-170,5) ^b	183(156-197) ^a	161(153-185) ^{ab}	151(132,25-177) ^b	0,006
Sonra	148(122,5-176)	169(141-189)	162(136-187)	153,5(137,25-173)	0,213
Fark	5(-8-15,5)	8(-4-23)	3(-6-13)	-0,5(-23,25-17,5)	0,177
<i>p</i> *	0,276	0,005	0,173	0,705	

*p**: Grup içi karşılaştırmalar

a,b: Aynı harfi bulunduran gruplar arasında fark yoktur.

M:Medyan değer

*Q*₁: 25. Persentil değeri

*Q*₃: 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kolesterol düzeylerinin farkları değerlendirildiğinde tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (*p*=0,177). Tedavi başlangıcında tiamin tedavi grubu kolesterol düzeyi metformin ve plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (*p*=0,006). Grup içi tedavi öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde tiamin tedavi grubunda kolesterol düzeyi tedavi öncesi tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (*p*=0,005). Metformin, metformin+tiamin ve plasebo tedavi gruplarında grup içi tedavi öncesi ve sonrası kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (metformin için *p*=0,276, metformin+tiamin için *p*=0,173, tiamin için *p*=0,705).

Tablo 21. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi LDL düzeylerinin değerlendirilmesi

LDL (mg/dL)	Metformin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Metformin+ Tiamin <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Plasebo <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>p</i>
Önce	81,5(62,75-95,85) ^b	104,2(82,5-122) ^a	95(79,59-112) ^{ab}	88,1(64,55-	0,048
Sonra	85(70,29-103)	104,6(78,2-121)	94(74,8-115)	88,1) ^{ab} 88,3(70,12-	0,168
Fark	2(-6,75-6,46)	1(-3,7-9,8)	-1(-10-11)	110,9) 2,4(-21,67-10,15)	0,658
<i>p</i> *	0,633	0,245	0,977	0,416	

*p**: Grup içi karşılaştırmalar

a,b: Aynı harfi bulunduran gruplar arasında fark yoktur.

M:Medyan değer

*Q*₁: 25. Persentil değeri

*Q*₃: 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası LDL düzeyleri değerlendirildiğinde tedavi grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,658$). Tedavi başlangıcında tiamin tedavi grubu LDL düzeyi metformin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,048$). Grup değerlendirmelerde grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,633$, $p=0,245$, $p=0,977$, $p=0,416$).

Tablo 22. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi HDL düzeylerinin değerlendirilmesi

HDL (mg/dL)	Metformin $M (Q_1- Q_3)$	Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Metformin+ Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Plasebo $M (Q_1- Q_3)$	p
Önce	42(36,1-49)	42(34-46,5)	40(36-47)	41,5(33,5-46,25)	0,650
Sonra	42(36-49,5)	41(36-45)	41(35-46)	40,5(38-44)	0,674
Fark	-1(-2,8-4)	1(-4-3)	1(-1-4)	1(-2,25-4,25)	0,945
p^*	0,578	0,824	0,313	0,455	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

M : Medyan değer

Q_1 : 25. Persentil değeri

Q_3 : 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası HDL düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0,945$). Grup içi tedavi öncesi ve sonrası HDL düzeyleri değerlendirildiğinde grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (metformin için $p=0,578$, tiamin için $p=0,824$, metformin+tiamin için $p=0,313$, plasebo için $p=0,455$).

Tablo 23. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi

Vit. B12 (pg/ml)	Metformin $M (Q_1- Q_3)$	Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Metformin+ Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Plasebo $M (Q_1- Q_3)$	p
Önce	261(214,5-309,2)	258(231-308)	287(234-376)	298(247,75-350,5)	0,132
Sonra	239(217-283)	276(216-325)	234(204-303)	277,5(233,5-343)	0,111
Fark	12(-12-67) ^{ab}	5(-33-35) ^b	44(12-65) ^a	12,5(-46,25-61,5) ^{ab}	0,014
p^*	0,091	0,902	<0,001	0,482	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

a,b: Aynı harfi bulunduran gruplar arasında fark yoktur.

M : Medyan değer

Q_1 : 25. Persentil değeri

Q_3 : 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 düzeyleri değerlendirildiğinde metformin+tiamin tedavi grubundaki tiamin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,014$). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 düzeyleri değerlendirildiğinde vitamin B12 düzeyi metformin+tiamin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,001$). Diğer tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası grup içi vitamin B12 düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (metformin için $p=0,091$, tiamin için $p=0,902$, plasebo için $p=0,482$).

Tablo 24. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı yönünden değerlendirilmesi

	Metformin($n=33$)	Tiamin($n=35$)	Metformin+tiamin ($n=31$)	Plasebo ($n=30$)	Toplam ($n=129$)
Bozulmuş açlık glukozu (tedavi öncesi)	-	-	2 (%6,5)	-	2 (%1,5)
Bozulmuş açlık glukozu (tedavi sonrası)	-	-	2 (%6,5)	-	2 (%1,5)
Bozulmuş glukoz toleransı (tedavi öncesi)	1 (%3)	3 (%8,6)	3 (%9,7)	2 (%6,7)	9 (%7)
Bozulmuş glukoz toleransı (tedavi sonrası)	4 (12,2)	2 (%5,7)	1 (%3,2)	4 (%13,3)	11 (%8,5)

Tedavi gruplarındaki hastaların OGTT sırasındaki bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı değerlendirildiğinde sadece metformin+tiamin tedavi grubundaki aynı iki hastada (%6,5 toplamda %1,5) tedavi öncesi ve sonrasında

bozulmuş açlık glukozu saptandı. Diğer gruplarda bozulmuş açlık glukozuna saptanmadı. Bozulmuş glukoz toleransı metformin (tedavi öncesi 1 vaka %3, tedavi sonrası 4 vaka %12,2) ve plasebo (tedavi öncesi 2 vaka %6,7, tedavi sonrası 4 vaka %13,3) tedavi gruplarında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış gösterdi. Tiamin (tedavi öncesi 3 vaka %8,6 tedavi sonrası 2 vaka %5,7) ve metformin+tiamin (tedavi öncesi 3 vaka %9,7, tedavi sonrası 1 vaka %3,2) tedavi gruplarında ise bozulmuş glukoz toleransında azalma saptanmıştır.

Tablo 25. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi açlık kan glukozu düzeylerinin değerlendirilmesi

AKŞ (mg/dl)	Metformin $M (Q_1- Q_3)$	Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Metformin+ Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Plasebo $M (Q_1- Q_3)$	p
Önce	75(67-84)	76(71-87)	78(73-92)	76,5(70,5-83)	0,254
Sonra	77(70-87)	78(74-85)	80(74-90)	74,5(70-87,25)	0,304
Fark	-2(-11-3)	-3(-6-4)	-1(-4-3)	-2(-7,5-5,25)	0,705
p^*	0,046	0,238	0,596	0,368	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

M : Medyan değer

Q_1 : 25. Persentil değeri

Q_3 : 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası açlık kan glukoz seviyeleri değerlendirildiğinde bütün tedavi gruplarında azalma bulunmakla birlikte sadece metformin grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma $p=0,046$ saptandı. Hasta tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 26. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi açlık serum insülin düzeylerinin değerlendirilmesi

Açlık insülini (μ U/ml)	Metformin $M (Q_1- Q_3)$	Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Metformin+ Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Plasebo $M (Q_1- Q_3)$	p
Önce	25(16,65-30,05)	21,9(13,3-27,2)	30,9(15,6-33,6)	20,2(14,1-26,3)	0,376
Sonra	14(9,67-16,7)	14(8,39-20,9)	18,1(13,9-23,8)	17,9(12,8-22,17)	0,113
Fark	8,9(-0,5-19,55)	2,6(-1,9-17,5)	7,1(1,2-15,15)	1,05(-3,97-7,57)	0,054
p^*	<0,001	0,018	<0,001	0,329	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

M : Medyan değer

Q_1 : 25. Persentil değeri

Q_3 : 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası açlık serum insülin düzeyleri değerlendirildiğinde hasta tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası açlık serum insülin düzeyleri değerlendirildiğinde metformin, tiamin ve metformin+tiamin tedavi gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır (metformin için $p<0,001$; tiamin için $p=0,018$; metformin-tiamin için $p<0,001$).

Tablo 27. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi HOMA-IR düzeylerinin değerlendirilmesi

HOMA-IR	Metformin M (Q1- Q3)	Tiamin M (Q1- Q3)	Metformin+ Tiamin M (Q1- Q3)	Plasebo M (Q1- Q3)	p
Önce	4,28(2,91-5,47)	3,94(2,62-5,08)	4,61(3,04-6,47)	3,74(2,68-4,83)	0,304
Sonra	2,59(1,79-3,17)	2,83(1,69-4,19)	3,55(2,71-5,14)	3,11(2,36-4,28)	0,124
Fark	1,45(-0,15-3,23)	0,46(-0,55-2,85)	1,34(0,34-2,38)	0,21(-1,06-1,47)	0,072
p*	<0,001	0,024	<0,001	0,530	

p*: Grup içi karşılaştırmalar

M: Medyan değer

Q₁: 25. Persentil değeri

Q₃: 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,072$). Grup içi tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR düzeyleri değerlendirildiğinde metformin, tiamin ve metformin-tiamin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur (metformin için $p<0,001$; tiamin için $p=0,024$; metformin+tiamin için $p<0,001$). Plasebo grubunda ise tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,530$).

Tablo 28. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi glukoz eğri altındaki alanın değerlendirilmesi

GlukozEAA	Metformin M (Q ₁ - Q ₃)	Tiamin M (Q ₁ - Q ₃)	Metformin+ Tiamin M (Q ₁ - Q ₃)	Plasebo M (Q ₁ - Q ₃)	p
Önce	13440 (12225-15292)	14145 (12180-14850)	14310 (13650-16155)	13515 (12607-15116)	0,328
Sonra	13485 (11572-15435)	13875 (12630-14850)	13740 (12015-15210)	13065 (12101-15047)	0,837
p*	0,348	0,034	<0,001	0,428	

p*: Grup içi karşılaştırmalar

M: Medyan değer

Q₁: 25. Persentil değeri

Q₃: 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası GlukozEAA düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Grup içi değerlendirmelerde metformin+tiamin ve tiamin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (metformin+tiamin için $p<0,001$; tiamin için $p=0,034$). Diğer grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (metformin için $p=0,348$; plasebo için $p=0,428$).

Tablo 29. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin eğri altındaki alanın değerlendirilmesi

İnsülinEAA	Metformin $M (Q_1- Q_3)$	Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Metformin+ Tiamin $M (Q_1- Q_3)$	Plasebo $M (Q_1- Q_3)$	p
Önce	14190 (10972-19142)	11313 (8213-16791)	12553 (8848-19638)	11751 (8659-14292)	0,108
Sonra	8101 (5198-11926)	8659 (4968-11610)	10144 (5628-15190)	8653 (6433-14194)	0,431
p^*	$<0,001$	0,002	$<0,001$	0,057	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

M : Medyan değer

Q_1 : 25. Persentil değeri

Q_3 : 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası İnsülinEAA düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası İnsülinEAA düzeyleri değerlendirildiğinde metformin, tiamin ve metformin+tiamin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (metformin ve metformin+tiamin için $p<0,001$; tiamin için $p=0,002$) Plasebo grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,057$).

Tablo 30. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi ISI(Matsuda indeksi) değerlendirilmesi

ISI	Metformin $M(Q_1 - Q_3)$	Tiamin $M(Q_1 - Q_3)$	Metformin+Tiamin $M(Q_1 - Q_3)$	Plasebo $M(Q_1 - Q_3)$	p
Önce	0,000205836 (0,000149238- 0,000303343)	0,000261928 (0,000193269- 0,000351104)	0,000195038 (0,000138588- 0,000284909)	0,000256165 (0,000188204- 0,000351232)	0,189
Sonra	0,000357990 (0,000255677- 0,000594297)	0,000359215 (0,000241029- 0,000523203)	0,000269737 (0,000169342- 0,000428571)	0,000295340 (0,000187649- 0,000438941)	0,277
Fark	-0,0002 (-0,0003-0)	-0,0001 (-0,0002-0)	0,0000 (-0,0002-0)	-0,0001 (-0,0002-0,0001)	0,171
p^*	<0,001	0,001	<0,001	0,047	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

M : Medyan değer

Q_1 : 25. Persentil değeri

Q_3 : 75. Persentil değeri

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası ISI düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,171$). Grup içi tedavi öncesi ve sonrası ISI düzeyleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (metformin için $p<0,001$, tiamin için $p=0,001$, metformin+tiamin için $p<0,001$, plasebo için $p=0,047$).

