

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**OBEZ ERGENLERDE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE ENDOGLİN, GRELİN VE OBESTATİN
DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
Uz. Dr. NURULLAH ÇELİK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. PEYAMİ CİNAZ**

**ANKARA
MAYIS 2014**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: .../.../2014

**BAŞKAN
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi**

ÖNSÖZ

Çocuk Endokrinoloji eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan bilim dalı başkanı ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Peyami CİNAZ'a, Sayın Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye ve Sayın Prof. Dr. Orhun ÇAMURDAN'a,

Birlikte çalıştığımız ve çoğu yükü beraber sırtladığımız sevgili yandal asistanı arkadaşlarıma,

Kan örneklerinin hazırlanmasında ve çalışılmasında emeklerini esirgemeyen sayın Dr. Şehri ELBAY ve Elif AYVALI'ya,

Desteklerini her zaman yanımda bildiğim, en zor ve en güzel günleri beraber paylaştığım, eşim ve çocuklarıma,

sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Uz. Dr. Nurullah ÇELİK

***Bu Tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından
01/2013-16 nolu proje olarak desteklenmiştir***

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Önsöz

İçindekiler

Tablolar Dizini

Şekiller Dizini

Kısaltmalar

1	GİRİŞ	1
2	GENEL BİLGİLER	3
2.1	OBEZİTE	3
2.2	ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ATEROSKLEROZ	21
2.3	ENDOGLİN	26
2.4	GRELİN	30
2.5	OBESTATİN	36
3	GEREÇ VE YÖNTEM	40
4	BULGULAR	45
5	TARTIŞMA	56
6	SONUÇ	65
7	KAYNAKLAR	67
8	ÖZET	83
9	SUMMARY	84
10	ÖZGEÇMİŞ	85

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İdeal Vücut Ağırlığı Yüzdesine Göre Obezite ve Aşırı Kilolu Tanımları

Tablo 2. Çocuk Ve Adolesanlarda Aşırı Kilolu ve Obezite İçin Önerilen Değerler

Tablo 3: Obezite İle İlişkili Komplikasyonlar

Tablo 4: Uluslararası Diyabet Federasyonuna (IDF) Göre Çocuk ve Adolesanlarda Metabolik Sendrom Kriterleri

Tablo 5. Obestatinin Fizyolojik Etkileri

Tablo 6. Çalışmaya Alınan Olguların Yaş, Cinsiyet ve Antropometrik Özellikleri

Tablo 7. Çalışmaya Alınan Olguların Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Çalışmaya Alınan Olguların Karotis İntima Media (KİM) Kalınlığı Karşılaştırılması

Tablo 9. Çalışmaya Alınan Olguların Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Düzeyleri

Tablo 10. Karotis İntima Media (KİM) Kalınlığı ve Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Düzeylerinin Antropometrik ve Bazal Metabolik Parametrelerle Korelasyonu

Tablo 11. Obez ve Ciddi Obez Gruplarının Karaciğer Yağlanma Durumuna Göre Karşılaştırılması

Tablo 12. Çalışmaya Alınan Olguların Endoglin, Grelin ve Obestatin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 13. Endoglin, Grelin ve Obestatin Düzeylerinin Antropometrik ve Bazal Metabolik Parametrelerle Korelasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 5 Yaş Altı Çocuklarda Yıllara Göre Obezite Sıklığı

Şekil 2. 6-10 Yaş Grubu 12.301 Çocuk Üzerinde Yürütülen Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi (TOÇBİ) Çalışması Sonuçları

Şekil 3. Akım Aracılı Dilatasyon Yüzdesi Hesaplama Formülü

Şekil 4. Endoglin Yapısı

Şekil 5. Açıl-Grelın Yapısı

Şekil 6. Grelinin Büyüme Hormonu Salınımı Üzerine Etkisi

Şekil 7. Obestatinin Grelin Geni Tarafından Kodlanan Preprogrelininden Oluşumu

Şekil 8. İnsülin Direnci Parametreleri (FGIR, HOMA-IR, QUICKI) ve Total Vücut Yağ Oranı-SDS Değerlerinin Kontrol, Obez ve Ciddi-Obez Gruplarında Karşılaştırılması

Şekil 9. Karotis İntima Media Kalınlığının, Kontrol, Obez ve Ciddi-Obez Gruplarında Karşılaştırılması

Şekil 9. Kontrol, Obez ve Ciddi-Obez Gruplarında Akım Aracılı Dilatasyon Yüzdelерinin Karşılaştırılması

Şekil 10. Grelin Düzeyi İle Karotis İntima Media Kalınlığı Korelasyonu

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon Amerikan Kalp Akademisi
AKA	Amerikan Kalp Akademisi
ALT	Alanin Aminotransferaz
ark.	Arkadaşları
AST	Aspartat Aminotransferaz
AYKH	Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
DEXA	Dual Enerji X Işını Absorpsiyometre
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FMD	Akım İlişkili Diatasyon
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHS	Büyüme Hormonu Salgılatıcı
GLP-1	Glucagon-Like Peptid-1
GPR39	G-Protein Coupled Reseptör
HDL	High Density Lipoprotein
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonuna
KIM	Karotis İntima Media
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Low Density Lipoprotein
MS	Metabolik Sendrom
NTRK2	Neurotrophic Tyrosine Kinase, Receptor, Type 2
OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POMC	Proopiomelanokortin
s-Eng	Soluble Endoglin
SSS	Santral Sinir Sistemi
TGF	Transforming Growth Factor
TOÇBİ	Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi
VKI	Vücut Kütle İndeksi
VSMC	Vasküler Düz Kas Hücresi
VYO	Total Vücut Yağı Oranı

1. GİRİŞ

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite sıklığı, tüm dünyada giderek artmaktadır (1-3). Bu nedenle, obezitenin önlenmesi, tedavisi ve obezite ile ilişkili hastalıkların erken tanınması önem kazanmıştır.

Dünyada epidemi haline gelen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve ateroskleroz, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, ölümlerin en sık nedenlerinden birisidir. Kalp krizi ve inme gibi ateroskleroza bağlı komplikasyonlar her ne kadar orta ya da daha ileri yaşlarda görülsede aterojenik sürecin çocukluk çağında başladığı gösterilmiştir (4). Bu nedenle erken KVH gelişmesi için risk altında olan obez adolesanlarda, sessiz ilerleyen aterosklerotik sürecin erken dönemde tanınması ve değiştirilebilmesine olanak sağlayacak ön gördürücü markırların saptanmasının kritik önemi vardır.

Aterosklerozun en erken bulgusu endotelial disfonksiyondur. Hipoksiye endotel yanıtının indirek yolla ölçüldüğü Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) yöntemi çocukluk çağında kullanılabilen kolay uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olup vasküler endotelial fonksiyonun değerlendirilmesinde bir çok çalışmada kullanılmıştır (5). Aterosklerotik sürecin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir diğer yöntem ise karotis intima media kalınlığının ölçülmesidir.

Endoglin, aterosklerozun patogenezinde önemli rol alan endotelial hücreler tarafından sentezlenir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda preeklamps,

hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (6). Ancak çocukluk döneminde aterosklerozla ilişkisinin araştırıldığı yeterli çalışma yoktur.

Deneysel ateroskleroz modellerinde grelinin pro-aterojenik değişiklikleri baskıladığı gösterilmiştir. Grelinin bu etkileri nedeni ile koroner arter hastalarının tedavisinde kullanılan damar içi stentlerin tıkanmasının tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabileceği hipotezi öne sürülmüştür (7). Ghrelin ve ateroskleroz konusunda bir çok çalışma olmasına rağmen aynı genin ürünü olan obestatin ile ilgili yeterli çalışma yoktur .

Bu çalışmanın amacı

- a- 10-18 yaş grubu obez adolesanlarda subklinik ateroskleroz bulgularını araştırmaktır. Bu amaçla metabolik sendrom risk faktörleri, total vücut yağı oranı, karotis intima media kalınlığı ve vasküler endotelyal disfonksiyonun bir göstergesi olarak FMD düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır.
- b- Endoglin, Grelin ve Obestatin düzeyleri çocukluk çağında başlayan ancak henüz klinik bulguların oluşmadığı subklinik ateroskleroza gösterebilecek bir öngördürücü markır olabilir mi? sorusuna cevap aranacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE

2.1.1 Giriş

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “Sağlığı bozabilecek ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesidir” olarak tanımlanmaktadır (1). Önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite sıklığı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Bu nedenle, obezitenin önlenmesi, tedavisi ve obezite ile ilişkili hastalıkların erken tanınması önem kazanmıştır.

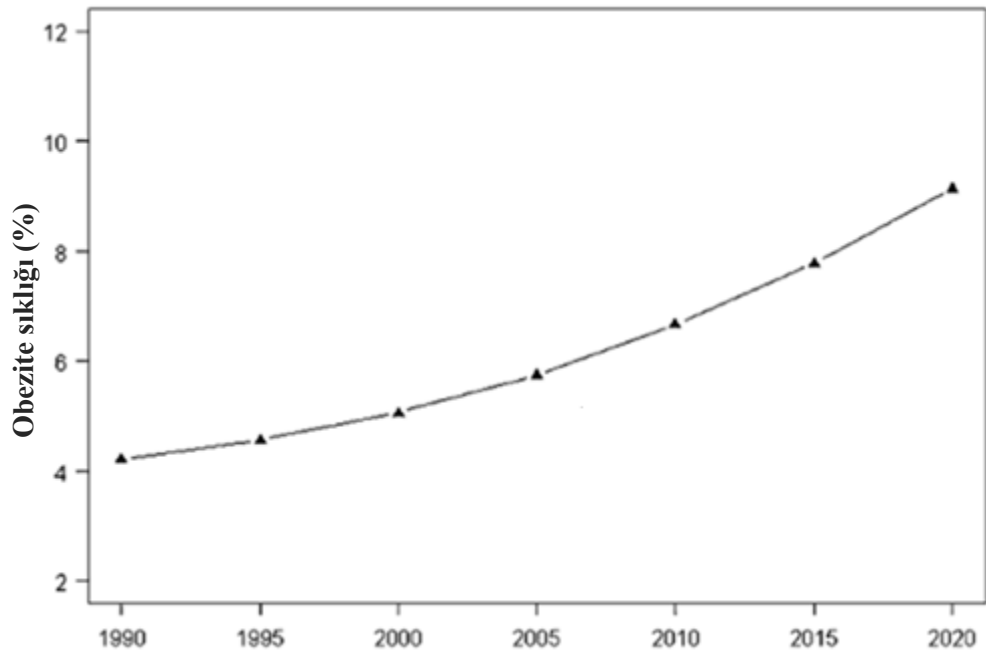
2.1.2 Obezite epidemiyolojisi

Dünyada obezite sıklığı giderek artmakta olup epidemi boyutundadır. Sıklığı 1980 ve 2008 yılları arasında iki kat artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre, 20 yaş üzeri erkeklerin %10’u, kadınların %14’ü obezdir. Aşırı kilolu olma sıklığı ise erkeklerde %35, kadınlarda %34’tür (1).

Dünya sağlık örgütü tarafından 2 yılda bir yayımlanan “*Childhood Obesity Surveillance*” çocukluk dönemi obezitenin izlenmesi araştırmasına göre okul çağı çocuklarının %40’ına yakını aşırı kilolu, %15’i ise obezdir (2). Onis ve ark. (3) 144 ülkede okul öncesi yaş grubunda yaptıkları çalışmada 1990 yılında %4,2 olan obezite ve aşırı kilolu sıklığının 2010 yılında %6,2’ye yükseldiğini göstermişlerdir.

Ogden ve ark. (8) 2011-2012 yıllarında, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD), 9120 çocuk ve erişkinde yaptıkları çalışmada obezite sıklığı 0-2 yaş grubunda %8,1, 2-19 yaş grubunda %16,9, 20 yaş ve üzeri erişkinlerde ise %34,9 olarak bulmuşlardır. 2003-2004 yılları ile karşılaştırdıklarında tüm yaş

gruplarında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Benzer şekilde çocukluk yaşı grubunda yapılan çalışmalarda, obezite sıklığının Fransa ve Avustralya’da değişmediği, İngiltere ve İsviçre’de ise azaldığı gösterilmiştir (9-12). Ancak küresel olarak bakıldığında obezite sıklığı giderek artmaktadır (Şekil 1) (3).

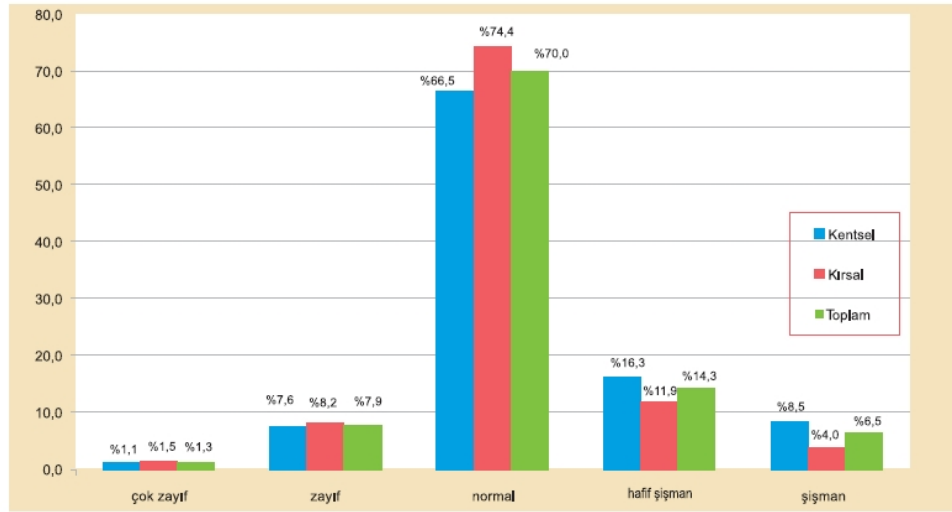


Şekil 1. 5 yaş altı çocuklarda yıllara göre obezite sıklığı (3)

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda obezite sıklığı %1,6 ile %7,8 arası, aşırı kilolu sıklığı ise %9,9 ile 17,6 arası bulunmuştur (13). Bu çalışmalarda ülkenin batı bölgesinde obezite sıklığının doğu bölgesine göre 2-3 kat daha fazla olduğunu görüyoruz. Bu durum ülkenin iki bölgesi arasındaki yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının farklı oluşu ile açıklanabilir. Genel olarak ülkemizde obezite sıklığının Avrupa bölgesindeki ülkelere benzer sıklıkta olduğu söylenebilir.

Ülkemizde yapılan obezite sıklığının araştırıldığı en geniş kapsamlı çalışma, Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen, Türkiye’de okul çağı çocuklarında

büyümenin izlenmesi projesi (TOÇBİ) çalışmasıdır (14). Bu çalışma 26 ilde 140 ilköğretim okulunda 1.- 4. sınıflarda eğitim ve öğretim gören 6-10 yaş grubu 12.301 çocuk üzerinde yürütülmüştür. Bu çalışmaya göre Türkiye genelinde çocukların %6,5'i obez (Erkek: %7,5, Kız:%5,4), %14,3'ü aşırı kilolu (Erkek:%15,1, Kız:%13,5)'dur. Obezite sıklığı kentsel bölgelerde %8,5 iken kırsal bölgelerde %4 olarak, aşırı kilolu sıklığı ise sırası ile %16,3 ve %11,9 olarak bulunmuştur (Şekil 2). Obezite sorununun en fazla görüldüğü bölgeler İstanbul (%13) ve Batı Marmara (%11,7) iken en düşük olduğu bölgeler Kuzeydoğu Anadolu (%2,3), Doğu Anadolu (%2,4) ve Güneydoğu Anadolu (%0,9) bölgeleridir.



Şekil 2. 6-10 yaş grubu 12.301 çocuk üzerinde yürütülen Türkiye’de okul çağı çocuklarında büyümenin izlenmesi projesi (TOÇBİ) çalışması sonuçları (14)

2013 yılında, DSÖ Avrupa Bölgesi tarafından, üye ülkelerde çocukluk döneminde şişmanlık sıklığını belirlemek ve izlemek amacıyla geliştirilen DSÖ Avrupa Çocukluk Çağı Şişmanlık Sürveyans Girişimi (WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative–COSI) çalışmasının 3. aşamasına katılan 21

lkeden birisi Türkiye'dir. Bu araştırma toplam 216 okulda yrtlmş olup, çalışmaya 7-8 yaş grubu (ilkokul 2. Sınıf) 4952 ocuk (2.479 kız ğrenci, 2.473 erkek) alınmıştır. Aralık 2013 yılında yayımlanan bu çalışmanın n raporuna göre 7-8 yaş grubu çocukların %14,2'si aşır kilolu, %8,3' obezdir (15). Bu sonuçlar TOÇBİ alışması ile benzerdir.

2.1.3 Obezite değerlendirmesinde kullanılan yöntemler

Obezite DSÖ tarafından vücut yağ miktarındaki artış olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle obezite değerlendirilirken, ya vücuttaki yağ miktarı direk olarak ölçülür ya da antropometrik ölçümler ile dolaylı olarak vücut yağı hakkında bilgi elde edilir. Antropometrik lmler kolay uygulanabilmesi ve ölçüm aletlerinin ucuz ve kolay elde edilebilir olması nedeni ile tercih edilir.

a. Vücut Yağının Direk lm

Vücut yağ miktarını değerlendirmek için değişik yöntemler vardır. Hidrodansitometre bu yöntemler içerisinde referans yöntem olarak bilinir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu, su altı tartımı ile belirlenmektedir. Ancak özellikle çocuklarda uygulaması zordur (16). Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, DEXA (dual enerji X ışını absorpsiyometre) ve biyoelektirik impedans analizi (BİA) gibi vücut yağ miktarının ölçüldüğü bir çok yöntem vardır. 6-18 yaş grubu Türk çocukları için BİA analizi ile ölçülen total vücut yağı referans eğrileri geliştirilmiştir (17).

b Antropometrik lmler

Antropometrik ölçümler direk vücut yağ miktarını ölçmeselerde indirek olarak obezite hakkında bilgi vermesi ve yağ dağılımını değerlendirmesi bakımından önemlidir. İdeal vücut ağırlığı yüzdesi (Rölatif Ağırlık), bel ve kalça çevresi ölçümü, cilt kıvrım kalınlığı ölçümü, triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü, kol çevresi ölçümü ve vücut kitle indeksi en sıklıkla kullanılan yöntemlerdir.

İdeal Vücut Ağırlığı Yüzdesi; Çocuğun ölçülen boyu hangi yaşı 50. persentiline (yüzdelik) uyuyorsa, o yaş boy yaşı olarak kabul edilir. Belirlenen boy yaşının 50. persentile karşılık gelen vücut ağırlığı o çocuk için ideal ağırlıktır. Hesaplanan ideal ağırlık, ölçülen vücut ağırlığı ile oranlanıp 100 ile çarpıldığında ideal vücut ağırlığı yüzdesi bulunur. İdeal vücut ağırlığı yüzdesi için önerilen tanımlamalar tablo 3'te verilmiştir (18).

