

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN OBEZ
ÇOCUKLARDA TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**



Dr. Hüseyin BİLGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet ÖZEL

KONYA-2012

TEŞEKKÜR

Hastanemizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan, uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan kıymetli hocam Sayın Başhekim Prof. Dr. Dursun ODABAŞ 'a,

Tezimin oluşumunda, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında büyük emeği olan, çalışma disiplini ve bilgisi ile örnek aldığım sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZEL 'e

Uzmanlık eğitimimde benden yardım, bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Şükrü ARSLAN 'a

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma temposu, öğrenme azmi, hoşgörüsü ile örnek aldığım ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Sayın Doç. Dr. M. Özgür PİRGON'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tez çalışmalarımda bilgi birikimi, yardımları ve hoşgörüsü ile destek olan klinik başasistanlarımız Sayın Uzm. Dr. Çelebi KOCAOĞLU'na ve Sayın Uzm. Dr. Fatih AKIN'a,

Eğitimimde katkıları olan kliniğimizin tüm uzman doktorlarına,

Birlikte çalıştığım süre içinde dostluklarını, fedakarlıklarını, bilgi ve özverilerini her zaman hissettiğim çalışma arkadaşlarıma,

Büyük özveriyle çalışan ve tecrübelerinden çok faydalandığım kliniğimiz hemşirelerine ve tüm personeline,

Eşime ve Oğluma,

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hüseyin BİLGİN

İÇİNDEKİLER:

1. KISALTMALAR	5
2. GİRİŞ ve AMAÇ	6
3. OBEZİTE	8
3.1. Tanım	8
3.2. Epidemiyoloji	10
3.3. Etiyopatogenez	11
3.3.1. Eksojen Obezite Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler	13
3.4. Obezitenin komplikasyonları	17
3.4.1. Obezite ve Kardiyovasküler Bozukluklar	19
3.4.2. Obezite ve Hipertansiyon	20
3.4.3. Obezite ve Lipitler	21
3.4.4. Obezite ve Diyabet	21
3.4.5. Obezite ve Solunum Sistemi	22
3.4.6. Obezite ve Gastrointestinal Sistem	23
3.4.7. Obezite ve Kanser	23
3.4.8. Obezite ve kemik, eklem, bağ dokusu hastalıkları	24
3.4.9. Obezite ve Psikososyal Durum	24
4. OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ	25
5. OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM	28
6. OBEZİTEDE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	30
6.1. Tanım	30
6.2. Epidemiyoloji	30
6.3. Etiyoloji	32
6.4. Patogenez	34
6.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	34
6.6. Histoloji	36
6.7. Tedavi	36
6.8. Cerrahi yaklaşımlar	38

7.OBEZİTE VE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU	39
8. MATERYAL VE METOD:.....	42
8.1. Olgular	42
8.2. Ölçüm yöntemleri.....	42
8.3. Biyokimyasal Ölçüm Yöntemleri	43
8.4. İnsülin direnci belirteçleri	43
8.5. Tiroid maturasyon indeksi	43
8.6. Karaciğer enzimleri ölçümü	44
8.7. Görüntüleme yöntemleri.....	44
8.8. İstatistik	44
9. BULGULAR	45
10. TARTIŞMA	57
11. ÖZET	62
12. Summary.....	63
13. KAYNAKLAR.....	64

1.KISALTMALAR

TSH: Tiroid stimulan hormon

FT3: Serbest triiyodotironin

FT4: Serbest tiroksin

TRH: Tiroid releasing hormon

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease/ Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Nonalkolik steatohepatit

SH: Subklinik hipotiroidi

VKİ: Vücut kitle indeksi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat amino transferaz

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey/ Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

HMG-CoA: 3- Hidroksimetil-3-metil-glutaril-Coenzim-A

UDCA: Ursodeoksikolik asit

2. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Obezite; prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hızla artan kronik bir hastalıktır ve ülke ekonomilerine büyük bir mali yük getirmektedir. Obezite erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi ileride obeziteye bağlı olarak gelişebilecek kronik birçok hastalığın önüne geçilmesi, koruyucu sağlık politikalarının başında yer almaktadır. Böylece azaltılan komplikasyonlar sayesinde hem bireylerin yaşam kalitesi artmakta, tetkik ve tedavi giderleri azalmakta hem de, yatak işgali gibi faktörler sayesinde genel sağlık giderleri düşmektedir. Ancak bir hastalık olarak obezitenin etiolojisinde genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, kültürel ve psikolojik pek çok faktörün birbiri ile ilişkili olarak etkili olması bu hastalığın önlenmesi ve tedavisini son derecede güç ve karışık hale getirmektedir.

Günümüzde Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), toplumda en sık kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. NAFLD, alkol almayan kişilerde olan ve alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerine benzer olan bir karaciğer hastalığıdır. NAFLD basit steatozdan ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. Günümüzde NAFLD, toplumda en sık kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Klinikte de erişkinlerde, asemptomatik transaminaz yüksekliğinin en sık nedenidir. Olguların genellikle asemptomatik olması nedeni ile gerçek prevalansı bilinmemektedir.

Tiroid fonksiyonlarında hafif değişiklikler bile kilo alımına yatkınlık ve obeziteye yol açabilmektedir. Çocuklarda ve erişkinlerde obezite yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest triiyodotironin (fT3) ve normal serbest tiroksin (fT4) düzeyine yol açmaktadır. Obez çocuk ve adolesanlarda hipotalamo-pitüiter-tiroid aksın regülasyonu tam olarak anlaşılmış değildir. T3 enerji metabolizmasını ve termogenezi regüle eder ve glikoz metabolizması, lipid metabolizmasında, besin alımında, yağ asitlerinin oksidasyonunda kritik rol oynamaktadır. Subklinik hipotiroidizm (SH), aşikar hipotiroidin başlangıç aşaması olup, hafif artmış TSH düzeyi ile beraber normal tiroksin düzeyi şeklinde tanımlanır. Hem subklinik hipotiroidide hem de aşikar hipotiroidi kilo alımı, azalmış termogenez ve metabolik hız ile ilişkilidir. Erişkinlerde NAFLD; TSH ve fT3 yüksekliğine yol açmaktadır. Ancak literatürde obez çocuklarda NAFLD'nin tiroid fonksiyonlarına olan etkisi ile ilgili randomize kontrollü

Çalışma yoktur. Hızlı ve arkadaşlarının 11-15 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada 188 sağlıklı obez ocuk ile karaciğerinde yağlanması olan 30 obez çocukta tiroid fonksiyonlarını karşılaştırmışlardır. SH sıklığı bakımından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir.

NAFLD' de oksidatif stres artar ve bunun sonucunda cAMP azalır. Karaciğer huceleri tiroid hormonlarının ana hedeflerinden biri olup cAMP azaldığında hepatosit fonksiyonları etkilenecektir. Bunun sonucunda tiroid hormonlarına karşı hepatosit cevapsızlığı ortaya çıkabilir. Bu çalışmanın amacı; Konya Eğitim ve Araştırma hastanesi ocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran hepatosteatoz olan obez çocuklar ile hepatosteatoz olmayan obez çocukların tiroid fonksiyonlarını karşılaştırmak ve hepatosteatozda tiroid fonksiyon bozukluğunu değerlendirmektir.



3. OBEZİTE

3.1. Tanım

Obezite, Latince “obezus” sözcüğünden türetilmiştir. Şişman karşılığı olarak kullanılan “obezus”, kötü beslenmiş anlamına gelir (1). İngilizcede ise, “obesity” şişmanlık, “obeze” çok şişman, “overweight” fazla ağırlık, tartıda fazla gelen miktar, şişmanlık anlamındadır (2). Obezite, yağ dokusunun vücut ağırlığına oranla patolojik olarak artması şeklinde tanımlanmaktadır (2). 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 (3). Eski çağlardan beri var olan obezite değişik dönem ve yörelerde gücün, kudretin, ihtişamın, zenginliğin ve hatta güzelliğin simgesi olmuştur. Ancak son yıllarda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının topluma mali ve manevi külfeti giderek daha çok fark edilmeye başlandığından, obezitenin bir hastalık olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir. Yol açtığı morbidite ve mortalitesi yüksek sağlık sorunlarının başında tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve Kardiyovasküler hastalıklar gelir. Ayrıca, bazı kanserlerde predispozan faktörlere katkıda bulunmaktadır. Obezite, bazı araştırmacılar tarafından psikosomatik hastalık olarak da görülmektedir. Obezite, geçmişte nadir bulunduğu bölgelerde bile sık görülür hale gelmiştir. Bu uluslararası değişim azalmış fiziksel aktivite ve batı tipi diyetle yönelmeyle birlikte milli gelir artışı ve kentleşme ile ilgili olabilir. Gelecek onyılıda bu önemli problemin daha da büyüyeceği tahmin edildiği için Dünya Sağlık Örgütü tarafından acil halk sağlığı önlemi olarak tavsiye edilmektedir. Bu tür koruyucu hekimlik çalışmalarının uzun vadedeki sonuçları incelendiğinde iş gücü kaybının azaldığı, üretkenliğin arttığı gözlenmektedir.

Obezite genel olarak vücuttaki yağ oranının anormal artışı olarak tanımlanabilir. Bu nedenle sadece vücut ağırlığının artışı, obezite ile aynı anlama gelmez. Yağ dokusunda sağlığı bozacak boyutta ve aşırı düzeyde yağ birikimi obezite olarak değerlendirilmelidir. Genç erkeklerde vücut ağırlığının yaklaşık % 15-18’ini, kızlarda ise % 20-25’ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Yaşla birlikte insan vücudundaki yağ oranı artmaktadır. Erkeklerde yağ miktarı toplam vücut ağırlığının % 25’ini, kadınlarda ise % 30’unu aşarsa obezite söz konusudur. Kanıtlar obezite prevalansının çok tehlikeli oranlarda arttığını göstermektedir. Bu artıştan hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler etkilenmektedir. Yıllarca obezitenin derecelendirilmesinde birçok ülke kendine özgü kriterler kullanmış ve bu nedenle obezitenin epidemiyolojik incelenmesinde büyük güçlükler ortaya çıkmıştır. Obezite nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir, vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık yoktur. Genellikle

alınan enerji harcanandan fazladır bu grup basit (eksojen) obezite olarak adlandırılır. Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etiyolojik sınıflandırma aşağıda tablo şeklinde görülmektedir.

Tablo 1: Obezitenin etiyolojik sınıflandırması

PRİMER NEDENLER	
	Basit tip (eksojen obezite)
SEKONDER NEDENLER	
	Endokrin bozukluklar
	Cushing hastalığı ve send.
	Hipotiroidizm
	Büyüme hormonu eksikliği
	Psödohipoparatiroidizm
	İnsülinoma, hiperinsülinizm
	Polikistik over sendromu
	Hipogonadal sendromlar
	Hipotalamik bozukluklar
	Fröhlich sendromu
	Travma
	Kraniofaringioma
	Ensefalit
	Tüberküloz
	Lösemi
	Histiyoitoz
	İlaçlar
	Glukokortikoidler
	Amitriptilin
	Siproheptadin
	Fenotiazin
	Östrojen
	Progesteron
	Lityum
	Genetik sendromlar
	Prader willi sendromu
	Bardet biedl sendromu
	Kohen sendromu
	Karpenter sendromu
	Turner sendromu
	Alström sendromu
	Beckwith-Wiedeman send.
	Down sendromu
	Borjeson-Forssmann Lehmann sendromu

3.2. Epidemiyoloji

Obezite yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey ve etnik köken ayrımı yapmaksızın gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemelerine göre toplumun %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimlidir. Bu son grup sürekli diyet ve egzersiz gibi çabalarla kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireylerdir. Sonuçlara göre toplumun ancak %25'i obeziteden soyutlanmış olarak yaşamını sürdürebilmektedir. Dünyada 5 yaş altındaki çocukların 22 milyondan fazlasının obez olduğu ve her 10 çocuktan birisinin fazla kilolu olduğu tahmin edilmektedir (4). Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Bunun nedeni modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziki aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir (5). Okul çağı çocuklarında 2010 yılında yapılan bir çalışmada 1990-2003 yıllarındaki çalışmalar karşılaştırıldığında obezite sıklığının neredeyse iki katına çıktığı bulunmuştur (4). Çocuklukta obezite yaşamın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve ergenlik döneminde artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (6).

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı gittikçe artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, 1995 yılından 2000 yılına dünyada obezite prevalansının %50 artarak 300 milyona ulaştığını bildirmiştir. Obezite görülme sıklığında başı çeken Amerikada artışın bu hızla devam etmesi durumunda 2025 yılında obezite prevalansının %50 olması beklenmektedir. Diğer gelişmiş ülkeler de obezite rakamlarında ABD'yi yakından izlemektedir. İngiltere'de 1980 yılından 1991'e kadar hem erkeklerde, hem de kadınlarda fazla kiloluluk prevalansı yaklaşık %25, obezite prevalansı ise yaklaşık %100 artmıştır (7), Hollanda'da ise 1976 ile 1997 yılları arasında obezite prevalansı 37-43 yaş arası erkeklerde %4.9'dan 8.5'a, kadınlarda ise %6.2'den 9.3'e çıkmıştır (8).

Türkiye'de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere kıyasla düşük kalmamakta, özellikle kadınlarda %30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır. 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30'lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülür. Obezite prevalansı

kentsel alanda %23.8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli, değerlendirildiğinde doğu bölgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır. Santral obezite (bel çevresi kadında >88, erkekte > 102 cm) prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17 genelde %35 olarak tespit edilmiştir (9).

Normal kilolu ebeveynlere sahip 3-5 yaşındaki obez çocuğun ilerde obez olma şansı %24 iken ebeveynlerden birisi obez ise bu olasılık %62'ye çıkmaktadır. Bu olasılıklar 10-14 yaşlarında daha da artar ve sırasıyla %64 ve %79'a ulaşmaktadır. Obezite gelişme riskinin normal anne ve baba ile %10, bir ebeveynin obez olması ile %40, her iki ebeveynin obez olması ile %80 olduğu kabul edilir (10). Bu veriler sağlık birimlerini endişelendirmektedir, çünkü obezite ile ilişkili hastalıkların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu sebeple obezite ile mücadele, aynı diyabet tedavi programları gibi uluslararası zeminde başarıyı artıracak yeni yaklaşımlar ve programlar geliştirilerek yaygınlaşmaktadır.

Obezite prevalansı kişilerin kentsel ve kırsal yerleşimi gözetilerek değerlendirildiğinde, obezite kentlilere kıyasla kırsal kesimde biraz daha sık rastlanmaktadır (erkeklerde %8'e karşılık % 10,4 kadınlarda % 27,7'ye karşılık % 29,7). Obezite prevalansının bölgelere göre dağılımı incelendiğinde; erkeklerde en yüksek Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde (% 16,9 ve % 16), en düşük Ege'de (% 2,5), kadınlarda en yüksek Karadeniz'de (% 35,6), en düşük Akdeniz'de % 14,1 olarak bulunmuştur (11).

Obezite sıklığı sosyoekonomik düzeye göre değişim göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde obezitenin düşük sosyokültürel düzeylerde daha sık olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise yüksek sosyokültürel düzeylerde daha sık olduğu gösterilmiştir (12). 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 bölge çocuklarında obezitenin daha sık olduğu görülmüştür (13, 14).

3.3. Etiyopatojenez

Obezitenin etiopatojenezini araştıran çok sayıda çalışma yapılmakla beraber henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Obezite, irade ve oto-kontrol eksikliğine bağlı basit bir problem değil, iştah regülasyonu ve enerji metabolizmasını içine alan kompleks bir hastalıktır. Obezitenin etiopatojenezi son derece karmaşıktır. Çünkü insan organizmasında enerji alımını veya harcanmasını etkileyen çok sayıda mekanizma bulunmaktadır. İnsan organizmasında kalori alımı ve harcanması arasındaki dengenin bozulması obezite gelişimine yol açar. Günümüzde daha doğum öncesinden başlayarak obezitenin oluşumunu etkileyen pek çok

etmenin olduğu ortaya konmuştur. Ancak bunların hiçbirinin tek başına etkili olmadığı, birçok etmenin birbiri ile etkileşim halinde obeziteye neden olduğu bildirilmektedir. Enerji alımı = bazal metabolizma hızı + fiziksel aktivite + vücutta ısı oluşumu (termogenez) denklemini son derece karışık hale getiren, tüm bunların birbirleriyle etkileşimi ve her bir bileşenin genetik olarak değışiklik gösterebilmesidir. Obezite, tüm bunları etkileyen henüz bilinmeyen genetik ve bilinen çevresel etkenlerin değışik oranda rol oynaması ile ortaya çıkmaktadır (15). Obezite gelişiminde fetal dönem, çocukluk ve adolesan çağı en kritik dönemlerdir. Adolesan dönem kalıcı yağlanmanın oluştuğu son kritik dönemdir. Kızlarda yağlanma, erkeklere göre daha fazladır. Adolesan dönemde aşırı yağ birikimi özellikle kadınlarda yaşam boyu obez olma riskini yükseltmektedir (16, 17).

Obezitenin % 25-40 oranında genetik nedenlere bağılı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Birçok genin obezite ile birlikteliği tespit edilmiş olup, bu nedenle obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır. Çok nadir olarak tek gen mutasyonuna bağılı obezite de saptanmıştır (18). Gen haritasında insan obezite fenotipi ile ilişkili 430'dan fazla gen, belirteç ve kromozomal bölge saptanmıştır. Obezite ile toplum genelinde mücadeleyi güçleştiren en önemli neden budur. Genetik yatkınlık zemininde enerji dengesinin bozulmasını tetikleyen çeşitli çevresel faktörler yanında psikolojik, hormonal ve metabolik bozukluklar ve farmakolojik maddeler obezitenin oluşumunda rol almaktadırlar. İkizler ile yapılan çalışmalarda, farklı ortamlarda yetişen ikizlerde belirgin vücut kitle indeksi (VKİ) farkı olmaması, genetik etkiyi belirlemektedir (19). Günümüzde, obezitenin yemek yeme davranışı bozukluğu ve hipotalamik termogenez kontrol mekanizmalarının bozulması sonunda adipoz doku ile hipotalamus arasındaki denge ve iletişimin bozulması ile oluştuğu düşünülmektedir (20). Aşırı kalori genelde termogenez arttırılarak yok edilmektedir. Karaciğer başta olmak üzere, dokulardaki bazı kimyasal olaylar sırasında termogenezle kalori harcanmaktadır. Obezite patojenezinde, son zamanlarda adaptif termogenez bozukluklarının rol aldığı ileri sürülmüştür. Obezlerin bir kısmında bu termik yanıtın bozuk olduğu, bazı araştırmacılar tarafından saptanmıştır (21).

