



BEZMİÂLEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSTEATOZ VE OMENTİN-1 İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice Nursoy

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlker Tolga Özgen

İSTANBUL
OCAK 2020

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSTEATOZ VE OMENTİN-1 İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice Nursoy

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlker Tolga Özgen

İSTANBUL
OCAK 2020

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama ve ihtisas sürecimin tamamında bilgisi, tecrübesi ve sabrıyla daima yol gösterici ve öğretici olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İlker Tolga ÖZGEN'e, uzmanlık eğitimim süresince ilgisini ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Akın İŞCAN'a, çocukluğumdan itibaren çocuk doktoru olmak istememin ve zorlu ihtisas sürecini göze almamın en önemli sebebi, tıp fakültesi ve ihtisas yıllarımın destekçi ve yol göstericisi olan sevgili amcam Doç Dr. Mustafa Atila NURSOY ve sevgili eşi Opr. Dr. Filiz NURSOY'a, ihtisasa başladığım ilk günden itibaren, birçok gece ve gündüz boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Nurettin Onur KUTLU'ya, Uzm. Dr. Selçuk UZUNER'e, Uzm. Dr. Bilge BAYRAKTAR'a, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR'e, Doç. Dr. Ufuk ERENBERK'e ve onların şahsında tüm saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, kendilerinden pek çok şey öğrendiğim ve destek gördüğüm başta kıdemlilerim olmak üzere asistan arkadaşlarım, tüm hemşire ekibi ve yardımcı sağlık personeline, zorlu ihtisas sürecinin hayatımda oluşturduğu güçlüklerle benimle birlikte göğüs geren, destek ve moral olan ablam Uzm. Psikolog Merve NURSOY DEMİR, kardeşlerim Muhammed NURSOY ve Dr. Ayşe NURSOY'a, hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan beni yetiştirip bu günlere getiren ve insanlara faydalı olma amacıyla yaşamamı sağlayan babam Mehmet Selçuk NURSOY ve annem Maide NURSOY'a, son olarak bu tezi 12.2017.40 numaralı proje ile destekleyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Dr.Hatice NURSOY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	V
ŞEKİL ve TABLO DİZİNİ.....	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.3.1. Çevresel faktörler.....	7
2.1.3.2. Genetik faktörler.....	9
2.1.3.3. Endokrin hastalıklar.....	9
2.1.3.4. Hipotalamik obezite.....	10
2.1.3.5. Metabolik programlama.....	10
2.1.3.6. Gebelik.....	10
2.1.3.7. Bebeklik ve erken çocukluk.....	11
2.1.4. Klinik Yaklaşım.....	11
2.2. Obezite ile İlişkili Komorbidite ve Komplikasyonlar.....	12
2.2.1. Endokrin Sistem.....	12
2.2.1.1. Prediyabet.....	12
2.2.1.2. Diyabetes mellitus.....	12
2.2.1.3. Metabolik sendrom.....	12
2.2.1.4. Hiperandrojenizm.....	12
2.2.1.5. Büyüme ve puberte.....	12
2.2.3. Kardiyovasküler Sistem.....	13
2.2.3.1. Hipertansiyon.....	13
2.2.3.2. Dislipidemi.....	13

2.2.3.3. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık.....	13
2.2.4. Gastrointestinal Sistem.....	13
2.2.4.1. Non-Alkollik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD, hepatosteatoz) ...	13
2.2.4.2. Kolelityazis.....	13
2.2.4.3. Beslenme.....	14
2.2.5. Sinir sistemi.....	14
2.2.5.1. İdiopatik intrakranial hipertansiyon.....	14
2.2.6. Kas iskelet sistemi.....	14
2.2.7. Solunum sistemi.....	14
2.2.7.1. Astım.....	14
2.2.7.2. Obstruktif uyku apnesi.....	14
2.2.8. Psikososyal etkiler.....	15
2.3. Hepatosteatoz (NAFLD).....	15
2.3.1. Tanım.....	15
2.3.2. Risk faktörleri.....	15
2.3.3. Epidemiyoloji.....	15
2.3.4. Klinik.....	16
2.3.5. Tarama.....	16
2.3.6. Tanı ve tedavi.....	16
2.3.7. Komorbiditeler.....	17
2.4. Adipokinler ve Omentin-1.....	18
2.4.1. Leptin.....	18
2.4.2. Adiponektin.....	18
2.4.3. Visfatin.....	19
2.4.4. Vasfn.....	19
2.4.5. Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4).....	19
2.4.6. Rezistin.....	19
2.4.7. Apelin.....	19
2.4.8. Omentin-1.....	20
2.4.8.1. Çocuklarda omentin-1 düzeyleri.....	21
2.4.8.2. Hepatosteatoz (NAFLD) ve omentin-1.....	21
3.YÖNTEM ve GEREÇLER.....	23

3.1. Etik kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) onayı.....	24
3.2. Laboratuvar tetkikleri.....	24
3.2.1. Omentin-1 Test protokolü.....	24
3.2.2. Hesaplama.....	25
3.3. İstatistiki değerlendirmeler.....	26
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIşMA.....	34
6.SONUÇ.....	41
7.KAYNAKLAR.....	42



SİMGELER ve KISALTMALAR

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BUN: Kan üre azotu

CDC: Hastalık kontrol ve önleme merkezleri

COSI: Avrupa Çocukluk Çağı Obezite Sürveyansı Girişimi

CRP: C-reaktif protein

GGT: Gama glutamil transferaz

HAV: Hepatit A

HBV: Hepatit B

HCV: Hepatit C

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HMRS: Proton manyetik rezonans spektroskopisi

HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LGA: Haftaya göre yüksek doğum ağırlığı

NAFL: Non-alkolik yağlı karaciğer

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Non-alkolik steatohepatit

NASPGHAN: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PCOS: Polikistik over sendromu