Tablo 1. İdeal Vücut Ağırlığı Yüzdesine Göre Obezite ve Aşırı Kilolu Tanımları	
İdeal Vücut Ağırlığı (%)	Tanımlama
90	Beslenme Yetersizliği
90-110	Normal
110-120	Aşırı Kilolu
120-140	Obezite
140	Ciddi obezite

Vücut Kitle İndeksi (VKI); Vücut ağırlığının (kg), boyun metre cinsinden karesine (m²) bölünmesi ile elde edilir. Vücut Kitle İndeksi, vücut yağ miktarını belirlemek için ideal bir yöntem değildir. Kas kitlesi fazla olan bireyler yağ dokusu az olduğu halde vücut kitle indeksleri yüksek çıkabilir. Ayrıca ödem, tümör yükü gibi nedenlerle, vücut yağından bağımsız olarak vücut ağırlığı etkilenebileceğinden, VKI ölçümünde yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir. Ancak

uygulama kolaylığı ve geliştirilmiş standart referans eğrileri olması nedeni ile obezitenin değerlendirilmesinde en sık tercih edilen yöntemdir. Çocuk ve adolesanlarda aşırı kilolu ve obezite tanısı için önerilen z skoru ve persentil değerleri Tablo 2’de verilmiştir. Çocuk ve adolesanlarda “*ciddi obezite*” tanımı için farklı tanımlar olmasına rağmen, kabul gören öneri VKI $\geq$ 99. persentil’dir (19,20). Flegal ve ark. (21) ise 95. persentilin %120’sinin kullanılmasını önermiştir.

Tablo 2. Çocuk ve adolesanlarda aşırı kilolu ve obezite için önerilen değerler		
<i>Standart</i>	<i>Aşırı kilolu</i>	<i>Obez</i>
2006 DSÖ okul öncesi çocuklar için (18)	VKI-Z skoru >2	VKI-Z skoru >3
2007 DSÖ Okul çağı çocukları (19)	VKI-Z skoru >1	VKI-Z skoru >2
2000 CDC önerisi (20)	VKI $\geq$ 85. persentil	VKI $\geq$ 95. persentil

2.1.4 Obezite Nedenleri

Aşırı ve yanlış beslenme ile hareketsiz yaşam biçimi obezite oluşumunda en önemli iki nedendir. Ayrıca genetik, çevresel, nörolojik, psikososyal pek çok faktör ve bazı endokrinolojik hastalıklar obeziteye neden olabilmektedir.

a. Çevresel faktörler

Obezite gelişiminde, başta aile içi ortam olmak üzere çocuğun içinde bulunduğu çevre önemli etkenlerdendir. Ailenin eğitim ve gelir düzeyinin obezite üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Araştırmalar, annenin eğitim düzeyi düştükçe çocuklarında obezite görülme sıklığının arttığını göstermektedir (25). Ayrıca obez çocukların fazla yeme isteğinin aile çevresinden edinilen bir alışkanlık olduğu belirtilmektedir (26). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde

yiyeceğe kolay ulaşılması ve hareketsiz yaşam, obezitenin yüksek oranda görülmesine yol açar. Uzun süre televizyon izlemek, video ve bilgisayar oyunları oynamak ve bu sırada yüksek kalorili gıdaların tüketilmesi sonucunda obezite oluşumu kolaylaşır.

b. Psikolojik Faktörler

Aile içi olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek az ya da aşırı yeme davranışı doğurmaktadır. Obez çocuklarda özellikle ergenlik döneminde ortaya çıkan psikolojik bozukluklar (arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi) çocuğu pasif hale getirmekte ve obezite derecesini artırmaktadır (27).

c. Beslenme

Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir (28). 134.577 çocukta okula başlama yaşında yapılan kesitsel bir araştırmada; hiç anne sütü almamış çocuklarda obezite görülme sıklığının anne sütü almış çocuklara göre yaklaşık iki kat arttığı görülmüştür (29). Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu obezite sıklığının artışında risk faktörüdür.

d. Genetik Faktörler

Yukarıda sayılanlarla birlikte bireylerin genetik özellikleri de obezite gelişiminde çok önemli rol oynamaktadır. Obezite genetik etyolojisine göre poligenik, sendromik ve monogenik obezite olmak üzere 3 ana kategoride sınıflandırılabilir (30).

Poligenik obezite; Birçok gende oluşan polimorfizimler sonucu aşırı yeme eğilimi ve bu genetik alt yapıdaki bireyin çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları gibi başka birçok faktörün katkısı ile obez olmasını tanımlar. İnsan vücudunda kilo alımından sorumlu 300 farklı genetik lokus vardır (31). Özellikle süt çocukluğu döneminden itibaren başlayan obezitede sendromik obeziteler ve monogenik obeziteler akla gelmelidir.

Monogenik Obezite (Tek gen bozuklukları); Tek bir gendeki bozukluktan meydana gelen obezitedir. Hipotalamusun arkuat nükleusu vücuda besin alımı ve enerji harcanmasının ayarlandığı ana merkezdir. Bu merkezin işlevleri “Leptin-Melanokortin sinyal yolu” adı verilen ve leptinin başlattığı bir dizi enzimatik reaksiyonla düzenlenir (32,33). Leptin ve leptin reseptörlerinin keşfi obezite genetiğinde çığır açmıştır. Erken başlangıçlı obezite, fazla yeme isteği ve kriz şeklinde gelen yeme atakları monogenik obezitenin tipik özellikleridir. Bu grupta, Leptin Mutasyonu (Leptin Eksikliği), Leptin reseptör gen mutasyonu, Proopiomelanokortin (POMC) eksikliği, Prohormon konvertaz 1 mutasyonu, Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor Type 2 (NTRK2) mutasyonu gibi bir dizi hastalık yer almaktadır (34). Bu hastalıklar içinde leptin eksikliği ile seyreden leptin mutasyonu dışında diğerlerinin etkin bir tedavisi yoktur. Leptin eksikliği olan hastalarda leptin tedavisi başarı ile kullanılmaktadır (35).

Sendromik Obezite; Monogenik obezite de olduğu gibi bu grupta da genel olarak süt çocukluğundan itibaren başlayan bir obezite vardır. Kısa boylu ya da zeka geriliği olan obezlerde sendromik obeziteler düşünülmelidir. Prader-Willi

Sendromu, Laurence-Moon-Biedl Sendromu, Down Sendromu, Cohen Sendromu, Carpenter Sendromu, Alstrom Sendromu örnek olarak verilebilir (36).

e. Endokrin nedenler

Cushing Sendromu, Büyüme Hormonu Eksikliği, Hipotiroidi, Pseudohipoparatiroidizm, Hipogonadal sendromlar obezite ile sonuçlanabilen endokrin hastalıklar içerisinde yer almaktadır (37). Ancak, kilo fazlalığı ile başvuran olguların çok az bir kısmında (%2-3) obezitenin nedeni olarak endokrin bir hastalık saptanır (38).

2.1.5 Obeziteye Bağlı Hastalık ve Komplikasyonlar

Çocukluk çağı obezitesi birçok hastalığın gelişimine zemin hazırlaması nedeni ile çok ciddi bir halk sağlığı sorunudur (27). Obezite ilişkili komplikasyonlar çocukluk çağında başlar ve erişkin döneminde devam eder. “*Harvard Growth*” çalışmasında 55 yıllık izlem sonrasında adolesan döneminde obez olan erkeklerde, erişkin dönem obezitesinden bağımsız olarak, kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riskinin normal kilolulara göre iki kat arttığı gösterilmiştir (39). Obezite ile ilişkili hastalık ve komplikasyonlar Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3: Obezite İle İlişkili Hastalık ve Komplikasyonlar

- | | |
|--|--|
| 1. Endokrin Hastalıklar | a. Tibia Vara (Blount Hastalığı) |
| a. Tip 2 Diyabetes Mellitus | b. Femur Başı Epifiz Kayması |
| b. Metabolik Sendrom | 6. Pulmoner Komplikasyonlar |
| c. Polikistik Over Sendromu | a. Astım |
| 2. Kardiyovasküler Hastalıklar | b. Uyku Apne Sendromu |
| a. Dislipidemi | 7. Psikososyal Problemler |
| b. Hipertansiyon | a. Anksiyete |
| 3. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları | b. Depresyon |
| a. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı | c. Yeme Bozuklukları |
| b. Safra Kesesi Hastalıkları | d. Sosyal İzolasyon |
| 4. Nörolojik Hastalıklar | 8. Obezite ile ilişkili diğer problemler |
| a. İntrakranial Hipertansiyon | a. Hiperürisemi |
| 5. Ortopedik Komplikasyonlar | b. Erken Puberte |
| | c. Dermatolojik değişiklikler |
| | d. Nutrisyonel defisitler |
| | e. Kanser riskinde artma |

a. Endokrin Hastalıklar

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM)

Daha önceleri bir erişkin hastalığı olarak bilinen Tip 2 diyabet sıklığı, son 30 yıldır, obezite sıklığındaki artışa paralel olarak çocuk ve adolesanlarda giderek artmaktadır (40). Örneğin ABD’de yeni tanı 18 yaş altı her 3 diyabetin birisi Tip 2 DM’dir (41). Adolesanlarda Tip 2 DM gelişimi için en önemli risk faktörü obezitedir (42).

İnsülin direnci, başta Tip 2 DM olmak üzere, obeziteye bağlı metabolik komplikasyonların patogenezinde rol alan en önemli faktörlerden birisidir. İnsülin direncinde özellikle kas ve yağ dokusu tarafından glukoz kullanımını uyarma ve

hepatik glukoz salınımını baskılamada azalma vardır. Bunlara ek olarak protein ve lipid metabolizmasında ve vasküler endotelial fonksiyonlarda da insülinin etkisine direnç gelişir (43).

Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom (MS) tanımı erişkinlerde net olmasına rağmen çocuk ve adolesanlarda kesin bir fikir birliği yoktur. Patogenezin en önemli parametre insülin direncidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ortak grup kararı ile bu konuda yapılan çalışmalara dayanarak çocuk ve adolesanlarda MS tanı kriterlerini belirlemişlerdir (44) (Tablo 4) . Bu kriterlere göre abdominal obezite varlığında kalan 4 faktörden en az ikisinin varlığında MS tanısı konulur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada 7-18 yaş grubu obez çocuk ve adolesanlarda MS sıklığı %35 olarak bulunmuştur (45)

Tablo 4: Uluslararası Diyabet federasyonuna (IDF) göre Çocuk ve Adolesanlarda Metabolik Sendrom Kriterleri (44)

Yaş	Obezite	Trigliserit	HDL	Kan Basıncı	Kan Şekeri
<10 yaş	Bel çevresi >90. persentil	Metabolik Sendrom Tanımlanamaz. Ancak aile öyküsü, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon varsa ek inceleme gerekir.			
10-16 yaş	Bel çevresi >90. persentil	≥150 mg/dL	<40 mg/dL	Sistolik≥130 mmHg Diyastolik≥85 mmHg	AKŞ≥100 mg/dL veya Tip 2 DM
>16 yaş	Bel çevresi > 80 cm	Erişkin IDF Kriterleri kullanılır			

Polikistik Over Sendromu

Polikistik Over Sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan birisi olup %7-15 oranında görülür (46). Rotterdam uzlaşı raporunda PKOS bir ovaryan disfonksiyon olarak tanımlanmış ve tanısının şu üç kriterden ikisinin varlığı ile konulması önerilmiştir: menstrüel disfonksiyon/oligoanovulasyon, ultrasonografide büyümüş polikistik overler ve klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm (47). Obez olgularda görülen insülin direncinin hiperandrojenemiye neden olarak PKOS gelişiminin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (47). Postmenarşial 244 kızda, obezitenin anormal ovaryan morfoloji üzerine olan etkisinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada obez kızların %61,1'inde polikistik over görünümü varken normal kilolu kızların %32,1'inde görülmüştür (48). Glueck ve ark. (49). çalışmalarında PKOS'lu adolesanların %33'ünün genç erişkin olduklarında ciddi obez (VKI>40) olduklarını oysa PKOS olmayanlarda bu oranın %8,4 olduğunu göstermişlerdir.

b. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. KVH için bilinen risk faktörleri; sigaraya maruziyet, hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsülinemi ve obezitedir (50).

Dislipidemi

Obez çocuk ve adolesanlar total serum kolesterolü, trigliserit ve LDL düzeylerinde artış ve HDL düzeyinde azalmaya eğilimlidirler. Bu proaterojenik

lipit değişikliklerinin temelinde tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direnci rol alır. Obez çocukların %12-17'sinde plazma lipit anormallikleri görülür (43,51). Obez çocuklarda gelişen insülin direnci nedeni ile insüline bağlı hormon sensitiv lipaz ve lipoprotein lipazın inhibe olamaması lipit metabolizması bozukluğunun patogenezinde rol alır (43,52).

Hipertansiyon

Hipertansiyon sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yaşı cinsiyet ve boya göre 95. persentilin üzerinde olmasıdır (53). Yapılan çalışmalarda obez çocukların obez olmayanlara göre 2,5-3,7 kat daha fazla hipertansif olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca hipertansif çocuklarında %37'si obez ya da aşırı tartılıdır (55). Nawrot ve ark. (56) çalışmalarında 15-19 yaş arası adolesanlarda sistolik kan basıncında, VKI'deki her 1 kg/m² artışa paralel olarak, erkeklerde 0,8, kızlarda 1,2 mmHg artış olduğunu göstermişlerdir.

Ateroskleroz

Myokard infarktüsü ve strok gibi ateroskleroza bağlı komplikasyonlar orta ya da daha ileri yaşlarda görülsede aterojenik prosesin çocukluk çağında başladığı gösterilmiştir (53). 2-15 yaş arası yapılan postmortem çalışmalarda % 50 oranında aterosklerozun erken bulgusu olan yağ çizgilerine rastlanmıştır. Koroner arterlerde fibröz plaklar ise çocukların %8'inde adolesanların %12'sinde görülmüştür (57). Yine bu çalışmalarda lezyonların sıklığı ve ciddiyeti plazma lipoprotein düzeyi ve VKI ile korele bulunmuştur. Ateroskleroz konusu bölüm 2.2'de daha detaylı anlatılacak.

c. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (AYKH)

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı çocuk ve adolesanlarda en sık görülen karaciğer hastalıklarından birisi olup siroz ve hepatoselüler karsinomaya ilerleyebilir (58). Obezite epidemisine paralel bir şekilde çocukluk yaş grubunda, AYKH sıklığı giderek artmaktadır (59). Ülkemizde yapılan bir çalışmada obez çocuklarda yağlı karaciğer hastalığı %58 olarak bildirilmiştir (60). Bazı çocuklarda hafif bir sağ üst kadranda ağrısı olsa da genellikle asemptomatiktir. Olguların çoğu obezdir, insülin direncinin bulgusu olarak akantozis nigrikans görülebilir. En sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu hafif orta düzeyde bir transaminaz yüksekliğidir. Tipik olarak ALT düzeyi AST'den daha yüksektir ve ALT/AST oranı 1,5'in üzerindedir. Ancak transaminaz yüksekliği tüm olgularda görülmez ve dahası karaciğer biyopsisi hastalığın derecesi ile korele değildir (61).

Aşırı kilolu ya da obez çocuklarda yeterli kanıt olmaması nedeni ile AYKH araştırımı için bir öneri oluşturulamamaktadır (20). Ancak VKI $\geq$ 95 persentil olan çocuklara yılda iki kez karaciğer enzimlerinin bakılması önerilmektedir (62).

Safra kesesi hastalıkları

Safra kesesi taşı ve kolesistitin morbid obezlerde 3 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (27). Yapılan çalışmalarda obez çocukların %2'sinde safra kesesi taşı varken obez olmayanlarda %0,6 oranında saptanmıştır (43). Hızlı kilo kaybeden obez çocuklarda da safra kesesi taşı oluşma riskinin arttığı

gösterilmiştir (27). Bu durum yağ dokusu kolesterolünün hızlı mobilizasyonuna bağlı olabilir (63).

d. Pulmoner Komplikasyonlar

Astım

Çocuklarda yapılan birçok çalışmada astım ve obezite arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (64). Bazı çalışmalarda cinsiyet farkı olduğu; erkeklerde astım ve obezite arasında bir ilişki varken kızlarda olmadığı bulunmuştur (65).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden hipoksemi ve hiperkapninin eşlik ettiği bir tablodur. Küçük çocuklarda sıklıkla üst hava yollarının inflamasyonu ve tonsiller hipertrofiye bağlı iken daha büyük adolesanlarda ve erişkinlerde boyun ve parafarengeal alanda yağ dokusu birikimine bağlı olarak gelişir (43). Böylece OUAS riski prepubertal çocuklardansa adolesan ve erişkinlerde daha çok obezite ile ilişkilidir ve obez adolesanlarda 4-9 kat daha fazla görülür (66).

e. Psikososyal Problemler

Medikal komplikasyonların yanı sıra obezite psikososyal problemlerle de ilişkilidir (67). Ancak obezitenin bu yönü göz ardı edilmektedir. Obez bireylerle normal kilolular arasında psikososyal problemler açısından fark olmadığını gösteren araştırmalar yanında obez hastalarda, psikososyal problemlerin daha sık görüldüğü, özellikle depresyon olmak üzere kişilik bozukluklarının da olabileceğini gösteren yayınlar vardır. Obez çocuklar arkadaşları tarafından alay,

fişlenme gibi durumlara daha fazla maruz kalırlar. Obez çocukların benlik saygısı azalır ve bu nedenle kendilerini toplumdan izole ederler (27,68). Bu nedenle bu hastalarda depresyon görülme sıklığı artar. Obez çocukların yaşadıkları depresyon nedeniyle yemek yeme davranışları daha da bozularak daha obez bireyler haline gelirler (27).

2.1.6 Obezitenin Tedavisi

Çocukluk çağı obezitesinde tedavinin asıl amacı, büyüme ve gelişmesini duraksatmayacak bir beslenme planı ile fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliğini sağlamaktır. Çocuğun normal aktivite ve yaşam biçimi değişikliğini içeren eğitim programına çocuk ile birlikte tüm aile bireyleri destek vermelidir (20). Ciddi komplikasyonlara neden olabilecek kısa sürede kilo kayıplarından kaçınılmalı, kilo kaybı uzun bir zaman dilimine yayılmalıdır. İlaç tedavisi çocukluk çağı obezitesinde ilk seçenek değildir, zira iyi bir beslenme ve aktivite planı uygulanmaması durumunda ilaç tedavisi de başarılı olamaz (27).

a. Beslenme planı

Büyümekte olan çocuk için kalori kısıtlaması yapılmamalı, günlük kalorisi yaşına uygun olmalıdır. Aşırı kalori kısıtlamaları yağsız vücut kitlesinde azalma ve negatif nitrojen dengesine neden olmaktadır. Dengeli beslenmenin esaslarına uyulmalı, her öğün karbonhidrat (%50-55), protein (%15-20) ve yağ (%30) içermeli, tek yönlü beslenme şemalarından kaçınılmalıdır. Yüksek lif içerikli ve düşük glisemik indeksli gıdalar tercih edilmelidir (43). Tek yönlü beslenmelerde ise mineral ve vitamin kayıpları ve bunlara bağlı patolojiler ortaya çıkabilir.

Obezitenin tedavisinde dehidratasyonun önlenmesi için yeterli sıvı alımı önemlidir (37).

b. Egzersiz

Obezite tedavisinde başarı sağlayabilmek için, yaşa uygun beslenme planı ile birlikte uygun tempoda, düzenli egzersiz yapmak gerekir. Genellikle kapsamlı bir egzersiz programındansa aktif yaşam tarzının benimsenmesi önerilmektedir. Diyetle bazal metabolizma hızında meydana gelen azalma, egzersizle enerji harcamasını sayesinde telafi edilerek kilo kaybının kalıcı olması sağlanabilmektedir (20). Diyetle yağsız vücut kitlesinde olabilecek kayıplar özellikle aerobik tarzı egzersizlerle önlenabilir. Diyet ve egzersizin başarıya ulaşılabilmesi için, çocuğun ve ailesinin kilo vermeye uygun yaşam tarzını benimsemesi gerekmektedir (69,70).

c. İlaç tedavisi

Çocukluk çağı obezitesinde ilaç tedavisi ilk tercih değildir. Bu ilaçların güvenilirliği ve etkinliği konusunda prospektif geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle çoğu endokrinolog çocukluk çağı obezitesinin tedavisinde ilaçları bir alternatif olarak değerlendirmemektedir. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların başlıcaları; iştah azaltıcı olanlar, gastrointestinal lipaz inhibitörleri, insülin salınımını ve direncini azaltan ilaçlar ve leptin sayılabilir. Metformin; insülin direncini azaltır, hepatik glukoneogenezisi ve yağ dokusunda lipogenezi inhibe eder. On yaş üzeri tip 2 diyabeti olan çocuklarda ve obezlerde insülin direncinin tedavisinde kullanılabilir (71). Santral etkili bir iştah azaltıcı olarak

subitramin ve pankreatik lipaz inhibisyonu ile gastrointestinal sistemden yağların emilimini baskılayan orlistat erişkinlerde kullanılmakta ancak çocuklarla ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır (37,72). Yağ dokusundan sentezlenen leptin, organizmanın enerji homeostazisini dengeleyen başlıca hormonlardandır. Leptin eksikliği olmayan obezlerde kilo kaybına etkisi sınırlıdır. Konjenital leptin eksikliği olan çocuklarda leptin tedavisi ile insulin direnci, dislipidemi ve karaciğer yağlanması düzelme sağlanmaktadır (35,37).