Tablo 31. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin>300 sayısının değerlendirilmesi

İnsülin>300	Metformin ($n=33$)	Tiamin ($n=35$)	Metformin+Tiamin ($n=31$)	Plasebo ($n=30$)	p
Önce	30(%90,9)	28(%80)	27(%87,1)	27(%90)	0,547
Sonra	18(%54,5)	18(%51,4)	19(%61,3)	20(%66,7)	0,610
p^*	0,004	0,002	0,021	0,039	

p^* : Grup içi karşılaştırmalar

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası grup içi 0, 30, 60, 90, 120. dk insülin değerlerinin toplamının 300'den büyük olması değerlendirildiğinde bütün tedavi gruplarında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla metformin $p=0,004$, tiamin $p=0,002$, metformin+tiamin $p=0,021$ ve plasebo $p=0,039$).

Tablo 32. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin120.dk>75 sayısının değerlendirilmesi

İnsülin120.dk>75	Metformin (n=33)	Tiamin (n=35)	Metformin+Tiamin (n=31)	Plasebo (n=30)	<i>p</i>
Önce	24(%72,7)	20(%57,1)	22(%71)	21(%70)	0,506
Sonra	15(%45,5)	15(%42,9)	14(%45,2)	19(%63,3)	0,352
<i>p</i> *	0,012	0,125	0,008	0,754	

*p**: Grup içi karşılaştırmalar

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 120. dk'daki insülin değerinin 75'ten büyük olması değerlendirildiğinde metformin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,012$). Metformin+tiamin tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,008$). Tiamin ve plasebo grubunda ise istatistiksel bir fark saptanmamıştır (tiamin için $p=0,125$, plasebo için $p=0,754$).

Tablo 33. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası ve grup içi insülin>100 sayısının değerlendirilmesi

İnsülin>100	Metformin (n=33)	Tiamin (n=35)	Metformin+Tiamin (n=31)	Plasebo (n=30)
Önce	78	67	72	63
Sonra	37	51	48	43
<i>p</i> *	<0,001	0,047	0,001	0,045

*p**: Grup içi karşılaştırmalar

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 0, 30, 60, 90, 120. dk insülin değerlerinin 100'den büyük olma sayısı değerlendirildiğinde her dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (metformin için $p<0.001$, tiamin için $p=0.047$, metformin+tiamin için $p=0,001$ ve plasebo için $p=0.045$).

5. TARTIŞMA

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile birlikte ortaya çıkan bir dizi sağlık problemleri olarak tanımlanır. Gözlemler ve istatistikler şişmanlığın erişkinlere benzer şekilde, çocuk ve adolesan yaş grubunda da giderek arttığını göstermektedir (210). Obezite, son yıllarda hızla artan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “global epidemi” olarak tanımlanan önemli bir sağlık sorunudur(211). Dünya’da çocuk ve erişkin dönemi obezitenin en hızlı arttığı ülke olan Amerika Birleşik Devletleri’nde 1980’den itibaren fazla tartılı ergen sayısı üç katına çıkmıştır (212). Aynı şekilde Avrupa ülkelerinde ve Türkiye’de de obezite oranı giderek artmaktadır. Kayseri’de 5-17 yaş grubu çocuklarda fazla tartılı prevalansı %12,4, obezite prevalansı ise %6,5 olarak bulunmuştur (61). Çocukluk çağı obezitesi en sık insülin direnci olmak üzere glukoz intoleransı, tip 2 DM, hiperkolesterolemi-hipertrigliseridemi-hipertansiyon gibi metabolik sendrom ve aterosklerozla birlikte kardiyovasküler komplikasyonlara, psikolojik ve ortopedik problemlere, solunum sistemi hastalıklarına, kanser riskinde artışla birlikte sıklıkla erişkin dönemde de devam ederek morbidite ve mortalitelere neden olmaktadır (213). Tüm bu veriler çocuklarda ve adolesanlarda obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (129).

Ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelen çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi ve olguların erken dönemde tedavis programına alınması öncelik kazanmıştır. Bu çalışmada olgularda günlük yaşam değişikliği ile birlikte diyet ve egzersizin yanı sıra metformin, tiamin, metformin-tiamin, plasebo tedavi gruplarının

insülin direncini azaltmadaki etkileri tek tek ve gruplar arasında çift kör plasebo kontrollü randomize olarak karşılaştırarak araştırılması planlandı.

Araştırmanın başlangıcında tedavi grupları arasında cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakta idi. Bu durum çalışmanın güvenilirliğini göstermektedir. Tüm gruplara yaşına ve cinsiyetine uygun diyet, egzersiz programı ve yaşam tarzı değişikliği uygulandı.

Obez olgulara başlangıçta oral glukoz tolerans testi yapıldı ve insülin direnci kriterleri hesaplandı. Çalışma gruplarının başlangıçta HOMA-IR ve Matsuda indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durum çalışmanın güvenilirliğini daha da kuvvetlendirmektedir.

Olguların tedavi başlangıcı ve 6 ay sonraki vücut ağırlığı değerleri karşılaştırıldığında metformin, tiamin ve metformin-tiamin gruplarında tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamda önemli düşüşler saptandı. Metformin tedavi grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Srinivasan ve ark. 9-18 yaş 28 hastaya 2x1000 mg metformin ya da plasebo ardışık ve gruplar arasında çapraz olarak altışar ay süreyle vermişler ve metforminin kilo vermede plaseboya göre çok etkili olduğunu ($-4,35$ kg, $p=0,02$) bulmuşlardır (15). Yanovski ve ark. 6-12 yaşındaki obezitesi olan 53 çocuğa 2x1000 mg metformin, 47'sine ise plasebo 6 ay süreyle vermişler ve metforminde plaseboya göre vücut ağırlığındaki azalmanın daha anlamlı $-3,38$ kg fark ($1,47$ vs $4,85$, $p<0,001$) olduğunu saptamışlardır (214). Bizim çalışmamızda bu iki çalışmaya göre metforminle daha fazla kilo kaybı $-5,2$ kg ($-4,69\pm3,58$ vs $-0,55\pm3,85$ $p<0,001$) saptanmıştır.

Mauras ve ark. 8-17 yaşlarındaki 19 hastaya yaşam değişikliği ve 23 hastaya da yaşam değişikliği ile birlikte metformin (2x1000 mg) 6 ay uygulamışlar ve vücut ağırlığındaki düşüşün metformin grubunda daha fazla ($-4,9\pm1,0$ kg vs $-1,7\pm1,1$ kg, $p<0,03$) olduğunu saptamışlardır (215). Rynders ve ark. 10-17 yaşında 9 hastaya yaşam modifikasyonu ve 7 hastaya (<12 yaş metformin 2x500 mg, >12 yaş metformin 2x1000 mg) 6 ay uygulamış ve vücut ağırlığını azaltmada daha etkili ($-5,2$ vs $-3,0$ $p=0,47$) olduğunu bulmuşlardır (216). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Kay JP ve arkadaşlarının 24 hiperinsülinemik diyabetik olmayan obez adolesanlarda randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada düşük kalorili diyetle birlikte 12 hastaya 8 hafta süreyle meformin 2x850 mg 12 hastaya ise plasebo vermişler ve metformin grubunda plaseboya göre daha fazla kilo kaybı ($6.5\% \pm 0.8\%$ vs $3.8 \pm 0.4\%$ $p<0,01$) saptamışlardır(18).

Literatürde bulgularımızın aksine, Love-Osborne ve ark. 12-19 yaş 85 hastaya 2x850 metformin (70%) ya da plasebo (30%), 6 ay süreyle vermiş ve metformin ve plasebo arasında kilo kaybı açısından bir fark saptanmamışlardır (217).Lavine ve arkadaşlarının çocuk ve adolesanlarda NAFLD tedavisinde E vitamini ve metformin tedavisini araştırdıkları çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada 58 hastaya E vitamini 1x800 mg, 57 hastaya metformin 1x1000 mg, 58 hastaya da plasebo 96 hafta süreyle vermişler ve vücut ağırlıklarında fark (metformin 12.0, plasebo 12.7 $p=0,78$) saptamamışlardır (218). Bu iki çalışmada metforminin yanı sıra diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğinin yeterince uygulanamamasının rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası boy değişikliklikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,261$). Bütün grupların kendi içinde tedavi öncesinde ve sonrasında boy değişikliği açısından farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu hastaların boylarının uzadığını fakat bu uzamanın gruplar arasında fark bulunmaması sebebiyle hesaplanan VKİ değerlerinin güvenilir olduğunu göstermektedir.

Olguların tedavi başlangıcı ve 6 ay sonraki VKİ değerleri karşılaştırıldığında metformin, tiamin ve metformin-tiamin gruplarında tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamda önemli düşüşler saptandı. Bu üç tedavi grubundaki düşüşler plasebo grubuna göre anlamlı idi ancak bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Metformin grubundaki VKİ'ndeki düşüş diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamda gruplar arasında fark bulunmadı.

Freemark ve Bursey 2001'de pediatrik obezite alanında metforminle ilgili ilk çalışmayı yapmıştır. 12-19 yaşlarındaki 28 hastaya 6 ay 2x500 mg metformin ya da plasebo vermişler metforminin ılımlı fakat istatistiksel olarak anlamlı VKİ'nde azalmasağladığını $-1,4(-0,5 \text{ vs } +0,9 \text{ } p<0.02)$ saptamışlardır (138). Bizim

çalışmamızda metformin grubunda VKİ'nde daha fazla azalma-2,03 kg/m²(-2,22±1,56 vs-0,19±1,7p<0,001) olması metformin dozunun daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Srinivasan ve ark. 9-18 yaş 28 hastaya 2x1000 mg metformin ve plasebo ardışık ve gruplar arsında çapraz olarak altışar ay süreyle vermişler ve metforminin kilo vermede plaseboya göre çok etkili olduğunu (VKİ farkı -1,26 p=0,002) saptamışlardır(15).Bizim çalışmamızdaVKİ'ndeki azalmanın daha fazla (-2,03 p<0,001) olması bu çalışmanın örnekleminin daha küçük olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Atabek ve Pirgon çalışmasında 90 obez çocuğa 2x500 mgr metformin, 30 obez çocuğa plasebo verilmiş. 6 ay sonundaVKİ'nde önemli azalma-2,7(-2,1±2,3vs 0,72±0,5 p=0,001) saptanmıştır (19).Bizim çalışmamızda VKİ'nde metformin grubundaki azalmaplaseboya göre -2,03(-2,22±1,56 vs 0,19±1,7p<0,001) daha anlamlı bulunmuştur.Bu durum çalışma gruplarındaki obez adolesanlarda farklılıkların yansması olabilir.

Love-Osborne ve ark. 12-19 yaş 85 hastaya 2x850 metformin (70%) ya da plasebo (30%), 6 ay süreyle vermiş ve metformin ve plasebo arasında kilo kaybı ve VKİ açısından bir fark -0,79 (-0,16±1,89 vs. 0,63±1,29; p=0,11) saptanmamıştır (217).Bizim çalışmamızda aynı doz metforminle VKİ'nde daha fazla azalma (-2,03 p<0,001) saptanmıştır. Çalışmamızda hasta gruplarının yakından izlenmesi ve obezite açısından bilinçlendirilmesi katkıda bulunmuş olabilir.

Clarson ve ark.10-16 yaşındaki 11 hastaya yaşam değişikliğiyle birlikte 3x500 mg metformin ve 14 hastaya sadece yaşam değişikliği 6 ay uygulamış ve metformin alan grupta VKİ 1,8 kg/m² azalmış, diğer grupta ise biraz artmıştır(VKİ farkı -2,3) (219). Bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Wiegandve ark. daha önce 6 ay yaşam değişikliği uygulanıp obezite ya da insülin direncinde başarı gösteremeyen 12-18 yaşlarındaki36 hastaya yaşam değişikliğiyle birlikte metformin 2x500 mg ve 34 hastaya plasebo uygulamışlar ve VKİ'nin değişmediğini saptamışlardır (20).Lavine ve arkadaşlarının çalışmasında ise VKİ'nde fark (metformin 1,3, plasebo 1,9p=0,25) saptanmamıştır (218). Evia-Viscarra ve arkadaşlarının randomize, çift-kör, 9-18 yaşlarındaki insülin direnci olan obez adolesanlarda yaptığı çalışmada 12 hastaya metformin 2x500 mg ve 14 hastaya plasebo 3 ay süreyle vermişler ve VKİ'nde metformin (33,44-32,71; p=0,015) ve

plaseboda (32.82-32.10; $p=0.011$) azalma olmakla birlikte metformin plasebo arasında fark saptamamışlardır (220). Bu üççalışmanın metformin dozunun daha düşük olması ve diğer etkenlerin bu duruma neden olabileceğini düşündürmektedir.