PKB: Akt/protein kinaz B

RBP-4: Retinol bağlayıcı protein-4

SDS: Standart sapma puanı

SGA: Haftaya göre düşük doğum ağırlığı

ST3: Tiriyodotronin

ST4: Tiroksin

TSH: Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

Şekil 1.1: Vücut kitle indeksi-yaş persentilleri, erkekler, 2 ila 20 yaş, CDC.....	5
Şekil 1.2: Vücut kitle indeksi-yaş persentilleri, kızlar, 2 ila 20 yaş, CDC.....	6
Şekil 3.1: Omentin-1 absorban-konsantrasyon grafiği.....	25
Tablo 1.1: Türkiye’de çocuklarda obezite prevalansı.....	7
Tablo 1.2: Vücut ağırlığına etkisine göre bazı ilaçların sınıflandırılması.....	9
Tablo 4.1: Normal dağılım gösteren parametreler açısından hepatosteatozu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	28
Tablo 4.2: Normal dağılım göstermeyen parametreler açısından hepatosteatozu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	29
Tablo 4.3: Normal dağılım gösteren parametreler açısından hepatosteatozu olmayan, hepatosteatoz evre 1 ve hepatosteatoz evre 2-3 olan grupların karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.4: Normal dağılım göstermeyen parametreler açısından hepatosteatozu olmayan, hepatosteatoz evre 1ve hepatosteatoz evre 2-3 olan grupların karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.5: Normal dağılım gösteren parametreler açısından metabolik sendromu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	32
Tablo 4.6: Normal dağılım göstermeyen parametreler açısından metabolik sendromu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	33

ÖZET

Giriş: Çocukluk çağı obezitesi ülkemiz ve dünyada artmakta olan bir problemdir ve birçok komorbite ile birlikte dir. Hepatosteatoz (NAFLD) çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığıdır, obezite ile de yakından ilişkilidir. Omentin-1 insülin duyarlılaştırıcı etkisi ortaya konmuş, vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiş bir adipokindir. İnsülin direnci ve hepatosteatoz arasındaki ilişki iyi bilinmektedir dolayısı ile omentinin hepatosteatoz patogeneğinde rolü olabileceği varsayılabilir. Obez çocuklarda omentin-1 düzeyleri incelenmiştir ancak literatürde hepatosteatozu olan obez çocuklardaki omentin-1 düzeyleriyle ilgili yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda omentin-1 düzeylerini inceleyerek çocukluk çağında görülen hepatosteatoz ile omentin-1 arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymayı ve hepatosteatoz patogeneğini aydınlatmaya katkı sunmayı hedefledik.

Yöntem ve gereçler: Hastanemiz çocuk endokrinoloji ve genel çocuk polikliniğine Ekim 2017 ve Nisan 2018 tarihleri arasında başvuran 12-18 yaş arası, ergenliği başlamış (puberte evre ≥ 3) ve obezitesi (vücut kitle indeksi standart sapma skoru (VKİ SDS) ≥ 95) olan 134 hastanın antropometrik ölçümleri yapıldı, kan basıncı değerleri ve rutin kan tetkikleri kaydedildi. İnsan omentin-1 ELISA kiti ile çalışılmak üzere serum jelli tüpe 2 ml kan ayrıldı. Tüm hastalara hepatosteatoz tespiti ve evrelemesi (evre 1, 2 ve 3) için üst batın ultrasonografisi (USG) yapıldı. Kan verme sürecinde omentin-1 için kan ayırlamayan, kronik hastalığı veya sendromik obezitesi olan ve antidiyabetik ilaç kullanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Hepatosteatoz olan ve olmayan gruplar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Hepatosteatozu olmayan olgularda (n=44) ortanca omentin-1 düzeyleri 11.02 ng/ml ve hepatosteatoz tanılı olgularda (n=38) ortanca omentin-1 düzeyleri 10.50 ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.823). Ağır hepatosteatozu olan (evre 2-3) olguların ortanca omentin-1 düzeyleri 9.45 ng/ml, hafif hepatosteatozu olan olguların (evre 1) ortanca omentin-1 düzeyleri 9.75 ng/ml olarak ölçüldü (p=0.954).

Sonuç: Çalışmamızda obez çocuklarda saptanan hepatosteatoz ile omentin-1 düzeyleri arasında bağlantı saptanmamıştır. Ancak evre 2-3 hepatosteatozlu hastaların sağlıklı kontroller ve hepatosteatozu olmayan obezlerle karşılaştırılacağı daha fazla olgu sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Omentin-1'in hepatit oluşturan durumlardaki rolünün aydınlatılması da NAFLD patogenezindeki yerinin anlaşılmasında katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, çocukluk çağı obezitesi, hepatosteatoz, NAFLD, adipokinler, omentin-1.



SUMMARY

Background: Childhood obesity is an increasing problem in Turkey and all over the world and is associated with several comorbidities. Hepatosteatosi (NAFLD) is the most common liver disease in children and is closely associated with obesity. Omentin-1 is an adipokine which has been found to be negatively correlated with body mass index and insulin sensitizing effect. The relationship between insulin resistance and hepatosteatosi is well documented, because of that it may be assumed that the omentin-1 may have a role in the pathogenesis of hepatosteatosi. Omentin-1 levels have been studied in obese children, but there are not enough studies in the literature regarding omentin-1 levels in obese children with hepatosteatosi. In this study, we aimed to reveal the possible relationship between omentin-1 and hepatosteatosi in childhood by examining omentin-1 levels in obese children with and without hepatosteatosi and to contribute to elucidating the pathogenesis of hepatosteatosi.

Material and methods: Between October 2017 and April 2018, 134 patients aged 12-18 years with puberty (puberty stage ≥ 3) and obesity (body mass index standard deviation score (BMI SDS) $\geq 95\%$) admitted to our pediatric endocrinology and general pediatric outpatient clinic. Anthropometric measurements and routine blood tests of the patients were performed, blood pressure values were recorded. Two milliliters blood collected into serum gel tube for human omentin-1 ELISA kit. Upper abdominal ultrasonography (USG) was performed in all patients for detection and staging of hepatosteatosi (grade 1, 2 and 3). Patients with chronic disease or syndromic obesity, patient who using antidiabetic drugs and who were unable to allocate blood for omentin-1 during blood collection were excluded from the study.

Results: There was no significant difference between the groups with and without hepatosteatosi in terms of age and sex. The median omentin-1 levels were 11.02 ng/ml in patients without hepatosteatosi (n = 44) and the mean omentin-1 levels were 10.50 ng/ml in patients with hepatosteatosi (n = 38). There was no statistically significant difference between the two groups ((p=0.823). The median omentin-1 levels in patients with severe hepatosteatosi (stage 2-3) were

9.45 ng/ml, and the median omentin-1 levels in patients with mild hepatosteatorosis (stage 1) were 9.75 ng/ml (p=0.953).

Conclusion: In our study, no significant relationship was found between hepatosteatorosis and omentin-1 levels in obese children. However, there is a need for studies with larger sample size in which patients grade 2-3 hepatosteatorosis will be compared with healthy controls and obese patients without hepatosteatorosis. Clarifying the role of Omentin-1 in hepatitis-forming conditions may also contribute to understanding its role in the pathogenesis of NAFLD.