Organizmada kilo ve enerji dengesi kontrolünü hipotalamus yapmaktadır. Hipotalamusta yer alan ventromedial hipotalamus, tokluk sinyallerini alan merkezdir ve hasarında iştah artışı görülür. Lateral hipotalamus ise açlık sinyalleri alan merkez olup hasarlanması anoreksiyaya neden olur (22). Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan santral ve periferik faktörler olarak iki grupta incelenmektedir. Santral faktörler içinde nöropeptid Y, serotonin, kortikotropin salgılatıcı hormon, ürokortin, glukagon benzeri peptid I ve kolesistokinin sayılmaktadır. Periferik faktörler iki ana grupta toplanabilir. Birinci grup

yemekten sonra dolaşımında artan, yenen yemek miktarı ve süresini belirleyen kısa sürede etkisini gösteren tokluk sinyalleridir. Bu grupta santral faktörler içinde de sayılan kolesistokinin, glukagon, bombesin ve somatostatin yer almaktadır. İkinci grup maddeler ise enerji depoları ile enerji dengesini düzenleyen ve uzun sürede etki gösteren leptin, insülin ve glukokortikoid gibi hormonlardır. Beta endorfin ve dinorfin yağlı ve lezzetli gıdalara yönelmeyi uyarırlar. Besin alımını etkileyen peptidler; kolesistokinin, ürokortin ve nöropeptid-Y'dir. Kolesistokinin ve ürokortin besin alımını azaltırken, nöropeptid-Y ise besin alımını artırmaktadır.

Yağ dokusu adiponektin ve leptin gibi hormonları salgılayan major bir endokrin organdır (23). Günümüzde yağ dokusunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı, çeşitli metabolik uyarıları algılayan ve tüm vücudun enerji dengesini etkileyecek faktörler salgılayan bir doku olduğu bilinmektedir (24, 25). Leptin, obezite geni (ob geni) tarafından kodlanarak yağ dokusundan sentezlenen ve iştahı baskılayan bir polipeptid hormondur. Leptin adipositlerden üretildikten sonra kan-beyin bariyerini aşarak, arkuat nükleustaki leptin reseptörlerine bağlanır, nöropeptid-Y salgısını baskılar ve bu yolla tokluk hissini sürdürür. Arkuat nükleustaki nöronlar lateral hipotalamus ile etkileşir ve melanokortikotropin hormon ve orexin salgılayarak serebral korteks üzerinden iştah ve yeme davranışını düzenlerler. Obezlerde leptin sinyalinde bir bozukluğa ya da leptin etkisine oluşan dirence bağlı serum leptin düzeyleri artmıştır (26). İnsülin de enerji metabolizmasının kontrolünde rol alan primer regülatör hormonlardan birisidir. Obez çocuklarda hiperinsülinemiye rağmen normal glukoz düzeyleri insülin direncinin varlığını gösterir. Önlem alınmadığı durumda insülin direnci nedeniyle glukoz toleransı bozulup hiperglisemi gelişebilecektir. Yağ hücre kütesinin büyümesi ve insülin gereksiniminin artmasına karşın reseptör sayısının azalması insülin direncine yol açmaktadır.

3.3.1. Eksojen Obezite Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

Etiyolojiye göre obezite iki gruba ayrılmaktadır. Eksojen obezite çocukluk yas grubu obezitesinin % 90'nını oluşturan, patolojik bir nedene bağlı olmayan ve alınan enerjinin kullanımı astığı durumlarda ortaya çıkan obezitedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekte, ancak beslenme şekli, ailenin sosyoekonomik durumu, genetik, çevresel ve psikolojik faktörler belirli ölçülerde obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (27, 28). Genetik hastalıklar, endokrin bozukluklar, santral sinir sistemi lezyonları, ya da iatrojenik sebeplere bağlı sekonder obezite nadir görülmektedir. Bu iki durumun ayırt edilmesi önemlidir (29, 30). Tüketilenden fazla enerji alınması şişmanlığın başlıca nedenidir. Altta yatan başka hastalığın

olmadığı bu tip obezite “eksojen obezite” olarak adlandırılır ve obezlerin çoğu bu gruba girer. Obezite kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıksa da, eksojen obezite etiyojisinde çeşitli faktörler etkilidir (31).

Genetik

Son zamanlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin genetik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (3). Ancak kalıtımın etkisini aile içi ortam faktöründen arındırmak güçtür (31). Günümüzde obezitenin, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Obezitenin % 25-40 oranında kalıtsal olarak geçtiği gösterilmiştir. Enerji alımı, metabolik hız ve spontan fizik aktivitede de genetik etki vardır (20).

Bazı genlerde görülen varyasyonlar obeziteye genetik yatkınlık yaratabilir. Bu genetik yatkınlık enerji denkleminde enerji alımını ve/veya enerji harcanımını etkiler. 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 sentezini düzenleyerek iştah azaltır. Db geni ise leptin bağlanmasını düzenlemektedir (26). Sorenson ve ark. (32), birlikte veya ayrı yetiştirilen tek ya da çift yumurta ikizlerinin VKİ’leri üzerinde çalışmışlardır. Ayrı yetiştirilen tek yumurta ikizlerinde, çiftler arası obezite bakımından korelasyon katsayıları, birlikte yetiştirilen ikizlerdekine benzer bulunmuştur. Tek yumurta ikizleri, eğer benzer koşullarda yaşıyorlarsa vücut ağırlıkları aşağı yukarı 1 kg kadar oynar. Eğer yaşam koşulları çok farklı ise yalnız 2-3 kiloluk bir fark gösterirler. Otozomal dominant, resesif ve X-linked geçişli bozukluklar belirlenmiştir. Bir çok genetik sendromun obezite ile seyrettiği bilinmektedir (20).

Yaş

Obezite her yaşta görülmektedir. Şişman yetişkinlerin önemli bir oranında şişmanlığın çocukluk hatta süt çocukluğu devresinden itibaren başladığı ileri sürülmektedir (33).

Vücutta yağ dokusunun fizyolojik olarak en yüksek olduğu iki dönem vardır. Vücuttaki ortalama yağ oranı, süt çocukluğu döneminde %28, prepubertal dönemde ise %25’dir. Puberte ile birlikte, kız çocuklarında yağ dokusunda önemli bir değişiklik oluşmazken, erkek çocuklarda vücut yağ oranı azalmakta, kas oranı ise artmaktadır (34). Obezitenin başlangıç yaşı oldukça önemli olup, bebeklik, çocukluk veya adolesan dönemde gelişebilir. Bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelmesi mümkün olmasına karşın, çocukluk ve adolesan dönemde başlayan obesitenin erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir (35).

Yaş ilerledikçe fiziksel aktivite azalır ve bu nedenle de enerji ihtiyacı azalmaktadır. Böylece vücut ağırlığının artması ile yaş arasında pozitif bir ilişki vardır. Yaş ilerledikçe şişmanlığın sıklığı artmaktadır (33). Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir (6). Çocuk her ağladığında biberon ile süt vermek, muhallebi gibi kaloriden zengin besinlere erken başlamak ve bunları fazla miktarda vermek çocuklarda şişmanlığa yol açan yanlış uygulamalardır (31).

Cinsiyet

Obezite her iki cinsten de görülmekle birlikte kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Bu, gebelik ve doğumlara bağlanabildiği gibi östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisine de bağlı olabilir (33). Ancak ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya'da kız çocuklarında obezite daha sık iken, İtalya ve Avusturya'da erkek çocuklarında oran daha yüksektir (36). Yetişkinlerdeki obezitenin kadınlarda daha yüksek oranda görülmesinin nedeni olarak, gebelikte kazanılan ağırlığın emzicilik döneminde verilememesi, birbirini izleyen gebelikler ve menapoz döneminde hormon dengesinin bozulması gibi etkenler sayılabilir (37). 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 (33).

Beslenme Alışkanlıkları

Diyet bilgisinde eksiklik, genetik ve psikolojik nedenler yeme davranışında bozukluklara neden olmaktadır. Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Süt çocukluğu dönemindeki karışık ya da yapay beslenme obezite riskini artırırken, anne sütüyle beslenme obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir (38). Çocukların yiyecek tercihleri, ailelerinin yeme davranışlarından ve yiyecek seçim tercihleri ile şekillenir (39). Hızlı yeme, az çiğneme, modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıkları, karbonhidrat ve yağdan zengin öğünler obezite sıklığının artışıdaki risk faktörleridir (40). Öğün sıklığı ve düzeni de vücut ağırlığını etkileyen önemli bir faktördür. Günde tek öğün yiyen kadınlarda, yağ oluşumunu artıran enzimatik değişikliklerin olduğu saptanmıştır (41). Günde üç veya daha fazla beslenen, öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir veya iki kez düzensiz beslenenlerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (42).

Obeziteden korunabilmek için, çocukluk dönemlerinden itibaren diyetin dengeli ve yeterli olması, diyetteki doymamış yağ oranının, tuzun ve rafine karbonhidratların alımının

azaltılması gerektiği üzerinde durulmaktadır (43). Sonuç olarak, bireyler yaşamın erken dönemlerinde kazandıkları yeme alışkanlıkları doğrultusunda hareket ederler. Çocukluk döneminde kazanılan doğru olmayan beslenme alışkanlıkları obezite oluşumunda ve gelişiminde önemli rol oynar.

Fiziksel Aktivite

Hareketsiz yaşam biçiminin bir uzantısı obezitedir (44). Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini artıran nedenlerden biridir(44). Obezite genellikle düşük fiziksel aktivite ile birliktelik göstermektedir. Düşük düzeyde fiziksel aktivitenin obezitenin nedeni olmaktan çok sonucu olduğu da düşünülebilir. Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürdürenler ya da inaktif hale gelenler, genellikle aktif kişilere göre daha obezdır. Hareketsizlik, obezite nedeni olarak gözlenmekte, obezite ise hareket eksikliğine yol açarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (1).

Televizyon seyretme hareketsiz yaşam ve seyirle beraber yeme aktivitesi nedeni ile obezite riskini arttıran bir faktördür. Televizyon reklamları, kişinin tükettiği gıdanın nitelik ve niceliklerini etkilemekte, obeziteye yol açan kötü diyet alışkanlıklarına neden olmaktadır. Televizyon izleme süresi arttıkça kişinin oturma süresi artmakta, bu da vücut kitle indeksinde artmaya yol açmaktadır(39). Birch ve arkadaşları televizyon izleyen çocukların hiç reklâm izlemeyenlerden daha fazla şekerli gıda tüketmeyi tercih ettiklerini gözlemiştir. Ayrıca, bu tarz reklâmlara maruz kalma, çocuğun enerji yoğunluğu ve besin değeri az olan yiyecekleri tercihini artırmaktadır (39). Obezite tedavisine iliksin çalışmalar incelendiğinde kilo kaybı sağlamada, egzersizin diyetle göre daha az etkin olduğu görülmektedir. Egzersiz diyet ile birleştirildiğinde yağ kaybını artırmakta ve yağsız doku kitlesini korumaktadır (45).

Sosyoekonomik kültürel düzey

Sosyoekonomik düzey ve obezite arasında değişken sonuçlar bulunmuştur. Bu sonuçların bazıları yüksek sosyoekonomik düzeyde ve bazıları da düşük sosyoekonomik düzeyde obezitenin prevalansının arttığı görüşündedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yapılan obezite araştırmalarında gelişmekte olan 50 ülkeden 32'sinde obezite sıklığının %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 farklı iddialar olsa da zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (46, 47).

Ailenin sosyoekonomik durumu obezite etiolojisinde önemli bir faktördür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocukları aşırı beslenme nedeniyle şişmanlarken, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocukları dengesiz

beslenmeye bağı olarak şişmanlamaktadır. Dengeli beslenme alışkanlığı kazanmamış özellikle okul çağındaki çocuklar ve gençlerin yağ ve şeker içeriği yüksek, hızlı hazır yemek türü gıdalarla beslenmeye eğilimleri daha fazla olmaktadır (48). Sosyoekonomik durum ile obezite arasındaki ilişki gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelerdeki kadınlar ve erkekler arasında farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir. Sosyoekonomik olarak orta düzeydeki ailelerde görülmesi ülkemizdeki orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiğini düşündürmektedir (49).

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 (50). Stresin hipotalamik hipofizer adrenal aksiste ve kortizol üretiminde etkisi olduğu ve obezite etiyojisinde rol oynayabileceğine dair bulgular bulunmaktadır. Bazı çocuklarda psikolojik sorunlara tepki olarak aşırı iştahsızlık görülebileceği gibi, bazılarında bu tepki fazla yeme şeklinde ortaya çıkar. Anne baba ve çocuk arasındaki ilişkiler, ev ortamındaki problemler, arkadaş grupları tarafından kabul edilmeme, derslerdeki başarısızlıklar bireyin ruhsal yapısını etkileyerek beslenme bozukluklarına neden olmaktadır (3).

Psikanalitik kurama göre fazla yeme, psikoseksüel gelişmenin oral dönemine fiksasyondan kaynaklanır. Yemek yeme, parmak emme gibi oral etkinlikler erken yaşlarda yakınlığa ve sevgiye eşdeğerdir. Daha sonraki yaşamda sevgi ve güvenliğe olan gereksinim doyurulmamışsa, oburluk bunların yerine geçer. Yaşam üzücü ise, kişi yiyeceği duygularını doyurmak için kullanır (51). Aslında aşırı yeme depresyon ve anksiyete ile kötü uyumlu bas etme tepkisi olarak görülmektedir. Obez bireylerin aşırı yiyerek anksiyete ile bas etmeyi öğrendikleri ve bu bireylerin edilgen, bağımlı özelliklerinin bu kişileri alternatif bas etme becerileri geliştirmekten alıkoyduğu öne sürülmektedir (2).

3.4. Obezitenin komplikasyonları

Çocukluk ve adölesan dönem obezitesinin, erişkin dönem hastalıkları ile ilişkisinin anlaşılmasıyla çocukluk çağı obezitesi, son zamanlarda koruyucu hekimliğin önde gelen konularından biri olmuştur. Endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi yanında psikososyal durum değişik oranlarda bu hastalıktan etkilenir. Obezite gebelik sürecinde de hem çocuk hem de anne yönünden önemli riskler ortaya çıkarmaktadır. Makrosomia, nöral tüp defekti

sıklığı ve perinatal mortalitede artışa yol açtığı, annede hipertansiyon, toksemi, gestasyonel diyabet riskini arttırdığı bilinmektedir (52). Bu hastalıkların tedavi maliyetleri yüksek, yaşam kalitesini azaltan ciddi hastalıklar olduğu görülmektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı obezite asla irade zayıflığından kaynaklanan bir vücut şekil bozukluğu olarak kabul edilip geçirilmemeli, bir hastalık olarak ele alınmalı ve sistematik bir şekilde tedavi edilmelidir (53).

Tablo 2: Obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler	Hipertansiyon Dislipidemi Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği
Endokrinolojik	Hiperinsülinemi ve insülin direnci Tip II Diyabet Gonadal disfonksiyon
Gastrointestinal	Kolelityazis Gastroözofagiyal reflü Hepatosteatoz
Kas iskelet sistemi	Genu varum ve valgum Blount hastalığı Gut Osteoartrit Femur bası kayması Pes planus
Nörolojik	Psödotümör serebri
Pulmoner	Pick- Wickian sendromu Obstrüktif uyku apnesi Primer alveolar hipoventilasyon
Dermatolojik	Akantozis nigrikans
Psikiyatrik	Depresyon Anksiyete

3.4.1. Obezite ve Kardiyovasküler Bozukluklar

Çocuk ve adolesanlarda obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (30). Obezite, kalbin yapısında ve fonksiyonunda çeşitli değişikliklere yol açabilir. Obezite kalp üzerinde yaratmış olduğu yapısal değişiklikler nedeni ile tek başına kardiyovasküler riski artırır. Obezite ve hipertansiyonun birlikte bulunması kalbin yapısı ve fonksiyonu üzerine olan etkinin çok daha şiddetli olmasına yol açar. Obez yetişkinlerde görülen kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin temeli çocukluk çağına uzanır. Obezitenin neden olduğu metabolik değişikliklerin ve insülin direncinin kardiyovasküler hastalıklara öncülük ettiği düşünülmektedir (54).

Obezite kardiyak yapı ve fonksiyon anomalileri ile ilişkilidir. Bu anomalilerin derecesi obezitenin süresi ve derecesine bağlıdır (55). Obezite artmış total kan volümü ve kardiyak output ve azalmış periferik vasküler direnç ile ilişkilidir (56). Ventrikül doluş basıncının artması duvar stresini artırır ve sonuçta sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon gelişir (57). Ayrıca sağ kalp anormallikleri, pulmoner tromboemboliler, obstrüktif uyku apnesi veya hipoventilasyon gözlenebileceği gibi sol kalp anormallikleri ile birlikte de olabilir.

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağına başlayan obesite ve obesiteye bağlı serum trigliserit, kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyelerinde artma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerinde azalma, sistolik veya diyastolik kan basıncında yükselme erişkin dönemde görülen kardiyovasküler hastalıkların nedeni olduğu ileri sürülmüştür (58). Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda çocuk ve adolesan çağındaki kardiyovasküler risk faktörleri için beş temel neden ileri sürülmüştür: Sigara kullanımı, dislipidemi (artmış LDL, azalmış HDL), hipertansiyon, azalmış aktivite ve obezite (59). Bazı çalışmalar çocukluk ve adolesan çağda obez olan kişilerin kardiyovasküler risk faktörlerinden birini taşıdığını göstermişlerdir. Bu riskler; aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, obstrüktif uyku apnesi ve aterosklerozdur (60).

Çocukluk çağı obezitesi endotelial disfonksiyon, karotid intima media kalınlığında artış, erken dönemde aortik ve koroner arteriyal yağ çizgileri ve fibröz plak oluşumuna eğilim oluşturmaktadır (61). Ateroskleroz, kompleks multifaktöriyel bir hastalık olup hastalığının başlangıcı çocukluk çağına uzanır. Çocukluk döneminde büyük musküler arterlerin duvarlarında kolesterol ve kolesterol esterleri depolanması ile ateroskleroz başlamaktadır (62). Bu nedenle obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların gelişimini önlemek için alınacak tedbirlere çocukluk yas döneminden itibaren başlanması gereklidir (63).

3.4.2. Obezite ve Hipertansiyon

Obezite-hipertansiyon birlikteliği 1900 'lü yıllardan bu yana iyi bilinmesine karşın mekanizmalar karışık ve multifaktöryel olup halen net olarak belli değildir. Hipertansiyon çocuklarda, sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yasa ve cinse göre 95. persentilin üzerinde olması olarak tanımlanır. ABD'de yapılan çalışmalarda çocuklarda hipertansiyon sıklığının giderek arttığı tespit edilmiştir. Bu artış devam ederse gelecek kuşaklarda adolesan dönemde hipertansiyon sıklığı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite hızında artış kaçınılmaz olacaktır (63).

Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir(64). Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenindeki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir(64).

VKİ arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Kan basıncı, deri kıvrım kalınlığı ölçümü ile koreledir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada vücut ağırlığının 10 kg artmasının sistolik kan basıncında 3 mmHg, diyastolik kan basıncında 2.3 mmHg artışa neden olduğu bildirilmiştir (65). Vücut yağ oranı ve VKİ arttıkça kan basıncı da artmaktadır (66). Sorof ve ark. (67) çalışmalarında, okul çağındaki obez çocuklarda obez olmayanlar ile karşılaştırıldığında 3 kat fazla hipertansiyon prevalansı olduğunu göstermişlerdir. Bogalusa Kalp Çalışma Grubu fazla ağırlıklı çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin sırası ile 2.5 ve 3.7 kat arttığını bildirmişlerdir (68). ABD'de hipertansiyon klinik değerlendirme komitesinin bir milyonu aşkın bir popülasyon üzerinde yaptıkları bir çalışmada kilo fazlalığının çocuk ve erişkinlerde hipertansiyon sıklığını %50 arttırdığı saptanmıştır (69).Hipertansiyonu saptanan çocukların %60'ında cins, yas ve boya göre hesaplanan kilonun %120'nin üzerinde olduğu görülmüştür (70).

Hipertansiyon ile obezitenin bu önemli beraberliği, hipertansiyondan korunma ve hipertansiyon tedavi protokollerinin başında fazla kilo ile mücadelenin yer almasına yol açmıştır. Obezlere normal sodyum içeren zayıflatıcı diyet uygulandığında, sodyumdan bağımsız olarak kan basıncında, plazma renin ve aldosteron düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Rachini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obezlerin diyetle alınan sodyuma daha duyarlı olduklarını, bu duyarlılığa hiperinsülinemi, hiperaldosteronizm ve SSS aktivasyonundaki artışın birlikte neden olduğu gösterilmiştir (71). Fazla kilo ile yapılan mücadelenin başta insülin direnci gibi kan basıncı yükselmesine yol açan birçok faktörü düzelttiği ve hipertansiyon gelişme riskini önemli oranda azalttığı bilinmektedir. Diğer

taftan gelişmiş olan HT vakalarında sağlanacak kilo kaybı; hastanın özelliklerine göre hastalığın gerilemesine, kullanılan ilaç dozlarında azalmaya, hatta tamamen kesilmesine sebep olabilmektedir.

3.4.3. Obezite ve Lipitler

Aşırı kilolu çocuklar diğerlerine göre iki kat fazla yüksek kolesterol seviyelerine sahiptirler. Normal çocuklarla karşılaştırıldığında obez çocukların HDL kolesterol düzeyleri düşük, total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyleri ise yüksektir. Obezite ile lipid profili ve kan basıncı arasındaki ilişkiler yaşamın sonraki dönemlerinde kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (31).

Obezitenin en sık yol açtığı metabolik komplikasyonlardan birisi dislipidemi olup, kardiyovasküler hastalıklar için oluşturduğu risk açısından önemli sonuçlar doğurur. Kardiyovasküler risk yönünden önemli olan bu durumda apoprotein B/LDL oranı artar, küçük, dens LDL partikülleri çoğalır. Trigliserit yükselir, HDL düşer, HDL-2/HDL-3 oranı düşüktür. Framingham çalışmasında, kilodaki her % 10 artış ile plazma kolesterol düzeylerinin 12 mg/dl arttığı gösterilmiştir (72). Artan visseral adipoz dokudaki lipolitik aktivite sonucu portal sistemde serbest yağ asitlerinin artışı karaciğerde insülin alınımında azalmaya ve karaciğerdeki yağ miktarında artışa yol açar. Sonuçta karaciğerde apoprotein B yıkımı azalır, VLDL yapımı artar. Diğer taraftan lipoprotein lipaz aktivitesi azalmakta buna bağlı kanda VLDL ve şilomikron düzeyleri ve sonuçta trigliserit artmaktadır. Trigliserit düzeylerindeki bu artış dolayısı ile kolesterol-ester transpeptidaz aktive olur ve hem HDL hem de LDL' de kolesterol oranlarını azaltır, rölatif olarak trigliserit oranları yükselir. Artmış olan hepatik lipaz aktivitesi ile bu HDL ve LDL'den trigliseritler hidrolize edilir ve ortaya aterojenez yönünden çok sakıncalı olan küçük dens LDL'ler çıkar, HDL oranı ise düşer. Obezitenin apoprotein B100 içeren bir LDL türevi olan lipoprotein A düzeylerinde artışa yol açtığı ve kilo verme ile lipoprotein A düzeylerinin normale döndüğünü bildiren çalışmalar vardır (73).

Hiperinsülinemi ile beraber küçük, dens LDL'de ve apoprotein B'de artış aterojenik üçgeni oluşturur ve obezitenin yol açtığı olumsuz tablolardan birisidir (66).

3.4.4. Obezite ve Diyabet

Obezite insülin direncinin temel nedenidir. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır (6). Tip-2 diyabetlilerin % 80'inin obez olması, obezitenin diyabet için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir.

Genel olarak, obezitenin bağımsız bir şekilde diyabet patojenezine katıldığı düşünülmekle beraber iki hastalık arasında çeşitli ilişkiler ileri sürülmektedir. Birincisi, obezitede diyabet gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Diğeri, obezite altta yatan genetik glikoz metabolizması anomalilerinin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Üçüncüsü, kazanılmış insülin yapımı bozukluğu gibi fonksiyonel defektler, aşırı ağırlık veya beslenme sonucu olmaktan daha ziyade tesadüfi bir birlikteliği yansıtmaktadır (74). Bir diğere ilave faktör, obezitenin insülinin periferik etkisini bozarak hiperinsülinemi ve insülin direnci yapmasıdır (75).Yapılan bir çalışmada erkeklerde VKİ>31 kg/m² olanlarda diyabet riski 12 kat, BKİ>35 kg/m² olanlarda 42 kat artmaktadır (76). Kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise BKİ=31-32,9 kg/m² olanlarda diyabet riski 40,3 kat, BKİ>35 kg/m² olanlarda 93,2 kat artmış olarak bulunmuştur (77).

Obezite, diyabet için en önemli risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kilo verme ile diyabetin önlenebileceği veya geciktirilebileceği ortaya konmuştur (78). Bu çalışmaların sonucunda ADA (American Diabetes Association) ve NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo vererek diyabetin engellenmesini önermiştir (79).

3.4.5. Obezite ve Solunum Sistemi

Obezitenin solunum fonksiyonları üzerindeki temel etkisi, diyafragma üstüne abdominal basıncın artması sonucu, rezidüel volümün artmasıdır (22). Genellikle obezitenin akciğer fonksiyonları üzerine olan etkileri iyi olmakla birlikte, obezite ilişkili uyku apnesi ciddi bir problem olmaktadır (22).

Boyunda, üst solunum yollarında, göğüs duvarında ve karında yağ birikimi solunum sisteminin mekanik fonksiyonlarını bozar. Fonksiyon bozukluğu daha çok kitle etkisi olarak, yatar pozisyonda belirgindir. Obesitede görülen pulmoner fonksiyon değişiklikleri, akciğer volümünde azalma ve restriktif tipte solunum yetmezliği ile karakterizedir. Obez çocukların %33-94 ünde obstrüktif uyku apnesi görülmektedir.(80)

Hem astım hem de obezite bütün dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. Son yıllarda her ikisinin prevalansında büyük artışlar gözlenmektedir. Bu iki durumun birlikte artışı, astım patojenezinde obezitenin rolü olduğu kanısını doğurmuştur. Ancak astımın obezite ile ilişkili olmayıp her ikisinin de hareketsiz bir yaşam biçimi, değişen diyet özellikleri gibi çeşitli olumsuz faktörlerden etkilendikleri de öne sürülmektedir. Obezite özellikle şiddetli astımı olan olgularda önemlidir, çünkü astım tanısı ile acil servise başvuran olguların %75'inin obez olduğu bildirilmiştir. Ayrıca morbid obezitesi olan astımlı olguların

kilo vermekle semptomlarının ve astım şiddetinin azaldığı bilinmektedir. Obezite astımda olduğu kadar havayolu hiperreaktivitesinin oluşmasında da rol oynar (81).

3.4.6. Obezite ve Gastrointestinal Sistem

Hemen hemen tüm araştırmalarda obezlerde safra taşı sıklığında artış gösterilmiştir. “Nurses Health Study” verilerinde VKİ>45 kg/m² olanlarda <25kg/m² olanlara göre safra taşı görülme riski 7 kat artmış bulunmuştur (82). Obezlerde yüksek kolelitiazis riski, artmış kolesterol üretimine bağlı artan biliyer sekresyon ile açıklanmaktadır. Hızlı kilo vermenin de artmış safra kesesi taşı riski yarattığı gösterilmiştir. Bunun, artan hepatik kolesterol sekresyonu ve azalan safra asidi sekresyonu sonucu oluşan safra süpersaturasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (83). Obezite, biliver kolesterol sekresyonunu arttırdığından dolayı safra kesesi taşı oluşumu için bir risk faktörüdür (84). Amaral ve Thompson’ın bildirdiğine göre, morbid obez hastaların %50’sinde safra taşı öyküsü bulunmaktadır (85).

Obezitede artan karın içi basıncının, hiatus hernisine ve özafajial reflüye sebep olabilecek önemli bir faktör olabileceği düşünülse de zayıflamanın bu konudaki faydaları hakkında çelişkili raporlar vardır. Fazla kilo ile bu hastalıklar arasında ilişki tespit eden çalışmalar yanında (86), böyle bir etkileşimin sonuçlanmadığı verilerde mevcuttur (87).

3.4.7. Obezite ve Kanser

Geniş taramalarda obezite ile bazı kanser tiplerinin sıklığı arasında bir ilişki bulunmuştur. Kadınlarda meme, over, endometrium, serviks ve safra kesesi kanseri riski obezite ile artmıştır. Endometrium ve meme kanseri riskinin artışı, vücut yağına bağlı olarak artan östrojen üretimine bağlanmaktadır. Erkeklerde ise kolon, rektum, safra kesesi ve prostat kanseri riski artmıştır. Son yıllarda bunlara ek olarak özafagus, karaciğer, pankreas, mide ve böbrek kanseri riskinde obeziteye bağlı artış ile ilgili raporlar bildirilmiştir (88).

Avrupa Birliği’nde kanser insidansı ile obezite ilişkisini inceleyen yeni bir raporda, tüm kanserler içerisinde % 5’inin obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. En yüksek oranda obezite ile ilişkili kanser tipleri endometrium (% 39), böbrek (% 25) ve safra kesesi (% 25) kanserleri olmuştur. Bu araştırmada; obezitenin Avrupa’da yılda 21.500 kolon kanseri, 14.000 endometrium kanseri ve 12.800 postmenapozal meme kanseri vakası ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (89).

900 bin erkek ve kadında başlangıç vücut kitle indeksi ile 16 yıllık izleme süresi sırasında kansere bağlı ölümlerin incelendiği ileriye dönük bir araştırma olan ACS çalışmasında, fazla kilo ile birçok kanser tipine bağlı ölüm oranı arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (90).

3.4.8. Obezite ve kemik, eklem, bağ dokusu hastalıkları

Obezlerde osteoartrite sık rastlanır. Diz ve ayak bileklerinde gelişen osteoartrit fazla kiloların yarattığı travma ile oluşur. Blount hastalığı ve ayrılmış femoral epifiz özellikle obez adölesanlarda gelişebilen kalıcı bir deformitelerdir. Tekrarlayan ayak bileği burkulmaları da obez çocuklarda sıktır. Her iki durum da obezitedeki artmış yükten kaynaklanmaktadır (91). Sitria en sık görülen cilt değişiklikleri olup subkutanöz yağ dokusunun artması sonucu ciltte oluşan gerginliği ve basıncı yansıtır. Ekstansör yüzeylede ve boyunda deri renginde koyulaşma ile seyreden akantozis nigrikans, insülin rezistansı ile ilişkili cilt hastalığı olup obezitede görülme sıklığı artmıştır. Hirsutizm kadınlarda visseral obezite ile birlikte olan artmış testosteron üretiminden dolayı ortaya çıkmaktadır.

Obezitenin osteoporoz riskini azalttığı, kemik mineral yoğunluğu, kemik gücü ve kemik kitlesi üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (53, 92).

3.4.9. Obezite ve Psikososyal Durum

Çocukluk çağı obezitesinin psikososyal komplikasyonları daha dikkat çekicidir. Pek çok kişi obezitenin nedenini, kendini kontrol edememe gibi kişisel zayıflık sonucu oluştuğunu düşünmektedir. Yine modern toplumlarda aşırı zayıflığa ideal gözü ile bakılmaktadır. Obez çocuklar çoğunlukla psikolojik stres altındadırlar. Özellikle obez adölesanlarda, depresyon, başkaları tarafından küçük görülme, nefret edilme, özgüvenin yitirilmesi gibi psikolojik rahatsızlıkların, obez olmayanlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (93).

İşverenlerin %16'sı obez kadınlara iş vermemekte, %44'ü de ancak özel şartlarda bu tür bireyleri çalıştırmayı kabul etmektedir. Güvenlik güçleri, itfaiye birimleri ve havayolları obez bireyleri işe almamaktadır veya işten çıkarmaktadır. Obez bireylerin önemli ölçüde önyargı ve ayırım ile karşılaştıkları bilinmektedir. Bu da onların sosyal statüdeki olumsuzluklarını daha da arttırır.

4. OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmasını ifade etmektedir. İnsülin direnci derecesi kişiden kişiye değişir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır (94). İnsülin direnci için normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur da denebilir. Başka bir anlatım ile belirli bir konsantrasyondaki insülinin, glikoz alımını uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin, karaciğerde glukoneojenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca, glikozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glikoz alımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanze edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1,5-2,0 kat hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur.

Yağ dokusu kas dokusu ile karşılaştırıldığı zaman insülin etkisine çok dirençlidir. Obezite insülin direncinin temel nedenidir. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır (6). Obezitenin insülin direnci ve diyabet ile olan ilişkisi karışık bir mekanizma içerisindedir. Hem diyabet hem de diyabet olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır (95). Obez olan her hastaya insülin direnci eşlik etse de, insülin direncinin derecesi değişkendir ve obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır.

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, obezitenin endokrin sistem üzerinde etkisinin önemli göstergeleridir (96). İnsülin direnci, serum insülin düzeyleri normal sınırlarda iken, periferik glikoz kullanımının ve hepatik glikoz yapımının bozulması, VLDL çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır (96). Obeziteye değişik derecelerde insülin direnci eşlik etmektedir. Fakat metabolik sendrom vakalarında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojik değişikliği oluşturmaktadır (97). Doku spesifik insülin reseptörlerinin bloke edildiği fare çalışmalarında elde edilebilen veriler, tip 2 diyabet oluşumu

sürecinde kas, yağ ve karaciğer gibi klasik dokuların yanı sıra beta hücresi ve nöronal dokulardaki insulin reseptörlerindeki direncin birleşik etkisi olduğunu göstermektedir (98). Bu araştırmalara göre örneğin yalnızca kas dokusundaki insülin reseptörlerinin bloke edildiği farelerde glikoz intoleransı olmazken, yağ dokusunda belirgin artış olduğu görülmektedir. Bu veriler, başlangıçta yağ dokusu dışındaki dokularda insulin direnci olduğunu bu nedenle karbonhidrat metabolizmasının enerji depolama yönüne döndüğünü göstermektedir. İnsülin direncinin artısının çeşitli etkileri vardır. Karaciğerde VLDL sentezi artar, periferik dokularda insülinin lipoprotein lipaz etkisinde direnç oluşur, kolesterol sentezi artar, HDL yıkımı artar, sempatik aktivite artar ve damar duvarındaki düz kas hücrelerinde proliferasyon olur. Obezite sırasında gelişen insulin direncinden yağ hücrelerinden salgılanan leptin, IL-6, tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) gibi mediyatörler suçlanmaktadır (99). Vücuttaki yağ dokusu miktarı arttıkça salınan leptin ve inflamatuvar sitokinlerin miktarı da artmaktadır. Bu hormon ve sitokinlerin insulin reseptör ve substratlarının fosforilasyonuna yol açarak insulin direncine neden olduğu düşünülmektedir. TNF- α kas ve yağ dokusunda insulin bağımlı tirozin kinaz aktivitesini azaltmaktadır (100, 101). Rezistin insulin direncine yol açan ve obezite sırasında artan bir sitokindir (102). Yağ dokusundan salınan antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinen adiponektin, obezlerde azalmıştır. Adiponektin azalması obezlerdeki insulin direnci ile ilişkilidir (103).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci birbirinden bağımsız metabolik bozukluklar olarak görünmesine rağmen, aralarında yakın bir ilişki mevcuttur (104). Kilo artışı beraberinde hepatik ve periferik insülin duyarlılığında azalma meydana getirir ve periferik glikoz kullanımında belirgin azalma ortaya çıkar (105). Son çalışmalar obezlerde insülin sekresyon şeklinin de değiştiğini göstermiştir. İlaveten obezlerde insülin reseptör sayısında, fonksiyonunda ve post reseptör düzeyde bozukluklar da saptanmıştır (105).

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insulin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glikoz tolerans testi ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. Obez ve obez olmayan kişilerde insülin duyarlılığı en iyi "öglisemik hiperinsülinemik klemp" tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu teknikte iki aşamada (8 ve 40 mIU/m²/dk) insülin infüze edilirken kan glikozunu sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glikoz ve insülin değerlerine veya oral glikoz tolerans testi sırasında ölçülen insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) indeksi sıklıkla kullanılmakta; bu yöntemlerin öglisemik-hiperglisemik klemp teknikleri ile uyum gösterdiği belirtilmektedir

(106). HOMA-IR; glikoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. HOMA-IR, açlık kan glikozu (mmol/L) x açlık insülin (mIU/ml)/22.5 formülüyle hesaplanmakta ve oranın erişkinlerde 2-2.5'un üzerinde olması insülin direncini lehine yorumlanmaktadır. Çocuklarda HOMA-IR değerinin >3.16 olması anlamlı bulunmuştur (106).Oral glikoz tolerans testi sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ ml üzerinde, zirve insülin düzeyinin >150 mIU/ ml veya 120.dakikada insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla insülin direncini göstermektedir (107).



5. OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, sendrom X ve insülin direnci sendromu olarak da bilinen, kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili bir grup metabolik bozukluğun topluluğudur. Bu metabolik bozukluklar; glikoz intoleransı (tip 2 diyabet, bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur. Metabolik sendrom kavramı en azından 80 yıldır mevcuttur. 1988'de Reaven bu kliniği, sendrom X olarak tanımlamış ve her bir bileşeni kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulmuştur (108). Dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmeye başlayan bu konu ile ilgili olarak, birçok topluluk farklı tanımlamalar oluşturmuştur. 1998'de Dünya Sağlık Örgütü, diyabet, glikoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunmasını metabolik sendrom olarak tanımlamıştır. 2001'deki Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NCEP-ATP III) raporunda ise, insülin direncine metabolik sendrom tanımında yer verilmemiştir (109).

Metabolik sendrom yalnızca erişkinler için ciddi bir problem olmayıp, artan bir oranda çocuk ve adolesanları da tehdit etmektedir. Çocuk ve adolesan dönemde obezite sıklığının artması, Metabolik sendrom sıklığını artıran en önemli nedendir. Metabolik sendrom klinik pratikte, fizyolojik insülin direncinin de etkisiyle genellikle pubertenin başlamasından sonra aşikar hale gelmektedir. Çocuklarda son yıllarda Metabolik sendrom sıklığının obezite sıklığına paralel olarak arttığı bildirilmektedir. Metabolik sendrom, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Metabolik sendrom prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması-3 (NHANES III) raporunda ABD' de 12-19 yaş grubundaki 2430 adolesanda metabolik sendrom sıklığı %4.2 (erkeklerde %6.1, kızlarda %2.1) olarak bildirilmiştir. Aynı raporda obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı %28.7 olarak bildirilmiştir (110). Duncan ve ark. ise NHANES 1999-2000 çalışmasında (12-19 yaşında, 991 adolesan) metabolik sendrom sıklığını %6.4'e (erkeklerde %9.1, kızlarda %3.7) yükselmiş olarak tespit etmişlerdir (111). Avrupa ülkelerinde obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığını araştıran çalışmalarda farklı rakamlar bildirilmektedir (Fransa'da %15.9, İtalya'da %13.9, İspanya'da %18) (112, 113). Ülkemizde, çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ile ilgili son yıllarda artan sayıda araştırma bulunmakla birlikte, halen bu konuda yeterli veri birikimi oluşmamıştır. Atabek ve ark. 169 obez (7-18 yaşlarında) olguyu incelemiş, %27.2 oranında metabolik sendrom gözlemlemişlerdir. Atabek ve

arkadaşlarının çalışmalarında pubertal obezlerde metabolik sendrom oranı %37.6 iken, prepubertal obezlerde metabolik sendrom oranı %20 olarak saptanmıştır (114).

Obezite metabolik sendrom için temel risk faktörüdür. NHANES III'te, metabolik sendrom, normal kiloda olanların % 5'inde, kilolu olanların % 22'sinde, obezlerin ise % 60'ında saptanmıştır. Framingham Kalp alışması kohortunda, 16 yılda, kiloda 2,25 kg veya daha fazla artış, metabolik sendrom gelişme riskinde % 21-45'lik bir artışa neden olur (115). Bel evresinin normalden fazla olmasının, tek başına, 5 yıl içinde metabolik sendrom gelişecek hastaları % 46 oranında belirleyebildiği bildirilmiştir (116).

Metabolik sendrom tanısı konulan olguların tedavisinde ilk basamak, klinik olarak aterosklerotik kalp hastalığı riskini azaltmaktır. Tedavi, istenenin üzerinde olan LDL düzeyi, hipertansiyon ve diyabete yöneliktir. Tip 2 diyabeti olmayan metabolik sendromlu hastalarda, tip 2 diyabetin önlenmesi diğer bir önemli amaçtır. Tanı almış diyabeti olan hastalarda yönetim, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek olan riski azaltmayı hedef alır. Metabolik sendrom yönetiminde esas olan, obezite, insülin direnci, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet gibi altta yatan risk faktörlerinin, yaşam tarzı değişiklikleri ile düzenlenmesidir. Mutlak risk yeterince yüksek ise ilaç tedavisine geçilmelidir. İlaçlı tedavide öncelik, LDL düzeyleri, hipertansiyon ve kan şekerine yöneliktir (117).

6. OBEZİTEDE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

6.1. Tanım

Karaciğerde yağlanma uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamış ve histopatolojik incelemelerde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu genellikle sebep olan hastalığın klinik tablosu içerisinde değerlendirilmiştir. 1962 yılında Thaler çok az alkol kullanılmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir olguyu yayınlamış, 1979 yılında ise Miller ve arkadaşları alkolik hepatiti taklit eden bulgular gösteren bir olgu serisini bildirmişlerdir (118). Bu iki çalışmanın ardından, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna ‘‘ Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)’’ ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna bugünkü bakışımızın başlangıcını teşkil etmiştir (119). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan **‘‘Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)’’ / ‘‘Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı’’** kavramı ön plana çıkarılarak NASH’ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır. NAFLD, son dönem karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan ve giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinik durumdur. Alkol kullanım öyküsü (kadınlarda>20 g/gün, erkeklerde>30 g/gün), ilaç veya belirlenebilen başka bir belirgin neden olmayan kişilerde, histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemeyen bulguların olması ile karakterizedir (120). NAFLD geniş bir yelpaze içinde tanımlanmaktadır; basit yağlanma, izole portal fibroz (zon 3 hepatoselüler hasar olmadan, yağlanma ile birlikte portal/peroportel fibroz) ve steatohepatittir. NASH ise NAFLD spektrumu içinde spesifik bir alt grup olup progresif fibrozis riski vardır. NAFLD hepatitle birlikte veya hepatit olmadan ilaçlar, hepatotoksinler, gastrointestinal cerrahi, bazı metabolik ve genetik hastalıklara sekonder yağlanmadan ayırt edilmelidir. NAFLD teşhisinde yağlanmayla gidebilen viral, otoimmün, metabolik ve herediter karaciğer hastalıkları ve alkol kullanımının da dışlanması gerekir. NAFLD’ nin klinik önemi, genel popülasyondaki yaygınlığından ve siroz ve karaciğer yetersizliği gelişme riskinden kaynaklanmaktadır.

6.2. Epidemiyoloji

Günümüzde NAFLD, toplumda en sık kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Klinikte de erişkinlerde, asemptomatik transaminaz yüksekliğinin en sık

nedenidir. Olguların genellikle asemptomatik olması nedeni ile gerçek prevalansı bilinmemektedir. NAFLD her yaş grubunda ve hemen her ırkta görülebilen bir hastalıktır. Fakat erkeklerde ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda daha sık görüldüğüne dair yayınlar da mevcuttur (121).

NAFLD farklı ülkelerde genel popülasyonun yaklaşık % 10 - 24 'lük kesimini etkiler. NAFLD prevalansı obez bireylerde 4-6 kat artmakta ve %57,5 - % 74 'e kadar yükselmektedir (122). NAFLD çocukların % 2,6' sını etkilemekte, bu oran obez çocuklarda %22,5- %52,8 'e yükselmektedir (123). Diğer sebepler dışlandıktan sonra, NAFLD asemptomatik transaminaz yüksekliğinin %42-90 oranında sebebidir. Erişkinlerde popülasyon bazlı tarama çalışmalarında NAFLD sıklığı %17-33 (obezite varlığında %75), NASH sıklığı ise yaklaşık olarak %3'dür (124). Hastalığın sıklığı batı toplumlarında fazla olmakla birlikte tüm dünyada, diyet alışkanlıklarının değişmesi ve hareketsiz yaşama geçişle birlikte belirgin bir artış göstermektedir. NAFLD gittikçe artan sıklıkta pediatrik popülasyonda da gözlenmektedir. Basit steatozlu olguların bir kısmı NASH, tartışmalı olmakla birlikte NASH olgularının yaklaşık %20'si progresif fibrozis ve siroz ile sonuçlanmakta, sirotiklerin de %30-40 kadarı karaciğer ile ilişkili nedenlerle hayatını kaybetmektedir. Ayrıca sıklığı henüz bilinmemekle birlikte subakut karaciğer yetersizliği, hepatoselüler karsinom gelişimi ve posttransplant hastalık nüksü diğer komplikasyonlar arasında yer almaktadır (125). NAFLD, basit steatozdan NASH'e, fibroze ve bu zeminde gelişmiş siroza, hepatoselüler karsinoma kadar geniş bir spektrumu içermektedir.

NAFLD için risk faktörleri arasında tip 2 diyabet, ailede tip 2 diyabet öyküsü, insülin direnci, obezite (vücut-kitle indeksi ≥ 30), santral obezite (Bel/kalça oranı; kadınlarda $\geq 0,85$, erkeklerde $\geq 0,90$, bel çevresi kadınlarda ≥ 85 cm, erkeklerde ≥ 97 cm), hipertrigliseridemi, düşük HDL, yaşı 45'ten büyük olması, obezite cerrahisi, açlık, kaşeksi, eşlik eden medikal hastalıklar nedeniyle hızlı kilo kaybı, kolelitiasis, artmış TNF- α düzeyi ve ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma ile beraber olan jejunal divertikülozis sayılabilir (126). Yağlı karaciğer hastalığı ile seyreden diğer durumlar; total parenteral nütrisyon, geniş ince barsak rezeksiyonu, biliopankreatik diversiyon, Weber-Christian hastalığı, parsiyel lipodistrofi, abetalipoproteinemi, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, Wilson hastalığı, sistemik karnitin eksikliği ve inflamatuvar barsak hastalığıdır. İlaçlardan amiodaron, tamoksifen, perheksilin maleat, glukokortikoid, kumadin, hidralazin, bleomisin, tetrasiklin, L-asparajinaz, metotreksat ve sentetik östrojenlerle tedaviye yağlı karaciğer hastalığı eşlik edebilir (127). Antimon, baryum tuzları ve fosfor gibi toksik ajanlara maruz kalmakta karaciğer yağlanması ile sonuçlanabilir (128).

NAFLD olan bireyler klasik olarak, hafif yüksek transaminaz düzeylerine sahiptir. Spesifik bir nedeni saptanmamış, hafif transaminaz yüksekliği olan hasta gruplarında karaciğer biyopsisi ile yapılan çalışmalarda % 30-40 oranında hepatosteatoz, % 15-30 oranında da değişen derecelerde fibrozis ile beraber steatohepatit saptanmıştır (122). Obez, diyabetik ve hiperlipidemisi olan hastalarda bu oranların daha yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat hepatosteatozlu hastaların bir kısmının normal enzim düzeylerine sahip olduğu ve yine steatozun diğer bazı karaciğer hastalıklarına eşlik ettiği düşünülürse NAFLD prevalansının daha yüksek olması beklenir. Hepatosteatoz, eşlik ettiği hastalıkların kliniğini ağırlaştırması açısından da önemlidir.

6.3. Etiyoloji

NAFLD etiolojisinde başta diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik nedenler yer almakla birlikte, konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar da bu tabloya yol açabilmektedir (Tablo 3). Etiyolojide en önemli faktör insülin rezistansı ve buna yol açabilen durumlardır. İnsülin rezistansında ise genetik predispozisyon, kalori alımında artış, obezite (özellikle sentripedal) ve hareketsiz yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Tablo 3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı nedenleri

Metabolik ve genetik

Obezite

Diyabet
İnsülin rezistansı
Hiperlipidemi
Açlık ve malnütrisyon
Abetalipoproteinemi
Ailevi hepatosteatoz
Galaktozemi
Tirozinemi
Homosistinüri
Wilson hastalığı
Glikojen depo hastalıkları
Weber-Christian sendromu
Hipopitüitarizm

İlaç ve toksinler

Glikokortikoidler
Aspirin
Tetrasiklin
Valproik asit
Östrojenler
Amiodaron
Metotreksat
Tamoksifen
Retroviral ilaçlar
Kokain
Fosfor bileşikleri
Petrokimyasallar
Mantar toksinleri

Cerrahi işlemler

Biliopankreatik diversiyon
Geniş ince barsak rezeksiyonu
Gastrik by-pass
Jejunioileal by-pass

Diğerleri

Total parenteral nütrisyon
Ciddi anemi
İnflamatuvar barsak hastalıkları
İnce barsak divertikülleri
Lipodistrofi
AIDS
Kronik hepatit C
Hızlı kilo kaybı
Gebeliğin akut KC yağlanması

6.4. Patojenez

Lipit birikmesine (steatoz) yol açan primer metabolik bozukluk tam olarak anlaşılammış olsa da insülin direncinin, hepatik lipit metabolizmasında lipitlerin hücre içine alınması, sentez, yıkım veya sekresyon fazlarındaki değişikliklerde rolü olduğu düşünülmektedir. Patojenezde birçok mekanizma rol almakla birlikte, bunların başında insülin direnci gelmektedir. İnsülin iskelet kası ve yağ hücrelerine glikoz girişini artırır, karaciğerde glikojen sentezini artırır ve glikoneogenezisi inhibe eder. Bir başka önemli etkisi de hormon duyarlı lipaz aracılığı ile lipolizi inhibe etmesidir. İnsülin direncinde asıl mekanizma ise post reseptör yolaklardaki bozukluklardır. İnsülin direnci NAFLD hastalarında en sık rastlanılan durumlardan biridir. Steatotik karaciğer çeşitli etkenlerin hasar verici etkilerine karşı daha hassastır. Bu durum araştırmacıların basit komplikasyonsuz steatozdan steatohepatit ve ilerlemiş fibroza ilerleyişin sebebi olarak “iki vuru (two hits)” hipotezini ileri sürmelerine yol açmıştır (129). İlk vuru temelde insülin direnci olup hepatositlerde yağ birikmesine yol açar ve çoğunlukla reaktif oksijen türevlerinden oluşan ikinci vuruyla lipit peroksidasyonu, sitokin üretimi ve Fas ligand indüksiyonu gerçekleşir. Adipositokinler (TNF- α , leptin, adiponektin), mitokondriyel disfonksiyon, bakteriyel endotoksin ve vasküler bozukluklar NAFLD olgularında hepatik inflamasyon ve fibrozan sorumlu tutulmuşlardır. Oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu steatoz gelişimi ve karaciğer hasarının ileri evrelerine progresyonunda anahtar faktörlerdir (130). Bu yüzden insülin duyarlılığını artıran ve antioksidan kimyasalları artıran ilaçlar NASH tanılı hastaların tedavisinde faydalı olabilirler.

6.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların çoğu asemptomatiktir. En yaygın semptomu ise az sayıda hastanın ifade ettiği sağ üst kadrındaki dolgunluk hissi ve ağrıdır. Bunun dışında yorgunluk ve halsizlik eşlik edebilir. Fizik muayene bulgularından ise en sık görülenler, obezite ve hepatomegalidir. Çocuklarda akantosis nigrikans gözlenebilir. Kronik karaciğer hastalığı bulguları ve trombositopeni, ilerlemiş hastalıkla beraber siroz olduğunu düşündürür.

Metabolik sendrom ile NAFLD’ın yakın ilişkisi nedeni ile diyabet ve hiperlipidemiye sıklıkla rastlanır. Ancak normal kiloda, eşlik eden hastalığı bulunmayanlarda ve hatta çocuklarda bile NAFLD’ın bulunabileceği unutulmamalıdır. En önemli laboratuvar bulgusu ise transaminazlardaki yüksekliktir. Çoğunlukla transaminaz düzeyleri 3-4 katı geçmez. Bunun yanında alanin transaminaz/aspartat transaminaz (ALT/AST) oranını sıklıkla 1’in üstündedir ve bu özellikle alkolik karaciğer hastalığı ayırımında kullanılabilir. Transaminaz düzeylerinin tamamen normal olabileceği, nadiren ve özellikle de sirotik hastalarda AST’nin daha yüksek

olabileceği de akılda tutulmalıdır. Aminotransferaz düzeylerindeki artış karaciğerdeki fibrozis ile paralellik göstermemektedir (131). Bu konuda sık yapılan bir hata transaminaz düzeyleri normal olanlara hepatosteatoz, yüksek olanlara ise steatohepatit denmesidir. Günümüzde bu iki kavramın ayrımının ancak histolojik olarak yapılabileceği unutulmamalıdır. Hastaların bir kısmında da alkalin fosfataz ve gama-glutamil transferaz enzimlerinde yükseklik bulunabilir. Bunun yanında NAFLD bulunanlarda serum anti nükleer antikor, anti mitokondriyel antikor ve anti düz kas antikorlarından en az birinin bulunma oranı %23-36'dır (132).

Tanıda en sık başvuru radyolojik yöntem ultrasonografidir. Ultrasonografi bulguları, karaciğer ekojenitesinde artış (dalak ve böbrek ekojenitesi ile kıyaslanarak), posterior akustik zayıflama, intrahepatik laküner yapıların sınırlarında bulanıklaşma, karaciğer sağ lob ve diafragma sınırının net ayırt edilememesidir. İtalya'da yapılmış ve 2006 yılında yayımlanan 235 hastalık bir çalışmada ultrasonografinin sensitivitesi %64, spesifitesi %97 olarak saptanmıştır. Steatoz derecesi >%30 olan hastaları kapsadığı zaman ise sensitivite %90, spesifite %100 olarak saptanmıştır (133). Abdominal obezitenin ultrasonografinin duyarlılığını azaltan bir antite olduğu ve NAFLD hasta grubunda da bu durumun sıklıkla karşılaşılabileceği aşikardır. Bir kısım olguda yağdan korunmuş alanın varlığı, tümöral oluşumları ayırıcı tanıda akla getirir ve bu nedenle bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. Bilgisayarlı tomografi karaciğer ve dalak atenuasyon oranına bakılarak NAFLD tanısında kullanılabilir ancak %30'un altındaki steatoz varlığında duyarlılığı oldukça düşüktür. Steatoz oranı %30'un üzerindeki olgularda kontrastsız tomografinin sensitivitesi %82-93, spesifitesi %100'dür (134). Manyetik rezonans görüntüleme, yağ ve su arasındaki sinyal farklılığını baz alarak kullanılan bir yöntem olup oldukça duyarlıdır. Bu yöntem ayrıca mikroskopik olarak saptanan yağlanma derecesi ile de oldukça iyi korelasyon gösterir. Manyetik rezonansın NAFLD'de sensitivitesi %100, spesifitesi %92,3'dür (135). Manyetik rezonans spektroskopisi, günümüzde çalışma amaçlı kullanılan, hepatik trigliserid içeriğini kantitatif olarak ölçebilen, noninvazif bir yöntemdir. Manyetik rezonans spektroskopisi protonların rezonans farklılığını baz alarak çalışan, oldukça güvenilir ancak pahalı bir yöntemdir (136).