Glaser Pediatric Research Network grubunun çok merkezli araştırmasında 13-18 yaşındaki 77 hastaya yaşam değişikliğiyle birlikte metformin XR 1x2000 mg ya da plasebo 12 ay uygulanmış ve Metformin XR'nin hafif fakat VKİ'nde istatistiksel olarak anlamlı azalma -1,1 (-0.9 vs 0.2; $p=0.03$) saptamışlardır (221). Bizim çalışmamız 6 ay süreyle uygulanmış olup tedavinin daha uzun süre verilmesinin ve metformin XR formunun kullanılmasının ek bir katkı sağlamadığı söylenebilir.

Yanovski ve ark. 6-12 yaşındaki obezitesi olan 53 çocuğa 2x1000mg metformin, 47'sine ise plasebo 6 ay süreyle vermişler ve VKİ'nde -1.09 kg/m² fark (-0,78 vs 0.32, $p=0.006$) saptamışlardır (214). Bu çalışmada farklı yaş grubu olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır ancak bizim çalışmamızda VKİ'nde daha fazla azalma (-2,03 $p<0,001$) olması metforminin daha büyük yaşlarda kullanılmasının gerektiğini göstermektedir.

Rezvanian ve arkadaşlarının randomize klinik çalışmasında 10-16 yaşlarındaki 180 hasta dört gruba ayrılarak metformin, fluoksetin, metformin+fluoksetin ya da plasebo 3 ay verilmiş ve VKİ'nde plasebodaki azalmada istatistiksel fark gözlenmezken diğer tedavi gruplarında anlamlı azalma (-1,2 $p<0,05$) saptanmıştır (222). Rynders ve ark. 10-17 yaşında 9 hastaya yaşam modifikasyonu ve 7 hastaya (<12 yaş metformin 2x500 mg, >12 yaş metformin 2x1000 mg) 6 ay uygulamış ve VKİ'ni azaltmada daha etkili olduğunu -1,7 (2,7 vs 1,0) bulmuşlardır (216). Mauras ve ark. 8-17 yaşlarındaki 19 hastaya yaşam değişikliği ve 23 hastaya da yaşam değişikliği ile birlikte metformin 6 ay uygulamışlar ve VKİ'nde düşüşün metformin grubunda daha fazla -1,3 (-2.4±0.5 vs -1.1±0.5) olduğunu saptamışlardır (215). Çok merkezli MOCA çalışmasında 8-18 yaşlarındaki 151 obez çocuk ve adolesana yaşam değişikliği ile birlikte plasebo ya da metformin (sabah 1000 mg, akşam 500 mg) uygulanmış ve metformin grubunda VKİ'nde istatistiksel olarak daha anlamlı düşüş (-1.07, $p=0.005$) saptamışlardır (223). Bizim çalışmamızda bu dört çalışmaya göre metformin VKİ'ni daha fazla -2,03 (-2.22±1.56 vs 0.19±1,7 $p<0.001$) azaltmaktadır.

Yüksek doz tiamin desteği ile hiperglisemi ile ilişkili anormalliklere yol açan biyokimyasal yolların aktivitesinin azaltılabileceği kanıtlanmıştır (201). Obezite sıklıkla tip 2 diyabete yol açmaktadır. Klinik ve deneysel kanıtlar tiamin desteğinin

diyabetik nefropati, retinopati, nöropati, kardiyomiyopati gibi diyabet komplikasyonlarında yararlı etkilerinin olduğunu göstermektedir (189). Tiamin, pankreas beta hücrelerinin normal fonksiyonu için esansiyel olarak gereklidir ve bu vitaminin eksikliği insülin sentez ve sekresyonunu olumsuz yönde etkiler (191). Tüm bu bulgular tiaminin diyabetin başlangıcı olan insülin direncinde ve obezite tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda literatürde ilk olarak obez adolesanlarda tiamin tedavisinin sonuçlarını araştırdık.

Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrasında vücut ağırlığında tiamin tedavi grubunda ($-2,17 \pm 4,20$ $p=0.004$) ve metformin-tiamin tedavi grubunda ($-2,26 \pm 4,87$ $p=0,009$) önemli bir azalma bulunmasına rağmen plaseboya ve diğer gruplara göre istatistiksel bir fark saptanmadı.

Tiamin ile tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre VKİ'nde önemli bir azalma (-1.57 ± 1.59 $p<0.001$) gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Tanaka T. ve arkadaşlarının rat deneyinde tiamin tedavisiyle vücut ağırlığının plaseboya göre azalması bizim bu bulgumuzu desteklemektedir. Bu bulgu tiaminin obez adolesanlarda alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Metformin-tiamin tedavi grubunda da tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre VKİ'nde önemli bir azalma $-1,05$ (1.66 ± 1.81 $p<0.001$) gözlemlendi ve bu plasebo grubuna göre de daha etkiliydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Üç tedavi grubunda da VKİ'nde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı azalış olmasına rağmen bu üç tedavi grubu arasında VKİ azalışı birbirinden istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Bu nedenle metformin ve tiamin tedavi kombinasyonunun metformin ya da tiamin tedavisine bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Böylece kombinasyon tedavisini metformin ya da tiamin tedavisine alternatif tedavi olarak önermemekteyiz.

Tedavi gruplarında bel çevresi değerleri 6 ay sonunda metformin ve tiamin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermekteydi. Bu bulgu da tedavi seçiminde ya metformin ya da tiaminin tercih edilebileceğini desteklemektedir.

Tedavi başlangıcında tedavi sonrasında göre boyun çevresindeki değişiklikler dikkate alındığında metformin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş varken diğer tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Daha önce Srinivasan ve arkadaşları obezite ve insülin direnci olan adolesanlarda metforminin kilo vermede visseralden ziyade subkütanyağ dokuda etkili olduğunu

saptamışlardır(15).Bu çalışma bizim bu bulgumuzu desteklemekle birlikte metforminin vücut kompozisyonu üzerine etkisi tartışmalıdır(224).

Viseral beyaz yağ dokusu obeziteye ve obezite ilişkili bozukluklara yol açmakta ve insülin duyarlılığını etkilemektedir (225).Tanaka T. ve arkadaşlarının OLETF sıçanlarında tiamin uygulanması ile yağ dokusunda kontrol grubuna göre önemli azalma saptamış olmaları bizim çalışmamızdaki yağ dokusundaki azalmayı desteklemektedir (189).

Bizim çalışmamızda bel çevresinin hem metformin hem tiamin ile azalması adolesanlarda insülin direnci ile ilişkili olan santral obezite tedavisinde bu iki tedavinin de kullanılabileceğini göstermekle birlikte metformin subkütan yağ dokuda da etkili görünmektedir. Rezvanian ve arkadaşlarının çalışmasında metformin ile bel çevresinde azalma (-2,1 cm $p=0,03$) saptanmıştır (222).Bizim çalışmamızdaki azalmanın (-3 cm $p<0,001$) daha fazla olması tedavi süresinin daha uzun olmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızın aksine Lavine ve arkadaşlarının çalışmasında bel çevresinde anlamlı bir fark (1.3 vs 1.9 $p=0,25$) saptanmaması diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğinin bu bulguda etkili olabileceğini düşündürmektedir (218)

Tedavi gruplarında 6 ay sonunda serum trigliserid düzeyleri değerlendirildiğinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. 6 aylık uygulama sonrası her grupta serum trigliserid düzeyinde düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu bulgu bize hem ilaçların hem de günlük aktivite ve yaşam değişiklikleri nedeniyle serum trigliserid düzeylerinde düşüş olduğunu düşündürmektedir.Serum trigliserid düzeyi değişikliği ile benzer şekilde serum LDL düzeylerinde önemli düşme,HDL düzeylerinde önemli artma gözlenmemiştir. Tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre serum total kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde tiamin grubunda serum total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Metformin ve tiaminin lipit düzeylerinde azaltıcı etkisi bilinmektedir. Ancak çalışmamızda lipit düzeylerinde düşme görülmekle birlikte tiaminin kolesterolü düşürmesi dışında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi süresinin uzatılması ile daha önemli değişimlerin olabileceği öngörülebilir. Dikkatimizi çeken bir noktayüksek dozda tiaminin (70 mg/kg doz) hayvan modellerinde diyabete bağlı plazma kolesterol ve trigliserid artışlarını düşürdüğü gösterilmiştir (181).60 tip 2 DM 20 kontrol hastası alınmış, kontrol

grubuna göre diyabetlilerde tiamin düşüklüğü albüminüri, TG, LDL ve kolesterolde yükseklik, HDL'de düşüklük ile korelasyon göstermiştir (199). Bu iki çalışmadaki bulgular tiaminin kolesterol düşürücü etkisi açısından çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde dört çalışmada da metformin tedavisi ile lipit düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (20,137,214,218).

Bizim çalışmamızın aksine Kay P. ve arkadaşlarının çalışmasında metformin ile trigliserid, kolesterol ve serbest yağ asitlerinde anlamlı azalma saptanması bu çalışmada bütün hastalara düşük kalorili diyet verilmesi ve kısa süreli olması bu duruma yol açmış olabilir.

Metformin kullanımı ile B12 vitamini emiliminde azalma olduğu bilinmektedir. Tedavi gruplarında bu bağlamda tedavi sonrasında serum B12 vitamini düzeylerinde düşüş gözlenmekle birlikte metformin-tiamin tedavi grubundaki düşüş düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Metformin tedavisine tiamin eklenmesinin serum B12 vitamini düzeyini daha fazla düşürdüğünü açıklamak zordur. Literatür bilgilerine göre tiaminin B12 vitamini emilimini azalttığına dair bilgi yoktur. Metformin kullanan hastalarda kalsiyumdan zengin beslenme B12 vitamini düşüşünü azaltmaktadır (226,227). Metformin-tiamin tedavi grubundaki diyet faktörlerinin bu duruma yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çocukluk çağı obezitesi ve insülin direncinde metformin tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte tiamin tedavisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bozulmuş açlık glukozu tedavi başlangıçta ve sonrasında sadece metformin+tiamin grubunda iki olguda saptandı. Bunlar aynı hastalardı. Tedavinin etkin olmaması bu iki olgunun ilaç dışında diyet, aktivite, günlük yaşam değişikliğine katılımının sınırlı olduğunu göstermektedir. Bozulmuş glukoz toleransı metformin ve plasebo grubunda artış gösterirken tiamin ve metformin+tiamin grubunda düşmekte idi. Bu bulgu tiaminin tek başına veya kombinasyonda bozulmuş glukoz toleransını toparlamakta etkin rol aldığını göstermektedir.

Hasta tedavi gruplarının açlık kan glukoz seviyeleri değerlerinde bütün tedavi gruplarında azalma olmakla birlikte sadece metformin tedavi grubunda anlamlı azalma ($p=0,046$) saptanmıştır. Metforminin açlık kan şekerini düşürücü etkisiyle ilgili farklı sonuçlar gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda Freemark ve

arkadaşlarının bulgusuna ($p=0,02$) benzer şekilde metforminin plaseboya göre açlık kan şekeri azalttığını saptadık ($p=0,046$). Buna karşılık Lavine ve arkadaşları, Love-Osborne ve arkadaşları ise metformin ile plasebo arasında fark olmadığını saptamışlardır. Bu durum çalışma gruplarının farklılığıyla açıklanabilir. Literatürde metformin tedavisi ile birlikte açlık insülin düzeylerinde önemli düşüş gözlemleyen bir dizi çalışma bulunmaktadır (12,15,19,138). Çalışmamızın metformin grubunda benzer şekilde açlık insülin düzeylerinde önemli düşüş saptanmıştır ($p<0,001$). Metformin insülin düşürücü etkisini insülin reseptör sinyalizasyonunu artırmak yoluyla, insülinin glukoz transportu, glikojen ve lipid sentezi gibi biyolojik fonksiyonlarını artırmak yoluyla gerçekleştirir. İnsülin reseptör sinyalizasyonunu hem insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, hem de IRS proteinlerinin fosforilasyonunu artırmak yoluyla sağlar (163). Metformin+tiamin grubunda da açlık insülin düzeyinde düşme önemli idi ($p<0,001$). Ancak metformin tedavisine tiamin eklenmesinin önemli bir katkısı olmadığını gözlemledik. Tek başına tiamin verilen grupta da açlık insülin seviyelerinde önemli düşüş gözlemlendi ($p=0,018$). Bu bulgu hem tiaminin hem de günlük yaşam biçimi değişikliklerinin insülin düzeylerindeki azalmada etkili olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Shadmehr ve arkadaşlarının çalışmasında tiaminin plaseboya göre açlık serum insülinini azalttığı saptanmıştır (195).