Keywords: Obesity, childhood obesity, hepatosteatorosis, NAFLD, adipokines, omentin-1.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülke için önemli bir halk sağlığı problemidir (1). Gelişmiş ülkelerde obezite prevalansındaki artış plato çizmeye başlamışsa da gelişmekte olan ülkelerde obezite prevalansı artmaya devam etmektedir (2). Çocukluk çağı obezitesi etyolojisinde şekerli içecekler, televizyon (TV)/bilgisayar oyunları, hareketsiz hayat tarzı gibi çevresel etkilerle birlikte, genetik faktörler ve olası epigenetik sebepler mevcuttur (3-6). Çocukluk çağı obezitesindeki hızlı artış hem çocukluk, hem de erişkin çağda karşılaşılabilecek bir çok komorbidite riskini beraberinde getirmektedir (7, 8).

Hepatosteatoz (non alkolik yağlı karaciğer hastalığı; NAFLD) çocukluk çağında en sık rastlanan karaciğer hastalığı olup obezite, hiperinsülinizm ve hiperlipidemi ile yakından ilişkilidir; yaşam tarzı değişiklikleri ile gerekli müdahale yapılmadığı durumlarda ise siroza ilerleyebilir (9). Bununla birlikte NAFLD tanısında zorluklar mevcuttur. NAFLD taraması için serum ALT düzeyleri bakılması önerilmektedir ancak sensitivitesi düşüktür (10). Ultrasonografi (USG) indirek bir yöntemdir, sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür ancak noninvaziv bir yöntem olduğundan yaygın olarak kullanılır (11, 12). Karaciğer biyopsisi ise altın standart olmakla birlikte invaziv bir tetkik olduğundan tanıda bütün diğer tetkikler yapıldıktan sonra son seçenek olarak önerilmektedir (10).

Omentin-1; yakın zamanda tanımlanmış ve ağırlıklı olarak viseral yağ dokusunda sentezlenen 34kDa ağırlığında, 313 amino asitten oluşmuş bir adipokindir (13, 14). İnsülin duyarlılaştırıcı etkisi başta olmak üzere birçok farklı dokuda farklı etkileri olduğu tespit edilmiştir (15). Omentin-1 düzeyleri bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), leptin düzeyleri ile ters orantılı; yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve adiponektin düzeyleri ile doğru orantılıdır (14, 16). Obez hastalarda, polikistik over sendromunda (PCOS) düzeylerinin azaldığı, anoreksiya nervroza hastalarında ve kilo veren obez hastalarda düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (17-19).

Omentin-1'in hepatosteatoz ile ilişkisi incelenecek olduğunda ise yapılan çalışmalar yetersizdir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada erişkinlerde biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD tanılı obez hastalarda omentin-1 düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik saptanmıştır (20). Literatür incelendiği kadarı ile hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda omentin-1 düzeylerini araştıran

bir çalışmaya rastlanmamıştır. Omentin-1'in obezite ve komorbid durumları ile olan ilişkisine bakıldığında çocukluk ağı obezitesinde hepatostaetozlu hastalardaki düzeylerinin incelenmesinin hepatosteatoz patogenezi aydınlatmaya yardımcı olacağı dşnlmştr. Aynı zamanda omentin-1'in NAFLD'de tanısal bir molekül olarak kullanılıp kullanılmayacağının araştırılması da hedeflenerek çalışma planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülke için en önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline gelmektedir ve çocukluk çağı obezitesi erişkin obezitesinden daha hızlı artmaktadır (1, 21). Obezite sıklığının artması obezite ilişkili komorbiditeleri de arttıracığından klinisyenler tarafından fark edilerek önlem alınması önem arz etmektedir (1).

2.1.1. Tanım

Obezite terimi vücut yağ kitlesinin fazlalığını ifade eder. Vücut yağ kitlesini tam olarak ölçmek mümkün olmadığından, fazla kilo ve obezite tanımı boy ve kilo ilişkisine göre yapılmaktadır. İki yaş ve üzeri çocuklarda fazla kilo ve obezite ölçümünde VKİ kullanılmaktadır (22). Bu indeks adiposite ve hiperkolesterolemi, hipertansiyon, ileri dönem kardiyovasküler hastalık gelişimi gibi çocukluk çağı fazla kilo komplikasyonları ile korelasyon gösterir (23). Aynı VKİ ile farklı ırklarda vücut yağ dağılımı değişkenlik gösterir ancak vücut yağ dağılımının VKİ'den daha güçlü bir obezite ön görüsü sağladığı net değildir (24). Çocukluk çağında yaşla birlikte VKİ önemli değişiklikler gösterir, doğumda medyan VKİ 13 kg/m² iken, 1 yaşında 17 kg/m² ye yükselir, 6 yaşında 15.5 kg/m² ye düşer, 20 yaşında 21 kg/m² ye yükselir (25). Vücut kitle indeksi ağırlık(kg)/boy(cm)² formülü ile hesaplanır (26). Çocukluk çağı obezitesini belirlemek için diğer ölçütler ise; adipositeyi ölçmek, boya göre ağırlık hesaplaması (genellikle iki yaşından küçük çocukların değerlendirilmesinde kullanılır), bölgesel yağ dağılımı ölçümleri (örneğin bel çevresi ve bel-kalça oranı) ve büyüme standartları eğrileridir (DSÖ) (27-29).

VKİ 25 ve 30 kg/m² arasındaki yetişkinler aşırı kilolu; VKİ \geq 30 kg/m² olanlar obez olarak değerlendirilse de ırksal farklılıklar mevcuttur (21). Japonya ve Kore'de obezite VKİ \geq 25 kg/m², Çin'de VKİ \geq 28 kg/m² iken, Kafkasyalılar için ise 25-30 kg/m² aralığında bir VKİ obezite olarak kabul edilmektedir (21, 22, 30, 31).