Günümüzde NAFLD tanısında ve basit yağlanma ile NASH ayrımında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Görüntüleme yöntemleri yağlanma varlığını saptamada önemli ölçüde yeterli olmakla birlikte, yağlanmanın derecesi, inflamasyon ve fibrozis varlığı hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır. NASH'de görülen temel histopatolojik bulgular, yağlanma, iltihabi infiltrasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibrozistir.

6.6. Histoloji

NAFLD' nin tanının kesinleştirilmesinde histolojik inceleme gereklidir. Birçok vakada NASH, erişkin ve çocuklar arasında farklılık göstermektedir. NAFLD'nin histolojik bulguları alkole bağlı karaciğer hastalığında görülenlerle benzerdir. Karaciğer biyopsisi bulguları steatoz (yağlı karaciğer), steatohepatit (yağlı karaciğere ek olarak fokal nekrozun eşlik edebildiği parankim inflamasyonu) ve siroz dahil olmak üzere değişen derecelerde fibrozistir (128). Alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi, NAFLD'de de yağlanma makroveziküler ve genellikle yaygındır. Tip 1 NASH' te histolojik incelemede makroveziküler steatoz, balon dejenerasyon, lobüler inflamasyon ve/veya zon 3'te lokalize fibrozis görülmektedir. Tip 2 NASH hücrel hasar veya lobüler inflamasyon bulgusu olmaksızın portal inflamasyon ile birlikte makroveziküler steatoz ve/veya fibrozis ile karakterizedir. Çocuklarda Tip 1 NASH ve Tip 2 NASH, NAFLD' nin subtipleri olup farklı klinik, patofizyoloji ve demografik özelliklere sahiptirler. NAFLD olan 2-18 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada Tip 1 NASH %17, Tip 2 NASH %51 oranında tespit edilmiştir (137). Tip 2 NASH olan çocuklar Tip 1 NASH' lere göre daha küçük yaşta ve daha fazla kiloludur. Tip 2 NASH erkek çocuklarda daha sık görülmektedir.

6.7. Tedavi

NAFLD tedavisinde ortak görüş bulunmamaktadır. NAFLD tedavisinin de özünü metabolik sendrom ile mücadele oluşturmaktadır. Bu mücadelenin ilk basamağını insülin direnci, obezite, tip-2 diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörlerini ortadan kaldırmak oluşturmaktadır. İlk seçilecek yaklaşım ise yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Kilo kaybını hedef alan, negatif kalori dengesinin sağlanması (özellikle de doymuş yağ ve karbonhidrat alımının azaltılması) ve fiziksel aktivitede artış, temel tedavi yaklaşımıdır. Son dönemde yapılmış çalışmalarda kalori kısıtlaması ve egzersiz ile ılımlı bir kilo kaybının hem biyokimyasal bulgular hem de steatoz üzerine olan olumlu etkisi gösterilmiştir (138). Ancak hızlı kilo kaybının karaciğere sunulan yağ miktarında artışa ve hastalık progresyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır. Kalori kısıtlamasının derecesi ve ne kadar zamanda ne kadar kilo kaybının olması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmamıştır. Ancak bu yaklaşımın yetersiz kaldığı durumlarda medikal ya da cerrahi yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yavaş ve devamlı kilo kaybının NASH hastalarında karaciğer histolojisini ve serum aminotransferaz seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir. Altı ayda vücut ağırlığının %10'u kadar kilo verilmesi ve bunun sürdürülmesi gereklidir. Visseral yağ dokusunu azaltmak ve kilo vermenin sürekliliğini sağlamak için egzersiz tedavinin bir parçası olmalıdır. Hızlı kilo kaybı

periferel yağ dokusundan karaciğere gelen yağ asitlerini arttırarak karaciğer steatozuna ve NASH neden olur, mevcut karaciğer hasarını kötüleştirebilir. Günlük klinik uygulamada sınırlı ve sürekli kilo kaybını sağlamak zor olsa da, NAFLD olan obez hastaların bunu başarması için sürekli teşvik edilmeleri gereklidir (139).

Hiperlipidemi tedavisinde klofibrat, gemfibrozil ve 3- Hidroksimetil-3-metil-glutaril-Coenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri kullanılmıştır. Amaç trigliserid içindeki yağ oranının azaltmaktır. Antihiperlipidemiklerle az sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda kişi sayısı, takip ve biyopsi kontrolleri yetersizdir. Klofibrat çalışmalarda başarılı bulunmazken, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Gemfibrozil trigliserid oluşumunu azaltarak ve VLDL klerensini arttırarak normal veya yüksek trigliserid seviyesi olan NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve gamaglutamil transpeptidaz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (140). Başka bir çalışmada ise klofibrat tedavisinin NASH'te hastalık aktivitesini geriletmediği bulunmuştur (141). Atorvastatin kullanılan toplam 56 hastayı içeren 3 ayrı çalışmada hem biyokimyasal hem de karaciğerdeki inflamasyonda gerileme gösterilmiştir (142, 143, 144). Ezetimib selektif olarak intestinal kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden ve son dönemde ön planda olan ilaçlardan biridir. Obez ratlarda 2007'de yapılmış bir çalışmada insülin direnci, steatoz ve fibroziste düzelme gösterilmiştir (145). Ancak lipit düşürücü ilaçların da potansiyel hepatotoksiteleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Ursodeoksikolik asit (UDCA) direkt sitoprotektif, immünmodülatör etkisi, toksik hidrofobik safra tuzlarını safra asidi havuzundan uzaklaştırma özelliği olan bir safra asididir. NASH olan hastalarda UDCA tedavisi ile serum aminotransferaz, alkalen fosfataz, gamaglutamil transpeptidaz seviyelerinin düzeldiği, hepatik steatozun gerilediği gösterilmiş fakat inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır. Hepatoprotektif olarak kabul edilen UDCA ile ilgili yapılmış randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, UDCA tek başına veya diyet ile kombine olarak verildiğinde etkili bulunmamıştır (146). NASH olan hastalarda yapılmış bir çalışmada 2 yıl süreyle UDCA ile kombine olarak vitamin E tedavisi verilmiştir. Laboratuvar değerlerinde ve hepatik steatozda düzelme olduğu görülmüştür (147).

Antioksidanlar oksidatif stresi azaltır ve basit steatozdan NASH'e ilerlemeyi yavaşlatmaktadırlar. Vitamin E önemli bir antioksidan olup NASH olan hastalarda oksidatif stresi ve karaciğer hasarını potansiyel olarak azaltabilir. ALT seviyeleri yüksek obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa tokoferol (Vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (Vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (148). NASH olan kilo veremeyen obez çocuklarda Vitamin E tedavisi ile

serum aminotransferaz ve alkalen fosfataz seviyelerinde önemli oranda azalma görülmüştür (149).

İnsülin duyarlaştırıcı olan metformin sık kullanılan ilaçlardandır. Metformin karaciğerde glikoz üretimini azaltır ve tip 2 diyabette insülin duyarlılığını artırır. Çocuklarda diyabet tedavisinde metforminin etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. NASH olgularında 24 hafta boyunca 2x850 mg metformin ile yapılan bir çalışmada insülin duyarlılığı, serum ALT ve AST düzeylerinde iyileşme gösterilmiş ancak nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis skorlarında gerileme gösterilememiştir (150). Ayrıca NASH grubunda yapılmış diğer bir çalışmada 6 ay sonunda transaminaz düzeylerinde gerileme olsa da bir yıl sonunda hem biyokimyasal hem de nekroinflamatuvar aktivite ve fibroziste anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (151).

Tiazolidinedionlar insülin duyarlılığını, glikoz kullanımını ve lipit kullanımını artırır. Grubun iki üyesi pioglitazon ve roziglitazonur. Tiazolidinedionlar kaslarda, karaciğerde ve yağ dokusunda insülin direncini düzeltirler. NASH olan erişkin hastalarda yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada pioglitazonun metabolik ve histolojik düzelme sağladığı görülmüştür (152). NASH'li 22 hastaya 48 hafta süresince roziglitazon verilmesi sonrası insülin rezistansında ve aminotransferaz düzeylerinde belirgin düzelme saptanmıştır. Biyopsi kontrolünde ise nekroinflamasyon, balonlaşma ve fibroziste belirgin düzelme gösterilmiştir.

Ayrıca NAFLD tedavisinde rimonabant, inkretinler, orlistat, anjiyotensin reseptör blokörleri, pentoksifilin, sitokinler ve N-asetil sistein kullanılmaktadır.

6.8. Cerrahi yaklaşımlar

Jejunoileal bypass ile yapılan çalışmalarda belirgin kilo kaybı sağlanmış olmasına rağmen steatozda artış gözlenmiştir. Gastrik band ve Roux-en-Y gastrik bypass yöntemleri ile yapılan çalışmalarda ise belirgin kilo kaybının yanında steatoz, inflamasyon ve fibroziste belirgin düzelme gösterilmiştir (153). Cerrahi yöntemler özellikle morbid obez hasta grubunda ve medikal tedavilere yeterli yanıt alınmadığı durumlarda oldukça iyi bir tedavi yöntemi olarak görülmektedirler.

7.OBEZİTE VE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU

Obezite aralarında tiroid disfonksiyonunda bulunduğu birçok endokrinolojik bozukluğa neden olmaktadır (154). T3 enerji metabolizmasını ve termojenezi regüle eder ve glikoz metabolizması, lipit metabolizması, besin alımı ve yağ asitlerinin oksidasyonunda kritik rol oynamaktadır (155).

Subklinik hipotiroidizm, aşikar hipotiroidinin başlangıç aşaması olup, hafif artmış TSH düzeyi ile beraber normal tiroksin düzeyi şeklinde tanımlanır. Subklinik hipotiroidizm erişkinlerde hiperlipidemi, insülin direnci ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (156). Erişkinlerde subklinik hipotiroidide hiperinsülinemi ve kolesterol, LDL gibi aterojenik parametrelerde yükseklik görülmüştür (157). Hem subklinik hipotiroidi hem de aşikar hipotiroidi kilo alımı, azalmış termojenez ve azalmış metabolik hız ile ilişkilidir. Tiroid fonksiyonlarında hafif değişiklikler bile kilo alımına yatkınlık ve obeziteye yol açabilmektedir (158). Bununla beraber fazla kilolu ötiroid bireylerde VKİ ile serum fT4 düzeyi ters orantılı olup, karaciğerde yağ birikmesi düşük serbest T4 ve yüksek TSH düzeyi ile ilişkili bulunmuştur(159).

Obez çocuk ve adölesanlarda hipotalamo-pitüiter-tiroid aksın regülasyonu tam olarak anlaşılmış değildir. Eliakim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH yüksekliği olan obez çocuklar ile TSH değeri normal olan obez çocuklar karşılaştırılmıştır. Trigliserid dışındaki lipit profili bakımından gruplar arasında belirgin farklılık bulunmamıştır (160). Son yıllarda yapılan araştırmalarda obez çocuklarda tiroid bezi hacmi ve fonksiyonlarında değişiklikler olduğu görülmüştür. Hollanda’ da yapılan bir çalışmada genişlemiş tiroid bezi ve yüksek TSH düzeyi ile artmış vücut kitlesi ilişkili bulunmuştur (161). Çin’de yapılan başka bir çalışmada vücut yağ kitlesi ile fT3 düzeyi pozitif ilişkili bulunmuştur (162). Erişkinlerde de obezite ile artmış fT3 ve TSH düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir (163). NASH erişkinlerde aşikar hipotiroidi ile ilişkili bulunmuştur. Tagliaferri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ötiroid ve subklinik hipotiroidi olan obezleri karşılaştırmışlar (164). Her iki grup arasında istirahat halindeki enerji tüketimi, VKİ, lipit profili ve leptin düzeyleri bakımından fark görülmemiştir. Hızlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı obez çocuklar ile karaciğerinde yağlanma olan obez çocuklar karşılaştırılmıştır (165). Subklinik hipotiroidi sıklığı bakımından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Subklinik hipotiroidi sıklığı obezlerde %7.5’ tir (166). Hızlı ve arkadaşları obezlerde NAFLD prevalansını %13.7 olarak bildirmiştir (165). Literatürde obez çocuklarda NAFLD’nin tiroid fonksiyonlarına olan etkisi ile ilgili geniş kapsamlı çalışma bulunmamaktadır.

Tiroid bezi birincil olarak endoderm kökenli foliküler hücrelerden oluşan ve tüm canlılarda tiroid hormon yapımından sorumlu olan organdır. Tiroid bezinin görevi tiroid hormonları olarak bilinen tetraiodotironin ve triiodotironinin sentez ve salınımıdır. Tiroid hormon sentezi yaklaşık 11. gestasyonel haftada başlar (167). Bu hormonlar büyüme, gelişme sırasında hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar ve termojenik ve metabolik homeostazda görev alırlar. Tiroid hormonlarının en önemli düzenleyicisi pitüiter bezden salınan TSH' tır. TSH da hipotalamus tarafından salınan tirotropin releasing hormon (TRH) tarafından kontrol edilir. Tiroid hormonları dokularda etkilerini tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Nükleer hormon reseptör ailesinin üyesi olan bu reseptörler α ve β olmak üzere iki izoform halinde bulunurlar (168). Bu reseptörlerin konsantrasyonları farklı dokularda değişiklik gösterir. TR α özellikle beyin, böbrek, kalp, gonadlar ve kasda eksprese edilirken, TR β karaciğerde ve negatif feedback mekanizmasının çalışmasını sağlayacak şekilde hipofiz bezinde eksprese edilirler. Kalp kasında her iki reseptör de vardır. Tiroid hormonları her iki reseptöre de benzer afinite ile bağlanırlar fakat T3'ün iki reseptöre afinitesi de T4'ün yaklaşık 10-15 katıdır.

Obezitede tiroid fonksiyonu için öne sürülen iki hipotez bulunmaktadır. Birinci hipoteze göre hipotalamo-pitüiter-tiroid aksın regülasyonu, kilo veya beslenme ile ilişkili faktörlerden etkilenmektedir. Bundan dolayı obez çocuklarda tiroid hastalıklarının sıklığı artmış olabilir. İkinci hipoteze göre obezitede pitüiter negatif feedback bozulmuştur. Normal T4 düzeyi durumunda artmış TSH düzeyinin düşürülebilmesi pitüiter düzeyde tiroid hormon direncini göstermektedir. TSH ile VKİ arasındaki ilişkiye yağ hücrelerinden üretilen leptin aracılık eder. Leptin fizyolojik olarak adipoz doku rezervlerini santral sinir sistemini bilgilendirerek enerji homeostazını düzenlemektedir(164). Leptin aynı zamanda hipotalamo-pitüiter-tiroid aksın önemli bir düzenleyicisidir. Leptin ayrıca tiroid deiyodinaz aktivitesini artırarak T4' ün T3' e dönüşümünü etkilemektedir (164).Leptin ile tiroid hormonları arasında ters ilişki bulunmaktadır. NAFLD' de oksidatif stres artar ve bunun sonucunda cAMP azalır. Karaciğer hücreleri tiroid hormonlarının ana hedeflerinden biri olup cAMP azaldığında hepatositlerdeki fonksiyonları etkilenecektir. Bunun sonucunda tiroid hormonlarına karşı hepatosit cevapsızlığı ortaya çıkmaktadır. Hipotiroidizm; artmış lipit düzeyi, artmış lipit peroksidasyonu, azalmış antioksidan düzeyi ve insülin direnci ile ilişkilidir (169). Tiroksin, serbest T4 ve TSH düzeyleri obez çocuklarda normaldir. Fakat periferik T4' ün T3'e dönüşmesi nedeniyle T3 düzeyi artmıştır (170). T3 düzeyindeki artışa rağmen hipofizer direnç söz konusudur. TSH bazal düzeyi normal, TRH' ya TSH yanıtı değişkendir. Bu farklılığın sebebi, hipotalamik serotonerjik aktivitedeki değişiklikten kaynaklanmaktadır. Serotonin

sentezinde azalma TSH düzeyinde yükselmeye neden olur. Obezlerde TSH yüksekliği tespit edildiğinde mutlaka hipotiroidi dışlanması önerilmektedir. Hipotiroidinin kendisi de metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olarak obeziteye neden olabilmektedir.

Erişkinlerde yapılan araştırmalarda subklinik hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi, dislipidemi ve karbonhidrat metabolizması bozukluğunu tersine döndürebilmektedir (171). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar subklinik hipotiroidide hormon replasmanı yapılmasını desteklemektedir. Ancak ocuklarda subklinik hipotiroidide hormon replasmanı yapılmasını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. Eliakim ve arkadaşları hipertirotropinemi olan obez çocuklara 6 ay süreyle tiroid hormon replasman tedavisi vermişler ve hormon replasman tedavisinin vücut ağırlığı, VKİ ve lipit düzeylerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Ancak tiroid hormon replasman tedavisi verilen grupta trigliserid düzeylerinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. Obez ocuklarda tiroid hastalığı dışlandığında hafif TSH yüksekliğinde tiroid hormonu replasmanı yapılması gerekmektedir (160). Oluşan hormonal değişiklikler vücutun artmış yağ dokusu kitlesine adaptasyonu sonucunda olduğu düşünölmektedir. Bununla beraber çocuklarda alınan besinler, kilo ve TSH değişiklikleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için ileri araştırmalar yapmak gerekmektedir.

8. MATERYAL VE METOD:

8.1. Olgular

Çalışma protokolü Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel olmayan Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 2011/19 sayılı kararı ile kabul edildi. Retrospektif olarak Nisan 2010 – Haziran 2011 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran, 160 obez adolesan (79 erkek ve 81 kız, ortalama yaş 12.56 ± 2.15) çalışmaya alındı. Karaciğeri normal olan obez grup (NAFLD -) 80 kişiden oluşmaktadır (40 erkek ve 40 kız, ortalama yaş 12.44 ± 2.17 , ortalama VKİ-SDS 2.42 ± 0.26). Karaciğerinde yağlanma olan obez grup (NAFLD +) da 80 kişiden oluşmaktadır (39 erkek ve 41 kız, ortalama yaş 12.68 ± 2.13 ; ortalama VKİ-SDS 2.51 ± 0.29).

Tüm vakalar, NAFLD tanısı almadan önce diğer olası karaciğer hastalıklarını dışlamak amacıyla klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildi. Alkolik karaciğer hastalığı, diyabet, biliyer obstrüksiyon, primer biliyer siroz, otoimmün ve viral hepatitler, metabolik ve herediter karaciğer hastalıkları, protein-kalori malnutrisyonu, total parenteral beslenme, hızlı kilo verme, geçirilmiş barsak rezeksiyonu, inflamatuvar barsak hastalığı, tiroid hastalığı, malignite ve ilaç kullanımı (glukokortikoidler, tiroid hormonu, antitiroid ilaçlar gibi) tespit edilenler çalışmaya alınmadı. Hastaların ailelerinde tiroid hastalığı veya diyabet hastalığının olmadığı öğrenildi. Çalışmaya alınan olgular iyot eksikliği bakımından endemik olmayan bölgelerde yaşamaktadır. Tiroid ultrasonografisi, otoimmün tiroidit ve guatr açısından, bütün olgularda normal olarak değerlendirilmiştir.