1.6.4 Cerrahi tedavi

Erişkin obezlerde özel endikasyonlarda kullanılan bariyatrik cerrahi ile tip 2 diyabet, dislipidemi, obstruktif uyku apnesi, psikolojik bozukluk gibi durumlarda azalma olduğu rapor edilmektedir. Cerrahi olarak jejunoileal ve gastrik bypass, gastrik plikasyon, gastrik bandaj gibi yöntemler uygulanmaktadır (73). Son yıllarda morbid obez adolesanlarda bariyatrik cerrahi uygulamalarının erişkinlerdekine benzer başarılı sonuçlarına rağmen ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden bu tedavi şekline temkinli yaklaşılması gerekir (74).

2.2. ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ATEROSKLEROZ

Dünyada epidemi haline gelen ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin en sık nedenlerinden birisi KVH'lardır. Ateroskleroz, damar duvarında lipid birikimi, inflamasyon, hücre ölümü ve trombozu içeren dejeneratif bir damar hastalığıdır (75).

Aterosklerozla ilişkili kalp krizi ve inme gibi komplikasyonlar her ne kadar orta ya da daha ileri yaşlarda görülsede, aslında aterojenik sürecin çocukluk çağında başladığı gösterilmiştir (53). Henüz klinik bulguların ortaya çıkmadığı ancak damar değişikliklerinin görüldüğü bu evre *“subklinik ateroskleroz”* olarak isimlendirilir. 2-15 yaş arası yapılan kadavra çalışmalarında % 50 oranında aterosklerozun erken bulgusu olan yağ çizgilerine rastlanmış, koroner arterlerde fibröz plaklar ise çocukların %8'inde adolesanların %12'sinde görülmüştür (4,57). Bu aterosklerotik süreçler damarlarda fonksiyonel ve yapısal olarak bozukluklara neden olur (76).

Başta obezite olmak üzere diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi birçok risk faktörü KVH ile ilişkilidir ve bu risk faktörlerinin sıklığı giderek artmaktadır (77). Bu nedenle erken KVH gelişmesi için risk altında olan obez adolesanlarda, sessiz ilerleyen aterosklerotik sürecin erken dönemde tanınması ve değiştirilebilmesine olanak sağlayacak ön gördürücü markırların saptanmasının kritik önemi vardır.

2.2.1 Aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

Amerikan Kalp Akademisi (AKA) tarafından çocuk ve adolesanlarda subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde dört yöntem önerilmiştir (77);

1. Karotis İntima Media (KİM) Kalınlığı
2. Koroner Kalsifikasyon
3. Arteriyal sertlik
4. Akım İlişkili Diatasyon (FMD)

Karotis İntima Media Kalınlığı

Subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde kolay ve güvenilir bir yöntem olarak KİM kalınlığı 1990'ların başlarından beri kullanılmaktadır (78). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda artmış KİM kalınlığı'nın koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu, kalp krizi ve inme gibi KVH'lar için ön gördürücü bir markır olabileceği gösterilmiştir (79,80). Kardiyovasküler hastalık için risk altında olan çocuk ve adolesanlarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Ailevi hiperkolesterolemi, hipertansiyon, obezite, tip 1 diyabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi ateroskleroz için risk grubunda olan çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda KİM kalınlığı'nın sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında arttığı gösterilmiştir (81-84).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda KİM kalınlığı'nın yaş, cinsiyet ve ırkla değişkenlik gösterirken çocuk ve adolesanlarda böyle bir fark bulunamamıştır (85). Sass ve ark. (86) 10-18 yaş arası 160 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada KİM kalınlığı'nın yaşla birlikte değişkenlik göstermediğini bulmuşlardır.

Yüksek riskli çocuk ve adolesanlarda oldukça güvenilir ve kolay bir yöntem olmasına rağmen standart bir önerinin bulunmaması ve çalışmalarda farklı

metotların kullanılması nedeni ile literatürdeki verileri karşılaştırma olanağı kısıtlıdır.

Koroner Kalsifikasyon

Arteriyal yapının değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir yöntem ise bilgisayarlı tomografi (BT) ile koroner kalsifikasyonun değerlendirilmesidir. Ateroskleroz gelişirken, aktif kemik oluşumu ve remodelingde olduğu gibi, fibröz plak içinde kalsiyum kristalleri çöker (77). İn vivo olarak tanımlanan, kalsifiye lezyonların varlığı koroner aterosklerozun oluştuğunun göstergesidir (87).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BT'nin koroner arter kalsifikasyonunun yerini ve boyutunu göstermede yüksek duyarlılığa sahip olduğu ve ileride gelişebilecek aterosklerotik komplikasyonlar için ön gördürücü değeri olduğu gösterilmiştir (88,89). Ancak bu tekniğin çocuklarda kullanımı ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. Gidding ve ark. (90) ailevi hiperkolesterolemili adolesan ve genç erişkinlerde BT'nin kullanılabileceğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Frey ve ark. (91) kawasaki hastalarında koroner arter anevrizmalarının tespitinde invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Prospektif bir kohort çalışmasında kawasaki hastalarında BT ile koroner kalsifikasyonun gösterilebildiği ve bunun ani ölüm için ön gördürücü bir markır olabileceği gösterilmiştir (92).

Arteriyal Sertlik

Arteriyal sertlik, damar duvarının elastikiyetini ve mekaniksel gerilimini yansıtır. Hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon ve sigara içimi gibi aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (93,94). Artmış arteriyal sertlik aterosklerotik tutulumun göstergesidir (95,96). Arteriyal kompliyans, “*distensibilite*” ya da “*elastisitede azalma*” terimlerinde sinonim olmamasına rağmen sıklıkla birbirinin yerine kullanılır (77).

Iannuzzi ve ark. (97) 6-14 yaş grubu yüz obez çocukta yaptıkları çalışmada KİM kalınlığı ve arteriyal sertliğin arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetli çocuklarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arteriyal sertliğin arttığı gösterilmiştir (98).

Akım İlişkili Dilatasyon (FMD)

Damar endoteli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salarak damar tonusunun düzenlenmesinde anahtar rol oynar. “**Endotelial disfonksiyon**” endotelin bu fizyolojik özelliklerini kaybetmesi ve sonuçta vazokonstriktör, protombotik ve proinflamatuvar bir sürece kaymayı ifade eder (99). Yapılan çalışmalarda ateroskleroza başlatan temel olayın endotelial disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (100).

Akım ilişkili dilatasyon endotelial fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan, invaziv olmayan, tekrar edilebilir ve uygulama kolaylığı olan bir yöntemdir. Yüzeyel damarlarda (brakial arter gibi) arter çapında akım ilişkili değişikliklerin hesaplanması esasına dayanır. Fizyolojik olarak damar iskemiye,

endotelial nitrik oksid salınımı sonucu, dilatasyon ile cevap verirken, endotelial disfonksiyonda bu cevap körelir (77).

Bu yöntemde ultrasonografik olarak bazal arter çapı ölçüldükten sonra sistolik kan basıncının 50 mmHg ya da daha üstünde bir basınç ile arteriyal oklüzyon sağlanarak 5 dakika boyunca kan akımı engellenir ve sonrasında manşon indirilir. Bu işlem sonrasında NO salınımı ile arteriyal vazodilatasyon sonucu bazal değere göre daha yüksek bir damar çapı beklenir ve en yüksek olduğu çap saptanır. Aşağıda verilen formül ile FMD hesaplanır (77). (Şekil 3).

$$\frac{(\text{Maksimum Çap}) - (\text{Bazal Çap})}{(\text{Bazal Çap})} = \% \text{ FMD}$$

Şekil 3. %FMD Hesaplama Formülü

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, asemptomatik erişkinlerde FMD'nin hipertansiyon, düşük HDL düzeyi, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, sigara maruziyeti, sedanter yaşam gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir (5,79,101-105). Hatta koroner kalp hastalığı olanlarda, FMD'nin bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak bu hastalıklarla ilişkili morbiditeler açısından iyi bir ön gördürücü markır olabileceği gösterilmiştir (106). Birçok çalışmada çocuk ve adolesanlarda da FMD düzeyi ile KVV ilişkisi çalışılmıştır (77,107). Jonghs ve ark. (108) KVV için aile öyküsü olan adolesanların daha düşük FMD düzeyine sahip oldukları ve bu çocuklardan en düşük FMD düzeyinin ailevi hiperkolesterolemisi olanlara ait olduğunu göstermişlerdir.

2.3. ENDOGLİN

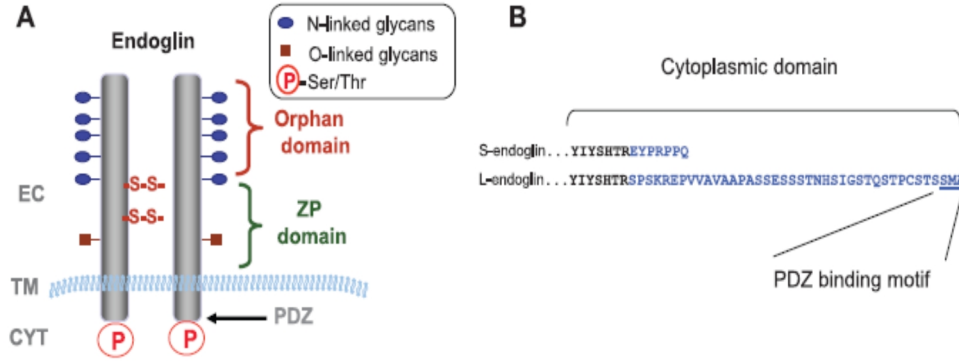
1983 yılında rat fibroblastları üzerinde çalışılırken keşfedilen endoglin (CD105, CDG- β reseptör 3, ENG) TGF- β (Transforming Growth Factor- β) sinyal yolağında düzenleyici olarak rol oynayan bir membran glikoproteinidir (109). Bu yolak hücre bölünmesi, farklılaşması, adhezyon, morfogenez, hücre dışı matriks oluşumu ve programlı hücre ölümü gibi çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır (110). Endoglin özellikle proliferen olan damar endotel hücrelerinden sentezlenir (111).

Endoglinin herediter hemorajik telenjektazi ve kanser anjiyogenezisi gibi birçok patolojik süreçte rol aldığı gösterilmiştir (112,113). Ayrıca son zamanlarda preeklampsi, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (114-116).

2.3.1 Endoglin yapısı

İnsan endoglini geni 9. kromozom uzun kolunda (9q34ter) yerleşmiştir ve 15 exondan oluşur (117). Disülfid bağları ile bağlanan 95 kDa ağırlığında iki alt birimden oluşur. Her bir alt birim tip 1 integral membran proteini olarak ta bilinen endoglinin hücre dışı, transmembranöz ve sitozolik parçalardan oluşur (115). (Şekil 4). Sitozolik uçları farklı olan iki izoformu tanımlanmıştır. Baskın olan L-izofromda sitozolik uç 47 aminoasit içerirken, minör izofrom olan S-izofrom 14 aminoasit içerir (118). Bu iki izofrom farklı etkilere sahiptir; genel olarak L-endoglin proanjiojenik etkilere sahipken, S-endoglin antianjiyogenez özelliklere

sahiptir. Ayrıca yaşlılığa bağlı kardiyovasküler sistem bozukluklarının gelişiminde de S-endoglinin katkısının olduğu ileri sürülmektedir (6).



Şekil 4. Endoglin yapısı; disülfid bağları ile bağlanan 95 kDa ağırlığında iki alt birimden oluşur (115)

Endoglinin membrandaki ekstrasellüler ucunun ‘membran tip metalloproteaz 1’ enzimi aracılığıyla ayrılması sonucu oluşan soluble endoglin (s-Eng) plazma, serum ve idrarda saptanabilen bir endoglin formudur (115). Yapılan çalışmalarda preeklamtik gebelerde s-Eng’nin düzeylerinin arttığı ve bu hastalığın tanısında kullanılabilecek bir markır olabileceği gösterilmiştir. Soluble endoglinin preeklampsideki rolü onun antianjiyojenik ve prohipertansif etkisine bağlanabilir (115,119).

2.3.2 Endoglin Sentezi

Endoglinin ana kaynağı vasküler endotelial hücrelerdir. Ayrıca monosit/makrofajlar ve mezenkimal hücreler gibi damar duvarında bulunan diğer hücreler tarafından da sentezlenir. Kardiyovasküler sistem gelişimi, damar gelişimi angiogenesis ve vasküler homeostaziste endoglin sentezi artar (115). Ayrıca hipoksi ya da vasküler hasar gibi bazı patolojik durumlarda da endoglin sentezinin arttığı gösterilmiştir (117).

Endotelial hücreler aterosklerozun patogeneğinde önemli rol alırlar. Artmış adezyon molekülleri, yetersiz vazodilatasyon ve tromboza eğilimle karakterize endotelial disfonksiyon aterosklerozla sonuçlanır (117). Yapılan deneysel çalışmalarda myokardial kapiller damarlarda ve aortik endoteliumda endoglinin sentez edildiğı gösterilmiştir (120,121).

Vasküler düz kas hücreleri, ekstrasellüler matriks üretimini arttırarak aterosklerotik plakların büyümesinden, bunu yanı sıra kollajen üretimini ve fibröz başlık oluşumunu sağlayarak ilerlemiş aterosklerotik plakların sağlamlaşmasından sorumludur(122). Düz kas hücreleri tarafından üretilen endoglin, TGF- β 'nın inhibe ettiğı düz kas hücre migrasyonunun düzenlenmesinde de önemli rol oynar (117).

2.3.3 Endoglin ve ateroskleroz ilişkisi

Endoglinin endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilmesi aterogenezdeki rolünü desteklemektedir. Ancak aydınlatılması gereken nokta, bu rolün, pro-aterojenik mi yoksa antiaterojenik mi olduğudur.

Hem insanlarda hem de hayvan deneylerinde endoglin ekspresyonu çalışılmıştır. Conley ve ark. (123) aterosklerotik olmayan normal aortalarda zayıf, ancak ilerlemiş aterosklerotik plaklarda güçlü bir endoglin ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada ise erken aterosklerotik lezyonlarda ilerlemiş lezyonlara göre makrofaj düz kas ve endotel hücrelerinde daha fazla endoglin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (124). Li ve ark. (125) ise karotis ve koroner arterlerdeki ileri seviyedeki aterosklerotik lezyonların yeni damarlarında, erken lezyonlara göre daha kuvvetli bir endoglin ekspresyonu tanımlamışlardır. Diğer

yandan yüksek miktarda kollajen ve az miktarda trombüs içeren plaklarda endoglin ekspresyonunun daha yüksek seviyede oluşu nedeniyle, endoglin ekspresyonunun daha kararlı bir plak yapısı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (126).

Endoglinin serumda saptanabilen bir formu olan s-Eng'nin ateroskleroz ve koroner arter hastalığında arttığı gösterilmiştir (127,128). Blazquez-Medela ve ark. (114) yüksek kardiyovasküler riski olan hipertansif ve diyabetli hastalarda s-Eng düzeyinin kan glukoz düzeyi, sistolik kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisi ile korele olduğunu göstermişler, bu nedenle s-Eng'nin diyabetli hipertansif hastalarda vasküler patolojiyi gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Aterosklerozlu ve hiperkolesterolemili hastalarda serum endoglin seviyelerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Blann ve ark. (127) ilk kez hiperkolesterolemili hastalarda endoglin seviyesini yüksek bulmuşlardır. Buradan yola çıkarak s-Eng seviyelerinin endotel hasarı veya fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer yandan Li ve ark. (128) aterosklerozun erken aşamalarında endotel hasarına bağlı s-Eng seviyelerinin yüksek olduğunu, koroner arterde daha ağır seviyedeki aterosklerotik lezyonların varlığında ise bu molekülün seviyesinin düştüğünü belirtmişlerdir. Solubl endoglin ve TGF- β 1 düzeylerinin ciddi aterosklerozda daha düşük oluşunun nedenini TGF- β 1/sEng kompleksi oluşmasıdır (117).

4. GRELİN

Kojima ve ark. (129) tarafından 1999 yılında keşfedilen grelin, 28 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Büyüme anlamına gelen “Ghre” ve büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamına gelen “relın” kelimelerinden türetilmiştir. Başta mide fundusu olmak üzere gastrointestinal sistemden salgınır. Ayrıca akciğer, kalp, pankreas, böbrek, testis, hipofiz ve hipotalamus gibi birçok organda üretilir (130). Dolaşımda bulunan grelinin %30’u gastrointestinal sistem kaynaklıdır (131). Grelın ve reseptörlerinin bu şekilde yaygın dağılımı grelinin çok çeşitli olan biyolojik rollerini açıklayabilir.

2.4.1 Grelinin yapısı

İnsan grelin geni 3. kromozom üzerinde (3p25-26) yerleşmiştir (132). Bu gen tarafından kodlanan preprogrelin, posttranslasyonel olarak grelin ve obestatine dönüşür (133). Grelinin N-terminal ucunda üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına 8 karbonlu bir yağ asidi n-oktanik asit bağlanması ile fizyolojik olarak aktif şekli “*açıl grelin*” oluşur (130,132) (Şekil 5). Dolaşımda bulunan grelinin %10’dan daha azı açıl grelin olarak bulunur(134). Gıdalarla alınan orta zincirli yağ asitleri grelinin açılması için gereklidir(135). Bu açıl modifikasyonu grelinin kan beyin bariyerini geçebilmesi için gereklidir (129).



Şekil 5. Açıl-Grelinin Yapısı (130)

Grelinin hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır. Grelin reseptör (GR) geni 3. kromozomda (3q26.2) yer alır ve 2 exon, 1 introndan oluşur. GR1A ve GR1B olmak üzere iki izotopu vardır (130).

2.4.2 Grelinin biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

Grelin başta yemek yeme ve iştah olmak üzere organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkileri vardır. Uyku, hücre proliferasyonu, kardiyovasküler sistem, karbonhidrat ve enerji metabolizması, pankreatik endokrin ve egzokrin fonksiyonu üzerine etkileri başlıcalarıdır (137-143, 147).