İnsülin dirençleri açısından HOMA-IR değerleri dört tedavi grubunda da tedavi (başlangıcında farksız bulundu. Tedavi sonrası her grupta HOMA-IR değerlerinde düşüş dikkati çekmektedir ancak HOMA-IR değerindeki düşüş plasebo grubunda anlamsız iken diğer üç tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HOMA-IR değerinde düşme metformin ve metformin-tiamin tedavi gruplarında daha çarpıcı idi. HOMA-IR değerinde düşme sırasıyla metformin, metformin-tiamin, tiamin olarak belirlendi. Bu bulgu insülin direncinin tedavisinde HOMA-IR göz önüne alındığında metformin, tiamin ve metformin-tiamin kombinasyonunun tedavi seçenekleri olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Metformin tedavisi ile HOMA-IR'de, Freemark ve arkadaşları (6,64'ten 3,55'e $p<0,001$), Atabek ve arkadaşları (4,95'ten 2,6'ya $p<0,001$) daha düşük metformin dozuyla bizim çalışmamıza benzer şekilde (4,28'den 2,59'a $p<0,001$) anlamlı azalma saptamaları düşük doz metforminin HOMA-IR'i azaltmada yeterli olabileceğini düşündürmektedir (19,137). Bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamızın aksine

çoğunlukla metformin tedavisi ile HOMA-IR'de fark bulunmamıştır (20,215,218,219,221,223).

Glukoz toleransı bozulmuş kan şekeri yüksek 12 erişkin hastaya tiamin 3x100 mg ve plasebo sırasıyla altışar hafta verilmiş ve yüksek doz tiamin desteğinin plaseboya göre açlık kan şekeri ve insülinini, 120.dk insülinini ve HOMA-IR'ni plaseboya göre düşürdüğü,hiperglisemili hastalarda bozulmuş glukoz toleransını düzelttiği ve bunlarda diyabet gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (195). Tiamin bakımından yetersiz diyet ile 1 ay boyunca beslenen sıçanlarda insülin salınımının baskılanarak serum insülininde %14 düşüş gözlenmiş, aynı zamanda glukoz taşınımı 2 kattan fazla azalmıştır. Bu hem tiamin eksikliğinde insülin etkisinin azaldığını hem de uygun glukoz metabolizmasının tiamine bağlı olduğunu göstermektedir (196). Bu iki çalışma da insülin direnci tedavisinde tiaminin etkili olduğu konusunda bizim bulgularımızı desteklemektedir. Tiaminin glukoz metabolizması ve insülin sentez ve sekresyonu üzerindeki yararlı etkileriile insülin direncini düzelttiği düşünülebilir.

İnsülin direçleri açısından tedavi sonunda Matsuda indeksleri (ISI) her dört tedavi grubunda da tedavi başlangıcından farksız bulundu. Tedavi sonrasında her dört grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ancak plasebo grubundaki düşüş istatistiksel olarak oldukça zayıf bulundu ($p=0.047$). Matsuda indeksi dikkate alındığında plasebo dışı tedavi gruplarının birbirlerine yakın şekilde sonuç verdiği gözlenmektedir. Matsuda indeksinin HOMA-IR'e göre daha güvenilir bir kriter olduğu göz önünde tutulursa obezitede insülin direncinin tedavisinde metformin, tiamin ve metformin-tiamin kombinasyon tedavi seçeneklerinin önerilebileceği ortaya çıkmaktadır.Son dönemde OGTT ile insülin rezistansını daha etkin ve daha doğru tespit etmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Matsuda ve De Fronzo'nun geliştirdikleri formül ile belirledikleri tüm vücut insülin sensitivite indeksi OGTT'yi daha sensitif hale getirmiştir(206).Hiperinsülinemik-ögliseimk klemp testiyle yüksek oranda korele Matsuda modeli çocuklarda onaylanmıştır (207,208).Bizim çalışmamızda da insülin direncini değerlendirmede Matsuda indeksinin daha prediktif ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Wiegand ve arkadaşlarının da metformin tedavisiyle Matsuda indeksinde anlamlı azalma ($p=0,008$) saptamaları çalışmamızı desteklemekle birlikte Glaser ve arkadaşlarının çalışmaları ve MOCA çalışmasında bezer doz metformin tedavisi ile anlamlı bir fark saptanmaması diyet,

egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkili olduğunu düşündürmektedir (20,221,223).

6 aylık tedavi sonrasında GlukozEAA düzeyleri değerlendirildiğinde tiamin ve metformin-tiamin tedavi grubundaki azalma diğer iki gruba göre istatistiksel anlamda önemli bulundu ancak metformin-tiamin tedavi grubundaki azalma daha önemliydi. Metformin-tiamin tedavi kombinasyonu yaklaşımı GlukozEAA etkisi daha güçlü bulunduğu için bu açıdan, tiamin tek başına etkili olsa da daha güçlü olan metformin-tiamin tedavi kombinasyonunun önerilebileceğini düşünmekteyiz.

Tiamin ya da bir derivativesinin uygulanması pentoz fosfat yolağını geliştirerek,krebs döngüsü ve alternatif yollarla karbonhidrat metabolizmasını etkilemektedir. Bu, hayvan deneylerinde tiamin tedavisinin açlık kan şekerini ve HbA1c seviyelerini düşürdüğü gösterilmiş, insanlarda tip 2 diyabette kısa süreli tiamin tedavisiyle (150 mg/gün, 1 ay) açlık kan şekeri seviyelerinde anlamlı bir gelişme olduğu gösterilmiştir (185,186).

İlaç tedavisi almayan fazla kilolu ya da obez 12 erişkin hastaya 1 ay boyunca 1x150 mg tiamin ve 12 hastaya plasebo verilmiş, tiamin alanlarda açlık kan şekerinin ve leptin düzeyinin düştüğü saptanmış,vücut ağırlığı ve VKİ, trigliserid, kolesterol, LDL, VLDL, HDL, HbA1c, IL-6, Adiponektin, TNF, CRP düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (186).

Tiamin desteği ile hepatik sirozlu erişkin hastalardaki glukoz toleransının düzeldiği belirtilmiştir (202).Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da tiaminin karbonhidrat metabolizmasını düzenleyici rolü olduğunu göstermektedir.

İnsülinEAA düzeyleri tedavi sonrasında değerlendirildiğinde her üç tedavi grubunda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamda önemli azalma bulundu ancak gruplar arasında fark saptanmadı. Bizim çalışmamızdaki bu bulguya benzer şekilde Glaser ve arkadaşlarının çalışmasında da metformin tedavisi ile insülinEAA'da anlamlı fark saptanmamakla birlikte Atabek ve arkadaşlarının ve Kay P. ve arkadaşlarının çalışmalarında metformin ile İnsülinEAA'nda anlamlı azalma saptanması diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkili olduğunu düşündürmektedir (18,19,221).

Tiamin glukoz metabolizmasında ve pankreas beta hücre fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır (197). Diyetleri benzoyloxymethyl-thiamine ile desteklenen tip 1 DM olan 10 çocukta kan şekeri ve günlük insülin ihtiyacında azalma olduğu gözlenmiştir

(198).Bu çalışmaya benzer şekilde farklı olarak insülin direnci olan obez adolesanlarda tiaminin insülin düzeylerini azalttığını saptadık. Bu da tiaminin insülin sentez ve sekresyonundaki rolünü desteklemektedir.

OGTT sırasında 0,30, 60, 90,120.dk serum insülin değerlerinin toplamının 300IU/mL'ün üzerinde olması insülin direnci için kullanılan ilk kriterlerdendir (228,229).

Tedavi başlangıcında serum insülin düzeyleri toplamının 300 IU/mL'ü geçen olgu sayısı tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farksızdı. Tedavi sonrasında ise bu sayı açısından her dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme bulundu. Bu bulgu hem ilaç tedavilerinin hem plasebonun hem de günlük yaşam biçimi değişikliklerinin insülin düzeylerindeki azalmada etkili olduğunu göstermektedir.

OGTT sırasında 120.dk'daki serum insülin düzeyi 75 IU/mL'in üzerinde olan insülin değerlerinin sayısı tedavi başlangıcında gruplar arasında istatistiksel olarak farksız idi. Tedavi sonrası bu sayının metformin ve metformin-tiamin grubundaki azalması istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu açıdan metformin-tiamin tedavi kombinasyonunun tek başına metformin tedavisine alternatif olarak önerilemeyeceğini düşündürmektedir.

OGTT sırasında 0, 30, 60, 90,120.dk serum insülin değerlerinden 100 IU/mL'ü geçen sayıların toplamı değerlendirildiğinde her dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme olmakla birlikte gruplar arasında fark saptanmadı.Bu bulgu hem ilaç tedavilerinin hem plasebonun hem de günlük yaşam biçimi değişikliklerinin insülin düzeylerindeki azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.Shahmiri ve arkadaşlarının tiaminin plaseboya göre 120. dk insülinini azalttığı görülmekle birlikte bizim çalışmamızda plaseboya göre farklılık görülmedi (195).

6. SONUÇLAR

1. Tedavi başlangıcında tedavi grupları arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve insülin dirençleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2.Olguların tedavi başlangıcı ve 6 ay sonraki vücut ağırlığıdeğerleri karşılaştırıldığında metformin, tiamin ve metformin-tiamin gruplarında tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamda önemli düşüşler saptandı. Metformin tedavi grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

3. Hasta tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası boy değişikliklikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,261$). Bütün grupların kendi içinde tedavi öncesinde ve sonrasında boy değişikliği açısından farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu hastaların boylarının uzadığını fakat bu uzamanın gruplar arasında fark bulunmaması sebebiyle hesaplanan VKİ değerlerinin güvenilir olduğunu göstermektedir.

4.Olguların tedavi başlangıcı ve 6 ay sonraki VKİ değerleri karşılaştırıldığında metformin, tiamin ve metformin-tiamin gruplarında tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamda önemli düşüşler saptandı. Bu üç tedavi grubundaki düşüşler plasebo grubuna göre anlamlı idi ($p<0,001$) ancak bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Metformin grubundaki

VKİ'ndeki düşüş ($-2,22 \pm 1,56$ $p < 0,001$) diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamda gruplar arasında fark bulunmadı.

5. Tiamin ile tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre VKİ'nde önemli bir azalma ($-1,57 \pm 1,59$ $p < 0,001$) gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgu tiaminin obez adolesanlarda alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

6. Metformin-tiamin tedavi grubunda da tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre VKİ'nde önemli bir azalma ($-1,66 \pm 1,81$ $p < 0,001$) gözlemlendi ve bu plasebo grubuna göre de ($0,19 \pm 1,7$ $p = 0,547$) daha etkiliydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

7. Üç tedavi grubunda da VKİ'nde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı azalış olmasına rağmen bu üç tedavi grubu arasında VKİ azalışı birbirinden istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Bu nedenle metformin ve tiamin tedavi kombinasyonunun metformin ya da tiamin tedavisine bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Böylece kombinasyon tedavisini metformin ya da tiamin tedavisine alternatif tedavi olarak önermemekteyiz.

8. Tedavi gruplarında bel çevresi değerleri 6 ay sonunda metformin ve tiamin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermekteydi. Bu bulgu da tedavi seçiminde ya metformin ya da tiaminin tercih edilebileceğini desteklemektedir.