8.2. Ölçüm yöntemleri

Araştırmaya dahil edilen her çocuğun ağırlığı 100 grama duyarlı dijital baskülle (Seca marka) ölçüldü. Ölçümü yapılan çocuğun ayakkabıları ve üst giysileri çıkarıldı. Her tartım öncesi tartı sıfırlandı. Her iki ayağı ile platform merkezine basacak şekilde çocuk tartıya çıkarıldı. Elektronik göstergede görülen "kg" olarak okunan sonuç kaydedildi. Boy uzunluğu sabit stadiyometre kullanılarak öğrencilerin ayakları çıplak ve birleşik olarak, düz bir duvara bas arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi sağlanarak basın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçülerek alındı. Dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamlara göre belirlenen santimetre (cm) değerinden sonuçlar kaydedildi. Olguların ağırlık ve boy ölçümleri sonrası, VKİ hesaplandı. Bunun için $VKİ = \frac{Vücut\ Ağırlığı(kg)}{Boy(m)^2}$ formülü kullanıldı. Obezite VKİ cinsiyet ve yaşa göre 95. persentil ve üzeri, fazla kilo 85 ve 95 persentil arası, normal kilo 5 ve 85 persentil arası, zayıf 5. persentil altı olarak tanımlandı. Türk çocukları için belirlenmiş olan persentil eğrileri kullanıldı (172).

Bütün hastaların pubertal gelişim değerlendirmesi Tanner ölçütleri kullanılarak aynı pediatrik endokrinolog tarafından yapılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar Tanner ölçütlerine göre evre 2 ve üzerindedir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü ERKA marka cıvalı sfingomanometre ile uygun manşon kullanılarak, oturur pozisyonda yapıldı. Hastalar en az 5 dakika dinlendirildikten sonra sağ kol kalp seviyesine getirilerek ölçüm yapıldı. Korotkoff 1. ses sistolik kan basıncı , 5. ses diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Üç ayrı ölçümün ortalaması alındı. Türk çocukları için yaşa ve cinse göre belirlenmiş olan eşik değerler kullanıldı (173).

8.3. Biyokimyasal Ölçüm Yöntemleri

Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah 08.30' da alınmıştır. Serum total kolesterol, VLDL ve HDL konsantrasyonları enzimatik kolorimetrik metod kullanılarak otoanalizörde (Abbott Aeroset, USA) çalışılarak saptanmıştır. LDL düzeyi Friedewal formülü ile hesaplandı. Karaciğer fonksiyon testleri otoanalizörde aynı gün çalışılmıştır.

8.4. İnsülin direnci belirteçleri

İnsülin düzeyleri 12 saatlik açlık sonrasında alınan kanda immunoassay analizöründe (Siemens Immulite 2000 XP, Siemens Diagnostics, USA) kemülüminesans yöntemi ile ölçülmüştür. Kan şekeri, 12 saatlik açlık sonrası alınan kanda otoanalizörde (Abbott Aeroset, USA) heksokinaz metodu ile çalışılmıştır.

İnsülin direncini yansıtan HOMA-IR değeri aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glikozu (mmol/L)}$$

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glikozu (mmol/L)}}{22,5}$$

$$22,5$$

Çocuklarda HOMA-IR değeri 3.16'nın üzerinde olanlar insülin direnci olarak değerlendirildi (106).

8.5. Tiroid maturasyon indeksi

Advia Centaur XP otoanalizatörü ile serbest T3, serbest T4, TSH düzeyi ölçüldü. Serbest T3, Serbest T4, TSH normal değerleri sırasıyla, 2,3-4,2 pg/mL, 0,74-1,79 ng/dl, 0.35-4 µIU/ml olarak kabul edildi (106). Sublinik hipotiroidi, artmış TSH düzeyleri ile birlikte normal serbest T4 düzeyi olarak tanımlandı. ft3/ft4 oranı deiyodinaz aktivitesinin dolaylı indeksidir (174).

8.6. Karaciğer enzimleri ölçümü

Abbott Aeroset (USA) otoanalizatörü ile AST, ALT ölçüldü. ALT ve AST normal değerleri 5-40 U/L olarak kabul edildi (175). ALT değeri > 40 U/L olan hastalar steatoz olarak değerlendirildi.

8.7. Görüntüleme yöntemleri

Karaciğerinde yağlanma olan veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilenler hepatit A (antiHAVIgM), hepatit B (HBsAg, antiHBc, antiHBs), hepatit C (antiHCV) serolojisi, protrombin zamanı, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, anti nükleer antikor değerlerine bakılarak diğer karaciğer hastalıkları dışlandı. Batın USG taramaları aynı radyolog tarafından ultrason cihazı (Siemens Acuson Antares, Germany) ile 1,54 ve 2,22 MHz konveks probe ile yapıldı. USG ile karaciğer yağlanması tanısı, karaciğer ultrasonografisinde karaciğerin parlaklığı, ekojenitesi, damarların bulanıklığı ve karaciğer-diyafram karşıtlık oranına göre Tominaga ve arkadaşlarının uyarlanmış kriterlerine göre yapıldı (176).

8.8. İstatistik

Veriler SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Değerler ortalama değer \pm standart sapma (Alt değer-Üst değer) veya yüzdeler olarak verildi. Gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında Student's t-test, kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Çoklu grupların değerlerinin analizinde Anova testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson's korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

9. BULGULAR

Çalışma gruplarının tanımlayıcı özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet ve boy ölçüleri açısından birbirine benzemektedir. Çalışmaya katılan bütün olgulara tiroid ultrasonografisi yapıldı ve normal olarak bulundu.

Tablo 4: Çalışma gruplarının özellikleri

	OBEZ		p
	NAFLD (-)	NAFLD (+)	
Sayı (erkek/kız)	80 (40/40)	80 (39/41)	
Yaş (yıl)	12,44± 2,17	12,68± 2,13	0.48
Ağırlık (kg)	74,09± 11,46	75,89± 16,92	0.35
VKİ (kg/m ²)	31,63± 1,49	32,02± 1,14	0.42
VKİ-SDS	2,42± 0,26	2,43± 0,29	0.43
Sistolik kan basıncı (mmHg)	112,81± 10,87	119,86± 14,56	0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	75,31± 7,08	78,18± 11,10	0.05
Total kolesterol (mg/dl)	166,70± 29,19	172,88± 37,63	0.05
Trigliserit (mg/dl)	120,68± 66,68	135,53± 67,83	0.16
LDL kolesterol (mg/dl)	104,12± 26,43	106,67± 32,65	0.58
HDL kolesterol (mg/dl)	45,44± 8,67	42,23± 9,29	0.02
AKŞ (mg/dl)	91,09± 7,78	91,36± 8,96	0.83
İnsülin (µIU/ml)	14,21± 9,47	20,39± 12,39	0.001
AST (U/L)	31,95± 5,61	33,60± 15,84	0.04
ALT (U/L)	19,70± 10,32	43,14± 10,97	0.02
HOMA-İR	3,24± 2,28	4,85± 3,68	0.001
FT3 (pg/m)	3,78± 0,57	4,33± 0,68	0.01
FT4 (ng/dl)	1,25± 0,20	1,27± 0,19	0.53
TSH (µIU/ml)	2,77± 1,11	3,04± 1,43	0.17
FT3/ FT4	3,08± 0,61	3,48± 0,75	0.02
TSH/ FT4	2,25± 0,90	2,46± 1,26	0.29

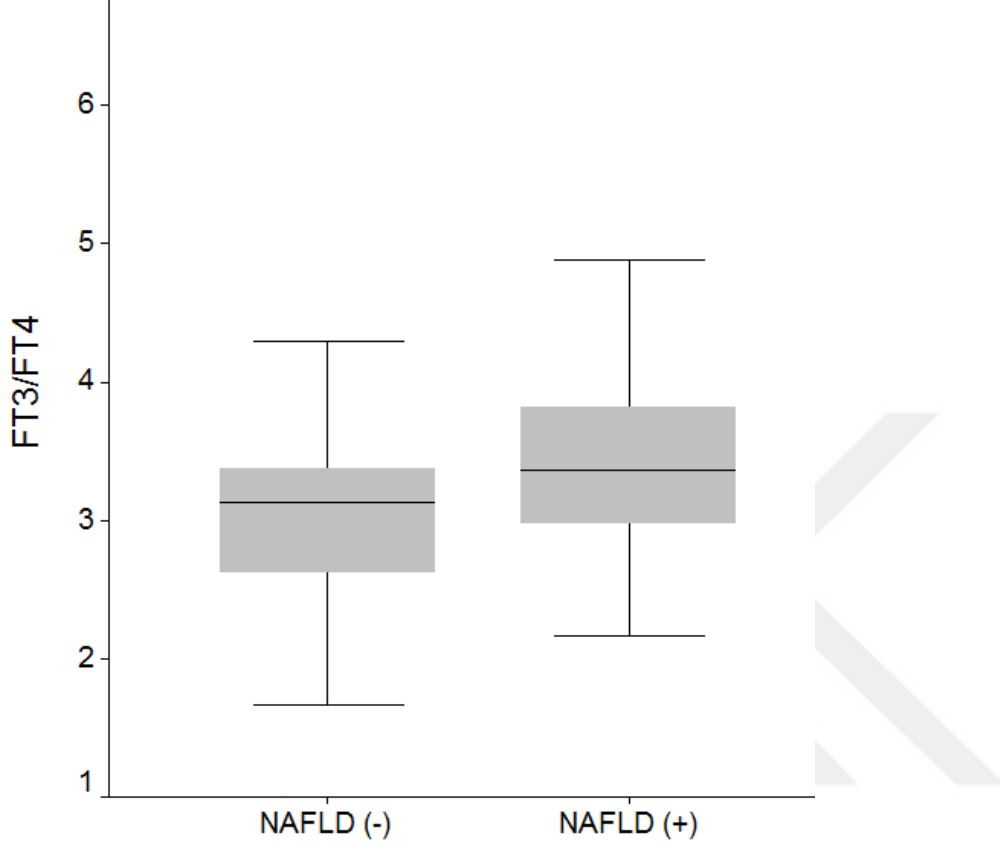
NAFLD (+) obez hasta grubunda sistolik kan basıncı ortalaması NAFLD (-) obez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Ağırlık, VKİ, VKİ-SDS, diyastolik kan basıncı ortalamaları arasında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

HDL kolesterol ortalaması NAFLD (+) obez grup ile karşılaştırıldığında NAFLD (-) obez hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). LDL kolesterol, trigliserid ve total kolesterol ortalamaları arasında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

NAFLD (-) obez grubu ile karşılaştırıldığında NAFLD (+) obez grubunda açlık insülin düzeyi belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). NAFLD (+) obez grubunda, NAFLD (-) obez grup ile karşılaştırıldığında HOMA-İR ortalaması belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).

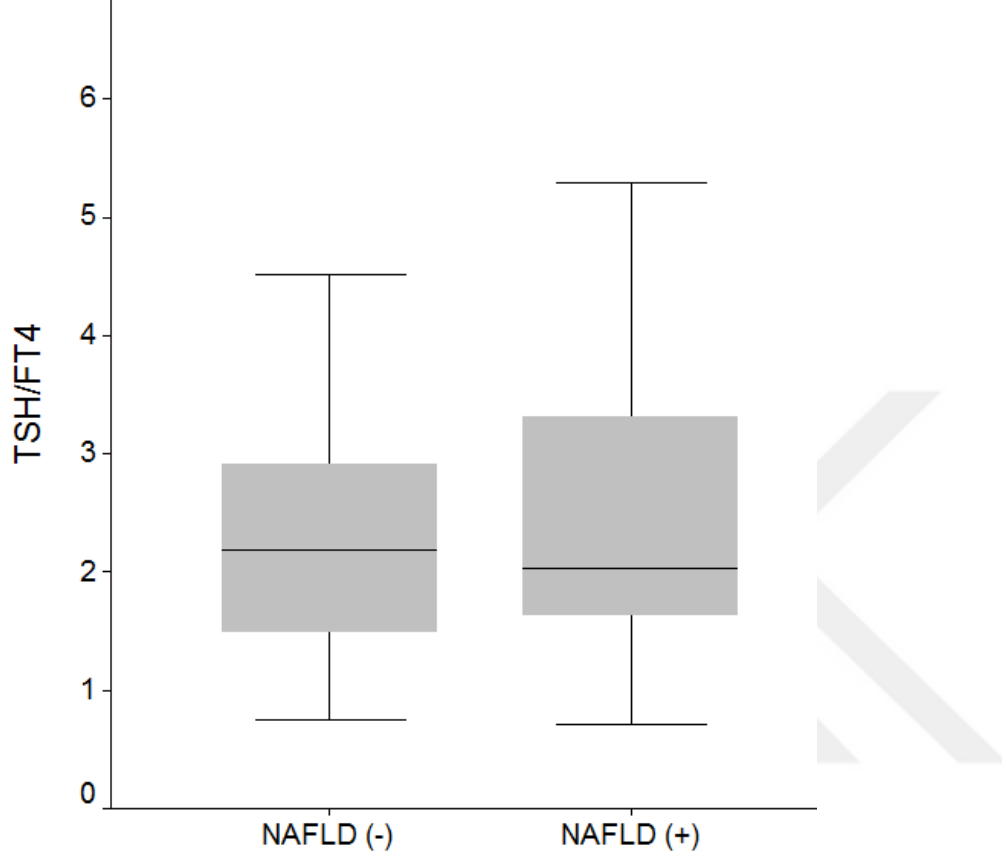
NAFLD (+) obez hasta grubunda AST, ALT ortalamaları NAFLD (-) obez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

NAFLD (-) obez grup ile karşılaştırıldığında NAFLD (+) obez grupta fT3/ fT4 düzeyi belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1: Gruplar arasında fT3/ fT4 oranının karşılaştırılması

NAFLD (+) obez grupta, NAFLD (-) obez grup ile karşılaştırıldığında TSH/ FT4 oranının ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$) (Şekil 2).



Şekil 2: Gruplar arasında TSH/FT4 oranının karşılaştırılması

NAFLD (-) obez grupta, NAFLD (+) obez grup ile karşılaştırıldığında ft4 ortalaması istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). NAFLD (+) obez grubunda, NAFLD (-) obez grup ile karşılaştırıldığında ft3 düzeyinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). TSH düzeyinin ortalaması açısından grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

NAFLD (+) obez çocuklarda TSH/ ft4 ile total kolesterol arasında negatif korelasyon bulundu ($r:-0.23$, $p:0.03$). Ancak diğer parametreler ile anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5: NAFLD (+) obez çocuklarda TSH/ft4 korelasyonu

	R	p
Yaş (yıl)	-0,21	0,854
Ağırlık (kg)	-0,30	0,79
Boy (cm)	-0,23	0,84
VKİ (kg/m^2)	-0,006	0,95
VKİ-SDS	-0,13	0,22
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0,03	0,76
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0,17	0,11
Total kolesterol (mg/dl)	-0,23	0,03
Trigliserit (mg/dl)	-0,12	0,26
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,18	0,10
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,14	0,20
AKŞ (mg/dl)	-0,10	0,36
İnsülin ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)	-0,07	0,53
AST (U/L)	-0,08	0,44
ALT (U/L)	-0,02	0,81
ALT/AST	0,008	0,94
HOMA-İR	-0,12	0,28

NAFLD (-) obez çocuklarda TSH/ ft4 ile trigliserid arasında pozitif korelasyon bulundu (r:0.32, p:0,003). Ancak diğer parametreler ile anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6: NAFLD (-) obez çocuklarda TSH/ft4 korelasyonu

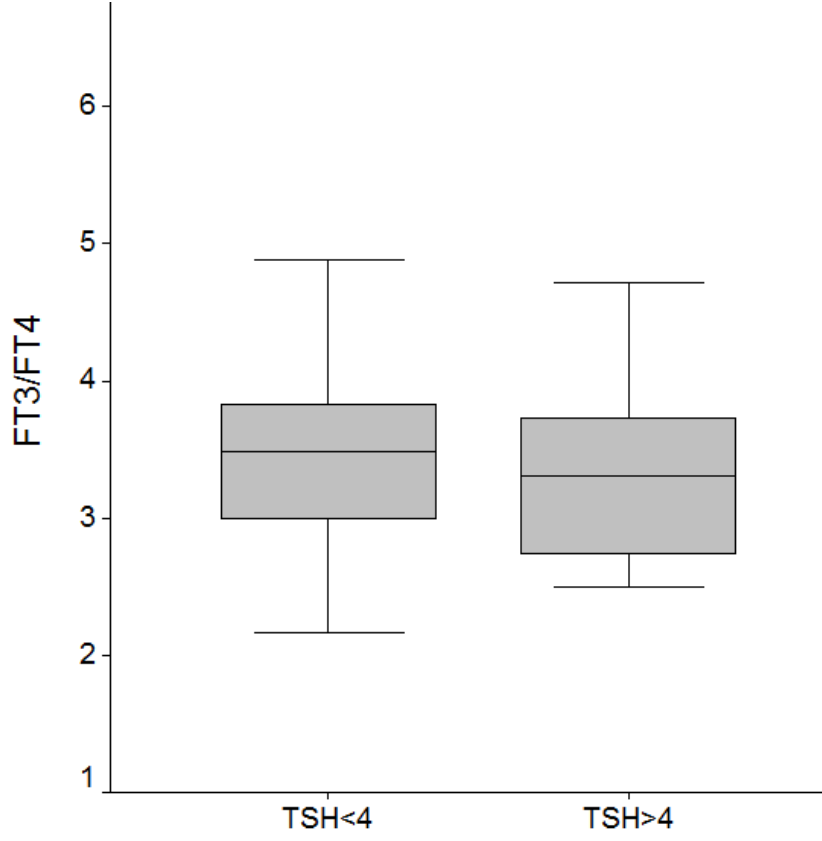
	R	p
Yaş (yıl)	-0,21	0,05
Ağırlık (kg)	-0,05	0,61
Boy (cm)	-0,09	0,40
VKİ (kg/m ²)	0,11	0,29
VKİ-SDS	0,17	0,12
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0,05	0,63
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0	0,99
Total kolesterol (mg/dl)	0,02	0,84
Trigliserit (mg/dl)	0,32	0,003
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,09	0,40
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,13	0,22
AKŞ (mg/dl)	0,08	0,44
İnsülin (µIU/ml)	-0,06	0,56
AST (U/L)	0,04	0,70
ALT (U/L)	0,02	0,80
ALT/AST	0,02	0,82
HOMA-İR	-0,06	0,59

NAFLD (+) obez grup TSH düzeyine göre 2 gruba ayrıldı. 61 hastada $TSH \leq 4$, 19 hastada $TSH > 4$ olarak tespit edildi. $TSH > 4$ grubunda, $TSH \leq 4$ grubu ile karşılaştırıldığında TSH ve TSH/FT4 oranı açısından istatistiksel olarak belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$), ancak diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: NAFLD (+) obez çocuklarda $TSH > 4$ ile $TSH \leq 4$ altında olanlarda karşılaştırma

	$TSH \leq 4$	$TSH > 4$	P
Sayı (erkek/kız)	61 (29/32)	19 (10/9)	
Yaş (yıl)	12,68± 2,10	12,69± 2,29	0,98
Ağırlık (kg)	80,02± 17,34	79,50± 15,97	0,90
VKİ (kg/m^2)	33,02± 2,84	33,02± 4,06	0,99
VKİ-SDS	2,54± 0,30	2,42± 0,25	0,12
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120,20± 14,97	118,79± 13,48	0,71
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77,02± 11,40	81,89± 9,42	0,09
Total kolesterol (mg/dl)	174,77± 36,76	166,79± 40,71	0,42
Trigliserit (mg/dl)	136,97± 69,07	130,89± 65,29	0,73
LDL kolesterol (mg/dl)	104,72± 30,84	100,29± 38,65	0,60
HDL kolesterol (mg/dl)	42,92± 9,45	40± 8,62	0,23
AKŞ (mg/dl)	91,97± 8,86	89,42± 9,25	0,28
İnsülin ($\mu IU/ml$)	21,32± 12,84	17,38± 10,54	0,22
AST (U/L)	34,36± 16,10	31,16± 15,11	0,44
ALT (U/L)	43,43± 10,68	42,21± 10,04	0,88
ALT/AST	1,19± 0,41	1,23± 0,53	0,70
HOMA-İR	5,14± 3,95	3,92± 2,50	0,21
FT3 (pg/m)	4,39± 0,69	4,14± 0,63	0,16
FT4 (ng/dl)	1,27± 0,20	1,25± 0,15	0,73
TSH ($\mu IU/ml$)	2,36± 0,70	5,23± 0,86	<0.001
FT3/ FT4	3,52± 0,78	3,35± 0,67	0,37
TSH/ FT4	1,91± 0,70	4,24± 0,99	<0.001

Şekil 3' te NAFLD (+) obez çocuklarda TSH düzeyine göre karşılaştırma yapıldığında iki grup arasında FT3/FT4 oranında fark olmadığı görülmektedir.