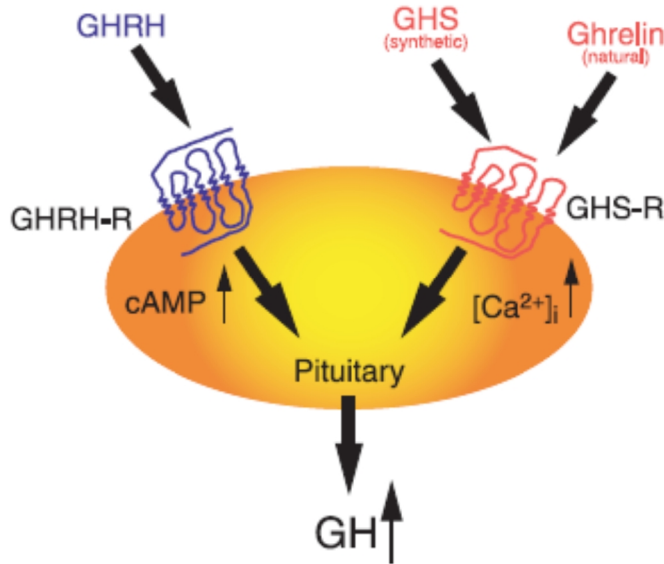
a. İştah üzerine etkisi

Yemek yeme ve iştah mekanizması beyinde hipotalamustaki arkuat nükleus tarafından kontrol edilir (136). Grelinin iştahı 3 yolla etkilediği gösterilmiştir; başta arkuat nükleus olmak üzere direk santral sinir sistemi (SSS)'ni etkileyerek, nükleus solitarius üzerinden vagal sinir uçlarını uyararak ve hipotalamusta lokal olarak sentezlenerek nöropeptid Y ve diğer hücreleri uyararak (136-137). Dolaşımdaki grelin seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte, yemek sonrası 60-120 dakika içinde düşmektedir. Böylece grelinin öğün aralarının oluşumunda önemli bir etkisi olabileceği düşünülmüştür (138). Yemek sonrası grelin düzeyindeki bu düşüklüğün nedeninin midenin gıdalarla dolup gerilmesinden çok glukoz ile kimyasal olarak uyarılmasının etkili olduğu gösterilmiştir (139). Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2-4 saatleri arasındadır (140). Grelin salınımı bloke edildiğinde açlık hissi olmaz ve hızla kilo verme gözlenir. Günümüzde grelin ve grelin mimetikler (Growth hormon salgılatıcı ya da GHS olarak ta

bilinir) kansere bağlı anoreksi-kaşeksi sendromunun tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (141-142).

b. Büyüme hormonu salınımına etkileri

Grelın hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır (143-145). Kojima ve ark. (146) grelinin intravenöz olarak verilmesinin büyüme hormonu salınımını uyardığı ve somatostatin salınımını baskıladığını göstermişlerdir. Hipofizer büyüme hormonu salımı 2 farklı yol üzerinden olmaktadır. Klasik yolda hipotalamus kaynaklı büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) kendi reseptörü üzerinden etki ederek cAMP üzerinden büyüme hormonu salınımını sağlar. İkinci yol ise Grelın ya da grelin mimetikler tarafından fosfolipaz C aktivasyonu sonucu hücre içi Ca^{+2} iyonu derişiminin artmasıyla büyüme hormonu salınır (130,146) (Şekil 6).



Şekil 6. Büyüme Hormonu Salınımı Üzerine Grelın etkisi (130)

c. Kardiyovasküler fonksiyonları

Grelin reseptörlerinin sol atrium, sol ventrikül ve aort endotel hücrelerinde üretildiği gösterilmiştir (130,147). Bu durum grelinin kardiyovasküler etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Nagaya ve ark. (147) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada intravenöz yolla grelin uygulandığında kan basıncında artış olduğu, kardiyak indeks ve strok volüm indeksinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca grelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (148).

d. Gastrointestinal sistem fonksiyonları

Grelinin intravenöz verilmesi doz bağımlı olarak mide asit sekresyonunu ve mide motilitesini artırır (149).

e. Grelin ve insülin sekresyonu

Grelinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri konusunda tartışmalı raporlar vardır. Bazı çalışmalarda insülin salınımını baskıladığını gösterirken diğer bazı çalışmalarda aktive ettiği gösterilmiştir (150-151). Sterptozosin ile oluşturulmuş diabetes mellituslu ratlarda grelin düzeyinin yükseldiği insülin verilmesi ile grelin düzeyinin normale döndüğü gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli ve insülin direnci olan olgularda ise grelin seviyesi düşük bulunmuştur. Poyyko ve ark. (152) düşük grelin düzeyinin tip 2 diyabet, insülin düzeyi, insülin direnci ve artmış kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

f. Grelinin diğer etkileri

Yapılan hayvan ve gönüllü insan çalışmalarında grelinin, GHRH ekspresyonunu, mide motilitesini ve mide asit salınımını artırdığı, somatostatin salınımını engellediği gösterilmiştir (130).

Grelinin hipofizer hormonlar üzerine olan etkileri deney hayvanı çalışmaları ile araştırılmıştır. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, FSH, LH ve TSH üzerine etki yapmazken BH salınımını artırdığı gösterilmiştir (153). Gönüllü insan çalışmalarında ise grelin verilmesinin ACTH, kortizol ve GH salınımını artırdığı gösterilmiştir (146,154).

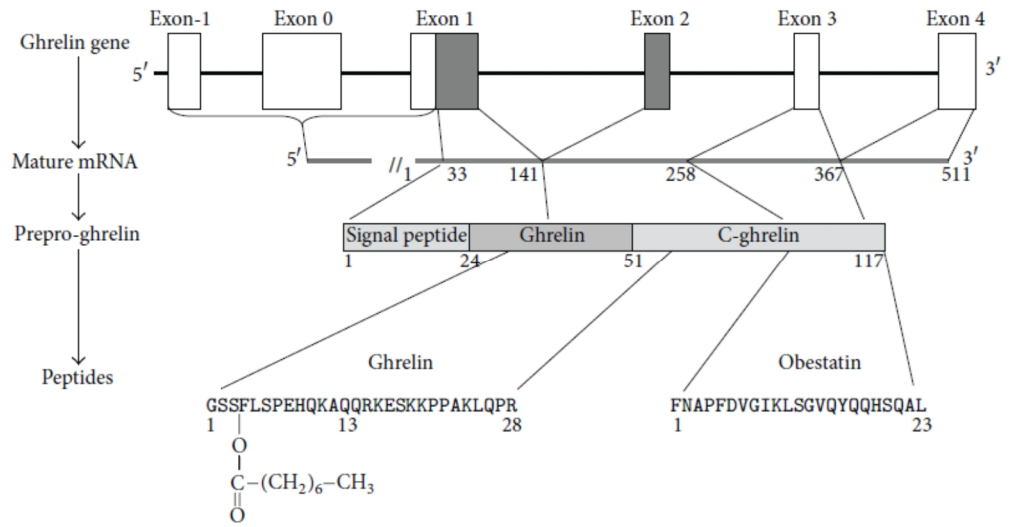
2.4.3 Grelin ve ateroskleroz

Grelin inflamatuvar sitokinler ve mediatörlerin salınımını ve etkilerini baskılaması, endotelial hücre ekspresyonunu azaltıcı etkisi, vasküler düz kas hücreleri (VSMCs) proliferasyon ve migrasyonunu inhibe edici etkisi nedeni ile güçlü bir anti-inflamatuvardır (7). Deneysel ateroskleroz modellerinde grelinin pro-aterojenik değişiklikleri baskıladığı gösterilmiştir (155). Serum grelin düzeylerinin KİM kalınlığı ile negatif korele olduğu, aterosklerotik diyabetli erişkinlerde grelin düzeyinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (156). Kellokoski ve ark. (157) ise in vitro olarak grelinin erken fazlarda aterosjenik daha sonra ise anti-aterojenik etkisi olduğunu göstermişlerdir. Grelinin etkin bir şekilde damar inflamasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder, platelet agregasyonunu inhibe eder ve antitrombotik etkisi vardır (7). Zhang ve ark. (160) plazma grelin düzeyinin koroner arter hastalığı olan diyabetli hastalarda hem hastalığın ciddiyeti hem de lezyonun morfolojisi ile ilişkili

olduğunu göstermişlerdir. Shu ve ark (7) ise bu etkileri nedeni ile koroner arter hastalarının tedavisinde kullanılan damar içi stentlerin tıkanmasının tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir.

2.5 OBESTATİN

2005 yılında keşfedilen obestatin, grelin geni tarafından kodlanan, 23 aminoasitten oluşan bir peptid hormon olup preprogrelininden oluşur (130,133) (Şekil 7). Obezite anlamına gelen “obese” ve baskılama anlamına gelen “statin” kelimelerinden türetilmiştir (135).



Şekil 7. Obestatin, grelin geni tarafından kodlanan preprogrelininden oluşumu (130)

Obestatin, grelin gibi biyolojik olarak aktive olabilmesi için, posttranslasyonel modifikasyona uğraması gerekir (159). Grelın reseptörleri tanımlanmış olmasına rağmen obestatin reseptörü konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. GPR39 (G-protein coupled reseptör) ve glucagon-like peptid-1 (GLP-1) reseptörlerine bağlanarak etki gösterdiği düşünülmektedir (133,135).

2.5.1 Obestatinin fizyolojik etkileri

İnsanlarda obestatinin fizyolojik rolü hakkında çok az bilgi vardır. Gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi arasındaki karmaşık bir iletişim

ağının bir parçası olarak çalışır. Bu ağda gastrointestinal sistemden salınan hormonlar beyne açlık ya da tokluk hissi konusunda bilgiler verir (135). Obestatin sekresyonu grelin ve büyüme hormonu gibi pulsatildir ve gün içi ritim izler. Ancak plazma obestatin ve grelin düzeyleri, obestatinin daha yavaş bir pulsatilite ile salınımı nedeni ile korele değildir (161). Obestatin, ratlarda hiperfaji ve obeziteye neden olan grelinin aksine, anoreksik bir hormon gibi davranarak yiyecek alımını azaltır, gastrik boşalma ve jejunal motiliteyi yavaşlatır ve kilo alımını azaltır (131,133). Gastrointestinal sistem dışında santral sinir sistemi (SSS), Endokrin sistem ve hücre proliferasyonu üzerine de etkileri araştırılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Obestatinin Fizyolojik Etkileri		Kaynak
Gastrointestinal Sistem	Yiyecek alımını azaltır, gastrik boşalma ve jejunal motiliteyi yavaşlatır, ve kilo alımını azaltır	131
	Pankreatik enzimlerin salınımını artırır	160
	Glukoza bağlı insülin salınımını baskılar	161
Santral Sinir Sistemi	Hafızayı güçlendirir, anksiyolitik etkisi vardır	162
	Uykuyu düzenler	163
	Su içme dürtüsünü baskılar	164
Endokrin Sistem	Büyüme hormonu ve kortikosteron salınımını etkilemez	165
	Plazma PRL, ACTH ve TSH düzeylerini etkilemez	166
	Plazma ADH düzeyini azaltır ancak oksitosin düzeyine etkisi yoktur	164
	Serum Leptin düzeyi üzerine etkisi yoktur	133
Hücre proliferasyonu	İnsan retinal pigment epitel hücrelerinde, hücre proliferasyonunu artırır	167
	Ovaryen hücre proliferasyonunu, apoptozisi ve salınımını artırır	168

2.5.2 Obestatinin patolojik durumlarda etkileri

Özellikle obezite, diabetes mellitus ve psikojenik yeme bozukluğu olan hastalar olmak üzere birçok patolojik durumda obestatin ve hastalık ilişkisi birçok çalışmanın konusu olmuştur.

a. Obestatin ve obezite

Yapılan çalışmalarda obez bireylerde obestatin düzeyinin, normal kilolularla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum obestatinin obezite ile ilgili rolünü göstermektedir. Zamrazilova ve ark. (170) normal kilolu ve anoreksik kadınlarla karşılaştırıldığında obezlerde serum obestatin düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Nakahara ve ark. (171) plazma obestatin düzeyinin vücut kitle indeksi, insülin direnci ve plazma leptin düzeyi ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. 8-16 yaş grubu çocuklarda yapılan bir çalışmada ise erişekidekilerin aksine plazma obestatin düzeyinin obez ve normal kilolu çocuklarda farklı olmadığını ancak grelin/obestatin oranının obezlerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (172). Butler ve ark. (173) Prader-Willi sendromlu infantlarda obestatin düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak bulmuşlardır.

b. Obestatin ve Diabetes Mellitus

Yapılan çalışmalarda, obestatinin DM'nin patofizyolojisindeki rolü pankreatik hormon sekresyonu üzerindedir. Obestatin ve glukoz verildikten sonra pankreatik insülin salınımında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (174). Granata ve ark. (175) obestatinin düşük glukoz düzeylerinde bile insülin salınımını

artırdığını göstermişlerdir. Egido ve ark. (174) ise çalışmalarında, obestatinin glukoz ilişkili insülin sekresyonu üzerine çift etkisi olduğu: düşük düzeylerde glukoz insülin cevabını potansiyalize ettiği, yüksek düzeylerde ise insülin salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir.

c. Obestatin ve Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom'lu bireylerde serum obestatin düzeyinin düşük olduğu ve serum obestatin düzeyi ile KİM kalınlığı ve insülin direnci arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (176).

d. Obestatin ve Ateroskleroz

Literatürde obestatin ve ateroskleroz üzerine etkilerinin araştırıldığı birkaç çalışma vardır. Obestatinin, in-vitro olarak, endotelial hücrelerde VCAM-1 ekspresyonunu azalttığı ve oxide-LDL'nin makrofajlara bağlanmasını artırdığını gösterilmiştir (177). Obestatin VCAM-1'in azaltıcı etkisi nedeni ile antiaterojenik bir role sahip iken makrofajlar tarafından Oxide-LDL'nin alınması ise aksine proaterojenik bir etki ortaya kor. Ozbay ve ark. (178) iskemik kalp hastalığı olanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan, hafifçe artmış bir grelin ve obestatin düzeyleri saptamışlardır. Gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada ise ortalama arter basıncı ile plazma obestatin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (179). Obestatin ve ateroskleroz ilişkisinin gösterildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul başkanlığından 24-06-2013 tarih ve 24 sayılı kararı ile (Ek-1) izin alınmıştır.

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na ocak 2013-ocak 2014 tarihleri arasında başvuran, 10-18 yaş grubu, 60 obez adolesan (Vaka Grubu) ve rutin kontrol amaçlı gelen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyetleri benzer 35 sağlıklı adolesan (Kontrol Grubu) üzerinde yapıldı. İkinci bir hastalığı olan, ilaç alım öyküsü olan, prepubertal olan ya da sendromik obezite tanısı alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.1 Antropometrik ölçümler

Vücut ağırlığı, kalın giysiler ve ayakkabılar çıkarılarak *seca* marka dijital teraziyle; boy, ayaklar yan yana ve baş frankfort düzlemde iken harpenten stadiometre kullanılarak ölçüldü. Tüm olguların bel çevresi (BÇ) ayakta, expiryum sonunda, iliak krestin üstü ve kosta yayı arasında kalan mesafenin ortasından geçecek şekilde ölçüldü. Kalça çevresi (KÇ) ayakta iç çamaşırı dışında diğer giysiler çıkarılarak kalçada en yüksek nokta (yandan) işaretlenerek mezür yere paralel olacak şekilde ölçüldü. Kan basıncı ölçümü kol çevresine uygun, manşonlu tansiyon aleti ile oturur pozisyonda, iki dakika ara ile iki kez ölçülerek yapıldı ve ölçüm ortalamaları kaydedildi. Vücut Kütle İndeksi (VKI) [vücut ağırlığı (kg)/boy (m)²] formülü ile hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış Türk toplum verilerini yansıtan çizelgelerde yapılan değerlendirme sonrasında VKI'nin %95 ve üzeri olması **obezite**, %99 ve üzeri olması ise **ciddi-obezite** olarak tanımlandı (19,180).

3.2 Laboratuvar Çalışmaları

3.2.1 Biyokimyasal Ölçümler

Tüm olgulardan 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 8.00-8.30 arası venöz kan alındı. Kan şekeri, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, ürik asit, insülin, beyaz küre sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri hemen çalışıldı. Kan şekeri, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit ve ürik asit autoanalyzer Olympus AU 2700 (Beckman Coulter Inc) kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. İnsülin düzeyleri autoanalyzer Architect i2000sr (Abbott) kullanılarak kemilüminisan yöntemi ile ölçüldü. Tam kan sayımı otomatik tam kan sayım cihazında flowsitometreyle (Beckman-Coulter Hmx), CRP düzeyleri nefelometre yöntemiyle (Beckman-Coulter İmmage) çalışıldı.

Serum Endoglin, Grelin ve Obestatin düzeyleri için ayrılan kanlar oda ısısında 10.000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra çalışılncaya kadar -80 °C saklandı. Serum Endoglin düzeyi, RayBio® Human Endoglin Elisa kit (Cat. No: ELH-Endoglin-001, www.raybiotech.com, RayBiotech, Inc. 3607 Parkway Lane, Suite 100, Norcross, GA, USA 30092) ile çalışıldı. Plazma Grelin düzeyi Hangzhou EastBiop Human Ghrelin ELISA kit kullanılarak (Cat. No: CK-E90121 Hangzhou EastBiopharm Co. Ltd., Hangzhou, Zhejiang, Çin) ile çalışıldı. Plazma Obestatin düzeyi ise RayBio® Human Obestatin ELISA kit (Cat. No: EIA-OBS-1, www.raybiotech.com, RayBiotech, Inc. 3607 Parkway Lane, Suite 100, Norcross, GA, USA 30092) ile çalışıldı.

İnsülin direncinin göstergesi olarak tüm olguların FGIR (fasting glucose insulin ratio), HOMA-IR (homeostatic model assessment method) ve QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) değerleri aşağıda verilen formüller ile hesaplandı (181);

$$\mathbf{FGIR= Açlık Kan Şekeri (mg/dL) /İnsülin (\mu U/mL)}$$

$$\mathbf{HOMA-IR= Açlık Kan şekeri (mg/dL) X Açlık insulin (\mu U/mL)/405}$$

$$\mathbf{QUICKI = 1 / [\log(Açlık insulin \mu U/mL) + \log(Açlık Kan şekeri mg/dL)]}$$

3.2.2 Total Vücut Yağı Oranı (VYO) Ölçümü

Total vücut yağı oranı, Biyoelektirik İmpedans Analizi yöntemi ile (Tanita TBF 300, TANITA Corp., Tokyo, Japan) ölçüldü. Vücut yağı oranı SDS değerleri Türk çocukları için geliştirilmiş tablolar kullanılarak hesaplandı (17).

3.2.3 Radyolojik Ölçümler

Tüm radyolojik değerlendirmeler aynı radyoloji uzmanı tarafından, GE Logiq Ultrason cihazı (March 2009, Wisconsin, USA) ile FMD ve Karotis İntima Media kalınlığının değerlendirilmesi için 11L-D lineer prob, karaciğer yağlanması incelemesi için 4C konveks prob kullanılarak yapıldı.

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü; Hastaların karotis arterinde ölçüm diastol sonunda yapılarak, her hastadaki ölçümler kayıt altına alındı. Üç ölçümün ortalaması alınarak intima media kalınlığı hesaplandı (77).

Akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü; Akım aracılı dilatasyon ölçümü için hasta yatırılıp kısa süreli istirahat sonrasında sol kol ekstansiyona getirilerek

sabitlendi. Tüm ölçümler brakiyal arterin internal çapından ve end-diastolde yapılarak kaydedildi. Optimal bazal ölçümden sonra ön kola yerleştirilen manşonla basınç sistolik basıncın 50 mmHg üstüne çıkarılarak 5 dakika süresince kol iskemide bırakıldı. Manşonun indirilmesi sonrası 60 saniye aralıklarla brakiyal arter ölçümleri tekrarlandı. Bazal ölçüm ve iskemi sonrası brakiyal arterdeki genişleme % FMD olarak hesaplandı (77).