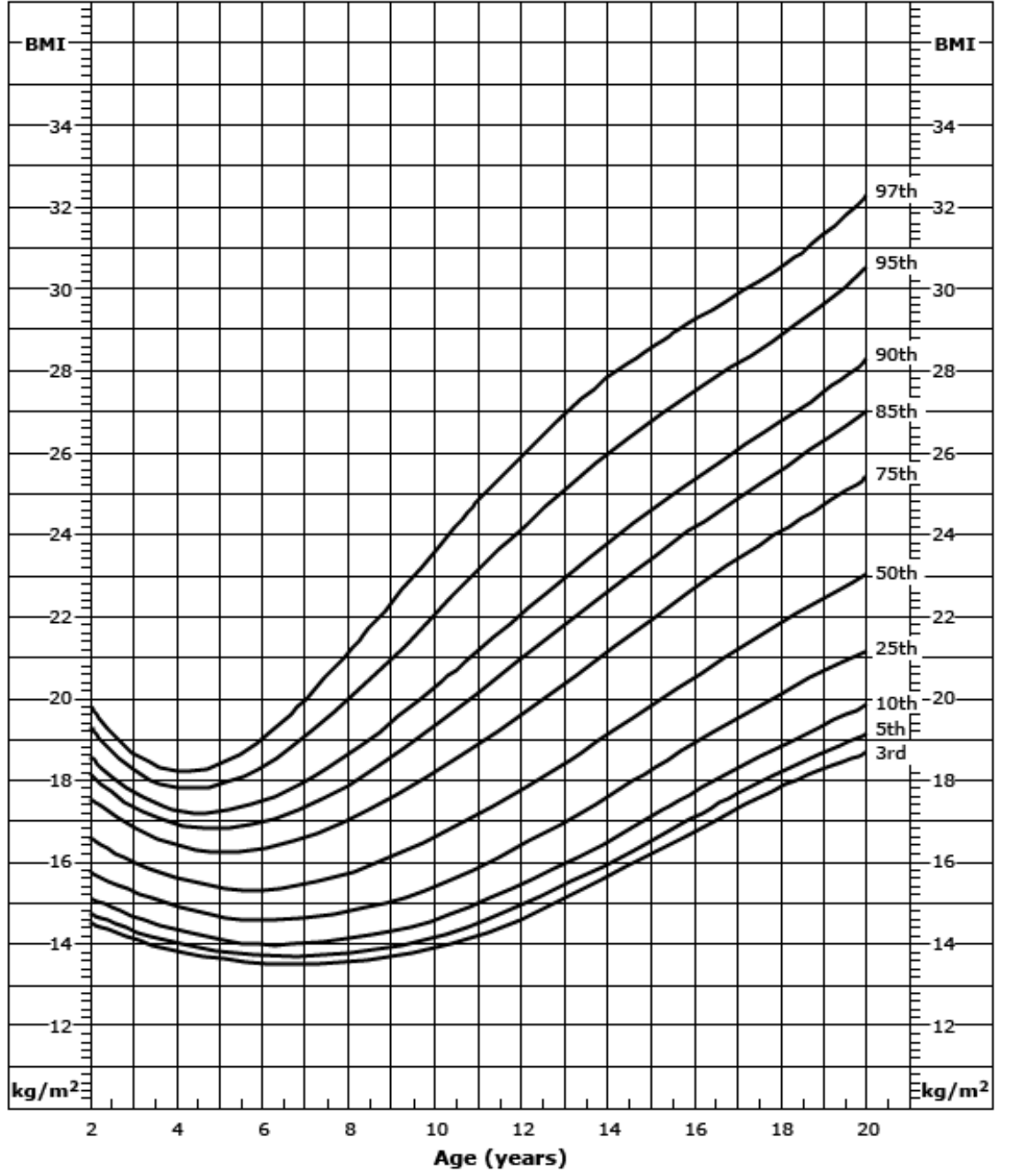
Obezite yetişkinlerde sınıf I (VKİ \geq 30 ila 34.9), sınıf II (VKİ \geq 35 ila 39.9) ve sınıf III (VKİ \geq 40) olarak alt kategorilere ayrılmıştır (32). Çocuklardaki

büyümeye bağlı boy ve kilo artışından dolayı VKİ değerlendirmesinde 2-20 yaş arasında kullanılmak üzere persantil eğrileri hazırlanmıştır (27) (Resim 1, 2).

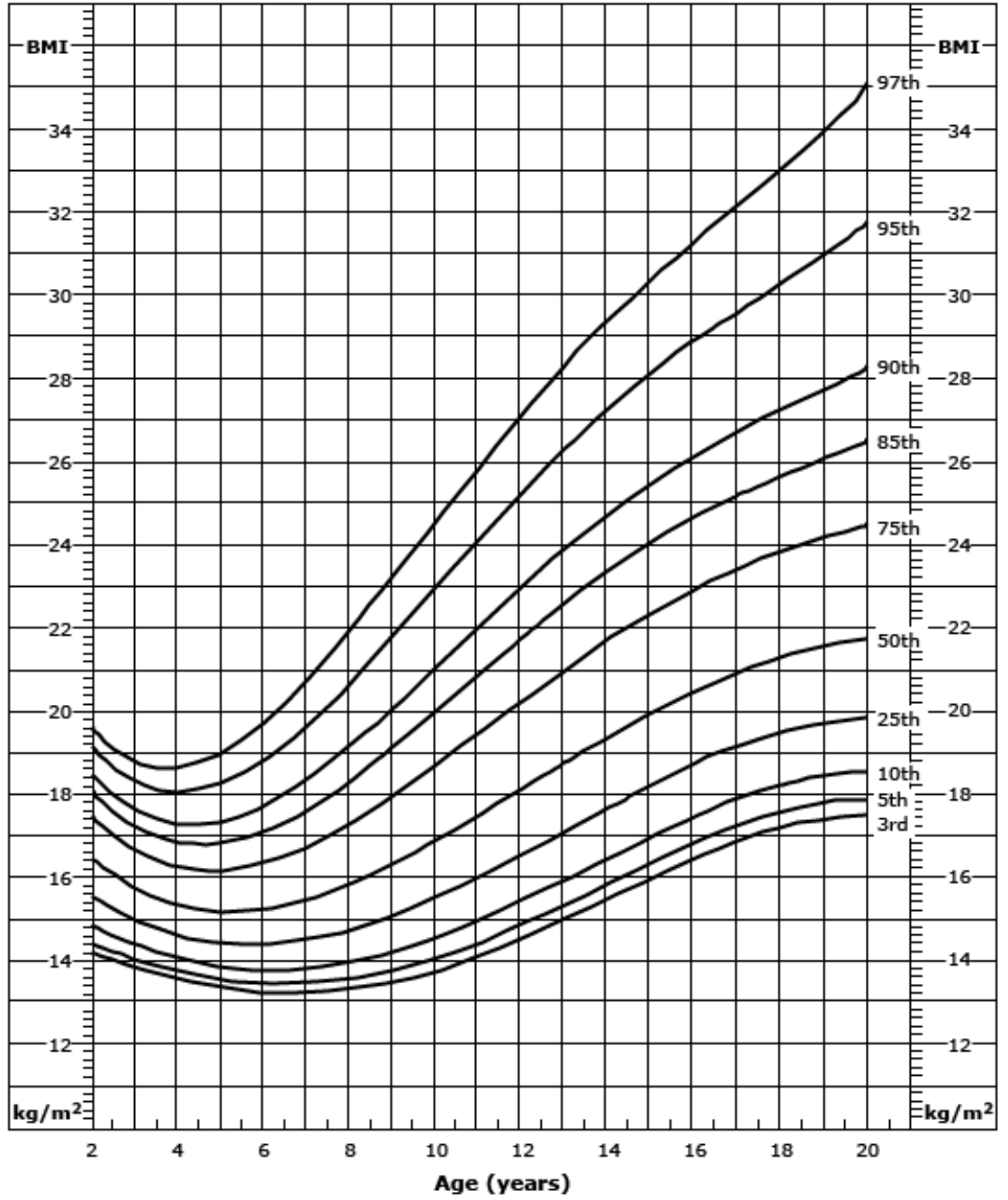
Çocuklar erişkinliğe yaklaştıkça VKİ için 85. ve 95. persantiller erişkinlerdeki fazla kilo ve obezite sınır VKİ değerleri olan 25 ve 30'a yaklaşır (23). VKİ persantil <5 zayıf olarak değerlendirilirken 5 ile 85 persantil arası normal kilo kabul edilir. Şiddetli obezite genel olarak VKİ ≥ 99 persantil olarak kabul edilmekle birlikte VKİ, yaş ve cinsiyet için 95. persantilin %120'sinden daha büyük ya da 35 veya daha yüksek bir VKİ değeri (hangisi daha düşükse) de şiddetli obezite tanımında kullanılır (33, 34). Morbid obezite tanımı net değildir ve hastalar açısından olumsuz algılanabileceği için kullanımı önerilmemektedir, ancak bazı kaynaklarda VKİ ≥ 40 veya VKİ ≥ 35 ve eşlik eden komorbiditelerin olması şeklinde tanımlanır (35).