Şekil 3: NAFLD (+) obez grupta TSH düzeyine göre FT3/ FT4 oranının karşılaştırılması

NAFLD (+) obez grupta TSH>4 olan çocuklarda TSH/ ft4 ile total kolesterol arasında negatif korelasyon bulundu (r:-0.53, p:0,01) (Tablo 8).

Tablo 8: NAFLD (+) obez grupta TSH>4 olanlarda TSH/ ft4 korelasyonu

	R	p
Yaş (yıl)	0,07	0,75
Ağırlık (kg)	-0,006	0,98
Boy (cm)	0,02	0,91
VKİ (kg/m ²)	-0,04	0,86
VKİ-SDS	-0,10	0,66
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,25	0,29
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0,45	0,052
Total kolesterol (mg/dl)	-0,53	0,01
Trigliserit (mg/dl)	-0,22	0,35
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,41	0,07
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,30	0,19
AKŞ (mg/dl)	0,39	0,09
İnsülin (µIU/ml)	0,17	0,47
AST (U/L)	-0,02	0,91
ALT (U/L)	0,004	0,98
ALT/AST	-0,08	0,73
HOMA-İR	0,20	0,39

NAFLD (+) obez grup kendi arasında değerlendirildiğinde fT3/ fT4 ile diyastolik kan basıncı arasında negatif korelasyon (r:-0.23, p:0.03), insülin arasında pozitif korelasyon (r:0.22, p:0.04) saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: NAFLD (+) obez grupta fT3/ fT4 korelasyonu

	R	p
Yaş (yıl)	-0,10	0,36
Ağırlık (kg)	-0,07	0,49
Boy (cm)	-0,06	0,57
VKİ (kg/m ²)	-0,06	0,57
VKİ-SDS	0,007	0,95
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0,18	0,11
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0,23	0,03
Total kolesterol (mg/dl)	-0,01	0,87
Trigliserit (mg/dl)	-0,06	0,54
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,01	0,88
HDL kolesterol (mg/dl)	0,10	0,33
AKŞ (mg/dl)	0,01	0,87
İnsülin (µIU/ml)	0,22	0,04
AST (U/L)	0,15	0,17
ALT (U/L)	0,18	0,10
ALT/AST	0,16	0,15
HOMA-IR	0,18	0,10

NAFLD (-) obez grup kendi arasında değerlendirildiğinde fT3/ fT4 ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: NAFLD (-) obez çocuklarda fT3/ fT4 korelasyonu

	R	p
Yaş (yıl)	-0,13	0,22
Ağırlık (kg)	-0,15	0,17
Boy (cm)	-0,11	0,31
VKİ (kg/m^2)	-0,11	0,31
VKİ-SDS	0,02	0,83
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0,07	0,51
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0,003	0,97
Total kolesterol (mg/dl)	0,07	0,49
Trigliserit (mg/dl)	0,21	0,51
LDL kolesterol (mg/dl)	0,004	0,96
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,09	0,42
AKŞ (mg/dl)	0,17	0,11
İnsülin ($\mu\text{IU/ml}$)	0,15	0,16
AST (U/L)	0,13	0,22
ALT (U/L)	0,13	0,21
ALT/AST	0,13	0,24
HOMA-IR	0,16	0,15

NAFLD (+) obez grupta TSH> 4 olanlar kendi arasında değerlendirildiğinde ft3/ ft4 ile açlık kan şekeri (r:0.64, p:0.003), insülin (r:0.52, p:0.02), HOMA-IR (r:0.58, p:0.008) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: NAFLD (+) obez grupta TSH>4 olanlarda ft3/ ft4 korelasyonu

	R	p
Yaş (yıl)	0,09	0,69
Ağırlık (kg)	-0,03	0,87
Boy (cm)	-0,001	0,99
VKİ (kg/m ²)	-0,05	0,84
VKİ-SDS	-0,18	0,44
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,12	0,60
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0,37	0,11
Total kolesterol (mg/dl)	-0,38	0,10
Trigliserit (mg/dl)	0,02	0,90
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,32	0,17
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,43	0,06
AKŞ (mg/dl)	0,64	0,003
İnsülin (µIU/ml)	0,52	0,02
AST (U/L)	0,20	0,39
ALT (U/L)	0,22	0,34
ALT/AST	0,14	0,54
HOMA-IR	0,58	0,008

10. TARTIŞMA

Obezite, tiroid disfonksiyonu da dahil olmak üzere birçok endokrinolojik bozukluğa neden olmaktadır. Ancak çocuklarda hepatosteatozun tiroid hormonlarına etkisini araştıran geniş kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Subklinik hipotiroidide TSH düzeyleri yüksek seyrederken ft4 düzeyleri normaldir ve hastada klinik bulgu bulunmamaktadır (166). Yapılan çalışmalar hipotiroidizmin NASH yoluyla progresif karaciğer hasarı riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Carulli ve arkadaşları erişkinlerde subklinik hipotiroidi bulgusu olan yüksek TSH düzeyinin bağımsız olarak NASH' in habercisi olduğunu göstermişlerdir (177). Hipotiroidili hastalarda hiperlipidemi geliştiği, yağ asidi oksidasyonunun azaldığı, lipit peroksidasyonunun arttığı ve karaciğerden trigliserid salınımının azaldığı bildirilmiştir (178).

Çocuklarda NAFLD'de subklinik hipotiroidi sıklığı bilinmemektedir. Aşık hipotiroidi ile metabolik-antropometrik düzensizlik arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda metabolik sendromlularda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aşık/subklinik hipotiroidi prevalansı daha yüksek bulunmuştur (179). Hipertirotropinemi erişkinlerde %1-10 sıklıkta görülmektedir (180). Obez çocuklarda hipertirotropinemi % 20,9 sıklıkta görülmektedir (160). Bununla beraber fazla kilolu ötiroid bireylerde VKİ ile serum ft4 düzeyi ters orantılı olup, karaciğerde yağ birikmesi düşük serbest T4 ve yüksek TSH düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Hızlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı obez çocuklar ile karaciğerinde yağlanma olan obezler karşılaştırılmıştır (165). Subklinik hipotiroidi sıklığı bakımından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Subklinik hipotiroidi hepatosteatoz olan obezlerde %10 sıklıkta bulunmuştur. Ancak Hızlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAFLD olan grup az sayıda hastadan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda NAFLD (+) olan obez grupta subklinik hipotiroidi %23.75 sıklıktadır.

Hipotiroidizm; artmış lipit düzeyi, artmış lipit peroksidasyonu, azalmış antioksidan düzeyi ve insülin direnci ile ilişkilidir. NAFLD patojenezinde lipit peroksidasyonunun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Rapa ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada pediatrik subklinik hipotiroidizmin patojenezinde klinik, biyokimyasal ve genetik faktörlerin rol aldığını göstermişlerdir (181). Liangpunsakul ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptıkları çalışma sonuçlarına göre hipotiroidi ile NASH patojenezi arasında bir ilişki mevcuttur (178). NAFLD' de oksidatif stres artar ve bunun sonucunda mitokondriyel hasara neden olan lipit peroksidasyon artışı ve sitokinler yoluyla karaciğer yağlanması artmaktadır. Mitokondriyel hasar mutasyona veya DNA kaybına yol açabilir. Hücre bütünlüğü için kritik rolde olan

ATP'nin azalması karaciğer yağlanmasında yatkınlığa neden olabilir. Mitokondriyel ATP, TSH, TRH gibi birçok hormonun ikinci habercisi olan cAMP'nin kaynağıdır. ATP' nin azaldığı hallerde cAMP üretimi de azalmaktadır. Bunun sonucunda tiroid hormonlarına karşı hepatosit cevapsızlığı ortaya çıkmaktadır. Karaciğer hücreleri tiroid hormonlarının ana hedeflerinden biri olup cAMP azaldığında hepatositlerdeki fonksiyonları etkilenecektir.

Obezlerde TT3 ve fT3 düzeylerinde hafif bir yükseklik olduğu bildirilmiştir. Stichel ve arkadaşları obez çocuklarda yaptıkları araştırmada kontrol grubuna göre TSH ve fT3 düzeyini yüksek, fT4 düzeyini ise normal bulmuşlardır (166). Ancak bütün hormonların normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir. Reinehr ve Andler yaptıkları çalışmada periferik tiroid hormonlarını (T3, T4) ve TSH' yı hafif düzeyde yüksek bulmuşlardır (182). T3, T4, TSH obezitenin derecesi ile ilişkili olup zayıflama sonrası T3, T4 düzeyi normale gelmiştir, TSH düzeyinde belirgin değişiklik olmamıştır (182). Yapılan başka bir çalışmada obez çocuklarda TSH ve fT3 düzeyi yüksek tespit edilmiştir (183). Bizim çalışmamızda TSH düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. NAFLD (+) obez grupta fT3 düzeyi, NAFLD (-) obez gruptan yüksek bulundu. Heriki grup arasında fT4 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak fark görülmedi. Normal tiroksin düzeyi ile birlikte görülen hipertirotropinemi hipofizer düzeyde tiroid hormon direncini düşündürmektedir. Obeziteyle ilişkili olarak dolaşımdaki mononükleer hücrelerdeki T3 reseptörlerinin sayısının azalması, bu hipotezi desteklemektedir. Ayrıca tiroid hormonları ve TSH' nin kilo veya beslenme ile ilişkili faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir.

De pergola ve arkadaşları obezlerde fT3/fT4 oranı ile bel çevresi ve VKİ arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (174). Bu bulgu santral obezitede enerji tüketimini artırmak için gelişen kompansatuar mekanizma sonucu artan deiyodinaz aktivitesi ile T4' ün T3'e dönüşümünü göstermektedir (174). Maia ve arkadaşları 2005 yılında erişkinlerde yaptıkları araştırmada fT3/ fT4 oranı ile VKİ arasında pozitif ilişki bulmuşlardır (184). Santral obezitesi olanlarda yağ birikmesine karşı gelişen kompansatuar mekanizma olarak artmış deiyodinaz aktivitesi nedeniyle T4' ün T3' e dönüşümü artmaktadır (174). T3 enerji metabolizmasını ve termojenezi regüle etmekte ve glikoz metabolizması, lipit metabolizmasında, besin alımında, yağ asitlerinin oksidasyonunda kritik rol oynamaktadır. NAFLD olan çocuklarda fT3/ fT4 oranını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NAFLD (+) obez grupta, NAFLD (-) obez gruba göre fT3/ fT4 oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Elde ettiğimiz bu sonuçlar steatozda, karaciğeri normal olan obezlerle karşılaştırıldığında deiyodinaz aktivitesinin arttığını göstermektedir. NAFLD (+)

olan obez grupta fT3/ fT4 ile insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. NAFLD (+) obez grupta TSH> 4 olanlarda fT3/ fT4 ile açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-İR arasında pozitif korelasyon saptandı.

NAFLD, ağırlıklı olarak trigliserid olmakla birlikte kolesterolün karaciğerde birikmesinden ileri gelmektedir. Lipit birikmesine (steatoz) yol açan primer metabolik bozukluk tam olarak anlaşılammış olsa da insülin direncinin, hepatik lipit metabolizmasında lipitlerin hücre içine alınması, sentez, yıkım veya sekresyon fazlarındaki değişikliklerde rolü olduğu düşünülmektedir. Patojenezde birçok mekanizma rol almakla birlikte, temel mekanizma insülin direncidir. İnsülin direncinde asıl mekanizma ise post reseptör yolaklardaki bozukluklardır. İnsülin direnci NAFLD hastalarında en sık rastlanılan durumlardan biridir. Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyumludur. İnsulin direncini ölçmek için en iyi yöntem 'öglisemik hiperinsülinemik klemp' tekniğidir, ancak invaziv bir yöntemdir. Bu tekniğe alternatif olarak HOMA-IR kullanılmaktadır. HOMA-IR $\geq 3,16$ insulin direnci kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda NAFLD' de obez gruba göre HOMA-IR düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. VKİ arttıkça, insulin direnci ve onun metabolik etkilerine bağlı olarak çocuk ve adölesanlarda morbidite ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır.

Wattigney çocuklarda obezite ile serum total kolesterol, trigliserid, VLDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif, HDL kolesterol ile negatif ilişki olduğunu bildirmiştir (185). El-Karakasy ve arkadaşları NAFLD olan çocuklarda yaptıkları araştırmada total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol düzeylerini yüksek, HDL düzeyini ise düşük bulmuşlardır (186). Çoğunlukla subklinik hipotiroidide lipit problemleri artmış kolesterol düzeyleri, artmış LDL düzeyleri ve düşük HDL düzeyleri şeklinde ortaya çıkar. 2001 yılında Fransa'da yapılan bir çalışmada pubertal obez çocuklarda vücut yağ kitlesi ile serum trigliserid düzeyi arasında güçlü pozitif, HDL ile negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (122). Aynı çalışmada kolesterol ve LDL kolesterol için anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fu ve arkadaşları 2011 yılında çocuklarda yaptıkları araştırmada NAFLD olanları obez olanlarla karşılaştırmışlardır (187). NAFLD olan grupta total kolesterol ve trigliserid anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak HDL ve LDL bakımından gruplar arasında fark görülmemiştir. Çalışmamızda NAFLD (-) obez grupta, NAFLD (+) obez gruba göre HDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Ancak total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

NAFLD' de karaciğer enzimleri yüksek bulunmaktadır ancak 2-3 katı geçmemektedir. Transaminaz düzeylerinin tamamen normal olabileceği, nadiren ve özellikle de sirotik hastalarda AST'nin daha yüksek olabileceği de akılda tutulmalıdır. Aminotransferaz düzeylerindeki artış karaciğerdeki fibrozis ile paralellik göstermemektedir. Bu konuda sık yapılan bir hata transaminaz düzeyleri normal olanlara hepatosteatoz, yüksek olanlara ise steatohepatit denmesidir. Günümüzde bu iki kavramın ayrımının ancak histolojik olarak yapılabileceği unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda ALT, AST değerleri NAFLD (-) obez grup ile karşılaştırıldığında, NAFLD (+) obez grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P < 0.05$). Hastaların bir kısmında da alkalin fosfataz ve gama-glutamil transferaz enzimlerinde yükseklik bulunabilir. Bunun yanında NAFLD bulunanlarda serum anti nükleer antikor, anti mitokondriyel antikor ve anti düz kas antikorlarından en az birinin bulunma oranı %23-36'dır (132). Targher ve arkadaşları erişkinlerde yaptıkları çalışmada TSH ile karaciğer enzimleri arasında belirgin pozitif ilişki tespit edilmiştir (188). FT4 ile karaciğer enzimleri arasında ise negatif ilişki görülmüştür (188).

Günümüzde NAFLD tanısında ve basit yağlanma ile NASH ayrımında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Görüntüleme yöntemleri yağlanma varlığını saptamada önemli ölçüde yeterli olmakla birlikte, yağlanmanın derecesi, inflamasyon ve fibrozis varlığı hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Çocuklarda tanı amacıyla karaciğer biyopsisi invazif ve pahalı bir işlem olduğundan kullanılmamaktadır. NAFLD tanısında bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. US karaciğerde fibrozis ve inflamasyonu göstermekte yetersiz olmakla birlikte histolojik olarak steatozu tespit etmekte sensitivite %89, spesifite % 93' tür (176). Literatürde önerildiği üzere çalışmamızda çocuklarda NAFLD tanısında ultrasonografiyi kullandık (189).

Çalışmamızın kısıtlı yönlerinden birisi NAFLD tanısı için invazif ve pahalı olması nedeniyle karaciğer biyopsisi yerine ultrasonografinin kullanılmasıdır. İkinci kısıtlılık ise, çalışmada sağlıklı normal kilolu çocuklardan oluşan kontrol grubu bulunmamasıdır.