Karaciğer Yağlanması Ölçümü; Karaciğer yağlanması için, karaciğerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verildi. Yağlı infiltrasyonun ultrasonografik görünümü derecesine göre üçe ayrıldı (182):

1. Hafif yağlanma (Evre 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor
2. Orta derecede yağlanma (Evre 2) : Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor
3. Şiddetli yağlanma (Evre 3) : Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragma ya hiç görülmez ya da net olamayan bir şekilde görülür

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) normal dağılıma uygunluğunun araştırılması amacıyla Kolmogorov-Smirnov, Saphiro-Wilk testleri ve grafiksel yöntemler kullanılmıştır. Nicel verilerin sunumu için ortalama, standart sapma, medyan ve minimum, maksimum istatistikleri

verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-Square (χ^2) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Parametrik test koşullarının sağlandığı nicel değişkenler, iki grubun karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplar Student's t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise iki grup için Mann-Whitney U testi, ikiden daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Tek yönlü varyans analizinde çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey, Kruskal Wallis varyans analizinde ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi yapılarak değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Olguların Genel Özellikleri

Çalışmaya toplam 95 olgu alındı. Bu olguların 60'ı obez olup vaka grubunu, 35'i ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu. Vaka grubunda yaş ortalaması $14,5 \pm 1,3$, kontrol grubunda yaş ortalaması $15,1 \pm 1,68$ idi. Vaka grubunun 30'u kız (%50), 30'u erkek (%50), kontrol grubunun ise 19'u kız (%54,3), 16'sı erkekti (45,7). İki grup arasında yaş ve cinsiyetler açısından farklılık yoktu (sırası ile, $p=0,56$, $p=0,83$).

Vaka grubu kendi içinde obez ($n=37$) ve ciddi obez ($n=23$) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Obez grubunda yaş ortalaması $14,4 \pm 1,3$ iken, ciddi obez grubunda yaş ortalaması $14,6 \pm 1,3$ idi. Obez grubun 20'si kız (%54,1), 17'si erkek (%45,9), ciddi obez grubunun ise 11'i kız (%47,8), 12'si erkekti (52,2). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üç grup arasında yaş ve cinsiyetler açısından farklılık yoktu (sırası ile, $p=0,84$, $p=0,77$).

Anropometrik özellikler (vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı) açısından karşılaştırıldığında, beklenildiği üzere, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık vardı.

Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet ve antropometrik özellikleri tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya Alınan Olguların Yaş, Cinsiyet ve Antropometrik Özellikleri						
	Vaka					
	Obez (n=37)	Ciddi Obez (n=23)	Total (n=60)	Kontrol (n=35)		
	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	P ¹	P ²
Yaş (Yıl)	14,4±1,3 14,5(12,3-17,4)	14,6±1,3 14,7(12,7-17,3)	14,5±1,3 14,6(12,3-17,4)	15±1,68 15,1(11,1-17,4)	0,56	0,84
Cinsiyet (%kız)	54,1	47,8	50	%54,3	0,83	0,77
VA (kg)	77±10,1 75,1 (62,1-100,8)	92,9±11,3 92,0(79,1-113,9)	83±12,8 81,3(62,1-113,9)	54,5±9,5 53,8(41,9 -80,8)	<0,01	<0,01 ^{αβλ}
VA-SDS	1,79±0,3 1,82 (1,3-2,57)	2,40±0,26 2,35 (1,97-2,86)	2,03±0,4 1,98 (1,3-2,8)	-0,04±0,9 0,08 (-1,9-1,74)	<0,01	<0,01 ^{αβλ}
Boy (cm)	162,9±8,38 159,5 (150-182,3)	163,09±11,03 161,9 (150-189,2)	163±9,4 161,9(150-189,2)	162,1±7,4 160,3 (153-189,2)	0,14	0,24
Boy-SDS	-0,03±0,8 -0,1(-1,5-1,93)	0,03±0,8 -0,1(-1,19-1,76)	-0,1±0,93 -0,1(-1,5-1,93)	-0,28±1,05 -0,57(-1,38-1,78)	0,18	0,18
BÇ (cm)	98,48±5,68 98 (86-110)	109±6,11 109 (97-118)	102,5±7,7 102 (86-118)	73,6±8,9 74 (58-95)	<0,01	<0,01 ^{αβλ}
KÇ (cm)	106,4±6,38 107 (95-120)	115,8±7,6 117 (103-131)	110,2±7,9 109 (96-131)	88,7±7,2 88 (76-105)	<0,01	<0,01 ^{αβλ}
BÇ/KÇ	0,92±0,05 0,92 (0,86-1,04)	0,94±0,03 0,94 (0,87-1,01)	0,9±0,04 0,9(0,8-1,0)	0,83±0,07 0,82 (0,68-0,98)	<0,01	<0,01 ^{αβ}
VKI (kg/m ²)	28,9±1,89 28,9(24,84-32,49)	34,9±1,85 34,8(31,8-39,7)	31,28±3,3 33,2(15,6-40,6)	20,59±1,97 20,2 (16,8-24)	<0,01	<0,01 ^{αβλ}
VKI-SDS	1,89±0,15 1,88 (1,55-2,12)	2,36±0,12 2,41 (2,11-2,53)	2,07±0,2 2,05 (1,65-2,53)	0,15±0,73 0,33 (-1,6-1,1)	<0,01	<0,01 ^{αβλ}
<i>n: Kişi Sayısı, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, VA: Vücut Ağırlığı, BÇ: Bel Çevresi, KÇ: Kalça Çevresi, VKI: Vücut Kitle İndeksi SDS: Standart Deviasyon Skoru, P1: Vaka grubu-total; P2: ^α obez- kontrol grubu; ^β ciddi obez-kontrol grubu; ^λ obez-morbid obez grubu</i>						

Tablo 7. Çalışmaya Alınan Olguların Metabolik Parametrelerinin karşılaştırılması						
	Vaka			Kontrol (n=35)		
	Obez (n=37)	Ciddi Obez (n=23)	Total (n=60)			
	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	Ortalama ±SS Ortanca(min;max)	P ¹	P ²
AKŞ (mg/dL)	93,9±6,82 94 (83-113)	92,8±7,7 91 (80-111)	93,4±7,2 93 (80-113)	89,1±7,34 90 (79-103)	0,02	<0,001 ^α
İnsülin (IU/mL)	15,35±6,38 14,7 (5,6-40,4)	19,01±7,67 16,7 (10,2-34,9)	16,8±7,3 15,1 (5,6-40,4)	9,01±3,68 8,4 (1,5-14,4)	<0,001	<0,001 ^{αβ}
Total Kolest. (mg/dL)	172,4±25,56 176 (108-220)	164,1±27,6 167 (113-223)	169,1±26,6 174 (108-223)	154,5±26,8 151 (118-221)	0,002	<0,001 ^α
HDL (mg/dL)	45,7±15,1 41 (31-100)	42,4±6,8 42,5 (32-58)	44,6±12,8 42 (31-100)	47,3±6,75 46 (36-56)	0,03	>0,05 ^{αβλ}
LDL (mg/dL)	100,8±25,8 106 (53-154)	99,7±26 106,5 (45-133)	99,2±25,8 106 (45-154)	92,4±25,9 85,5 (57-160,4)	0,02	>0,05 ^{αβλ}
TG (mg/dL)	127,8±57,7 118 (34-270)	120,4±72,2 101 (62-364)	125,2±63,5 107,5 (84-364)	74,5±24,1 68 (45-117)	<0,001	<0,001 ^{αβ}
ALT (U/L)	27,5±15,4 26 (8-73)	32,06±23,2 21 (9-85)	29,3±18,8 24 (8-85)	15,5±8,7 12 (8-44)	<0,001	<0,001 ^{αβλ}
AST (U/L)	24,03±6,34 25 (12-33)	33,1±27,3 25,5 (11-126)	27,4±17,8 25 (11-126)	24,2±4,8 23 (18-32)	0,26	0,03 ^β
Ürik Asit (mg/dL)	5,4±0,99 5,4 (3,1-7,9)	6,4±1,5 6,2 (3,8-9,1)	5,8±1,3 5,6 (3,1-9,1)	4,68±1,17 4,9 (2,5-6,8)	<0,001	<0,05 ^{αλ} <0,001 ^β
Beyaz Küre (x10 ³ /μL)	7,7±1,7 7,5 (4,9-12,3)	8,27±1,5 8,05 (5,5-11,27)	7,9±1,6 7,8 (4,9-12,3)	6,54±1,33 6,30 (4,6-9,54)	<0,001	<0,001 ^{αβ}
CRP (mg/dL)	3,2±2,45 2,58 (0,6-11,8)	3,8±1,8 3,58 (1,8-8,1)	3,2±1,8 2,7 (0,6-9,6)	2,3±2,05 1,7 (1,7-8,2)	0,008	<0,001 ^β
FGIR	7,08±2,8 6,32 (2,2-16,6)	5,5±1,92 5,57 (2,49-8,8)	6,4±2,6 6,0 (2,2-16,6)	13,1±11,7 10,45 (5,82-56,6)	<0,001	<0,001 ^{αβ}
HOMAIR	3,60±1,69 3,38 (1,2-9,1)	4,4±1,9 3,6 (2,2-8,4)	3,9±1,8 3,4 (1,2-9,2)	2,0±0,8 1,7 (0,3-3,2)	<0,001	<0,001 ^{αβ}
QUICKI	0,32±0,01 0,31 (0,28-0,37)	0,31±0,01 0,31 (0,28-0,34)	0,3±0,01 0,3 (0,2-0,3)	0,35±0,03 0,35 (0,32-0,47)	<0,001	<0,001 ^{αβ}
P1: Vaka grubu-total; P2: ^α obez- kontrol grubu; ^β ciddi obez-kontrol grubu; ^λ obez-morbid obez grubu						

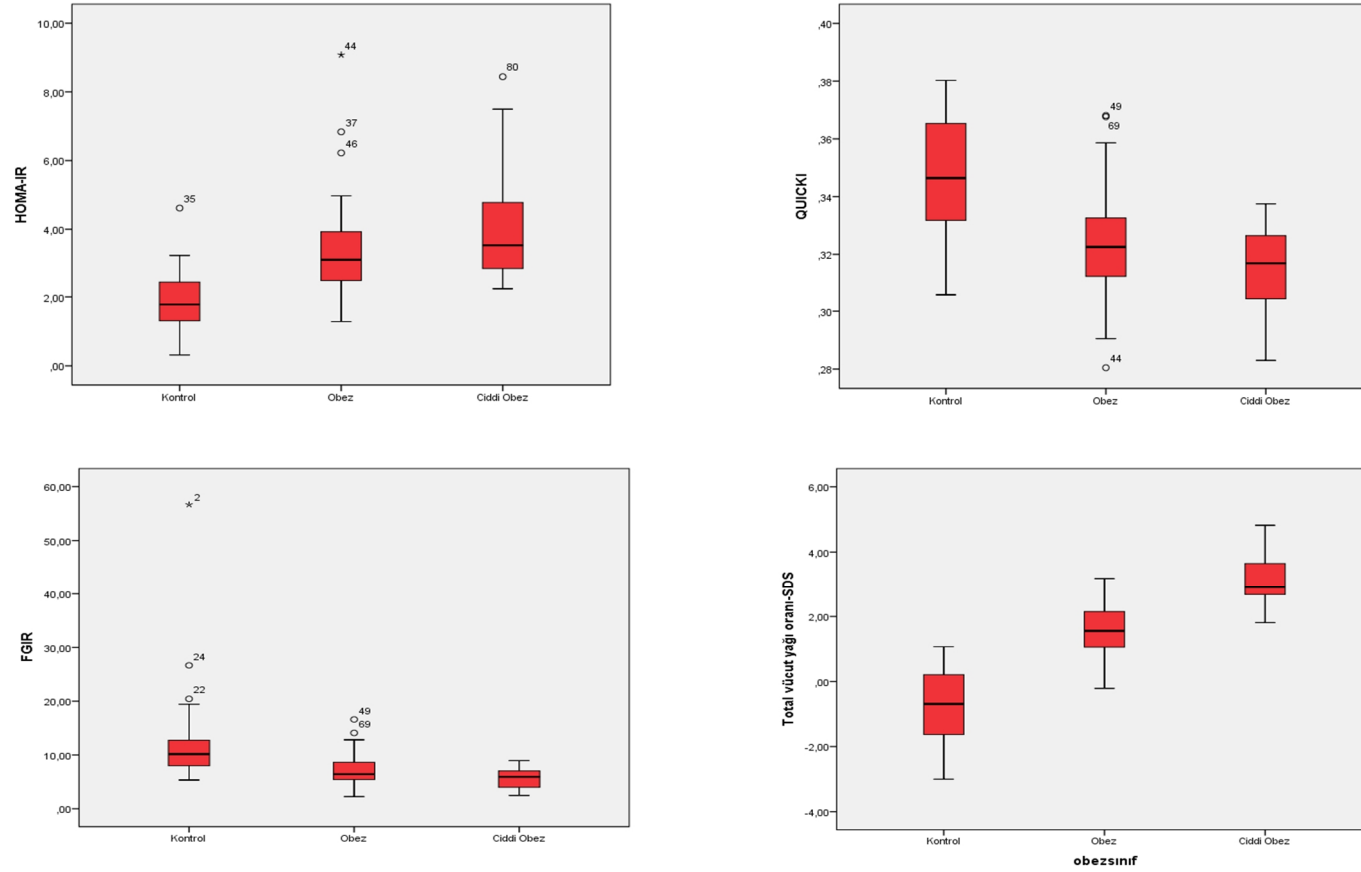
4. 2 Çalışmaya Alınan Olguların Metabolik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Açlık kan şekeri, açlık insülini, total kolesterol, LDL, trigliserit, ALT ve kronik inflamasyonun göstergesi olarak beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein değerleri vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşüktü ($p<0,05$). Ancak AST düzeyi her iki grupta benzerdi ($p=0,26$) (Tablo 7).

Vaka grubu obez ve ciddi obez olarak iki gruba ayrılarak bu metabolik parametreler ANOVA ile test edildiğinde; obez grup ile kontrol grubu arasında HDL, CRP ve AST; morbid obez ve kontrol grubu arasında ise AKŞ, HDL ve LDL dışında kalan parametreler arasında farklılığın devam ettiği görüldü. Obez ve morbid obez grupları karşılaştırıldığında ise açlık insülini, ürik asit, ALT düzeylerinin morbid obez grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ancak AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit AST, WBC ve CRP düzeylerinin benzer olduğu görüldü (Tablo 7).

İnsülin direncinin göstergesi olarak FGIR, HOMA-IR ve QUICKI değerleri ile VY0-SDS'leri, 3 grupta karşılaştırıldığında; FGIR, HOMA-IR, QUICKI ve VYO-SDS değerleri için obezite ve ciddi obezite grupları arasında fark yok iken kontrol ve obezite grupları ile kontrol ve ciddi-obezite grupları arasında fark vardı (Tablo 7). HOMA-IR ve VYO-SDS değeri ciddi-obezite grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük iken QUICKI ve FGIR değerleri ise ciddi-obezite grubunda en düşük, kontrol grubunda ise en yüksekti (Şekil 8).

Tablo 7



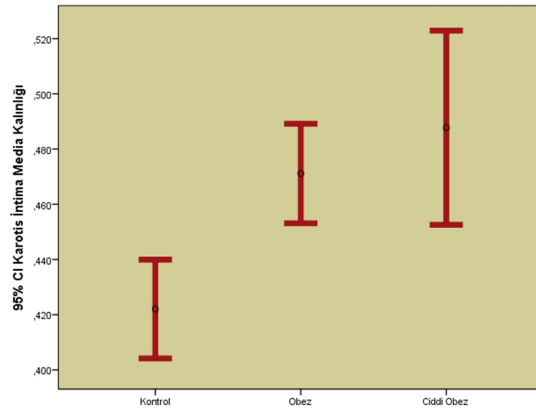
Şekil 8. FGIR, HOMA-IR, QUICKI ve Total Vücut Yağı Oranı-SDS değerlerinin kontrol, obez ve ciddi-obez gruplarında karşılaştırılması; HOMA-IR ve VYO-SDS değeri ciddi-obezite grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük iken QUICKI ve FGIR değerleri ise ciddi-obezite grubunda en düşük, kontrol grubunda ise en yüksekti

4.3 Çalışmaya Alınan Olguların Radyolojik Çalışmalarının Değerlendirilmesi

4.3.1 Karotis İntima Media (KİM) Kalınlığı

Kontrol grubu, obezite grubu ve ciddi-obezite grupları karşılaştırıldığında KİM kalınlığı kontrol grubunda en düşük iken ciddi-obezite grubunda en yüksekti. (sırası ile, $0,432 \pm 0,052$; $0,464 \pm 0,057$; $0,469 \pm 0,045$; $p=0,012$). Fark vaka grubundan kaynaklanıyordu (Tablo 8, Şekil)

Tablo 8. Çalışmaya Alınan Olguların Karotis İntima Media (KİM) Kalınlığı Karşılaştırılması				p
	Obez (n=37)	Ciddi Obez (n=23)	Kontrol (n=35)	
	Ortalama $\pm$ SS Ortanca(min;max)	Ortalama $\pm$ SS Ortanca(min;max)	Ortalama $\pm$ SS Ortanca(min;max)	
KİM (mm)	$0,471 \pm 0,054$ $0,464 (0,344-0,638)$	$0,487 \pm 0,079$ $0,475 (0,347-0,660)$	$0,422 \pm 0,051$ $0,418 (0,320-0,518)$	$<0,001^a$ $0,03^b$ $0,56^u$
^a Kontrol grubu ve ciddi obez grubu, ^b Kontrol grubu ve obez grubu, ^u Obez ve ciddi obez grupları arasında				



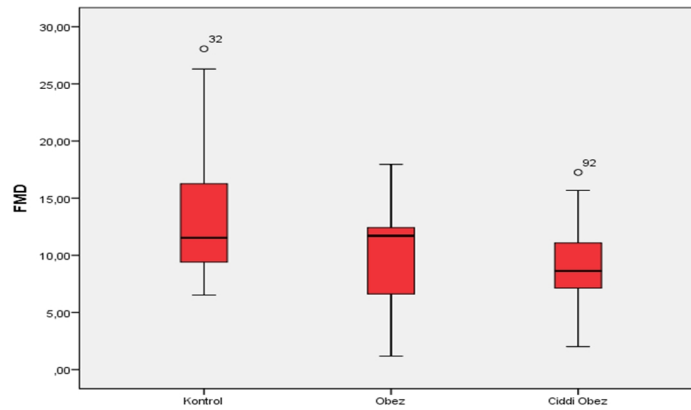
Şekil 9. Karotis İntima Media Kalınlığının, kontrol, obez ve ciddi-obez gruplarında karşılaştırılması

Karotis İntima Media kalınlığı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, VKI-SDS, VYO-SDS, ürik asit, total kolesterol, LDL ve FGIR değerleri ile orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gösteriyordu (Tablo 10).

4.3.2 Akım Aracılı Dilatasyon (FMD)

Tablo 9. Çalışmaya Alınan Olguların Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Düzeyleri				
	Obez (n=37)	Ciddi Obez(n=23)	Kontrol (n=35)	P*
	Ortalama± SS Ortanca (min-max)	Ortalama± SS Ortanca (min-max)	Ortalama± SS Ortanca (min-max)	
FMD	10,1±4,08 11,7 (1,1-17,9)	10,05±3,8 8,6 (2,0-17,2)	13,6±5,7 11,5 (6,5-28,0)	0,05 ^a 0,005 ^b 0,23 ^u
^a Obez-kontrol grubu, ^b Ciddi obez-kontrol grubu, ^u Obez-ciddi obez grubu, * Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p=0.017$ seçildi				

Kontrol grubu, obezite grubu ve ciddi-obezite gruplarının FMD düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek değeri ciddi obezite grubunda iken en düşük değer kontrol grubunda idi ($p=0,016$) (Tablo 9, Şekil 10)).