2.1.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde çocuk ve ergenlerin, erkeklerde %23.8'i, kızlarda %22.6'sı obez veya fazla kilolu iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran çocuk ve ergenlerde erkeklerde %8.1-12.9 ve kızlarda %8.4-13.4'tür (36). Son analizlere göre gelişmiş ülkelerde obezite ve fazla kilo düzeyleri plato çizmekle beraber, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde artış devam etmektedir (2). Ebeveynlerden birinin obez olması obezite riskini iki ila üç kat artırır ve iki ebeveyn de obez ise risk 15 kat artar (37). Kötü beslenme ve azalmış fiziksel aktivite sebebiyle düşük gelirli ailelerde de obezite prevalansı artar (38). Uzun dönemli çalışmalar göstermiştir ki; çocukluk ve ergenlik çağında obez olan bireylerin çoğunluğu yetişkinlikte obez olarak kalmaktadır (39). Ergenlikte şiddetli obezite erişkin obezitesi için bir öngörü faktörüdür (40). Vücut yağ oranlarındaki değişmeye bağlı olarak kızlardaki ergenlik çağı obezitesinin erkeklerdekinden daha kalıcı olduğuna dair veriler yakın zamanlı kohort çalışmalarıyla değişmiştir (41, 42). Ergenlik çağındaki obezitenin kalıcı olma riski erkeklerde daha fazla ve kızlara yakın orandadır (42).



Şekil 1.1: Vücut kitle indeksi-yaş persantilleri, erkekler, 2 ila 20 yaş, CDC (27).
BMI: body mass index; CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention).



Şekil 1.2: Vücut kitle indeksi-yaş persantilleri, kızlar, 2 ila 20 yaş, CDC (27).

BMI: body mass index; CDC: CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention).

Tablo 1.1: Türkiye’de çocuklarda (20 yaş altı) obezite prevalansı (36).

	Erkek	Kız
Fazla kilo	%20.40 (17.50–23.60)	%19.80 (16.60–23)
Obez	%7.10 (5.70–8.70)	%5.70 (4.50–7)

Türkiye’de Avrupa Çocukluk Çağı Obezite Sürveyansı Girişimi (European Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI) kapsamında 2016 yılında ilköğretim 2. sınıf öğrencileri (6-9) yaş arasında yapılan çalışmada VKİ skoruna göre çocukların %9.9’u şişman, %14.6’sı kilolu, %74’ü normal ve %1.5’i zayıftır. COSI 2013 araştırmasında ise şişmanlık %8.3 ve fazla kiloluluk %14.2 olarak bulunmuştur. Çocuklarda şişmanlık ve fazla kiloluluğun ülkemizde artış eğiliminde olduğu görülmektedir (COSI-TUR 2016).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. Çevresel faktörler

Çocukluk çağında obezite ister sedanter hayat tarzı, ister de kalori alımının ihtiyaçtan fazla olması sebebi ile olsun, büyük oranda çevresel faktörlerle ilişkilidir. Çevresel faktörler obezite risklerinden sadece biri olsa da değiştirilebilir olduklarından tedavide önemli yer tutarlar (43, 44).

Gıdaların glisemik indeksindeki artışlar, şeker içeren içecekler, porsiyon boyutları, “fast food” ile beslenme, aileler ile birlikte yenilen öğünlerin azalması, fiziksel aktivitenin azaltılması, bilgisayara dayalı oyun aktivitesi, okul yemeğinin besin içeriği ve yaşanan çevrenin (Örn. yürüyüş yolları ve oyun alanlarına ulaşılabilirliğinin) obezite artışında etkileri olduğu düşünülmektedir (44, 45). Akşam yemeğinin düzenli şekilde ailece yenilmesi, yeterli gece uykusu ve kısıtlı ekran süresinin bu rutinlerin gerçekleştirilmemesine kıyasla %40 daha düşük bir obezite prevalansı sağladığı görülmüştür (45).

Şekerli içecekler: Şekerli içecek tüketimindeki artış (meyve suları dâhil) bazı kişilerde obeziteye eşlik eden önemli bir faktördür (4, 46). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çalışmalar incelendiğinde çocuk ve erişkinlerin günlük enerji alımının %8 ila %9’unu şekerli içeceklerin oluşturduğu görülmüştür (47).

Şekerli içecek tüketiminin genetik temelli yatkınlıkla beraber aynı zamanda obezite için bağımsız bir risk faktörü de olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (47, 48).