9. Tedavi başlangıcında tedavi sonrasına göre boyun çevresindeki değişiklikler dikkate alındığında metformin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş varken diğer tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

10. Bizim çalışmamızda bel çevresi hem metformin hem tiamin ile azalması adolesanlarda insülin direnci ile ilişkili olan santral obezite tedavisinde bu iki tedavinin de kullanılabileceğini göstermekle birlikte metformin subkütan yağ dokuda da etkili görünmektedir.

11. Tedavi gruplarında 6 ay sonunda serum trigliserid düzeyleri değerlendirildiğinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. 6 aylık uygulama sonrası her grupta serum trigliserid düzeyinde düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu bulgu bize hem ilaçların hem de günlük aktivite ve yaşam değişiklikleri nedeniyle serum trigliserid düzeylerinde düşüş olduğunu düşündürmektedir.

12. Serum trigliserid düzeyi değişikliği ile benzer şekilde serum LDL düzeylerinde önemli düşme, HDL düzeylerinde önemli artma gözlemlenmemiştir.

13.Tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre serum total kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde tiamin grubunda serum total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,005$). Metformin ve tiaminin lipit düzeylerinde azaltıcı etkisi bilinmektedir. Ancak çalışmamızda lipit düzeylerinde düşme görülmekle birlikte tiaminin kolesterolü düşürmesi dışında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi süresinin uzatılması ile daha önemli değişimlerin olabileceği öngörülebilir.

14.Metformin kullanımı ile B12 vitamini emiliminde azalma olduğu bilinmektedir. Tedavi gruplarında bu bağlamda tedavi sonrasında serum B12 vitamini düzeylerinde düşüş gözlenmekle birlikte metformin-tiamin tedavi grubundaki düşüş düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Metformin tedavisine tiamin eklenmesinin serum B12 vitamini düzeyini daha fazla düşürdüğünü açıklamak zordur. Literatürbilgilerine göre tiaminin B12 vitamini emilimini azalttığına dair bilgi yoktur.

15.Bozulmuş açlık glukozu tedavi başlangıçta ve sonrasında sadece metformin+tiamin grubunda iki olguda saptandı. Bunlar aynı hastalardı. Tedavinin etkin olmaması bu iki olgunun ilaç dışında diyet, aktivite, günlük yaşam değişikliğine katılımının sınırlı olduğunu göstermektedir.

16.Bozulmuş glukoz toleransı metformin ve plasebo grubunda artış gösterirken tiamin ve metformin+tiamin grubunda düşmekte idi. Bu bulgu tiaminin tek başına veya kombinasyonda bozulmuş glukoz toleransını toparlamakta etkin rol aldığını göstermektedir.

17.Açlık kan glukoz seviyeleri değerlerinde bütün tedavi gruplarında azalma olmakla birlikte sadece metformin tedavi grubunda anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,046$).

18.Açlık serum insülin düzeylerinde metformin tedavi grubunda ($p<0,001$), metformin+tiamin grubunda ($p<0,001$) ve tiamin tedavi grubunda ($p=0,018$) önemli düşüş gözlemlendi ancak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

19.İnsülin dirençleri açısından HOMA-IR değerleri dört tedavi grubunda da tedavi başlangıcında farksız bulundu. Tedavi sonrası her grupta HOMA-IR değerlerinde düşüş dikkati çekmektedir ancak HOMA-IR değerindeki düşüş plasebo grubunda anlamsız iken diğer üç tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,024$ $p<0,001$ $p=0,530$). HOMA-IR değerinde düşme metforminve metformin-tiamin tedavi gruplarında daha çarpıcı idi. HOMA-IR değerinde düşme sırasıyla meformin, metformin-tiamin, tiamin olarak belirlendi. Bu

bulgu insülin direncinin tedavisinde HOMA-IR göz önüne alındığında metformin, tiamin ve metformin-tiamin kombinasyonunun tedavi seçenekleri olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

20.İnsülin dirençleri açısından tedavi sonunda Matsuda indeksleri (ISI) her dört tedavi grubunda da tedavi başlangıcında farksız bulundu. Tedavi sonrasında her dört grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ancak plasebo grubundaki düşüş istatistiksel olarak oldukça zayıf bulundu (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,001$ $p<0,001$ $p=0,047$). Matsuda indeksi dikkate alındığında plasebo dışı tedavi gruplarının birbirlerine yakın şekilde sonuç verdiği gözlenmektedir. Matsuda indeksinin HOMA-IR'e göre daha güvenilir bir kriter olduğu göz önünde tutulursa obezitede insülin direncinin tedavisinde metformin, tiamin ve metformin-tiamin kombinasyon tedavi seçeneklerinin önerilebileceği ortaya çıkmaktadır.

21.6 aylık tedavi sonrasında GlukozEAA düzeyleri değerlendirildiğinde tiamin ve metformin-tiamin tedavi grubundaki azalma diğer iki gruba göre istatistiksel anlamda önemli bulundu (tiamin için $p=0,034$ metformin+tiamin için $p<0,001$) ancak metformin-tiamin tedavi grubundaki azalma daha önemliydi. Metformin-tiamin tedavi kombinasyonu yaklaşımı GlukozEAA etkisi daha güçlü bulunduğu için bu açıdan, tiamin tek başına etkili olsa da daha güçlü olan metformin-tiamin tedavi kombinasyonunun önerilebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma tiaminin karbonhidrat metabolizmasını düzenleyici rolü olduğunu desteklemektedir.

22.İnsülinEAA düzeyleri tedavi sonrasında değerlendirildiğinde her üç tedavi grubunda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamda önemli azalma bulundu (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,002$ $p<0,001$ $p=0,057$) ancak gruplar arasında fark saptanmadı.İnsülin direnci olan obez adolesanlarda tiaminin insülin düzeylerini azalttığını saptadık. Bu da tiaminin insülin sentez ve sekresyonundaki rolünü desteklemektedir.

23.Tedavi başlangıcında serum insülin düzeyleri toplamının 300 μ IU/mL'ü geçen olgu sayısı tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farksızdı. Tedavi sonrasında ise bu sayı açısından her dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme bulundu. Bu bulgu hem ilaç tedavilerinin hem plasebonun hem de günlük yaşam biçimi değişikliklerinin insülin düzeylerindeki azalmada etkili olduğunu göstermektedir.

24.OGTT sırasında 120.dk'daki serum insülin düzeyi 75 μ IU/mL'in üzerinde olan insülin değerlerinin sayısı tedavi başlangıcında gruplar arasında istatistiksel olarak farksız idi. Tedavi sonrası bu sayının metformin ve metformin-tiamin grubundaki

azalması istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu açıdan metformin-tiamin tedavi kombinasyonunun tek başına metformin tedavisine alternatif olarak önerilemeyeceğini düşündürmektedir.

25.OGTT sırasında 0, 30, 60, 90, 120. dk serum insülin değerlerinden 100 μ IU/mL'ü geçen sayıların toplamı değerlendirildiğinde her dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme olmakla birlikte gruplar arasında fark saptanmadı. Bu bulgu hem ilaç tedavilerinin hem plasebonun hem de günlük yaşam biçimi değişikliklerinin insülin düzeylerindeki azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Editörler:Günöz H, Öcal G, Yordam G, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji 1.Basım, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1. 2003;487-505.
2. Öztora S. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul; 2005 (Uzmanlık Tezi).
3. Hintz RL. Management of disorders of size. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds), Clinical Pediatric Endocrinology 4th ed, United Kingdom: Blacwell Science, 2001;124-140.
4. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. Pediatr Clin North America 2001;48:823-854.
5. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: Pediatric Endocrinology, Lifshitz F (ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003;823-58.
6. Gürel S, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etyolojisi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001;2:39-46.
7. Williams DP, Going SB, LohmanTG, et. Al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. Am J Public Health 1992;82:358-363.
8. Kalkan S, Özcan T, Darcan Ş, Dizdaneer C. İzmir ili Bornova ilçesinde 6-10,5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevalansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Trabzon, 2002;161.
9. Sağlam H, Erokutan İ, Tarım Ö. Bursa il merkezinde 6-12 yaş grubu okul çocuklarında obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Trabzon, 2002;161.
10. Güngör N, Arslanian SA. Nutritional disorders In: Sperling MA(ed), Pediatric Endocrinology 2nd ed, Philadelphia: Saunders. 2002;689-725.
11. Byrne S. Psychological aspects of weight maintenance and relapse in obesity. J Psychosom Res 2002;53:1029-1036.
12. Yanovski JA. Aggressive treatment for childhood and adolescent obesity. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program Volume 49, 2001,41-43.

13. De Godoy-Matos AF, Guedes EP, de Souza LL, Farage M. Martins Management of obesity in adolescents: state of art Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53:62.
14. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, et al. Treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4600-5.
15. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2074-80.
16. Luttikhuis, HO, Baur L, Jansen H, et al. 'Interventions for treating obesity in children', Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009;3:1-57.
17. Coyote-Estrada N, Miranda-Lora AL, Pharmacological treatment of child obesity Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [online]. 2008;65:547-567.
18. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. Metabolism 2001;50:1457-1461.
19. Atabek ME, Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21:339-348.
20. Wiegand S, l'Allemand D, Hübel H, Krude H, Bürmann M, Martus P, Grüters A, Holl RW: Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. Eur J Endocrinol 2010;163:585-592.
21. Bideci A, Demirel F, Çamurdan O, Yeşilkaya E, Cinaz P. Effect of metformin on childhood obesity Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1:62-65.
22. Karachalias N, Babaei-jadidi R, N. Rabbani, Thornalley PJ. Increased protein damage in renal glomeruli, retina, nerve, plasma and urine and its prevention by thiamine and benfotiamine therapy in a rat model of diabetes. Diabetologia 2010;53:1506-1516.
23. Balakumar P. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. Pharm Res 2010;61:482.
24. Mee L, Nabokina SM, Sekar VT, et al. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human

- pancreatic preparations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:197-206.
25. Karacahalias N, Babaei-jadidi R, Kupich C, Ahmed N, Thornalley PJ. High-Dose Thiamine Therapy Counters. Dyslipidemia and Advanced Glycation of. Plasma Protein in Streptozotocin-Induced. Diabetic Rats. *Annals New York Academy of Sciences* 2005;1043:777-783.
 26. Takao T, Tatsuji K, Fumio T, KotaY, Akiko S, Kaoru O, Shuichi F, Kazuhiko Y, Miki M, Kazuya U, Yuka K. Thiamine prevents obesity and obesity-associated metabolic disorders in OLETF rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2010;56:335-46.
 27. Donohoue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2011:179-188.
 28. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom:Blackwell Science, 2001:161-171.
 29. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consul- tation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
 30. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998;6:51-209.
 31. Kandemir N. Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:500-506.
 32. Kiess W, Galler A, Reich A. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity Rewiews* 2001;2:19-24.
 33. Foster DW. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In:WilsonJD, Foster DW (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* 8th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992:1335-1365.
 34. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*.1983;62:59-80
 35. Bauman ML, Hogan GR. Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Report of two unrelated children less than 3 years of age. *Am J Dis Child* 1973;126:119-26.

36. Michaud JL, Heon E, Guilbert F, et. Al Natural history of Alström syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. J. Pediatr 1996;128:225-9.
37. Öncü İ. Çocukluk çağı obezitesinde metabolik parametrelerin diyet ve egzersizle ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Adana 2009.
38. Whitaker RC, Dietz WH. Role of prenatal environment in the development of obesity. J Pediatr 1998;132:768-776.
39. Dietz WH: Prevalence of obesity in children. In: Bray GA, Bouchard C, James WP. Handbook of Obesity. New York: Marcel Dekker; 1998:93-102.
40. Freedman DS, Kettel Khan L, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesity among adults: The Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:543-549.
41. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Dang YL. A Longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. Am J Dis Child 1991; 145:782-785.
42. Kurtoğlu S. Obezitenin prenatal temeli. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kursu Kitabı, Çocuk ve Ergen Obezitesi, Ankara: THK Basımevi, 2002;21-2.
43. Davies PSW. Childhood Obesity. In: Clinical Obesity, 1 ed. Oxford: Blackwell Science Limited, 1998:292-310.
44. Strauss R. Childhood obesity. Curr Probl Pediatr 1999;29:1-29.
45. Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1997;99:420-6.
46. Holtz C, Smith TM, Winters FD. Child obesity. J Am Osteopath Assoc 1999;99:366-71.
47. Vanitallie TB. Prevalence of obesity. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1996;25:887-905.
48. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric Obesity. Pediatric Clinics of North America 1997;44:339-361.
49. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. Eur J Pediatr 2000;159:14-34.