Şekil 10. Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) kontrol, obez ve ciddi-obez gruplarında karşılaştırılması

Akım Aracılı Dilatasyon ile diğer parametreler arasında korelasyon bakıldığında VKI-SDS, BÇ, KÇ, VYO-SDS ile orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Karotis İntima Media (KİM) Kalınlığı ve Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Düzeylerinin Antropometrik ve Bazal Metabolik Parametrelerle Korelasyonu						
	KİM Kalınlığı		FMD		VYO-SDS	
	<i>rho</i>	p	<i>rho</i>	p	<i>rho</i>	p
VKI-SDS	0,39	< 0,001	0,30	0,005	0,87	< 0,001
BÇ	0,37	< 0,001	-0,28	< 0,001	0,84	< 0,001
KÇ	0,37	< 0,001	-0,33	0,003	0,79	< 0,001
BÇ/KÇ	0,21	0,05	-0,20	0,06	0,55	< 0,001
Ürik asit	0,26	0,01	0,31	0,004	0,36	< 0,001
Kolesterol	0,31	0,003	0,009	0,93	0,20	0,05
LDL	0,34	< 0,001	0,07	0,95	0,21	0,04
HDL	0,07	0,51	-0,01	0,88	0,31	0,03
Trigliserit	-0,13	0,21	0,17	0,88	0,38	< 0,001
FGIR	-0,23	0,02	0,02	0,85	0,49	< 0,001
HOMA-IR	0,19	0,06	-0,11	0,29	0,47	< 0,001
QUICKI	-0,21	0,04	0,09	0,40	0,46	< 0,001
VYO-SDS	0,36	< 0,001	0,26	0,01	-	-
KİM	-	-	-0,14	0,17	0,35	0,01
FMD	0,26	0,01	-	-	0,26	0,01

4.3.4 Karaciğer yağlanma durumuna göre bazal metabolik parametrelerin karşılaştırılması

Obezite grubunda en sık evre 1 yağlanma (n=21, %56,8) varken 3 olguda yağlanma görülmedi. Ciddi obezite grubunda ise tüm olgularda yağlanma vardı, en sık evre 2 yağlanma (n=12, %54,5) saptandı. İki grup arasında karaciğer yağlanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ($X^2=15,04$, $p=0,02$; Tablo 11).

Tablo 11. Obez ve Ciddi obez gruplarının Karaciğer yağlanma durumuna göre karşılaştırılması			
Evre	Obezite (n, %) *	Ciddi Obezite (n, %)*	X ² =15,04 p=0,02
Yağlanma yok	3 (% 8,1)	-	
Evre 1	21 (% 56,8)	5 (% 22,7)	
Evre 2	13 (% 35,1)	12 (% 54,5)	
Evre 3	-	5 (% 22,7)	
*Yüzde ler sütun yüzdesidir			

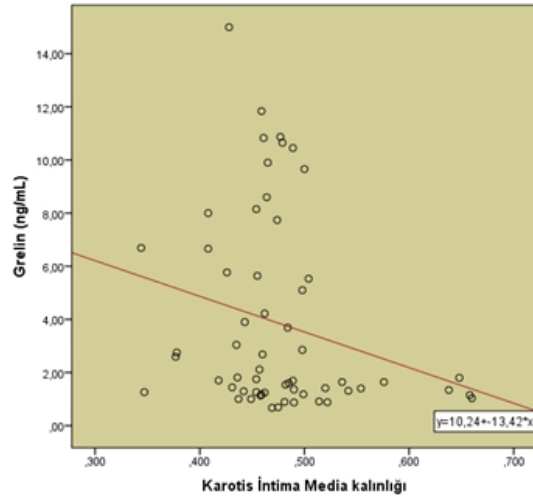
Karaciğer yağlanması ile bazal metabolik parametreler arası korelasyon bakıldığında ALT, AST, Ürik asit, FGIR, HOMA-IR, QUICKI, FMD, VYO-SDS, VKI-SDS, BÇ ve BÇ/KÇ oranı arasında orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. Obezitenin süresi, kan lipid profili düzeyleri, KIM kalınlığı, endoglin, grelin ve obestatin düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon yoktu.

4.4 Çalışmaya alınan olguların Endoglin, Grelın ve Obestatin düzeylerinin değerlendirilmesi

Obezite, ciddi obezite ve kontrol grubu arasında Endoglin, Grelın ve Obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında fark bulunamadı (p=0,91, p=0,30, p=0,74, sırası ile) (Tablo 12). Gruplar cinsiyetlerine göre ayrıldığında da Endoglin, Grelın ve Obestatin düzeyleri benzerdi. Karotis intima media kalınlığı ve FMD düzeyi ile korelasyonları bakıldığında, Grelın düzeyinin KIM kalınlığı ile negatif zayıf bir korelasyon gösterdiği, cinsiyetlere göre ayrı ayrı bakıldığında bu korelasyonun yalnızca erkeklerde devam ettiği görüldü ($\rho=-0,30$, p=0,04) (Şekil 11).

Endoglin, Grelın ve Obestatin düzeyleri ile bazal metabolik ve antropometrik verilerin korelasyonu Tablo 13'te verildi.

Tablo 12. Çalışmaya Alınan Olguların Endoglin, Grelin ve Obestatin düzeylerinin karşılaştırılması						
	Vaka			Kontrol (n=35)		
	Obez (n=37)	Ciddi Obez (n=23)	Total (n=60)			
	Ortalama±SS Ortanca (min;max)	Ortalama±SS Ortanca (min;max)	Ortalama±SS Ortanca (min;max)	Ortalama±SS Ortanca (min;max)	P ¹	P ²
Endoglin* (ng/mL)	1,31±0,46 1,32 (0,33-2,09)	1,39±0,43 1,30 (0,58-2,31)	1,34±0,45 1,30 (0,33-2,31)	1,35±0,42 1,21 (0,72-2,01)	0,68	0,92
Grelin** (ng/mL)	4,13±3,54 2,11(0,69-11,84)	3,52±4,11 1,5(0,88-15)	3,81±3,74 1,75(0,69-15)	4,08±4,05 1,81(0,72-15)	0,34	0,30
Obestatin** (pg/mL)	19,33±5,19 18,07(9,75-31,3)	25,24±16,35 19,72(10,39-72,19)	21,57±11,11 19,34(9,75-72,19)	21,75±8,32 20,97(11,95-39,22)	0,73	0,74
<i>N: Kişi Sayısı, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, * Parametrik testler kullanıldı, ** Nonparametrik testler kullanıldı P¹: Vaka grubu(Total)-Kontrol grubu arasında, P²: Obez-Ciddi obez ve Kontrol grubu arasında</i>						



Şekil 11. Grelin Düzeyi ile Karotis İntima Media Kalınlığı korelasyonu

Tablo 13. Endoglin, Grelin ve Obestatin Düzeylerinin Antropometrik ve Bazal Metabolik Parametrelerle Korelasyon						
	Endoglin		Grelin		Obestatin	
	<i>rho</i>	p	<i>rho</i>	p	<i>rho</i>	p
VKI-SDS	0,06	0,57	-0,12	0,24	0,10	0,32
BÇ	0,09	0,57	-0,03	0,79	0,10	0,37
KÇ	0,13	0,21	0,02	0,84	0,10	0,34
BÇ/KÇ	-0,07	0,52	-0,11	0,28	-0,1	0,96
Ürik asit	0,12	0,26	-0,06	0,54	0,09	0,41
Kolesterol	-0,24	0,02	0,07	0,52	0,14	0,20
LDL	-0,27	0,01	0,14	0,18	0,13	0,20
HDL	-0,1	0,93	-0,13	0,23	-0,16	0,12
Trigliserit	-0,05	0,61	-0,02	0,79	0,17	0,11
FGIR	-0,5	0,66	-0,11	0,29	0,06	0,53
HOMA-IR	0,05	0,70	0,05	0,58	0,08	0,44
QUICKI	-0,04	0,73	0,06	0,56	-0,08	0,43
VYO-SDS	-0,02	0,81	-0,04	0,69	0,05	0,59
KIM	-0,05	0,63	-0,30	0,04	0,14	0,18
FMD	0,03	0,73	0,17	0,11	-0,10	0,39
Endoglin	-	-	-0,03	0,73	-0,35	0,001
Grelin	-0,03	0,73	-	-	-0,35	0,001
Obestatin	-0,35	0,001	-0,14	0,17	-	-

5. TARTIŞMA

Pubertal adolesanlarda obezitenin subklinik ateroskleroz gelişimine olan etkisi ile Endoglin, Ghrelin ve Obestatin düzeylerinin hem metabolik parametrelerle hem de aterosklerozla olan ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, obez adolesanlarda KİM kalınlığı daha yüksek, FMD oranları ise daha düşüktü. Ayrıca çalışmamızda, subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde önerilen, güvenilirliği kanıtlanmış bu iki parametrenin (KİM, FMD) obezitenin ciddiyetinin göstergesi olan VKI-SDS ile korele olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasada ciddi obezite grubunda s-Eng ve Obestatin düzeyleri en yüksek iken ghrelin düzeyi en düşüktü ve ghrelin düzeyi ile KİM kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon vardı.

İnsüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması sonucu gelişen insülin direnci, obeziteye bağlı başta Tip 2 DM olmak üzere bütün metabolik komplikasyonların patogenezinde rol oynar (43). Öglisemik klemp testi insülin direncinin saptanmasında altın standart olmasına rağmen, testin karmaşık ve uzun süreli olması nedeni ile rutin uygulamada tercih edilmez (183). Bu nedenle insülin direncinin bir göstergesi olarak daha önce tanımlanmış HOMA-IR, FGIR ve QUICKI değerlerini hesapladık. Beklenildiği üzere vaka grubunda HOMA-IR değeri anlamlı düzeyde yüksek, FGIR ve QUICKI değerleri ise düşüktü. Aynı zamanda VKI-SDS, bel çevresi ve total vücut yağı oranı ile güçlü bir korelasyon gösteriyorlardı. Bu bulgular literatürde daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu idi (184-189).

Ürik asit, ksantin oksidaz enzimi etkisiyle pürin metabolizmasının son ürünü olarak ksantinden oluşur (190). Yüksek s-ÜA düzeyleri, oksidatif stres ve oksijen radikalleri oluşumu, vazodilatör kapasitenin bozulması, nitrik oksit (NO) aktivitesinin azalması, inflamasyon ve trombosit adezyonu gibi, birçok proaterojenik süreçle ilişkilidir (191-192). Primer olarak böbreklerden itrah edilir. Artmış s-ÜA düzeyleri ya ürik asitin fazla üretimine bağlıdır ya da renal atılımının yetersiz oluşu sonucu gelişir (193). Daha önce çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda ürik asit düzeyi ile obezite, MS ve KVH arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (194-200). Ancak tam tersine nedensel bir ilişki olmadığı yönünde çalışmalar da vardır (201). Çalışmamızda serum ürik asit düzeyi ciddi obez grubunda en yüksek iken kontrol grubunda en düşüktü. VKI-SDS ve bel çevresi ile güçlü, insulin direnci belirteçleri (FGIR, HOMA-IR ve QUICKI) ve VYO-SDS ile orta, aterosklerozun erken belirteci olan FMD ve KIM kalınlığı ile zayıf korele idi.

Obez ya da MS'lu olgularda s-ÜA düzeyi neden yüksektir ve artmış s-ÜA düzeylerinde neden MS gelişir? sorularının cevabı henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalarda farklı patogenetik mekanizmalar ileri sürülmüştür: Facchini ve ark. (202) yaptıkları çalışmalarında insulin direnci yüksek olan sağlıklı bireylerde üriner ürik asit klirensinin azaldığını ve s-ÜA düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca bazı yazarlar obezlerde yüksek konsantrasyonda bulunan leptinin ürik asit renal geri emilimini artırdığını göstermişlerdir(203-205). Obezlerde artmış fruktoz tüketiminin de ürik asit düzeyinde artışa katkıda bulunduğu gösterilmiştir(206-207). Fruktoz ürik asit konsantrasyonlarını yükselten tek şekerdir; fruktoz içerikli büyük bir öğün yenildikten sonra s-ÜA konsantrasyonları 1-4 mg/gün kadar yükseldiği gösterilmiştir (208). Gao ve ark.(209) 4073 kişi ile yaptıkları çalışmada, günlük beslenmelerinde tatlandırıcı yiyeceklerin fazla tüketilmesiyle s-ÜA seviyelerindeki yükseklik arasında ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir.

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda MS sıklığının s-ÜA düzeyindeki artışa paralel olarak arttığı gösterilmiştir(195, 210-213). Hatta bazı yazarlar MS tanı kriterleri arasına artmış s-ÜA'nın de girmesi gerektiğini savunmaktadırlar (211,212, 214). Ancak ürik asit ile MS arasındaki nedensel ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda da olduğu gibi, MS komponentlerinin gelişiminde ana tetikleyici faktör olduğu düşünülen insülin direncinin derecesi ile s-ÜA arasında yakın bir ilişki vardır. Örneğin yapılan çalışmalarda insülin sensitivitesini düzelten ilaçların s-ÜA düzeyinde azalttığı gösterilmiştir (215-219). Bir hipoteze göre s-ÜA'nın NO üretiminde yaptığı inhibisyonun bir sonucu olarak insülin direnci geliştiği düşünülmektedir. Çünkü insülin glukoz alımını uyarabilmesi için NO'ye ihtiyacı vardır (199, 220). Ayrıca NO üretiminde azalma ateroskleroz ve MS'nin bir komponenti olan hipertansiyonla da sonuçlanır. Cook ve ark. (221) NO sentaz aktivitesi yok edilen farelerde hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve artmış insülin direnci ile sonuçlanan MS geliştiği tespit etmişlerdir. s-ÜA'ya bağlı olarak adipositlerde oksidatif stres ve inflamasyon oluşunun da insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (222-223). Bu çalışmaları aksine Culleton ve ark. (201), 6673 erkek ve kadında yaptıkları prospektif çalışmada s-ÜA düzeyinin hem koroner kalp hastalığı ile hem de koroner kalp hastalığı ve diğer nedenlere bağlı ölümlerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Ülkemizde hem çocuklarda ve hem de erişkinlerde s-ÜA düzeyi ile kardiyometabolik risk faktörü ilişkisini araştıran çalışmalar vardır (224-229). Akıncı ve ark. (224) 6-17 yaş grubu aşırı tartılı ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmalarında s-ÜA düzeyini benzer bulmuşlar, bu çalışmada s-ÜA düzeyinde fark bulunamamasının nedeni hem vaka sayısının az oluşuna hem de vücut kitle indeksi 85-95 persentil olan aşırı tartılıların alınmış oluşuna bağlı olabilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz ÜA ile KİM kalınlığı ve FMD arasında saptadığımız pozitif korelasyona benzer şekilde, ülkemizden erişkinlerde yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerde normal sınırlarda olsa bile, s-ÜA

düzeyinde artış ile ateroskleroza eğilim olduğu gösterilmiştir (227). Bir başka çalışmada da, erişkin hipertansif hastalarda ÜA düzeyinin karotis intima media kalınlığı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (228).

Özellikle çocuk ve adolesanlarda obezitenin değerlendirilmesinde VKI'nın kullanılmasının bazı kısıtlılıkları vardır. Çünkü VKI yaş, cinsiyet, puberte durumu ve etnik özelliklerden etkilenir (229-232). Total vücut yağı oranı, miktarı ve yağ dağılımı vücut ağırlığından çok daha önemlidir. Günümüzde vücut yağının ölçümünde kullanılan birçok yöntem vardır. Bu yöntemlerden birisi olan biyoelektirik impedans analizi hızlı, kolay ve güvenilir olması bakımından özellikle tarama çalışmalarında ve hızlı sonuç alınması istendiğinde tercih edilir(233-234). Çalışmamızda BIA ile ölçtümüz total vücut yağı oranını, daha önceki çalışmalara benzer olarak, VKI-SDS ile güçlü bir pozitif korelasyon ($r=0,87$) gösteriyordu (235-236). Dahası obez erişkinlerde VYO'nun metabolic komplikasyonlarla ilişkili olduğu iyi bilimektedir(237-241). Ancak çocuk ve adolesanlarda MS risk faktörleri ve VYO ilişkisinin araştırıldığı yalnızca bir kaç çalışma vardır (242-245). Biz çalışmamızda VYO ile insulin direnci parametreleri (FGIR, HOMAIR, QUICKI), MS risk faktörleri (sistolik ve diyastolik tansiyon, trigliserit ,HDL, kolesterol, BÇ) ile KIM kalınlığı ve FMD arasında korelasyon saptadık. Bir endokrin organ gibi davranan yağ dokusunda salınan leptin, adiponektin ve resistin gibi adipokinlerin bu metabolic disfonksiyonlara neden olabilir(246). Çalışmamıza benzer olarak Kore'li çocuklarda yapılan iki farklı çalışmada obezite ile ilişkili metabolic komplikasyonlarla VYO arasında korelasyon

göstermiştir(242-243). Kim ve ark. (248) VYO'nun, kan basıncı trigliserit, HDL, açlık kanşekeri ve HOMA-IR ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Druet ve ark. (247) vücut yağı dağılımını ölçtükleri çalışmalarında total vücut yağı oranının insulin direnci ile ilişkili iken, abdominal yağ oranının ise MS ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda Türk çocukları için geliştirilmiş tablolar kullanarak VYO'nı standart sapma skorunu hesapladık ki bizim bilgilerimize göre, VYO'nun SDS olarak ifade edildiği ilk çalışmadır.

Subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde kolay ve güvenilir bir yöntem olarak KİM kalınlığı 1990'ların başlarından beri kullanılmaktadır (78). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda artmış KİM kalınlığı'nın koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu, kalp krizi ve inme gibi KVH'lar için ön gördürücü bir markır olabileceği gösterilmiştir (79,80). PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) çalışmasında tedavi alan grupta KİM kalınlığının azaldığı plasebo grubunda ise giderek arttığı gösterilmiştir (248). Kardiyovasküler hastalık için risk altında olan çocuk ve adolesanlarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Ailevi hiperkolesterolemi, hipertansiyon, obezite, tip 1 diyabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi ateroskleroz için risk grubunda olan çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda KİM kalınlığı'nın sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında arttığı gösterilmiştir (81-84). Çalışmamızda kontrol grubu, obezite grubu ve ciddi-obezite grupları karşılaştırıldığında (KİM) kalınlığı kontrol grubunda en düşük iken ciddi-obezite grubunda en yüksekti. Ayrıca Karotis İntima Media

kalınlığı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, VKI-SDS, VYO-SDS, ürik asit, total kolesterol, LDL ve FGIR değerleri ile orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gösteriyordu.

Çalışmamızda KİM kalınlığı cinsiyetler arası farklılık göstermiyordu. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda KİM kalınlığı'nın yaş, cinsiyet ve ırkla değişkenlik gösterirken çocuk ve adolesanlarda böyle bir fark bulunamamıştır (85). Çalışmamıza paralel olarak Sass ve ark. (86) 10-18 yaş arası 160 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada KİM kalınlığı'nın yaşla birlikte değişkenlik göstermediğini bulmuşlardır.

Yüksek riskli çocuk ve adolesanlarda oldukça güvenilir ve kolay bir yöntem olmasına rağmen standart bir önerinin bulunmaması ve çalışmalarda farklı metotların kullanılması nedeni ile literatürdeki verileri karşılaştırma olanağı kısıtlıdır.