Sonuç olarak NAFLD' de tiroid disfonksiyonu artmaktadır. Obez olan çocuklarda deiyodinaz aktivitesinin arttığı bilinmektedir ancak NAFLD' nin deiyodinaz aktivitesine etkisi bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda NAFLD (+) obez adolesanlarda deiyodinaz aktivitesini, NAFLD (-) obez gruba göre yüksek olarak tespit ettik. Karaciğer ultrasonografisinde steatoz tespit edilenlerde FT3/ FT4 ile insülin arasında pozitif yönde ilişki olduğunu gördük. NAFLD (+) obez grupta TSH > 4 olanlar kendi arasında değerlendirildiğinde FT3/ FT4 ile açlık kan şekeri, insülin, HOMA-İR arasında pozitif

korelasyon saptandı. Steatoz olan çocuklarda insülin direnci arttıkça fT3/ fT4 oranı da artmaktadır. İlerde, NAFLD olan obez çocuklarda artmış deiyodinaz aktivitesinin metabolik parametrelere etkisini araştıran geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



11. ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada obez çocuklarda karaciğerinde steatozu olanlar ile steatozu olmayanların tiroid fonksiyonlarını karşılaştırmak ve NAFLD'de tiroid fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Metot:

Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine başvuran, 160 obez çocuk ve adölesan çalışmaya alındı. Obez olan çocuklar; hepatosteatoz olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan bütün olgular insülin direnci indeksi, kan lipitleri, TSH, serbest T3, serbest T4, ft3/ft4 oranı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular:

Gruplar yaş, cinsiyet ve boy ölçüleri açısından birbirine benzemektedir. NAFLD (-) obez grup ile NAFLD (+) obez grup arasında ft4 ortalaması bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). NAFLD (+) obez grupta, NAFLD (-) obez grup ile karşılaştırıldığında ft3 düzeyinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). TSH düzeyinin ortalaması açısından heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). NAFLD (-) obez grup ile karşılaştırıldığında, NAFLD (+) obez grupta ft3/ ft4 oranının ortalaması belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). NAFLD (+) obez grupta TSH> 4 olanlar kendi arasında değerlendirildiğinde ft3/ ft4 ile açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç:

Çalışmamızda NAFLD'de tiroid disfonksiyonu artmaktadır. Steatoz olan çocuklarda insülin direnci ile ft3/ ft4 oranı arasında pozitif ilişkinin olduğunu tespit ettik. Bizim çalışmamızda hepatosteatoz olan obezlerde ft3/ ft4 oranını yüksek olarak tespit ettik. Elde ettiğimiz bu bulgu santral obezitesi olanlarda yağ birikmesine karşı gelişen kompensatuar mekanizma olarak artmış deiyonidaz aktivitesi nedeniyle T4' ün T3' e dönüşümünün arttığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: insülin, tiroid fonksiyonları, obezite, hepatosteatoz.

12. Summary

EVALUATION OF THYROID DYSFUNCTION IN OBESE CHILDREN WITH AND WITHOUT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Objective:

The aim of this study is to evaluate thyroid function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease.

Methods:

The study population included 160 adolescents with obesity who were attended pediatric endocrinology polyclinic. The obese subjects were divided into two groups based on the presence or absence of liver steatosis. Two groups were compared in terms of insulin resistance index, blood lipids, TSH, free T3, free T4, fT3/fT4 ratio.

Results:

There were no differences between the groups in gender ratio, age, weight and height. The means of free T4 levels were not statistically significant between groups ($p < 0.05$). The means of free T3 levels were significantly higher in obese with NAFLD group compared to the obese without NAFLD group ($p < 0.05$). There were no significant differences in terms of TSH levels between the groups ($p > 0.05$). However, the obese children with NAFLD had significantly higher fT3/fT4 ratio levels than those without NAFLD. Serum mean fasting serum glucose, insulin and HOMA-IR concentrations were positively correlated with mean fT3/ fT4 ratio in NAFLD group with elevated TSH (TSH > 4) concentration.

Conclusions:

In our study, thyroid dysfunction had increased in children with NAFLD. We found a positive relationship between insulin resistance and fT3/ fT4 ratio in children with hepatosteatois. This study confirmed obese adolescents with hepatosteatois had high levels of fT3/ fT4 ratio and suggested a high conversion of T4 to T3 which may be due to increased deiodinase activity as a compensatory mechanism for fat accumulation to improve energy expenditure.

Key words: insulin, thyroid function, obesity, hepatosteatois.

13. KAYNAKLAR

1. Durukan, P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara, 2001.
2. Yılmaz C. “Obesiteye Giriş”, C Yılmaz (Ed.), Obesite ve Tedavisi, 1. Basım, Mart Matbaacılık, 1999, s.7-10.
3. Şarbat G, Demirkol M. “Obesite”, Aysel Ekşi (Ed.), Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999, s.441-450.
4. Kosti RI, Panagiotakos DB. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health* 2006;14:151–59.
5. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology* Lifshitz F.(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823–858.
6. Cinaz P, Bideci A. Obesite, H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtuluş (Ed.), *Pediatric Endocrinology*, 1. Basım, *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1, Kalkan Matbaacılık, 2003, s.487–505.
7. Bjorntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350:423-26
8. Visscher TLS, Kromhout D, Seidell JC. Long-term and recent time trends in the prevalence of obesity among Dutch men and women. *International Journal of Obesity* 2002;26:1218–24.
9. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-56.
10. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-54
11. Sansoy V, Onat A. Türk erişkinlerde obezite, abdominal obezite, belirleyicileri ve sonuçları. *TEKHARF* 2007.
12. De Spiegelace M, Di Iorio M, Hanhart P. The influence of socioeconomic status on the incidence and evaluation of obesity during early adolescence. *Int J Obes* 1998; 22: 268-74.
13. Kocaoğlu BA, Köksal O. The effect of socio-economic conditions on growth, development and obesity among adolescents in Turkey. *J Nutr Diet* 1985; 14:25-37
14. Garipağaoğlu M, Sabuncu H, Günöz H, Büyükdevrim AS. 3-6 yaşarası İstanbul çocuklarında beslenme özellikleri ve obeziteyi etkileyen faktörler. *Klinik Gelişim*, 1993;6:2692-2698
15. Damcı T. Kim Obesidir? Obesite Çalışma Grubu Bulteni, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999.

16. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-94. *BMJ* 2001;322:24-26.
17. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 2003:61.
18. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672-77.
19. West DB. Genetic of obesity in human and animals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 801-13
20. Başkal N. Obezite. İçinde: Erdoğan G. Ed. *Klinik Endokrinoloji*, Ankara: Antıp AŞ, 2003:325-53
21. 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: 782-85
22. Alikayıfoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 475-597
23. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56
24. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:861-68
25. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. Acrp30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002; 440:213-21
26. Babaoğlu K, Hatun Ő. ocukluk ağında Obezite. *Sted* 2002; 11: 1-8.
27. Yensel CS, Preud'homme D, Curry DM. Childhood obesity and insulin-resistant syndrome. *J Pediatr Nurs* 2004; 19: 238-46.
28. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1871-87.
29. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-32.
30. Holcomb SS. Obesity in children and adolescents: guidelines for prevention and management. *Nurse Pract* 2004; 29: 14-15.
31. Gnz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri 1*. Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 221-26.
32. Sorenson TIA, Price RA, Stunkard AJ, Schulsinger F. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ* 1989; 298: 87-90.
33. Peker İ, iloğlu F, Buruk Ő, Bulca Z. *Egzersiz Biyokimyası ve Obezite*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2000; 83-97.

34. Gunoz, H. Cocuk ve Adolesanlarda Obezite. *Aktuel Tıp* 2001; 6: 58-62.
35. Yavuz S. Cubuk Sağlık Ocağı Bolgesinde Erişkin Grupta Obezite Prevalansı ve Bunu Etkileyen Etmenlerin Saptanması (Uzmanlık Tezi). Ankara: H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1986.
36. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 ; 871-85.
37. Uz G. Sisman Bireylerde Çiğ Havucun Serum Lipitleri ve Kolon Fonksiyonuna Etkisi (Uzmanlık Tezi). Ankara: H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1991.
38. Poskitt A. The Fat Child. In: *Clinical Pediatric Endocrinology*. Brokk GD (ed). 3 rd Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1995; 210-33.
39. Birch, LL. Fisher, JO. "Development of Eating Behaviors Among Children and Adolescents". *Pediatrics* 1998; 101: 539-549.
40. Kristensen ST. Social and cultural perspectives on hunger, appetite and satiety. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 473-478.
41. Giray M. Adolesanda obezite (Uzmanlık Tezi). Ankara: H.Ü. Tıp Fakültesi, 1990.
42. Kabalak T, Obezitenin diyetle tedavisi, Ed: Yılmaz C, Obezite, Nobel Tıp Kitapevleri, 1995: 107-37.
43. Finberg L, Dweck M. Prudent Life-Style for Children: Dietary Fat and Cholesterol. *Pediatrics* 1986; 78:3-11
44. Fitzgerald SJ, Kriska AM, Pereira MA, de Courten MP. Associations among physical activity television watching and obesity in adult Pima Indians. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 910-15
45. Özgen G. Obezite tedavisinde egzersizin rolü. Obezite ve tedavisi. Dizgi, Tasarım Baskı ve Cilt Mart Matbacılık. İstanbul, 1999.
46. Patterson ML, Stern S, Crawford PB, McMahon RP, Similo SL, Schreiber GB, et al. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study. *J Natl Med Assoc* 1997;89:594-600.
47. 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.
48. Ozenoğlu A, Sabuncu T, Unuvar E. Eksojen Obezitesi Olan Adolesanların Gunluk Dietlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Oğelerinin Dağılımı, *Endokrinolojide Yonelişler*, cilt 9 sayı: 1. 38-42.

49. Stunkard A, Sorenson T, Haris C. An Adaption Study of Human Obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193-98
50. Günöz H. Şişmanlık. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1*, Nobel Tıp Kitapevi, 1993; 411-15.
51. Daniels JS. The pathogenesis of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73 (suppl): 29-45
52. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996; 275:1089-92.
53. Serter R. *Obezite Atlası*. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
54. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003; 58: 1031-1035.
55. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernandez AM, Tebar FJ, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart* 2003; 89:1152-56.
56. Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70(9):921-24.
57. Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H, Terry BE, Cohen MV, Massey CV, et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76(16):1194-97.
58. Aristimuno G, Foster TA, Voors AW, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of Persistent Obesity in Children on Cardiovascular Risk Factors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1984; 69:895-904.
59. Gidding S. Preventive pediatric cardiology. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 259–60.
60. Stephen R. Daniels, Dona K. Arnett, Robert H. Eckel. Overweight in Children and Adolescents Pathophysiology, Consequences, Prevention and treatment. *Circulation* 2005; 111: 1999–2012.
61. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 159- 66.
62. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 852- 57.
63. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 880-90.
64. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* 2002;15: 505-25.

65. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
66. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, Lavallee C, Aubin J, Delvin E, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation* 2004; 110: 1832-38.
67. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr* 2002; 140: 660-66.
68. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175- 82
69. Sinaiko A.R, Donahue R, Jacobs D. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. *Circulation* 1999; 99: 1471-76.
70. Troiano P, Katherine M. Overweight children and adolescents: Description, epidemiology and demographics. *Supplement to Pediatrics* 1998; 101: 497-503.
71. Rachini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M, et al. Blood pressure in obese adolescents: Effects of weight loss. *Pediatrics* 1988; 82: 16-23.
72. Ashley FW Jr, Kannel WB. Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham Study. *J Chronic Dis* 1974; 27:103-14.
73. Zamboni M, Facchinetti R, Armellini F, Turcato E, Bergamo Andreis IA, Bosello O. Effects of visceral fat and weight loss on lipoprotein(a) concentration in subjects with obesity. *Obes Res* 1997; 5:332-337.
74. Sparrow d., Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK: Relationship of fat distribution to glucose. Results of computed tomography in male participants of the normative aging study. *Diabetes* 1986; 35: 411-15.
75. McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie Je, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia* 1992; 35: 785-91.
76. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17:961-69.
77. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481-86.

78. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-77.
79. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:742-49.
80. Soultan Z, Wadowski S, Rao M, Kravath R. Effect of Treating Obstructive Sleep Apne by Tonsillectomy and/or Adenoidectomy on Obesity in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 33-37.
81. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC , DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002; 57: 581-85.
82. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 652-58.
83. Moran S, Milke P, Rodriguez-Leal G, Uribe M. Gallstone formation in obese subjects undergoing a weight reduction diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:282-84.
84. Dietz WH. Health consequences obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101: 518-25.
85. Amaral J, Thompson W. Gallbladder disease in morbidly obese. *Am J of Surgery* 1985; 149: 551-57.
86. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999; 106: 642-49.
87. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000; 47:26-29.
88. Moller H, Mellempgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 3:344-50.
89. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
90. Calle E G, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun J M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38
91. Lusky A, Barell V, Lubin F, Kaplan G, Layani V, Shohat Z, et al. Relationship between morbidity and extreme values of body mass index in adolescent. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 829-34.

92. Altun BU. Obezitenin kas iskelet sistemine etkileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1:48- 52.
93. Pehlivan Türk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21:574-81.
94. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar. Ed: Satman İ Merit. Publishing International 2003; 17-35.
95. Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. Diabetes 1995; 44: 1121-25.
96. Güngör N, Arslanian SA. Nutritional disorders İn: Sperling MA (ed), Pediatric Endocrinology 2nd ed, Philadelphia: Saunders. 2002; 689-725.
97. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106:171-76.
98. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 2001; 414:799-806.
99. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C reactive protein. Circulation. 2002; 106: 2908-12.
100. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? Diabet Med 1997; 14: 200-08.
101. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. J Biol Chem 1993; 268: 26055-58.
102. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. Diabetes 2003; 52: 1611-18.
103. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1930-35.
104. Flack JM, Sowers JR: Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. Am J Med, 1991; 91:11-17.
105. Kopelman PG. Hormones and obesity. Baillieres Clinical Endocr Metab 1994; 8: 549-60.
106. 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: 500-03.
- 107.Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-39.
- 108.Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- 109.Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 110.Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-27.
- 111.Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004; 27: 2438-43.
- 112.Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 672-78.
- 113.Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, et al. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 868-72.
- 114.Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315-21.
- 115.Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1104.
- 116.Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Insulin resistance and Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:788.
- 117.Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Insitute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- 118.Miller DJ, İsamaru H, Klatskin G: Nonalcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 77:27.

- 119.Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit. Göksoy E (ed) Aktuel gastroenteroloji ve hepatoloji-1. 2. baskı, İstanbul, Bilimsel Medikal yayıncılık 2003:131-46.
- 120.Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Non alcoholic fatty liver disease: An Agenda for clinical research. Hepatology 2002; 35:746-52.
- 121.Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Non alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 122; 1649-57.
- 122.Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Non alcoholic fatty liver disease: Predictors of steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001;121:91-100.
- 123.Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 16: 1221- 31.
- 124.Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48: 206-11.
- 125.McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2004; 8: 521-33.
- 126.Farrell GC. Nonalcoholic steatohepatitis :What is it, and why is it important in the Asia-Pacific region?. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18:124-38.
- 127.Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997; 126:37.
- 128.Diehl AM, Poordad F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed, Volume 2, Philadelphia: Saunders, 2002:1393-1401.
- 129.Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity- related cryptogenic cirrhosis. Hepatology 2002;35:1485-93.
- 130.Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:Etyoloji ve patogenez. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed:Beşışık F..İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94.
- 131.Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999; 30: 1356-62.
- 132.Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 34-38.

133. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mod examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 485-489.
134. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006; 239: 105-112.
135. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2474-86.
136. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 462-68.
137. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-49.
138. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997 ;27:103-07.
139. Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: Fat or fiction? *Am J Gastroenterol* 2001;96:274-76.
140. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31: 384.
141. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-67.
142. Hortander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120: 544.
143. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
144. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643- 47.

145. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007; 581: 5664-70.
146. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-43.
147. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-43.
148. Facchini FS, Hua NW, Stooth SH. Effect of iron depletion in carbohydrate intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:931-39.
149. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-38.
150. Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; 115: 554-59.
151. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-28.
152. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
153. Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005;13:1180-86.
154. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 895-914.
155. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:165-71.
156. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 2004;14 :443-46.
157. Klein I, Biondi B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24: 1-13.

158. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bu low I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4019–24.
159. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 459–465.
160. Eliakim A, Barzilai M, Wolach B, Nemet D. Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents? *Int J Pediatr Obes* 2006;1:217-21.
161. Wesche MF, Wiersinga WM, Smith NJ: Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol* 1998;48:701–06.
162. Zheng J, Yao X, Chen Z. Relationship between body composition and serum thyroid hormone in children aged 8 to 12 years. *Chung-Hua-Yu-Tang-I-Hsueh-Tsa-Chih* 1996;30:279–81.
163. Maccario M, Oleandri SE, Valetto MR, Brossa C, Castagno F, Grottoli S, et al. Pituitary-thyroid axis in obesity. *Int J Obes* 1998;22: 175.
164. Tagliaferri M, Berselli ME, Calo G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obes Res* 2001; 9: 196–201.
165. Hızlı S, Arslan N, Abacı A, Büyükgebiz B. Subclinical hypothyroidism in obese Turkish adolescents: the relationship with anthropometry and fatty liver. *Turk J Med Sci* 2010; 40: 287-92.
166. Stichel H, l'Allemand D, Gruters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res* 2000;54:14-19.
167. Santisteban P. Development and anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 8-25.
168. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocrine Review* 1993; 14: 184-193.
169. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 475-83.
170. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 109-12.

171. Fadeyev VV, Sytch J, Kalashnikov V, Rojzman A, Syrkin A, Melnichenko G. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease. *Endocr Pract* 2006;12: 5-17.
172. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
173. Tumer N, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Kose K, Cakar N, et al. Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 438-43.
174. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:265–69.
175. Oh SY, Cho YK, Kang MS, Yoo TW, Park JH, Kim HJ, et al. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006;5:1604-09.
176. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-09
177. Carulli L, Ballestri S, Lonardo A, Lami F, Violi E, Losi L, et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-through-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels?. *Intern Emerg Med* 2011; 5: 739-46.
178. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-43.
179. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007; 54:71–76
180. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
181. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 : 2414-20.
182. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child* 2002; 87: 320–23.

183. Reinehr T, Isa A, De Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008; 70: 51–57.
184. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005; 115: 2524-33.
185. Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1991;151:2017-22.
186. El-Karaksy HM, El-Koofy NM, Anwar GM, El-Mougy FM, El-Hennawy A, Fahmy ME. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight Egyptian children: single center study. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 40-46.
187. Fu JF, Shi HB, Liu LR, Jiang P, Liang L, Wang CL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World J Gastroenterol* 2011;17: 735-42.
188. Targher G, Montagnana M, Salvagno G, Moghetti P, Zoppini G, Muggeo M, et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 481-84.
189. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: Is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.