50. Martorell R, Kettle K, Hughes ML, Grummer-Stawn ML. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *International Journal of Obesity* 2000; 24:959-67.
51. Cameron N, Getz B. Sex differences in the prevalence of obesity in rural African adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:775-82.
52. Leung SS, Ng MY, Lau TF. Prevalence of obesity in Hong Kong children and adolescents aged 3-18 years. *Chung HuaYu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1995;29:270-2.
53. al-Nuaim AR, Bamgboye EA, al-Herbish A. The pattern of growth and obesity in Saudi Arabian male school children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1000-5.
54. Kurdoğlu G; Obezite, ed: Neyzi O, Ertuğrul T, Peiatri 1, Nobel Tıp Kitabevi, 1989;378-382.
55. Kanbur NO, Derman O, Kınık E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int. J Adolesc. Med. Health* 2002; Jan-Mar; 14(1): 61-65.
56. Semiz S, Özdemir ÖMA, Özdemir AS. Denizli merkezinde 6-15 yaş grubu çocuklarda obezite sıklığı. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Dergisi* 2008;1:1-4.
57. Yuca SA, Yılmaz C, Cesur Y, Doğan M, Kaya A, Baflaranoğlu M. Prevalance of overweight and obesity in children and adolescents in Eastern Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:159-63.
58. Simsek E, Akpınar S, Bahcebası T, Sense DA, Kocabay K. The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. *Int J Clin Pract* 2008;62:1033-8.
59. Kutlu R, Çivi S, Karaoğlu O. Can waist circumference clinically be useful as a predictor of obesity/underweight in children? *Gülhane Tıp Dergisi* 2011;53:170-6.
60. Etiler N, Cizmecioglu FM, Hatun S, Hamzaoglu O. Nutritional status of students in Kocaeli, Turkey: a population-based study. *Pediatr Int* 2011;53: 231-5.
61. Öztürk A, Aktürk S. ilköğretim öğrencilerinde obezite prevalansı ve ilişkili risk faktörleri *TAF Prev Med Bull* 2011;10:53-60.

62. Bereket A, Atay Z. Current Status of Childhood Obesity and its Associated Morbidities in Turkey J Clin Res Pediatr Endocrinol 2012;4:1-7.
63. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention: An introduction. Eur J Pediatr 2000;159:5-7.
64. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. Pediatric Clinics of North America 2001;48:909-930.
65. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. Sted 2002, cilt 11, sayı 1, 8.
66. Damcı T. Kim Obezdir? Obezite Çalışma Grubu Bülteni 1999: 33-47
67. Goran MI, Treuth MS. Energy expenditure, physical activity, and obesity in children. Pediatric Clinics of North America 2001;48:931-955.
68. Bessesen DH. Neuroendocrine control of appetite. In: International symposium on a current review of pediatric endocrinology, Canada, 2001:65-74.
69. Früchbeck G, Jebb SA, Prentice MA, Leptin;physiology and pathophysiology. Clin Physiology 1998;18:399-419.
70. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-432.
71. Sone M, Osamura RY. Leptin and the pituitary. Pituitary 2001;4:15-23.
72. Adami GF, Campostano A, Ravera G, Cella F, Ligas B. Relationship between body mass index and serum leptin concentration. Diab Nutr Metab 1998;11:17-19.
73. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature. 1997;387:903-8.
74. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4753-8.
75. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56:203-6.
76. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. Nature 1995; 377:530-532.

77. Dursun A, Özaydın E, Coskun T. Enerji homeostazı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000;21:482-491.
78. Gomori A, Ishihara A, Ito M, Mashiko S, et al. Chronic intracerebroventricular infusion of MCH causes obesity in mice. Melanin-concentrating hormone. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:583-588.
79. Commings DE, Schwartz MW. Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nat Genet* 2000;26:8-9.
80. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutation are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000;106:253.
81. Frühbeck G, J Gomez- Ambrosi, FJ Muruzabal, M A Burrell. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metab* 2001;280:827-847.
82. Montague C T, S O’Rahilly. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49: 883-888.
83. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci*. 2002;17:99-104.
84. Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri 1. Nobel Tıp Kitapevi*, 2002; 221-226.
85. Sedula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993;22:167-77.
86. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989;50:138-1313.
87. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000;159:35-44.
88. Foch TT, McClearn, GE. Genetics, body weight and obesity. In: Stunkard AJ(ed), *Obesity*. Philadelphia, WB Saunders, 1980, 48-71.
89. Stunkard A, Sorenson T, Haris C. 1986. An Adaption Study of Human Obesity. *N.Engl. J. Med*; 314:193-198.
90. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R “Büyüme, Gelişme ve Endokrin”. Talat Cantez (Ed.), *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2003;111-114.

91. Poskitt C, E.M.E. Obese from infancy. A- Revaluation. Topics in Pediatrics 1980;2:81-89
92. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z Egzersiz Biyokimyası ve Obezite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2000 s.83-97.
93. Dursun A. Obezite. Ed: Kale G. Katkı Pediatri Dergisi III-IV 2003;25:277-297.
94. Dietz W, Bandini L, Morelli J, et al. Effect of Sedentary Activities on resting Metabolic Rate. Am. J. Clin. Nutr. 1994;59:556-559.
95. Durukan, P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara 2001
96. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int.J.Obes 1999;23:1-107.
97. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. Lancet 2002;359:2003-2004.
98. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. Pediatrics 1998;101:539-549.
99. Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. Children's food consumption during television viewing. Am J Clin Nutr 2004; 79:1088-1094.
100. Kristensen ST. Social and cultural perspectives on hunger, appetite and satiety. Eur J Clin Nutr 2000;54:473-478.
101. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. Lancet 2004; 364:257-262.
102. Patterson ML, Stern S, Crawford PB, McMahon RP, Similo SL, Schreiber GB, Morrison JA, Waclawiw MA. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study. J Natl MedAssoc1997;89:594-600.
103. Gnani R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. Eur J Epidemiol 2000;16:797-803.
104. Baughcum AE, Chamberlin LA, Deeks CM. Maternal perceptions of overweight preschool children. Pediatric 2000;106:1380-1386.
105. Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. Am J Epidemiol 2002;156:954-961.

106. Gordon-Larsen P, Mullan K, Ward DS, Popkin BM. Acculturation and overweight-related behaviours among immigrants to the US: The national longitudinal study of adolescent health. *Soc Sci Med* 2003;57:2023-34.
107. Shatenstein B, Ghadirian P. Influences on diet, health behaviours and their outcome in select ethnocultural and religious groups. *Nutrition* 1998;14:223.
108. Hood MY, Moore LL, Sundarajan-Ramamurti A. Parental eating attitudes and the development of obesity in children. The Framingham Children's Study. *International Journal of Obesity* 2000;24:1319-1325.
109. Ozturk A, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, et al. The relationship between sleep duration and obesity in Turkish children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;98:699-702.
110. Fox RA, Majer DJ. Obesity: Diagnostic and measurement issues. In: Rotatori AF, Fox RA (eds), *Obesity in Children and Youth Measurement Characteristics, Causes and Treatment*, Charles C Thomas Publisher; Springfield. 1989;3-18.
111. Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr* 1999;70(suppl):123-125.
112. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 years. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490-495.
113. Brook CGD. Determination of body composition in children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971;48:725-728.
114. Coppack SW. Obezite ve kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon. In: Kopelman PG, ed. *Obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul: AND yayıncılık 2003;67-84.
115. Aristimuno G, Foster TA, Voors AW. Influence of Persistent Obesity in Children on Cardiovascular Risk Factors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 1984;69:895-904.
116. Van Gaal LF, Mertens IL. Systemic effects of obesity. In: Kopelman PG, Stock MJ (eds). *Clinical Obesity*. Blackwell Science Ltd. 1998: 206- 226.
117. Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters. *Ege Journal of Medicine* 2008;47:35-45.

118. Uçar B ve ark. Eskisehir okul çağı çocuklarında obesite sıklığı ve obezitenin lipid ve lipoprotein profili üzerinde etkisi. XI. Milli Pediatri Kongresi, 14-17 Ekim, Gaziantep 1996;42.
119. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
120. Cruz ML, Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Report* 2004;4:53-62.
121. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2362-2374.
122. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2003;157:821-827.
123. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005 365 1415–1428.
124. Ten S, Maclaren N: Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
125. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002;15:487-492.
126. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, et al. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia* 1996;39:1489-1497.
127. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006;29:2427-2432.
128. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002;51:1022-1027.
129. Chiarelli F, Marcovecchio M, L. Insulin resistance and obesity in childhood *European Journal of Endocrinology* 2008;159:67-74.

130. Maclaren NK, Gujral S, Ten S & Motagheti R. Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2007;48:73-78.
131. Caprio S, Hyman LD, Limb C, McCarthy S, Lange R, Sherwin RS, Shulman G & Tamborlane WV. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *American Journal of Physiology* 1995;269:118-126.
132. D'Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, Loredana Marcovecchio M, Masuccio FG, Chiarelli F & Mohn AA. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity* 2008;16:677-683.
133. Browning JD & Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *Journal of Clinical Investigation* 2004;114:147-152.
134. Fier JS. Metabolic importance of acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1985;121:193-194.
135. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ & Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004;27:314-319.
136. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics* 2004;114:1569-1573.
137. Bell LM, Watts K, Siafarikas A, et al. Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:4230-4235.
138. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:55.
139. Gönç N. Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000;21:513-517.
140. Dunkel L, Sorva R, Voutilainen R. Low levels of sex hormone-binding globulin in obese children. *J Pediatr*. 1985;107:95-7
141. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Pediatric Clinics of North America* 1989;73:139-160.
142. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:593-60.

143. Bilginturan N. Çocukluk yaşı obezitelerinde tedavi. Katkı Pediatri Dergisi.2000;21;527-536.
144. Kim Y, Lee S. Physical activity and abdominal obesity in youth. Appl Physiol Nutr Metab. 2009;571-81.
145. Hipertansiyon, obezite ve lipid metabolizma çalışma grubu.Hipertansiyon, obezite ve lipid metabolizması hekim için tanı ve tedavi rehberi.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tuna matbaacılık, Ankara 2009
146. Ergül Ş, Kalkım A. Önemli Bir Kronik Hastalık: Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Obezite. TAF Prev Med Bull 2011;10:223-230.
147. Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. Pediatr Clin North Am 2001;48:1041-1053.
148. Atalay A, Kutsal YG. Pediatrik obezite ve egzersiz. Katkı Pediatri Dergisi, 2000;21;537-548.
149. Hillsdon M, Thorogood M, Anstiss T, Morris J. Randomised controlled trials of physical activity promotion: a review. Journal of Epidemiology and Community Health 1995;49,448-453.
150. Kim YM, Park HN. Does regular exercise without weight loss reduce insulin resistance in children and adolescents? Int J endoc 2013;2013:402592.
151. Pehlivan Türk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000;21;574-581.
152. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 1999;22:345-54.
153. Özkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. European Journal of Pediatrics 2004;163;12:738-741.
154. Daniels SR. Regulation of body mass and management of childhood overweight. Pediatr Blood Cancer. 2005 Feb 7.
155. Karnak İ. Obezite tedavisinde cerrahinin yeri. Katkı Pediatri Dergisi 2000;21;554-573.
156. Robert Rushakoff, MD, Joseph L Evans, PhD Oral Agents, Incretins and other "Non-Insulin" Pharmacologic Interventions for Diabetes.Available from: URL: <http://diabetesmanager.pbworks.com/>.