Kontrol grubu, obezite grubu ve ciddi-obezite gruplarının FMD düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek değeri ciddi obezite grubunda iken en düşük değer kontrol grubunda idi ($p=0,016$). Akım Aracılı Dilatasyon ile diğer parametreler arasında korelasyon bakıldığında VKI-SDS, BÇ, KÇ, VYO-SDS ile orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, asemptomatik erişkinlerde FMD'nin hipertansiyon, düşük HDL düzeyi, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, sigara maruziyeti, sedanter yaşam gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir (5,79,101-105). Hatta koroner

kalp hastalığı olanlarda, FMD'nin bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak bu hastalıklarla ilişkili morbiditeler açısından iyi bir ön gördürücü markır olabileceği gösterilmiştir (106).Birçok çalışmada çocuk ve adolesanlarda da FMD düzeyi ile KVH ilişkisi çalışılmıştır (77,107). Jonghs ve ark. (108) KVH için aile öyküsü olan adolesanların daha düşük FMD düzeyine sahip oldukları ve bu çocuklardan en düşük FMD düzeyinin ailevi hiperkolesterolemisi olanlara ait olduğunu göstermişlerdir. Aggoun ve ark. (249) prepubertal obez çocuklarda yaptıkları çalışmada obez çocukların kontrol grubuna göre daha düşük FMDsi olduğunu bulmuşlardır. Woo ve ark. (250) çalışmamızda olduğu gibi FMD ile VKI-SDS arasında negative bir korelasyon saptamışlardır.

Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada obezite, DM, insulin direnci, sigaraya maruziyet, hiperkolesterolemi gibi aterosklerozla ilişkili hastalıklarda FMD'nin azaldığı, diyet egzersiz ya da ilaç tedavisi sonucu FMD'nin düzeldiği görülmüştür.

Bizim bilgilerimize göre, literatürde obez olgularda s-Eng düzeyinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. Ancak erişkinlerde yapılan birkaç çalışmada koroner arter hastalığı, preeklampsi, hiperkolesterolemi, DM ve hipertansif hastalarda s-Eng düzeyi çalışılmıştır. Blazquez medela ve ark. (114) çalışmalarında diyabet ve/veya hipertansif olguların endoglin düzeyinin kontrol grubu ile benzer olduğunu göstermişlerdir. Ancak aynı çalışmada endoglinin kan glukozu, sistolik kan basıncı nabız basıncı EKG ile saptanmış sol ventrikül

hipertrofisi ile körele olduğunu göstermişlerdir. Blann ve ark. (127) ilk kez hiperkolesterolemili hastalarda endoglin seviyesini yüksek bulmuşlardır. Buradan yola çıkarak s-Eng seviyelerinin endotel hasarı veya fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer yandan, Li ve ark. (128) aterosklerozun erken aşamalarında endotel hasarına bağlı sEng seviyelerinin yüksek olduğunu, koroner arterde daha ağır seviyedeki aterosklerotik lezyonların varlığında ise bu molekülün seviyesinin düştüğünü belirtmişlerdir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte s-Eng düzeyi ciddi obez grubunda en yüksek düzeyde idi. Ayrıca s-Eng düzeyi kolesterol ve LDL düzeyleri ile zayıf bir pozitif korelasyon gösteriyordu. s-Eng düzeyinin çocuk ve adolesanlarda subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde güçlü bir öngördürücü marker olamayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda ciddi obez grubunda grelin düzeyi en düşük obestatin düzeyi ise en yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca grelin ile KIM kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon vardı. Grelın, damar inflamasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu, platelet agregasyonunu inhibe eder ve antitrombotik etkisi vardır (7). Deneysel ateroskleroz modellerinde grelinin pro-aterojenik değişiklikleri baskıladığı gösterilmiştir (155). Kellokoski ve ark. (157) in vitro olarak grelinin erken fazlarda aterojenik daha sonra ise anti-aterojenik etkisi olduğunu göstermişlerdir. Zhang ve ark. (160) plazma grelin düzeyinin koroner

arter hastalığı olan diyabetli hastalarda hem hastalığın ciddiyeti hem de lezyonun morfolojisi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aterosklerotik diyabetli erişkinlerde yapılan bir çalışmada grelin düzeyinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ve çalışmamıza paralel olarak serum grelin düzeylerinin KİM kalınlığı ile negatif korele olduğu gösterilmiştir (156). Grelinin anti-aterojenik etkisi nedeni ile, Shu ve ark.(7) koroner arter hastalarının tedavisinde kullanılan damar içi stentlerin tıkanmasının tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Literatürde grelin ve ateroskleroz ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, aynı genin ürünü olan obestatinin ateroskleroz üzerine olan etkisi ile ilgili erişkinlerde yapılan bir kaç çalışma vardır. Çocuk ve adolsanlarda ise bu konuda yapılmış çalışma yoktur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da obestatin ateroskleroz ilişkisi açıklık kazanmamıştır. İn vitro yapılan bir çalışmada, obestatin, VCAM-1'in azaltıcı etkisi nedeni ile antiaterojenik, makrofajlar tarafından Oxide-LDL'nin alınmasını sağlaması nedeni ile de proaterojenik etkisi olabileceği gösterilmiştir (177). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, Ozbay ve ark. (178) çalışmamıza paralel olarak iskemik kalp hastalığı olanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan, hafifçe artmış bir tükürük grelin ve obestatin düzeyleri saptamışlardır. Gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada ise ortalama arter basıncı ile plazma obestatin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (179). Guv e ark. Tip 2 DM'lilerde obestatin düzeyinin daha düşük olduğu ve KİM kalınlığı ile korele olduğunu göstermişlerdir.

6. SONUÇ

1. Açlık kan şekeri, açlık insülini, total kolesterol, LDL, trigliserit, ALT ve kronik inflamasyonun göstergesi olarak beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein düzeyleri obez olgularda sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşüktür
2. İnsülin direncinin göstergesi olarak FGIR, HOMA-IR ve QUICKI değerleri karşılaştırıldığında; HOMA-IR değeri ciddi-obezite grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük iken QUICKI ve FGIR değerleri ise ciddi-obezite grubunda en düşük, kontrol grubunda ise en yüksektir. Vücut kitle indeksi ile bu parametreler arasında güçlü bir korelasyon olup, VKİ ne kadar yüksek ise insulin direnci gelişme riski de o kadar yüksektir. Bu sonuç literatürdeki sonuçlarla benzerdir
3. Çalışmamızda VYO oranı VKİ ile güçlü, istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gösteriyordu. Aynı zamanda VYO ile insulin direnci parametreleri (FGIR, HOMAIR, QUICKI), MS risk faktörleri (sistolik ve diyastolik tansiyon, trigliserit ,HDL, kolesterol, BÇ), KIM kalınlığı ve FMD arasında korelasyon saptadık. Sonuç olarak Biyoelektirik İmpedans Analizi hızlı, kolay ve güvenilir bir yöntem olup obeziteye bağlı metabolik komplikasyonlar ve erken ateroskleroz için ön gördürücü bir marker olabilir

4. Çalışmamızda serum ürik asit düzeyi obez olgularda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Bu sonuç literatür bulguları ile benzerdir. Serum ürik asit düzeyi, VKI-SDS ve bel çevresi ile güçlü, insulin direnci belirteçleri (FGIR, HOMA-IR ve QUICKI) ve VYO-SDS ile orta, aterosklerozun erken belirteci olan FMD ve KİM kalınlığı ile zayıf bir korelasyon gösteriyordu
5. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, obez adolesanlarda KİM kalınlığı daha yüksek, FMD oranları ise daha düşüktü. Bu sonuç obez adolesanlarda subkilinik aterosklerozun, yapılan postmortem histopatolojik çalışmaları destekler nitelikte, daha çocukluk yaş grubundan itibaren başladığını göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda, subkilinik aterosklerozun değerlendirilmesinde önerilen, güvenilirliği kanıtlanmış bu iki parametrenin obezitenin ciddiyetinin göstergesi olan VKI-SDS ile korele olduğunu gösterdik. Yani daha obez çocuklarda aterosklerotik değişiklikler daha fazladır
6. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte s-Eng düzeyi ciddi obez grubunda en yüksek düzeyde idi. Ayrıca s-Eng düzeyi kolesterol ve LDL düzeyleri ile zayıf bir pozitif korelasyon gösteriyordu. s-Eng düzeyinin çocuk ve adolesanlarda subkilinik aterosklerozun değerlendirilmesinde güçlü bir öngördürücü marker olamayacağı kanaatindeyiz

7. Çalışmamızda ciddi obez grubunda grelin düzeyi en düşük obestatin düzeyi ise en yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca grelin ile KIM kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon vardı. Sonuç olarak obez adolesanlarda obestatin düzeyi ile ateroskleroz arasında bir ilişki saptayamadık, grelin düzeyi ile ise zayıf bir korelasyon vardı. Bu nedenle grelin ve obestatin düzeylerinin de obez adolesanlarda ateroskleroz için güçlü bir öngördürücü bir marker olamayacağını düşünüyoruz
8. Endoglin, Grelın ve Obestatin düzeylerinin ateroskleroz ile ilişkisinin araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

7. KAYNAKLAR

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557-567.
2. WHO.EURO
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/123176/FactSheet_5.pdf. 2014.
3. de OM, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1257-1264.
4. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:213-237.
5. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-1249.
6. Blanco FJ, Grande MT, Langa C, Oujó B, Velasco S, Rodríguez-Barbero A, et al. S-endoglin expression is induced in senescent endothelial cells and contributes to vascular pathology. *Circ Res* 2008;103:1383-1392.
7. Shu ZW, Yu M, Chen XJ, Tan XR. Ghrelin could be a candidate for the prevention of in-stent restenosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013; 27:309-314.
8. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311:806-814.
9. Stamatakis E, Zaninotto P, Falaschetti E, Mindell J, Head J. Time trends in childhood and adolescent obesity in England from 1995 to 2007 and projections of prevalence to 2015. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:167-174.
10. Olds TS, Tomkinson GR, Ferrar KE, Maher CA. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity in Australia between 1985 and 2008. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:57-66.
11. Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera MF, Hercberg S, Castetbon K. Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *Int J Pediatr Obes* 2009;4:66-72.
12. Aeberli I, Ammann RS, Knabenhans M, Molinari L, Zimmermann MB. Decrease in the prevalence of paediatric adiposity in Switzerland from 2002 to 2007. *Public Health Nutr* 2010;13:806-811.
13. Bereketo A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:1-7.
14. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı. Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi Projesi Araştırma Raporu (TOÇBİ). Kuban Matbaacılık, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 834, ISBN: 978-975-590-370-5. Ankara. 1-1-2011. 2011.
15. Sağlık Bakanlığı, Çocukluk Çağı Obezite Araştırması, 2013 (COSI-TR-2013), Ön rapor Sonuçları, www.thsk.saglik.gov.tr/915/çocukluk-çağı-obezite-araştırması-cosi-tr-ön-sonuçlar-toplantısı: 2014.
16. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr* 2002;75:453-467.

17. Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicek B, Ustunbas HB. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2010;169:1329-1335.
18. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J* 2007;6:32.
19. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1689-1712.
20. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-S192.
21. Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1314-1320.
22. WHO Training Course. Training course on child growth assessment: investigating causes of undernutrition and of overweight. November 2006. Geneva: WHO. http://www.who.int/childgrowth/training/jobaid_investigating_causes.pdf .
ulaşma tarihi 30-04-2014
23. de OM, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-667.
24. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002;1-190.
25. Baughcum AE, Chamberlin LA, Deeks CM, Powers SW, Whitaker RC. Maternal perceptions of overweight preschool children. *Pediatrics* 2000;106:1380-1386.
26. Whitaker RC, Deeks CM, Baughcum AE, Specker BL. The relationship of childhood adiposity to parent body mass index and eating behavior. *Obes Res* 2000;8:234-240.
27. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in Children; in Lifshitz F, (ed): *Pediatric Endocrinology*. London, 2007, vol 1, pp 1-52.
28. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet* 2002;359:2003-2004.
29. von KR, Koletzko B, Sauerwald T, von ME. Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Adv Exp Med Biol* 2000;478:29-39.
30. Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:1086-1098.
31. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:529-644.
32. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:359-374.
33. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005;56:443-458.
34. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:297-310.

35. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-884.
36. Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet* 2004;66:83-93.
37. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:525-548.
38. Crino A, Greggio NA, Beccaria L, Schiaffini R, Pietrobelli A, Maffei C. Diagnosis and differential diagnosis of obesity in childhood. *Minerva Pediatr* 2003;55:461-470.
39. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-1355.
40. Springer SC, Silverstein J, Copeland K, Moore KR, Prazar GE, Raymer T. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics* 2013;131:e648-e664.
41. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2007;8 Suppl 9:16-27.
42. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116:473-480.
43. Freemark M. Childhood Obesity; in Brook C, Clayton P, Brown R, (eds): *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Wiley-Blackwell, 2009, pp 530-558.
44. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306
45. Sangun Ö, Dünder B, Köşker M, Pirgon Ö, Dünder N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):70-6
46. Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burgert TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatr Diabetes* 2013;14:42-49.
47. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome: *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
48. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, Hart R. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod* 2011;26:1469-1477.
49. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. Sex hormone-binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years. *J Pediatr* 2011;159:308-313.
50. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am* 2011;95:893-902.
51. Jago R, Harrell JS, McMurray RG, Edelstein S, El GL, Bassin S. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics* 2006;117:2065-2073.

52. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;39:724-726.
53. Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *Eur J Pediatr* 2013.
54. Chiolerio A, Cachat F, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J Hypertens* 2007;25:2209-2217.
55. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;151:1007-1019.
56. Nawrot TS, Hoppenbrouwers K, Den HE, Fagard RH, Staessen JA. Prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, smoking and overweight in older Belgian adolescents. *Eur J Public Health* 2004;14:361-365.
57. Tracy RE, Newman WP, III, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995;310 Suppl 1:S37-S41.
58. Alisi A, Locatelli M, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:397-402.
59. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:13-24.
60. Engiz O, Berberoglu M, Siklar Z, Ocal G. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Horm Res* 2009;72:63-64.
61. Sinatra FR. Nonalcoholic fatty liver disease in pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:43S-48S.
62. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-1609.
63. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750-1753.
64. Noonan CW, Brown BD, Bentley B, Conway K, Corcoran M, FourStar K. Variability in childhood asthma and body mass index across Northern Plains American Indian communities. *J Asthma* 2010;47:496-500.
65. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M. Overweight hypothesis in asthma and eczema in young adolescents. *Allergol Immunopathol* 2006;34:199-205.
66. Ievers-Landis CE, Redline S. Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:436-441.
67. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008-1012.
68. Stunkard A, Burt V. Obesity and the body image. II. Age at onset of disturbances in the body image. *Am J Psychiatry* 1967;123:1443-1447.
69. Sothorn MS, Hunter S, Suskind RM, Brown R, Udall JN, Jr., Blecker U. Motivating the obese child to move: the role of structured exercise in pediatric weight management. *South Med J* 1999;92:577-584.

70. Sothorn MS. Exercise as a modality in the treatment of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:995-1015.
71. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PD, Lenders C, Lustig RH. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:116-123.
72. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation* 2002;106:2459-2465.
73. Xanthakos SA. Bariatric surgery for extreme adolescent obesity: indications, outcomes, and physiologic effects on the gut-brain axis. *Pathophysiology* 2008;15:135-146.
74. Hofmann B. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a review of the moral challenges. *BMC Med Ethics* 2013;14:18.
75. McGill HC, Jr. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988;34:B33-B39.
76. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
77. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54:919-950.
78. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002;20:2317-2325.
79. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
80. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J* 2006;27:1971-1978.
81. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97:528-531.
82. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48:40-44.
83. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117:1560-1567.
84. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:661-665.
85. Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 2004;35:2782-2787.
86. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and

- adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-1602.
87. Epstein FH, Simpson R, Boas EP. The epidemiology of atherosclerosis among a random sample of clothing workers of different ethnic origins in New York City. II. Associations between manifest atherosclerosis, serum lipid levels, blood pressure, overweight, and some other variables. *J Chronic Dis* 1957;5:329-341.
 88. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology* 1980;137:609-616.
 89. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR, Jr., Shahar E, Detrano R, Folsom AR. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1018-1026.
 90. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:2580-2583.
 91. Frey EE, Matherne GP, Mahoney LT, Sato Y, Stanford W, Smith WL. Coronary artery aneurysms due to Kawasaki disease: diagnosis with ultrafast CT. *Radiology* 1988;167:725-726.
 92. Dadlani GH, Gingell RL, Orie JD, Roland JM, Najdzionek J, Lipsitz SR. Coronary artery calcifications in the long-term follow-up of Kawasaki disease. *Am Heart J* 2005;150:1016.
 93. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88:980-986.
 94. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001;14:798-803.
 95. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.
 96. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremiera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moiseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodanis Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
 97. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27:2506-2508.
 98. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:374-380.
 99. Potenza MA, Gagliardi S, Nacci C, Carratu' MR, Montagnani M. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Curr Med Chem* 2009;16:94-112.
 100. Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, Versari D, Salvetti A. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Curr Pharm Des* 2003;9:2385-2402.

101. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245-1249.
102. Felmeden DC, Spencer CG, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Low-density lipoprotein subfractions and cardiovascular risk in hypertension: relationship to endothelial dysfunction and effects of treatment. *Hypertension* 2003;41:528-533.
103. Lee SJ, Lee DW, Kim KS, Lee IK: Effect of estrogen on endothelial dysfunction in postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54 Suppl 2:S81-S92.
104. Li XP, Zhao SP, Zhang XY, Liu L, Gao M, Zhou QC. Protective effect of high density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation. *Int J Cardiol* 2000;73:231-236.
105. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J* 2005;69:221-226.
106. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1037-1043.
107. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, Enseleit F, Spieker L, Hermann M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:405-409.
108. de Jongs S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163:193-197.
109. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
110. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:807-821.
111. Miller DW, Graulich W, Karges B, Stahl S, Ernst M, Ramaswamy A, et al. Elevated expression of endoglin, a component of the TGF-beta-receptor complex, correlates with proliferation of tumor endothelial cells. *Int J Cancer* 1999;81:568-572.
112. Llorca O, Trujillo A, Blanco FJ, Bernabeu C. Structural model of human endoglin, a transmembrane receptor responsible for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Mol Biol* 2007;365:694-705.
113. Perez-Gomez E, Del CG, Juan FS, Lopez-Novoa JM, Bernabeu C, Quintanilla M. The role of the TGF-beta coreceptor endoglin in cancer. *ScientificWorldJournal* 2010;10:2367-2384.
114. Blazquez-Medela AM, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JJ, Sanchez-Rodriguez A, Lopez-Novoa JM, et al. Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients. *BMC Med* 2010;8:86.
115. Lopez-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H959-H974.
116. De VA, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:837-842.