Televizyon/Bilgisayar oyunları: Televizyon obeziteyle ilişkili en iyi tanımlanmış çevresel etkenlerden biridir, bu ilişki birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur (3, 49-51). Türkiye’de yapılan bir çalışmada da 2 saat ve daha fazla günlük TV izleme süresine sahip çocuklarda 2 saatten az TV izleyen çocuklara kıyasla VKİ ve triseps kıvrım kalınlığında artış olduğu gösterilmiştir (52). Bu ilişkinin; fazla sayıda yiyecek içecek reklamına maruz kalma ve bu sebeple enerji alımında artma, TV izlemenin fiziksel aktivite yerine geçmesi ve ekran karşısında tamamen hareketsiz geçirilen süre, TV’nin uykuya ve diyetle olumsuz etkisi ve metabolik hızın düşmesi ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür (3, 53-57).

Bilgisayar oyunlarının da obezite ile ilişki gösterilmiştir (58). Ancak bu ilişki TV’ye oranla daha zayıftır. Bu durum bilgisayar oyunlarının yiyecek-içecek reklamı içermemesi veya TV seyretmekten nitelik ve nicelik olarak daha farklı bir fiziksel aktivite olmasına bağlanmıştır. (50, 58, 59).

Uyku: Uykusuzluk erişkinler ve çocuklarda yaygınlaşan bir problemdir (60). Uyku süresinde kısalmanın obezite prevalansında dramatik bir artışla seyrettiği ortaya koyulmuştur (60, 61). Yapılan bir meta analizde uyku süresindeki her bir saatlik artışın çocukluk çağı fazla kiloluluk ve obezite riskinde ortalama %9’luk bir azalma sağladığı görülmüştür (61). Kısa uyku süresi ile obezite ilişkisinin patofizyolojisi net değildir ancak; yüksek kortizol ve ghrelin seviyeleri, artmış sempatik aktivite, azalmış leptin ve büyüme hormonu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (61-64). Obez ergenler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda uyku bozukluklarının da (uykuda solunum bozuklukları, uyku bölünmesi ve aralıklı hipoksiler) vücut yağlanmasından bağımsız olarak insülin duyarlılığını azalttığı belirlenmiştir (60, 65, 66).

İlaçlar: Glukokortikoidler, antiepileptikler ve psikoaktif ilaçlar (özellikler olanzapin ve risperidon) dâhil bazı ilaçlar kilo alımına sebep olabilir (Tablo 1.2).

Diğerleri: Obeziteye katkıda bulunabilecek diğer çevresel faktörler arasında barsak mikrobiyotası, çevresel toksinler ve virüsler yer almaktadır (67-69). Destekleyici bilgiler olmakla birlikte etkileri tam olarak kanıtlanmamıştır ancak araştırmalar devam etmektedir.

Tablo 1.2: Vücut ağırlığına etkisine göre bazı ilaçların sınıflandırılması (22).

Kilo kaybı yapanlar
Antikonvülzanlar: topiramet, zonisamid, lamotrijin
Antidepresanlar: bupropion, venlafaksin, desvenlafaksin
Antipsikotikler: ziprasidon
Kiloya etkisi olmayanlar
Antipsikotikler: haloperidol, aripiprazol
Kilo alımı yapanlar
Antidepresanlar: monoamine oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar (nortriptilin, amitriptilin, doksepin), paroksetine, sitalopram, escitalopram, imipramin, mirtazapin
Antipsikotikler: thioridazin, olanzapin, risperidon, klozapin, quetiapin
Diabet ilaçları: örn. insülin, sülfonilüreler, tiazolidinedionlar, meglitinidler
Glukokortikoidler: örn. prednizon
Hormonal ajanlar: özellikler progesteranlar, örn. medroksiprogesteron
Antikonvülzanlar: örn. divalproeks
Nörolojik ve mood düzenleyici ajanlar: örn., lityum, karbamazepin, gabapentin, valproat
Antihistaminikler: sproheptadine
Alfa blokerlerler: özellikle terazosin
Beta blokerler: özellikle propranolol

2.1.3.2. Genetik faktörler

Genetik faktörlerin çevresel etki ile birlikte obezite gelişimine katkısı olduğuna dair kuvvetli kanıtlar vardır (5). Aynı zamanda çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili spesifik sendromlar ve tek gen bozuklukları da tanımlanmıştır (örn. Prader-Willi Sendromu, melanokortin 4 reseptör mutasyonu, leptin reseptör mutasyonları) (70-73). Genetik sendromlarla ilişkili çocukluk çağı obezitelerinde obezite tipik olarak erken yaşta başlar ve karakteristik fizik muayene bulguları bulunur (örn. dismorfik bulgular, gelişim geriliği, boy kısalığı, mental retardasyon) (71).

2.1.3.3. Endokrin hastalıklar

Çocukluk ve ergenlik çağında obezitenin %1'inden daha azı endokrin hastalıklarla ilişkilidir (71). Endokrin hastalıklarla ilişkili kilo alımında şiddetli

obeziteden ziyade fazla kiloluluk ve orta düzeyde obezite görülür ve bu çocuklarda tabloya genellikle hipogonadizm ve boy kısalığı eşlik eder (70, 71, 74). Kilo alımına sebep olan endokrin patolojiler temel olarak; kortizol fazlalığı, hipotiriodizm, büyüme hormon eksikliği ve psödohipoparatiroidizm tip 1a'dır (75-78).

2.1.3.4. Hipotalamik obezite

Hipotalamik lezyonlar, tedavi edilmesi zor, hızla ilerleyen şiddetli obeziteye neden olabilir. Çocuklarda hipotalamik obezite çoğunlukla cerrahi kraniofaringioma tedavisinden sonra ortaya çıkar ve genellikle panhipopitüitarizm ile ilişkilidir (79). Travma, tümör veya hipotalamusu etkileyen inflamatuvar hastalıklar da hipotalamik obeziteye sebep olabilir (80).

2.1.3.5. Metabolik programlama

Gelişimin kritik dönemlerinde çevresel etki ve beslenme etkilerinin kişinin obezite ve metabolik sendrom yatkınlığı üzerinde kalıcı etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır, mekanizmalar netlik kazanmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir (81, 82). Bu durum “metabolik programlama” olarak adlandırılır ve epigenetik mekanizmalarla obezitenin kuşaklar arası aktarımında bir bileşen olarak da değerlendirilebilir (6, 83, 84). Metabolik programlama ile ilgili en güçlü kanıtlar gebelik dönemine aittir (85, 86). Bebeklik ve erken çocukluk dönemi ile ilgili de daha az olmakla birlikte destekleyici bilgiler mevcuttur (86, 87).