157. Bailey CJ, Day C Metformin: its botanical background, *Practical Diabetes Int* 2004;21:115-117.
158. Hatipoğlu N, Akın L, Kurtoğlu S. Therapeutic approach to obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:72-78
159. Andu'jar-Plata P, Pi-Sunyer X, Laferre`re B. Metformin effects revisited. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012;95:1-9.
160. Galuska G, Nolte LA, Zierath JR, et al. Effect of metformin on insulin stimulated glucose transport in isolated obtained from patients with NIDDM. *Diabetologia* 1994;37:826-832.
161. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin:An update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
162. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:157-67.
163. Wiernspernger NF, Bailey JC. The antihyperglycemic effect of metformin. *Drugs*. 1999;58: suppl. 1:31-39
164. Detaille D, Wiensperger NF, Devos P. Potentiating effect of metformin on insulin induced glucose uptake and glycogen metabolism within *Xenopus* oocytes. *Diabetologia*. 1998;41:2-8.
165. Brufani C, Crinò A, Fintini D, et al. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents *Horm Res Paediatr* 2013;80:78-85.
166. Kola B, Boscaro M, Rutter GA, Grossman AB, Korbonits M. Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:205-215.
167. Nakano M, Inui A. Metformin and incretin-based therapies up-regulate central and peripheral Adenosine monophosphate-activated protein affecting appetite and metabolism. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:529-S531.
168. S. Oğuz Kayaalp. *Tıbbi farmakoloji* 10.baskı 2002 Hacettepe-Taş Ankara 1201,1492-1493
169. Brufani C, Fintini D, Nobili V, et al. Use of metformin in pediatric age. *Pediatr Diabetes* 2011;12:580-588.
170. Jacobsen IB et al. The effect of metformin in overweight patients with type 1 Diabetes and poor metabolic control. *Basic and Clinic Pharmacology Toxicology* 2009;105:145-149.

171. Anderson J et al. Does metformin improve vascular health in children with type 1 diabetes? Protocol for a one year, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMC Pediatrics* 2013;13:108.
172. Semez Y. Obezite ve Diabetes Mellitus in. Yenigün M, Altunta Y (eds): Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp kitabevi, İstanbul 2001;(4,5):255-271.
173. Nestler JE: Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:4754.
174. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther.* 2009;893-907.
175. Park MH, Kinra MS, Ward KJ. Metformin for Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Diabetes Care* 2009;32:1743-1745.
176. Hsia Y, Dawoud D, Sutcliffe AG, Viner RM, Kinra S, Wong ICK: Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2011;73:135-139.
177. The National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended intakes for individuals, vitamins. 2004.
178. Üstüdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Suda ve yağda çözünen vitaminler. *Biyokimya*, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2005;866-871.
179. Gibson GE, Blass JP. Nutrition and Brain Function. In Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher KS, Uhler MD ed. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular And Medical Aspects*. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999;692-709.
180. Page GLJ, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract*, 2011;65:684-690.
181. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Kupich C, Ahmed N, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia* 2004;47:2235-46.
182. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003;52:2110-2120.

183. Hammes HP, Du X, Edelstein D et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003;9:294-299.
184. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem* 2006;281:9307-9313.
185. Thornalley PJ, BJ R, Karachalias N, Rabbani N. Prevention of decline in glycaemic control in streptozocin-induced diabetic rats by thiamine but not by Benfotiamine. *Diabet Med* 2010;27:74.
186. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, et al. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Eur J Nutr* 2011;50:145-9.
187. Yang W, Deeb S. Sp1 and Sp3 transactivate the human lipoprotein lipase gene promoter through binding to a CT element: synergy with the sterol regulatory element binding protein and reduced transactivation of a naturally occurring promoter variant. *J Lipid Res* 1998;39:2054-2064.
188. Rumberger JM, Wu T, Hering MA, Marshall S. Role of hexosamine biosynthesis in glucose-mediated up-regulation of lipogenic enzyme mRNA levels: effects of glucose, glutamine and glucosamine on glyceraldehyde dehydrogenase, fatty acid synthase, acetyl CoA carboxylase mRNA levels. *J Biol Chem* 2003; 278: 28547-52.
189. Tanaka T, Kono T, Terasaki F, et al. Thiamine prevents obesity and obesity-associated metabolic disorders in OLETF rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2010;56:335-46.
190. Khanh vinh quoc Luonga, Lan Thi Hoang Nguyena. The Impact of Thiamine Treatment in the Diabetes Mellitus *J Clin Med Res*. 2012;4:153-160.
191. Rathanaswami P, Pourany A, Sundaresan R. Effects of thiamine deficiency on the secretion of insulin and the metabolism of glucose in isolated rat pancreatic islets. *Biochem Int* 1991;25:577-583.
192. Reidling JC, Said HM. Adaptive regulation of intestinal thiamin uptake process: molecular mechanisms in wild-type and transgenic mice expressing the promoters of the human thiamin transporters hTHTR-1 and hTHTR-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:1127-1134.

193. Labay V, Raz T, Baron D, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nature Genetics* 1999;22:300-304.
194. Ozdemir MA, Akcokus M, Kurtoglu S, Gunes T & Torun YA. TRMA syndrome (thiamine-responsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature. *Pediatric Diabetes* 2002;3:205-209.
195. Shahmiri AF, Soares MJ, Zhao Y, Sherriff J. High-dose thiamine supplementation improves glucose tolerance in hyperglycemic individuals: a randomized, double-blind cross-over trial. *Eur J Nutr* 2013;52:1821-1824.
196. B. Dębski, Kuryl MT, Gralak A. Effect of inulin and oligofructose enrichment of the diet on rats suffering thiamine deficiency. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2011;95:335-342.
197. Beltramo E, Berrone E, Tarallo S, Massimo P. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetologica* 2008;45:131-141.
198. Valerio G, Franzese A, Poggi V, et al. Lipophilic thiamine treatment in long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 1999;36:73-76.
199. Waheed P, Naveed AK, Ahmed T. Thiamine deficiency and its correlation with dyslipidaemia in diabetics with microalbuminuria *JPMA* 2013;63:340.
200. Rabbani N, Alam SS, Riaz S, et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study *Diabetologia* 2009;52:208-212.
201. Thornalley P. The potential role of thiamine (vitamin 1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2005;1:287-298.
202. Hassan R, Qureshi H, Zuberi SJ Effect of thiamine on glucose utilization in hepatic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;61:59-60.
203. Neyzi O, Günöz H, Furman A, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
204. BMI for children and teens. National Health and Nutrition Examination Survey: www.cdc.gov/growthcharts.

205. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, NIH Publication No. 05-5267 Originally printed September 1996 (96-3790) Revised May 2005, <http://www.nhlbi.nih.gov>.
206. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470.
207. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S: Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1096-1101.
208. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin Resistance Markers in Children *Horm Res* 2009;71:65-74.
209. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assesment is more reliable than the fasting glucose/insuline ratio and quantative insuline sensitivity check index for assessing insuline resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-503.
210. Arslanoğlu İ. Çocuk ve ergenlerde şişmanlık sorunu ve yaklaşım. *Türk Pediatri Arşivi* 2009;44:115-9.
211. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva. 2000:12-23.
212. Skelton JA, Cook SR, Auinger P, Klein JD, Barlow SE. Prevalance and trends of severe obesity among US children and adolescents. *Acad Pediatr* 2009;9:322-329.
213. Weiss R, Kaufman FR: Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care* 2008;31(suppl 2):310-316.
214. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children. *Diabetes* 2011;60:477-485.
215. Mauras N, DelGiorno C, Hossain J, et al: Metformin use in children with obesity and normal glucose tolerance- effects on cardiovascular markers and intra- hepatic fat. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:33-40.

216. Rynders C, Weltman A, Delgiorno C, Balagopal P, et al: Lifestyle intervention improves fitness independent of metformin in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:786-792.
217. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P: Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatr* 2008;152:817-822.
218. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-1668.
219. Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocrine* 2009;36:141-146.
220. Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jiménez E, et al. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:41-49.
221. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PDK, Lenders C, Lusting RH, Osganian SV, Feldman HA: Metformin extended release treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:116-123.
222. Rezvanian H, Hashemipour M, Kelishadi R, et al. A randomized, triple masked, placebo-controlled clinical trial for controlling childhood obesity. *World J Pediatr*. 2010;6:317-322.
223. Kendall D, Vail A, Amin R, et al. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:322-329.
224. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-2774.
225. M Pasarica, YD Tchoukalova, LK Heilbronn, et al. Differential effect of weight loss on adipocyte size subfractions in patients with type 2 diabetes *Obesity* 2009;17:1976-1978.

226. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227-1231.
227. Kocaçiftçi G, Aydoğan Ü, Akbulut, et al. H The effects of metformin and metformin plus calcium treatments on serum vitamin B12 levels, *Nobel Med* 2013;9(3):58-63.
228. Maruham Y, Abe R. A familial form of obesity without hyperinsulinism at the outset. *Diabetes*. 1981;30:14-18
229. Zannolli R, Rebeggiani A, Chiarelli F, Morgese G. Hyperinsulinism as a marker in obese children. *Am J Dis Child*. 1993;147:837-841

8. EKLER

EK 1:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Katılımcının veya velisinin _____

Adı, Soyadı, Adresi :

Varsa protokol ve Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Sayın anne ve babalar,

Normal sınırlardan fazla kilolu olmaya aşırı kiloluluk yani obezite diyoruz. Günümüzde obezitenin şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bir çok sağlık sorununa neden olan önlenabilir bir hastalık olduğu gösterilmiştir.

Bu klinik çalışmanın amacı aşırı kilolu hastalardaki önemli sağlık sorunlarından biri olan şeker hastalığının nedeni olan vücuttaki kan şeker dengesini sağlayan bir hormon olan insüline direncin olup olmadığının belirlenmesidir. Daha önce yapılan birçok çalışmada etkileri araştırılmış ve mevcut tedavide kullanılmakta olan metformin adlı ilacın, vücuda herhangi bir zararı olmayan bir çok besin maddesinde bulunan ve vücudun ihtiyaç duyduğu vitaminlerden biri olan tiaminin(B1 vitamini) insülin direnci üzerine etkisini ve hastalığın önlenmesini amaçlamaktayız.

Çalışma esnasında obeziteye neden olabilecek beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik düzey, diyet, ilaç kullanımı hakkında bilgi alınacaktır. Çocuğunuz detaylı olarak aylık muayene edilecek, vücut kilosu gibi vücut ölçüleri alınacak, tansiyonu ölçülecek, obezitenin yol açtığı diğer sağlık sorunları olup olmadığı belirlenecek ve tedavinin başlangıcında ve tedavinin 6. ayında 12 saatlik açlık sonrası alınacak kan örnekleri ile kan yağ düzeyleri, kan şekeri, insülin direnci gelişip gelişmediği belirlenecektir. Böylelikle başlangıçta şeker bozukluğu ortaya konmuş olacak, kontrolde ise tedavinin etkinliği belirlenecektir. Ayrıca obeziteye bağlı karaciğer ve pankreas yağlanması olup olmadığı ultrasonografi(USG) ile görüntülenecektir. Bu işlemlerin çocuğunuza herhangi bir zararı yoktur. Obezitenin önlenmesi amacıyla egzersiz planı, pediatrik diyetisyen ile yaşına uygun büyüme ve gelişmenin sağlanması amacıyla uygun diyet programının ayarlanması sağlanacaktır.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde bu uygulama ile ilgili işlemleri istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ve çocuğunuzla ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

KATILIMCI ONAMI

Aşağıda imzası bulunan ben,.....bu uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr. Mehmet Akif GÖKTAŞ'dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

**Bilgilendirmeyi yapan
Tanık**

Katılımcı

Kuruluş Görevlisi

Dr. Adı, Soyadı

Adı, Soyadı

Adı, Soyadı

Mehmet Akif GÖKTAŞ

05302077820

İmza:

İmza:

İmza

Not: Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin onamı alınacaktır.

EK-2:

HASTA KAYIT NO:

ADI-SOYADI:		
DOSYA NO:		
DOĞUM TARİHİ/YAŞ:		
CİNSİYET:		
ADRES:		
TEL:		
EK HASTALIK:		
KULLANDIĞI İLAÇ:		

TARİH:

FİZİK MUAYENE BULGULARI		
PUBERTAL GELİŞİM:		
VÜCUT AĞIRLIĞI(kg):		
BOY(cm):		
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ(kg/m2):		
BEL ÇEVRESİ(cm):		
BOYUN ÇEVRESİ(cm):		
SOL ORTA KOL ÇEVRESİ(cm):		
TRİSEPS KALINLIĞI:		
TANSİYON ARTERYEL(mm/Hg):		
VÜCUT YAĞ ORANI:		

KARACİĞER FONKSİYON TESTİ:	AST:			AST:	
	ALT:			ALT:	
	GGT:			GGT:	
	ALP:			ALP:	
BÖBREK FONKSİYON TESTİ:	BUN:			BUN:	
	Kreatinin:			Kreatinin:	
LİPİTLER:	TG:			TG:	
	KOL:			KOL:	
	LDL:			LDL:	
	HDL:			HDL:	
VİTAMİN B12:					
HbA1c:					
OGTT:		İNSÜLİN	GLUKOZ	İNSÜLİN	GLUKOZ
	0.				
	30.				
	60.				
	90.				
	120.				
ABDOMİNAL ULTRASONOGRAFİ:					
DİYET:					
FİZİKSEL AKTİVİTE:					
İLAÇ:	1. 2.				
İLAÇ KULLANIM SÜRESİ:	1. 2.	1. 2.	1. 2.		