117. Nachtigal P, Zemankova VL, Rathouska J, Strasky Z. The role of endoglin in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;224:4-11.
118. Bellon T, Corbi A, Lastres P, Cales C, Cebrian M, Vera S, et al. Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor-beta-binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions. *Eur J Immunol* 1993;23:2340-2345.
119. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-649.
120. Nachtigal P, Vecerova L, Pospisilova N, Micuda S, Brackova E, Navarro HE, et al. Endoglin co-expression with eNOS, SMAD2 and phosphorylated SMAD2/3 in normocholesterolemic and hypercholesterolemic mice: an immunohistochemical study. *Histol Histopathol* 2009;24:1499-1506.
121. Nachtigal P, Pospisilova N, Vecerova L, Micuda S, Brackova E, Pospechova K, et al. Atorvastatin Increases Endoglin, SMAD2, Phosphorylated SMAD2/3 and eNOS Expression in ApoE/LDLR Double Knockout Mice. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:265-274.
122. Trostorf F, Buchkremer M, Harmjanz A, Kablau M, Jander S, Geiger K, et al. Fibrous cap thickness and smooth muscle cell apoptosis in high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:528-535.
123. Conley BA, Smith JD, Guerrero-Esteo M, Bernabeu C, Vary CP. Endoglin, a TGF-beta receptor-associated protein, is expressed by smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2000;153:323-335.
124. Piao M, Tokunaga O. Significant expression of endoglin (CD105), TGFbeta-1 and TGFbeta R-2 in the atherosclerotic aorta: an immunohistological study. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:82-89.
125. Li C, Mollahan P, Baguneid MS, McMahon RF, Kumar P, Walker MG, et al. A comparative study of neovascularisation in atherosclerotic plaques using CD31, CD105 and TGF beta 1. *Pathobiology* 2006;73:192-197.
126. Bot PT, Hoefer IE, Sluijter JP, van VP, Smits AM, Lebrin F, et al. Increased expression of the transforming growth factor-beta signaling pathway, endoglin, and early growth response-1 in stable plaques. *Stroke* 2009;40:439-447.
127. Blann AD, Wang JM, Wilson PB, Kumar S. Serum levels of the TGF-beta receptor are Increased in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;120:221-226.
128. Li CG, Bethell H, Wilson PB, Bhatnagar D, Walker MG, Kumar S. The significance of CD105, TGFbeta and CD105/TGFbeta complexes in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;152:249-256.
129. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
130. Delporte C. Structure and Physiological Actions of Ghrelin. *Scientifica (Cairo)* 2013;2013:518909.
131. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-4758.

132. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997;46:426-434
133. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-999.
134. Patterson M, Murphy KG, le Roux CW, Ghatel MA, Bloom SR. Characterization of ghrelin-like immunoreactivity in human plasma. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005; 90:2205-2211.
135. Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, Buemi A, Buemi M. Obestatin: an interesting but controversial gut hormone. *Ann.Nutr.Metab* 2011; 59:193-199
136. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005; 85:495-522.
137. Smith RG, Jiang H, Sun Y. Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance. *Trends Endocrinol.Metab* 2005; 16:436-442.
138. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J.Endocrinol.Invest* 2001; 24:RC19-RC21.
139. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, Enomoto M, Oya H, Ono F et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin.Sci.(Lond)* 2002; 103:325-328.
140. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2004; 89:335-343.
141. Ali S, Chen JA, Garcia JM. Clinical development of ghrelin axis-derived molecules for cancer cachexia treatment. *Curr.Opin.Support.Palliat.Care* 2013; 7:368-375.
142. Guillory B, Splenser A, Garcia J. The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes. *Vitam.Horm.* 2013; 92:61-106
143. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 2000; 275:477-480.
144. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur.J.Endocrinol.* 2000; 143:R11-R14.
145. Arvat E, Di VL, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C et al. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J.Endocrinol.Invest* 2000; 23:493-495.
146. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005; 85:495-522.
147. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2001; 280:R1483-R1487.
148. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul.Pept.* 2003; 114:71-77.

149. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 2000; 276:905-908.
150. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH, Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143:185-190.
151. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001; 86:5083-5086.
152. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:2546-2553.
153. Arvat E, Maccario M, Di VL, Broglio F, Benso A, Gottero C et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001; 86:1169-1174.
154. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25:27-68.
155. Zhan M, Yuan F, Liu H, Chen H, Qiu X, Fang W. Inhibition of proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells by ghrelin. *Acta Biochim.Biophys.Sin.* 2008; 40:769-776.
156. Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzouoglou A, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2010; 118:75-80.
157. Kellokoski E, Kunnari A, Jokela M, Makela S, Kesaniemi YA, Horkko S. Ghrelin and obestatin modulate early atherogenic processes on cells: enhancement of monocyte adhesion and oxidized low-density lipoprotein binding. *Metabolism* 2009; 58:1572-1580.
158. Zhang M, Fang WY, Yuan F, Qu XK, Liu H, Xu YJ et al. Plasma ghrelin levels are closely associated with severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in Chinese patients with diabetes mellitus. *Acta Pharmacol.Sin.* 2012; 33:452-458.
159. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin.Endocrinol.* 2007; 66:593-597.
160. Kapica M, Zabielska M, Puzio I, Jankowska A, Kato I, Kuwahara A et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats - preliminary results. *J.Physiol Pharmacol.* 2007; 58 Suppl 3:123-130.
161. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Wang LG, Wang WZ, Lin L, et al. Inhibitory effect of obestatin on glucose-induced insulin secretion in rats. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 2008; 369:969-972.
162. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 2007; 352:907-912.
163. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci.Lett.* 2006; 404:222-226.

164. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2007; 292:R637-R643.
165. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148:1648-1653.
166. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul.Pept.* 2007; 138:141-144.
167. Camina JP, Campos JF, Caminos JE, Dieguez C, Casanueva FF. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. *J.Cell Physiol* 2007; 211:1-9.
168. Meszarosova M, Sirotkin AV, Grossmann R, Darlak K, Valenzuela F. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim Reprod.Sci.* 2008; 108:196-207.
169. Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *J.Neuroendocrinol.* 2010; 22:793-804.
170. Zamrazilova H, Hainer V, Sedlackova D, Papezova H, Kunesova M, Bellisle F et al. Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiol Res.* 2008; 57 Suppl 1:S49-S55.
171. Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T et al. Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol.Psychiatry* 2008; 64:252-255.
172. Zou CC, Liang L, Wang CL, Fu JF, Zhao ZY. The change in ghrelin and obestatin levels in obese children after weight reduction. *Acta Paediatr.* 2009; 98:159-165.
173. Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am.J.Med.Genet.A* 2007; 143:415-421.
174. Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regul.Pept.* 2009; 152:61-66.
175. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57:967-979.
176. Cui AD, Gai NN, Zhang XH, Jia KZ, Yang YL, Song ZJ. Decreased serum obestatin consequent upon TRIB3 Q84R polymorphism exacerbates carotid atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome. *Diabetol.Metab Syndr.* 2012; 4:52.
177. Kellokoski E, Kunnari A, Jokela M, Makela S, Kesaniemi YA, Horkko S. Ghrelin and obestatin modulate early atherogenic processes on cells: enhancement of monocyte adhesion and oxidized low-density lipoprotein binding. *Metabolism* 2009; 58:1572-1580.
178. Ozbay Y, Aydin S, Dagli AF, Akbulut M, Dagli N, Kilic N et al. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMB.Rep.* 2008; 41:55-61.

179. Ren AJ, He Q, Shi JS, Guo ZF, Zheng X, Lin L et al. Association of obestatin with blood pressure in the third trimesters of pregnancy. *Peptides* 2009; 30:1742-1745.
180. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006 Feb;95(2):194-8.
181. Darendeliler F. Beta Hücreleri İşlevleri ve İnsülin Duyarlılığının değerlendirilmesi: Bazal Ölçümlerin Değerlendirilmesi ve Glukoz Klemp Testi. In: Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci, editors. *Çocuk ve Adolesanda Endokrin Testler.* 1st ed. Ankara, Güneş Kitabevi, 2006:69-76
182. Agarwal AK, Jain V, Singla S, Baruah BP, Arya V, Yadav R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with coronary risk factors in patients with type 2 diabetes. *J Assoc Physicians India.* 2011 ;59:351-4.
183. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2402-10
184. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2003;26:118–124.
185. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem.* 2005;61:381–388
186. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet.* 1992;340:925–929
187. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993;42:1663–1672.
188. Zannolli R, Rebeggiani A, Chiarelli F, Morgese G. Hyperinsulinism as a marker in obese children. *Am J Dis Child.* 1993;147:837–841
189. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-6.
190. Cristine E, Berry MH, Joshua MH. Xantine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanism and pathophysiological implication. *J Physiol* 2004;555: 589-606.
191. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role.[Letter] *Intern Emerg Med* 2007;2: 1-2.
192. İpek E, Yolcu M, Yaşar AS, Kasapkara HA, Yüksel Ö, Ali S, ve ark. Koroner Arter Hastalığı Ve Metabolik Sendromu Olan Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeylerinin Koroner Timi Kare Sayıları Üzerine Etkisi. *Türk Girişimsel Kard. Der* 2012;16:9-14.
193. Gil-Campos M, Aguilera CM, Canete R, Gil YA. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp.* 2009;24(5):607-613
194. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived

- criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:627-633.
195. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1038-44.
 196. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y & Ohtsuka N. Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Internal Medicine* 2006 45 605–614.
 197. Ford ES, Li C, Cook S & Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007 115 2526–2532.
 198. Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin K, Wabitsch M. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003;16 1225–1232.
 199. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:625-31.
 200. Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1197–1202.
 201. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
 202. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266:3008–3011.
 203. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 2005;143:499–516.
 204. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J*. 2003;44:527–536.
 205. Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W, Beyer J, Pfutzner A. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism*. 1999;48:677–680.
 206. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 2001;357:505–508.
 207. Wang DD, John L, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Vanessa Ha V, Cozma AI. The Effects of Fructose Intake on Serum Uric Acid Vary among Controlled Dietary Trials. *J. Nutr*. 142: 916–923, 2012.
 208. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 899-906.
 209. Gao X, Qi L, Qiao N, Choi HK, Curhan G, Tucker KL, Ascherio A. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007; 50: 306-12.
 210. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005;69:928 - 33.

211. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 2002;25:1790-4.
212. Leyva F, Godsland IF, Worthington M, et al. Factors of the metabolic syndrome: baseline interrelationships in the first follow-up cohort of the HDDRISC Study (HDDRISC-1). *Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:208- 14
213. Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. *Diabetes Care* 2000;23:1242- 8.
214. Tsoulia SG, Liberopoulou EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism Clinical and Experimental* 2006;55:1293–1301
215. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49- 55.
216. Tsunoda S, Kamide K, Minami J. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens* 2002;15:697- 701.
217. Iwatani M, Wasada T, Katsumori K. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in type II diabetic patients and nondiabetics. *Diabetologia* 2000;43:814- 5.
218. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005;21:457 - 68.
219. Kiortsis DN, Filippatos TD, Elisaf MS. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2005;31:15 - 22.
220. Baldus S, Koster R, Chumley P, et al. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med* 2005;39:1184- 90.
221. Cook S, Hugli O, Egli M, Vollenweider P, Burcelin R, Nicod P, et al. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly.* 2003; 133:360–3
222. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009;30:96–116.
223. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, Roncal C, Mu W, Sanchez-Lozada GL, et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? *J Comp Physiol B.* 2009;179:67–76.
224. Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z, Özmen B. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight *Hormones* 2008,7(2):156-162
225. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, Ercan E, Tengiz İ, Turk U et al. High Inflammatory Activity Related to the Number of Metabolic Syndrome Components. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:136–144.
226. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006;19(10):1055-62.

227. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005; 59:1276–1282
228. Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, Okyay K, Yazıcı HU et al. Uric acid level and its association with carotid intima–media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 2008;197:159–163
229. Neovius MG, Linne YM, Barkeling BS, Rossner SO. Sensitivity and specificity of classification systems for fatness in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:597-603.
230. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001;107:344-350.
231. Lindsay RS, Hanson RL, Roumain J, Ravussin E, Knowler WC, Tataranni PA. Body mass index as a measure of adiposity in children and adolescents: relationship to adiposity by dual energy x-ray absorptiometry and to cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4061-4067.
232. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375:1737-1748.
233. Rodriguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Garagorri JM, Sarria A, et al. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 3:S54-S58.
234. Webber J, Donaldson M, Allison SP, Macdonald IA. A comparison of skinfold thickness, body mass index, bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in assessing body composition in obese subjects before and after weight loss. *Clin Nutr.* 1994;13:177-182.
235. Lindsay RS, Hanson RL, Roumain J, Ravussin E, Knowler WC, Tataranni PA. Body mass index as a measure of adiposity in children and adolescents: relationship to adiposity by dual energy x-ray absorptiometry and to cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4061-4067.
236. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics.* 1997;99:804-807.
237. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1990;10:497-511.
238. Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL, Gordon D, Lebovitz HE, Kral JG. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:846-850.
239. Despres JP, Lemieux S, Lamarche B, Prud'homme D, Moorjani S, Brun LD, et al. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19 Suppl 1:S76-S86.
240. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:92-103.

241. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E1065-E1071.
242. Kwon JH, Jang HY, Oh MJ, Rho JS, Jung JH, Yum KS, et al. Association of visceral fat and risk factors for metabolic syndrome in children and adolescents. *Yonsei Med J.* 2011;52:39-44.
243. Kim JA, Park HS. Association of abdominal fat distribution and cardiometabolic risk factors among obese Korean adolescents. *Diabetes Metab.* 2008;34:126-130.
244. Zeelie A, Moss SJ, Kruger HS. The relationship between body composition and selected metabolic syndrome markers in black adolescents in South Africa: the PLAY study. *Nutrition.* 2010;26:1059-1064.
245. Neovius M, Rossner SM, Vagstrand K, von Hausswolff-Juhlin YL, Hoffstedt J, Ekelund U. Adiposity measures as indicators of metabolic risk factors in adolescents. *Obes Facts.* 2009;2:294-301.
246. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892:146-154.
247. Druet C, Baltakse V, Chevenne D, Dorgeret S, Zaccaria I, Wang Y, et al. Independent effect of visceral adipose tissue on metabolic syndrome in obese adolescents. *Horm Res.* 2008;70:22-28.
248. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation.* 2000;102:1503–1510.
249. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio AB, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J.* 2008;29: 792–799.
250. 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– 857.

8.ÖZET

OBEZ ERGENLERDE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ENDOGLİN, GRELİN VE OBESTATİN DÜZEYLERİNİN ROLÜ

Son yıllarda, çocukluk çağı obezitesi ve onunla ilişkili komplikasyonlar giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, 10-18 yaş grubu obez adolesanlarda, obezitenin aterosklerotik sürece etkisini ve Endoglin, Grelin ve Obestatin düzeylerinin aterosklerozla olan ilişkisini araştırmaktır.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran 95 adolesan üzerinde yapılmıştır. Vaka (obez, n=60) ve kontrol (normal kilolu, n=35) grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Vaka grubu da vücut kütle indeksine göre obez (VKI'ı 95. ve 99. yüzdelik arasında, n=37)) ve ciddi obez (VKI $\geq$ 99. yüzdelik, n=23) olmak üzere kendi içinde ikiye ayrıldı. Total vücut yağı (TVY) oranını ölçmek için biyoelektrik impedans analizi cihazı (Tanita) kullanıldı. Subklinik aterosklerozu göstermek için karotis intima media (KİM) kalınlığı ölçüldü ve brakial arterin akım aracılı dilatasyon cevabı hesaplandı. Tüm olgulardan 8-12 saatlik açlığı takiben sabah 8-8:30 arası venöz kan alınarak kan şekeri, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, ürik asit, beyaz küre, CRP, Endoglin, Grelin and Obestatin düzeyleri çalışıldı.

Obez, ciddi obez ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve puberte durumları benzerdi. Beklenildiği üzere VKI, VKI-SDS, Bel Çevresi (BÇ), VYO, VYO -SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık insulin ve insulin direncinin göstergesi olarak HOMA-IR, FGIR ve QUICKI değerleri, triglyceride, HDL ve ürik asit düzeyleri obez grupta daha yüksekti ($p<0,001$). Sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında obez adolesanlar daha yüksek KİM kalınlığı ve daha düşük FMD oranlarına sahipti ($p=0,001$ ve $p=0,002$, sırası ile). Ancak endoglin, grelin ve obestatin düzeyleri benzerdi ($p>0,05$).

Karotis İntima Media kalınlığı ve FMD ile bazal antropometrik ve metabolik parametreler karşılaştırıldığında; KİM kalınlığı ile VKI-SDS, BÇ, VYO-SDS, ürik asit, total kolesterol, LDL, FGIR, grelin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon varken, FMD ile VKI-SDS, BÇ, VYO arasında negatif bir korelasyon vardı.

Sonuç olarak, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, obez adolesanlarda, erken aterosklerozun bir bulgusu olarak KİM kalınlığı daha yüksek, FMD oranları ise daha düşüktü. Ayrıca çalışmamızda, subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde önerilen, güvenilirliği kanıtlanmış bu iki parametrenin obezitenin ciddiyetinin göstergesi olan VKI-SDS ile korele idi. Endoglin, grelin ve obestatin düzeyleri erken aterosklerozun gösterilmesinde güçlü bir öngördürücü marker olarak kullanılamaz.

Anahtar Kelimeler: Endoglin, Obestatin, Ghrelin, Subklinik ateroskleroz, Obezite, FMD

9.SUMMARY

ASSOCIATION AMONG SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS WITH OBESTATIN AND ENDOGLIN LEVEL IN PUBERTAL OBESE CHILDREN

The prevalence of obesity and its complications among children has increased in recent years. The puposes of the study was to evaluate effect of obesity on atherosclerotic process and to investigate relationship between atherosclerosis with obestatin, ghrelin and endoglin levels in 10-18 years old pubertal adolescent. To our knowledge, this is the first study that evaluating the relationship between subclinical atherosclerosis and Endoglin, obestatin and Ghrelin levels in childhood.

This study was conducted by the Pediatric Endocrinology Department of Gazi University Hospital. Total 95 adolescents were included in the study. Two groups were created as case (obese, n=60) and control (normal weight, n=35). Case group were divided into 2 groups according to BMI percentile; obese (if BMI is between 95 and 99. Percentile, n=37) and sever obese (BMI $\geq$ 99. percentile, n=23). Bioelectrical impedance apparatus was used to measure the percentage of body fat. We measured flow mediated brachial arter diameter response and carotid intima media thickness as markers of subclinical atherosclerosis. Venous blood samples were obtained from all of the patients from the antecubital region between 8.00-8.30 am after an 8-12 hour overnight fast. Glucose, HDL, LDL, cholesterol, triglyceride, uric acid, WBC, CRP, Endoglin, Ghrelin and Obestatin levels were studied.

The mean ages of the controls ($15\pm1,6$ year), obese group ($14,4\pm1,3$) and severe obese group ($14,6\pm1,3$) were similar. All the groups were also similar according to their sex and pubertal status. The values of BMI, BMI-SDS, WC, BF %, BF % -SDS, systolic and diastolic blood pressure, fasting insulin, markers of insulin resistance (HOMA-IR, FGIR, QUICKI), triglyceride, HDL and uric acid were significantly different as expected ($p<0.001$). We found that higher CIM thickness and lower FMD levels in the obese adolescent when we compared healty control group ($p=0,001$ and $p=0,002$ for ANOVA, respectively). Wheras Endoglin, Ghrelin and Obestatin levels were similar ($p>0,05$).

When the correlation between CIM thickness with basal anthropometric and metabolic parameters were evaluated, there was a positive correlation between CIM and BMI-SDS, WC, BF%-SDS uric acid, total cholesterol, LDL, FGIR, Ghrelin. Similarly, on evaluation of the correlation between FMD with basal anthropometric and metabolic parameters, there was a negative correlation between FMD and BMI-SDS, WC, BF%-SDS.

In conclusion, there was evidence of the early atherosclerotic changes in obese adolescent, measured by the flow mediated brachial arter diameter response and carotid intima media thickness techniques. The level of the atherosclerotic changes correlates with body mass indices. Endoglin, obestatin and ghrelin levels can not be used as a biomarker for prediction of early atherosclerosis.

Key Words: Subclinical atherosclerosis, Obesity, Carotid intima media thickness FMD, Endoglin, Obestatin, Ghrelin

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: NURULLAH

Soyadı: ÇELİK

Doğum Yeri ve Tarihi: KAYSERİ 21/09/1977

Eğitimi:

1994-2000 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas

2000-2005 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim
Dalı'nda uzmanlık eğitimi, Sivas

2010-2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim
Dalı'nda yandal uzmanlık eğitimi, Ankara

Yabancı Dili: İngilizce

e-mail: celiknurullah@hotmail.com