2.1.3.6. Gebelik

Düşük doğum ağırlıklı (SGA), yüksek doğum ağırlıklı (LGA) ve prematürelde çocukluk erken erişkinlik döneminde obezite kontrol altına alındıktan sonra bile insülin direncinin artmış olduğu görülmüştür (88-91). Benzer şekilde doğum ağırlığı ile (fetal beslenmenin göstergesi olarak) diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci ve obezitenin bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur (86, 92-94).

Annenin gebelikteki kilosu ve kilo alımının bebeğin doğum kilosu ve çocukluk çağındaki kilosunu, genetik ve çevresel faktörler dışlandıktan sonra dahi etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (90, 95-98).

Maternal obezite ve yüksek yağlı diyet ile beslenme yeme davranışını da etkilemektedir. Prenatal dönemde annenin yüksek enerjili beslenmesi çocukluk çağında 10 yıla kadar yüksek enerjili gıda tüketim davranışı ile ilişkili bulunmuştur (85).

Gastrik baypas cerrahisi sonrası gebe kalan kadınların çocuklarında cerrahi öncesi doğan çocuklara kıyasla obezite yatkınlığının düşük olması maternal obezitenin ortadan kalkmasının, sonrasında doğacak bebekte uzun dönem metabolik profil için faydalı olacağını düşündürmüştür (99).

2.1.3.7. Bebeklik ve erken çocukluk

Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki kilo alma oranları ile erken çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik dönemindeki obezite ve metabolik sendrom arasında tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (100, 101). Ayrıca hayatın ilk iki yılında yüksek proteinli diyet ile beslenmenin adipositeyi arttırmasa da kilo alımını arttırdığı ortaya koyulmuştur (102, 103).

2.1.4. Klinik Yaklaşım

Obez çocukta klinik değerlendirme; diyet, fiziksel aktivite, tıbbi özgeçmiş, aile hikayesinin de dahil olduğu ayrıntılı anamnezle başlar ve tansiyon ölçümü ile antropometrik ölçümleri içeren tam bir fizik muayene yapılır (104).

Obez çocuklarda yapılması önerilen laboratuvar tetkikleri tam standardize edilmemiştir. Genel olarak sık görülen komorbid durumlara yönelik biyokimyasal değerlendirmeleri içerir:

- Dislipidemi açısından açlık lipid profili,
- Hipertansiyon varsa serum elektrolitleri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, tam idrar tahlili, tam kan sayımı,
- Tip 2 diyabet açısından açlık kan şekeri, HbA1c veya oral glukoz tolerans testi (OGTT),
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) açısından ALT bakılabilir (70, 105, 106).

Klinik gereklilik görüldüğü halde polikistik over sendromu, obstruktif uyku apne sendromu, cushing hastalığı ve hipotiroidizm açısından da tetkik yapılabilir (9, 70, 107). Anamnez ve fizik muayene bulgularına dayanarak gereklilik halinde

radyolojik tetkiklerden yararlanır (femur başı epifiz kayması şüphesinde ekstremite düz grafilere, NAFLD’i doğrulamak için batın USG vs.) (108, 109).

2.2. Obezite ile İlişkili Komorbidite ve Komplikasyonlar

2.2.1. Endokrin Sistem

2.2.1.1. Prediyabet

Tip 2 diyabet (tip 2 DM) gelişme riskinin artmış olması prediyabet olarak adlandırılır (110). Plazma açlık glukozu 100-125 mg/dl arası veya HbA1c 5.7-6.4 arası olan obez çocuk ve ergenlere OGTT ile ileri değerlendirme yapılmalıdır (111).

2.2.1.2. Diyabetes mellitus

Tip 2 DM obezitenin komorbiditelerinden biridir (112, 113). Yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyete göre VKİ ≥ 95 . persantilde olan adolesanlardan %4’ünde asemptomatik tip 2 DM olduğu saptanmıştır (114). Uzun dönem komplikasyonları (nöropati, retinopati, nefropati ve ateroskleroz) önlemek için erken tanı önemlidir (115). Tanı plazma açlık glukozu, HbA1c ve OGTT ile koyulur (111).

2.2.1.3. Metabolik sendrom

Erişkinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM için artmış risk faktörleri “metabolik sendrom” olarak adlandırılır (116). Bu risk faktörleri; abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyondur (116). Kardiyovasküler risklerde artış özellikle fazla kilolu ve obez çocuk ve ergenlerde de mevcuttur (117, 118). Ergenlerde metabolik sendrom değerlendirmesi için erişkinlerden modifiye edilmiş kriterler kullanılır (119).

2.2.1.4. Hiperandrojenizm

Obez ergenlerde hiperandrojenizm ve erken başlangıçlı PCOS riski artmıştır. PCOS, hirsütizm, menstürel düzensizlikler, akantozis nigrikans ve akne gibi bir seri klinik bozukluk ile birlikte (120).

2.2.1.5. Büyüme ve puberte

Çocuk ve ergenlerde obezite lineer büyümenin hızlanması ve kemik yaşının ilerlemesiyle birliktelik gösterebilir (121). Ayrıca fazla kilo kızlarda erken, erkeklerde ise geç seksüel olgunlaşma ile ilişkili bulunmuştur (122).

2.2.3. Kardiyovasküler Sistem

2.2.3.1. Hipertansiyon

Fazla kilolu veya obez çocuk ve adolesanlarda, obezitenin şiddetiyle orantılı olarak hipertansiyon riski artar (123, 124). Normal kilodaki çocuklara kıyasla orta düzey obez çocuklarda bu riskin iki kat, ciddi obez çocuklarda dört kat arttığı gösterilmiştir (125). Çocukluk çağında hipertansiyon erişkin çağda da metabolik sendrom ve hipertansiyon için bir öngörü faktörüdür (126). Obez çocuklarda erişkinlikte hipertansiyon riski artar ancak bu risk kilo vermekle azalır (127).

2.2.3.2. Dislipidemi

Dislipidemi özellikle santral yağ dokusu artmış olan fazla kilolu ve obez çocuklarda görülür (128). Plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit düzeyleri artar ve HDL düzeyleri azalır (128, 129). Obezitenin ağırlığı ile doğru orantılı olarak dislipidemi riski artar (124).

2.2.3.3. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

Çocukluk çağı obezitesi subklinik aterosklerotik hastalık ile ilişkilidir (130). Çocukluk ve ergenlik çağında obezitesi olanlarda intima-media kalınlaşması erişkinlikte kilo verilse dahi devam eder (131).

Ergenlik döneminde yüksek VKİ, erişkin çağda kardiyovasküler hastalık ve akut koroner olaylarla ilişkilendirilmiştir (132, 133). VKİ erişkin çağda azalsa da kardiyovasküler hastalık ve akut koroner olay riski devam eder (133).