EK-3:

**TÜRK ÇOCUKLARINDA OBEZİTE RİSK FAKTÖRLERİNİN
SAPTANMASI**

Anket No:

Tarih:

I. KİMLİK BİLGİLERİ

1. Dosya Numarası:
2. Adı – Soyadı:
3. Doğum Tarihi:
4. Cinsiyeti:
5. Telefon Numarası:

II. DOĞUM ÖNCESİ, DOĞUM VE SÜTÇOCUĞU DÖNEMİ BİLGİLERİ

6. Toplam gebelik haftası: hafta
7. Annenin gebelik boyunca aldığı toplam ağırlık: kg
8. Annede gebelikte teşhisi konulan hastalık var mıydı?
a) Evet b) Hayır
9. Anne gebelikte sigara kullanıyor muydu?
a) Evet b) Hayır
10. Doğum ağırlığı: kg
11. Sadece anne sütüyle beslenen süre: ay
12. Ek besinle birlikte anne sütünün verilmeye devam edildiği süre: ... ay
13. Sadece formula ile beslenen süre: ay
14. Biberonla beslenme 15. aydan itibaren kesildi mi?
a) Evet b) Hayır
15. Süt çocukluğu döneminde obezite var mıydı?
a) Evet b) Hayır

III. SOSYOEKONOMİK VE AİLESEL BİLGİLER

16. Annenin eğitim düzeyi;
a) Okur-yazar değil b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite
17. Annenin mesleği:
18. Babanın eğitim düzeyi;
a) Okur-yazar değil b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite
19. Babanın mesleği:
20. Bakıcının eğitim düzeyi;
a) Okur-yazar değil b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite

21. Bakıcının yakınlık derecesi;
a) Aile içinden b) Aile dışından
20. Ailedeki toplam birey sayısı: kişi
21. Ailedeki toplam çocuk sayısı:
22. Kaçınıcı çocuk:
23. Ailenin sosyoekonomik düzeyi;
a) Düşük b) Orta c) Yüksek
24. Anne sağ mı? Sağ ise kaç yaşında?
a) Evet (.....yaşında) b) Hayır
25. Baba sağ mı? Sağ ise kaç yaşında?
a) Evet (.....yaşında) b) Hayır
26. Anne ve babanın durumu;
a) Bir arada b) Boşanmış
27. Oturulan evin türü;
a) Müstakil b) Apartman Kat Asansör; a) Var b) Yok
28. Çocuk okula nasıl gidiyor?
a) Yürüyerek b) Servisle
29. Okulun türü;
a) Devlet b) Özel
30. Okulun yemek imkanı;
a) Yemekhane b) Kantin
31. Şişmanlık kaç yaşında başladı?
32. Şişmanlıkla ilgili bildiklerinizi nereden öğrendiniz?
a) TV b) Kitap, dergi vb c) Eş-dost vb d) Diyet uzmanı e) Diğer
33. Anne ve babanın birinci dereceden akrabaları arasında obez olan var mı?
a) Hayır b) Evet Yakınlığı:
34. Anne ve babada ya da birinci dereceden akrabaları arasında doktor tarafından teşhisi konmuş herhangi bir hastalığı olan var mı?
a) Hayır b) Evet Yakınlığı: Teşhis:
35. Anne, baba ya da evde sigara içen var mı?
a) Hayır b) Evet c) Bıraktım
36. Cevabınız evet ise kaç yıldır sigara içiyorsunuz? yıl
37. Sigara içiyorsanız ne sıklıkta ve ortalama kaç adet sigara içiyorsunuz
Günde adet
Haftada adet
38. Sigarayı bıraktıysanız kaç yıl önce bıraktınız?..... yıl ay önce
39. Sağlığınızı etkileyen faktörlerden size göre önemli olan en fazla 3 tanesini işaretleyiniz.
1. Beslenme alışkanlığı ☐
2. Vücut ağırlığı ☐

3. Sigara içme☐
4. Çevresel faktörler.....☐
5. Fiziksel aktivite durumu.....☐
6. Alkol kullanımı☐
7. Stres☐
8. Genetik yapı.....☐
9. Aile yaşam tarzı☐

IV. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

34. Sabah kahvaltı yapar mı?
a) Evet b) Hayır c) Bazen
35. Okula beslenme götürür mü?
a) Evet b) Hayır c) Bazen
36. Günde toplam kaç öğün yemek yer? Ana Ara
37. Öğün atlar mı?
a) Evet b) Hayır c) Bazen
38. Cevabınız “Evet” veya “Bazen” ise genellikle hangi öğünü atlar?
a) Sabah b) Öğle c) Akşam
39. Ana öğün atlıyorsanız atlama nedenlerinizden size göre önemli olanları işaretleyiniz. (En fazla 3 seçeneği işaretleyiniz)
 1. Zamanım yok.....☐
 2. Geç kalıyorum.....☐
 3. Alışkanlığım yok.....☐
 4. Canım istemiyor/iştahsızım.....☐
 5. Kurs, spor vb. faaliyetlerim nedeniyle.....☐
 6. Hazırlanmadığı için.....☐
 7. Diğer (belirtiniz)☐
40. Öğün saatleri düzenli midir? Hafta içi:..... Hafta sonu:.....
41. Fast-food yemeye ne sıklıkla gidersiniz?
a) Her gün b) Haftada bir c) Ayda bird) Yılda birkaç kez e) Hiç
42. Günde toplam kaç bardak su tüketiyor? bardak veya ml
43. Gece yeme sendromu var mı?
a) Evet b) Hayır

V. FİZİKSEL AKTİVİTE KAYDI

44. Çocuğunuz düzenli olarak bir fiziksel aktivite veya egzersiz yapıyor mu?
a) Hayır b) Evet Türü: Sıklığı: kez Süresi: dk
45. Çocuğunuz son 1 hafta içerisinde en az 30 dakika süren bir egzersiz programına kaç kez katıldı? kez
46. Günde toplam ne kadar uyuyor?
a) 8 saatten az b) 8-10 saat c)10 saatten fazla

47. Günde kaç saat TV izliyor?

- a) 2 saatten az b) 2- 4 saat c) 4 saatten fazla

48. Günde kaç saatini bilgisayar başında geçiriyor?

- a) 2 saatten az b) 2- 4 saat c) 4 saatten fazla

49. Evde bilgisayar var mı?

- a) Evet b) Hayır ☐ İnternet kafeye gidiyor ☐ Bilgisayar kullanmıyor

51. Fiziksel aktivite veya egzersiz yapıyorsanız yapmanızın nedenlerinden size göreönemli olanları işaretleyiniz (en fazla üç tanesini işaretleyiniz) .

1. Gerginliği azaltmak / rahatlamak için..... ☐
2. Sağlıklı olmak için..... ☐
3. Diğer insanlarla tanışmak için..... ☐
4. Eğlence için..... ☐
5. Kendimi iyi hissetmek için ☐
6. Kilo vermek veya kilomu korumak için..... ☐
7. Daha iyi konsantre olmamı sağladığı için ☐
8. Bilmiyorum..... ☐
9. Diğer (belirtiniz)..... ☐

52. Fiziksel aktivite veya egzersiz yapmıyorsanız yapmamanızın nedenlerinden size göre önemli olanları işaretleyiniz (en fazla üç tanesini işaretleyiniz).

1. Zamanım yok ☐
2. Nasıl başlayacağımı bilmiyorum ☐
3. Spor yapacak enerjiyi kendimde bulamıyorum ☐
4. Maddi gücüm yeterli değil ☐
5. Sağlık problemlerimden dolayı yapamıyorum ☐
6. İşlerim çok yoğun..... ☐
7. Spor yapabileceğim uygun bir yer yok..... ☐
8. TV izlemeyi veya kitap okumayı tercih ediyorum..... ☐
9. Daha fazla egzersize ihtiyaç duymuyorum ☐
10. Bilmiyorum..... ☐
11. Diğer (belirtiniz)..... ☐

53. Fiziksel aktivite yapıyorsanız hangi aktiviteyi/aktiviteleri yapıyorsunuz?
(birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz)

1. Yürüyüş
2. Ev-Bahçe işleri
3. Koşu
4. Futbol
5. Yüzme
6. Diğer(belirtiniz)

VI. DİYET UYGULAMA DURUMU

1. Fazla kilolu olduğunuzu düşünüyor musunuz? 1. Evet 2. Hayır
2. Kilo vermek istiyor musunuz? 1.Evet 2. Hayır

3. Cevabınız evet ise kilo vermek için ne yapıyorsunuz? (birden fazla seçenek işaretlenebilir)
 1. Sadece diyet yapıyorum
 2. Diyet ile birlikte fiziksel aktivite yapıyorum
 3. Sadece fiziksel aktivite yapıyorum
 4. Zayıflama ilacı kullanıyorum
 5. Zayıflama ürünleri (bitkisel çay, zayıflama bandı vb. kullanıyorum)
 6. Diyetetik ürünler (az yağlı süt-yoğurt, diyet bisküvi, diyet reçel vb.) kullanıyorum
 7. Hiçbir şey yapmıyorum.
4. Son bir ay içerisinde diyet yaptınız mı?
 - 1.Evet
 2. Hayır (cevabınız hayır ise anketi sonlandırırsınız)
5. Cevabınız evet ise son bir ay içinde zayıflamak için uyguladığınız diyeti belirtiniz?
 1. Kalorilik zayıflama diyeti
 2. Karbonhidrat ve proteinin ayrıldığı diyet
 3. Kan grubu diyeti
 4. Detoks diyeti
 5. Diğer (belirtiniz) :
6. Uyguladığınız diyeti kim önerdi ?(tek seçenek işaretleyiniz)
 1. Doktorum
 2. Diyetisyenim
 3. Medya/internet
 4. Ailem, yakınlarım, komşum
 5. Kimse önermedi kendim uyguluyorum
 6. Diğer (belirtiniz) :

VII. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

1.BİREYLER	2.YAŞ	3.CİNSİYET	4.ANTROPOMETRİK DEĞERLER		
			Boy (cm)	Vücut Ağırlığı (kg)	VKİ (kg/m ²)
Çocuk					
Anne					
Baba					
Kardeş					
Kardeş					
Kardeş					
Kardeş					
Kardeş					

VIII. BESİN TÜKETİM SIKLIĞI

1. Besinler	Her zaman	Bazen	Hiçbir zaman
Süt grubu besinler			
Süt – yoğurt			
Peynir			
Sütlü tatlılar (sütlaç,muhallebi, puding vb)			
Dondurma			
Et grubu besinler			
Kırmızı etler			
Et ürünleri (salam-sucuk vb)			
Beyaz etler (tavuk-hindi)			
Balık			
Kurubaklagiller			
Yağlı tohumlar (ceviz-fındık vb)			
Yumurta			
Sebze-Meyveler			
Yeşil yapraklı sebzeler			
Diğer sebzeler			
Patates			
Turunçgiller			
Diğer meyveler			
Tahıl grubu besinler			
Ekmek			
Pirinç-bulgur-makarna			
Bisküvi, kraker vb			
Kahvaltılık gevrekler			
Yağlar ve Şekerler			
Zeytinyağ			
Sıvıyağlar			
Katı yağlar			
Yumuşak margarinler			
Şeker-bal-reçel			
Pekmez			
Çikolata-gofret vb			
Hazır besinler			
Gazlı içecek			
Cips			
Diğer(.....)			

SABA H	
ARA ÖĞÜN	
ÖĞLE	
ARA ÖĞÜN	
AKŞAM	
ARA ÖĞÜN	

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. M. Akif GÖKTAŞ'a ait "Çocuklarda Obezite Tedavisinde Metformin ve Tiamin Uygulanmasının İnsülin Direnci Üzerine Etkilerinin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :.../.../2014

İmza

Başkan : Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ

Danışman : Prof. Dr. Selim KURTOĞLU

Üye : Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ

Üye : Doç. Dr. Nihal HATİPOĞLU