2.2.4. Gastrointestinal Sistem

2.2.4.1. Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD, hepatosteatoz)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; non-alkolik yağlı karaciğer, steatohepatit ve siroz olarak üç başlıkta incelenen bir klinik spektrumun adıdır ve obeziteyle yakın ilişkilidir (9, 134). NAFLD karaciğer hastalıklarının çocuklarda en sık sebebidir (9) (Aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacak).

2.2.4.2. Kolelityazis

Obezite çocuklarda predispozan sebepler olmadan oluşan (hemolitik anemi, parenteral beslenme vs) safra taşlarının birincil sebebidir (135). Safra taşı riski VKİ ile doğru orantılı olarak artar ve kızlarda erkeklerden daha fazladır (136).

2.2.4.3. Beslenme

Vitamin D eksikliği obez çocuk ve adolesanlarda yaygındır (137). Demir eksikliği anemisi de normal vücut ağırlığına sahip olanlara göre obezlerde daha sık görülür (138).

2.2.5. Sinir sistemi

2.2.5.1. İdiopatik intrakranial hipertansiyon

İdiopatik intrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri) çocukluk ve adolesan dönemde yaygın olmamasına rağmen prevalansı obeziteyle birlikte artar (139). İdiopatik intrakranial hipertansiyonlu çocukların yarısı obez olmasına rağmen semptomların başlangıcı kilo alımıyla ilişkili bulunmamıştır (140). Hastalık ciddi görme kaybı ve körlük yapabilmektedir bu sebeple obez ve intrakranial hipertansiyonu olanlarda kilo kaybı tedavinin önemli bir bileşenidir (128).

2.2.6. Kas iskelet sistemi

Femur başı epifiz kayması tipik olarak adolesan dönemde görülür ve obezite önemli bir risk faktörüdür (141). Yine obeziteyle ilişkili olarak genu varum ve valgum deformiteleri gelişebilir (142, 143). Obez çocuklarda normal kilodalılara göre kemik kırıkları daha çok görülür (144). Bu durum; çocuklarda erişkinlerin aksine kemik kitlesinin az olması, vitamin d eksikliği, egzersiz yapımında azlık ile ilişkili olarak düşünülen sebeplerdir ancak henüz bu alanda yeterli çalışma yoktur (145-147).

2.2.7. Solunum sistemi

2.2.7.1. Astım

Obezite ve vücut yağlanması astım insidansını artırır ve yüksek VKİ astım şiddetinde artış ile ilişkilidir (148).

2.2.7.2. Obstrüktif uyku apnesi

Obstrüktif uyku apnesi tipik olarak horlama ile ilişkilidir ancak her zaman beraber bulunmayabilir (149). Obezite önemli bir risk faktörüdür; obez çocuk ve ergenlerde normal ağırlıktaki akranlarına kıyasla obstrüktif uyku apnesi prevalansı yüksektir (149).

2.2.8. Psikososyal etkiler

Obez çocuk ve ergenlerde sağlıklı ilişkili hayat kalitesi azalmaktadır (150, 151). Özellikle okul çağının erken yıllarında obezite akran ilişkilerini etkilemekte, dışlanma ve zorbalığa maruz kalma riskini arttırmaktadır (128, 152). Obezite, kızlarda daha fazla olmak üzere beden imajının bozulması ve ilerleyen yıllarda yeme bozukluklarıyla ilişkilidir (153-155). Yapılan bir çalışmada yeme bozukluğu sebebiyle tedavi edilen her üç ergenden birinin öncesinde obez veya fazla kilolu olduğu saptanmıştır (156).

2.3. Hepatosteatoz (NAFLD)

2.3.1. Tanım

NAFLD karaciğer yağlanması sebep olacak sekonder sebeplerin yokluğunda (örn; alkol kullanımı, hepatit C, parenteral beslenme vs.) meydana gelen yağlı karaciğer hastalığı spektrumuna verilen genel isimdir (10). Histolojik bulgulara göre üç kategoride incelenir;

1. Non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL): >%5 hepatik steatoz, hepatoselüler hasar yok
2. Non-alkolik steatohepatit (NASH): Hepatoselüler hasarla birlikte hepatik steatoz
3. NASH sirozu: NAFL ve NASH bulguları ile birlikte siroz (157).

2.3.2. Risk faktörleri

Abdominal obezite NAFLD için en önemli risk faktörü kabul edilir (158). Diğer risk faktörleri; erkek cinsiyet, insülin direnci, hispanik köken, genetik yatkınlık, diyet alışkanlıkları (işlenmiş gıdaların, yüksek yağ, tuz ve şeker içerikli besinlerin fazla tüketimi) şeklindedir (158, 159). Afrika kökenliler NAFLD için hispanik ve beyazlara göre daha düşük risk altındadır. (159) Obez hastalarda saptanan hiperinsülinemi ve/veya dislipidemi NAFLD için güçlü prediktörler olarak kabul edilir (158).

2.3.3. Epidemiyoloji

Görüntüleme ve aminotransferaz ölçümlerine göre yapılan araştırmalarda çocuklarda NAFLD genel toplumda %7 oranında saptanırken obez çocuklarda bu oran %34'e çıkmaktadır ve erkeklerde kızlara göre daha fazladır (160).

NAFLD prevalansı histoloji, aminotransferaz yüksekliği ve ultrasonografi olmak üzere üç yöntemle belirlenir. Histoloji en güvenilir tanı yöntemi olmasına rağmen genellikle otopsi serilerinden bildirilen prevalans araştırmalarında kullanılır (161). Yüksek serum aminotrasferaz ölçümleri NAFLD için indirek belirteçlerdir ancak sensitivite ve spesifiteleri düşüktür (162). Ultrasonografi de indirek bir NAFLD belirleme yöntemidir ancak sensitivite ve spesifitesi düşüktür (11).

2.3.4. Klinik

NAFLD'si olan çocukların büyük kısmı asemptomatik iken az bir kısmında sağ üst kadranda ağrısı, batında rahatsızlık hissi ve halsizlik olabilir (70, 163).

2.3.5. Tarama

Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu'nun (NASPGHAN) önerilerine göre; obezitesi olan veya risk faktörü olan fazla kilolu çocuklar 9 ila 11 yaşında NAFLD için taramaya başlanmalıdır. Taramanın serum ALT düzeyleri ile yapılması önerilir, ultrason taramada önerilmez (10).

2.3.6. Tanı ve tedavi

NAFLD tipik klinik özellikleri olan (obezite ve sebat eden orta derecede ALT yüksekliği) hepatik steatozlu çocuklarda bir dışlama tanısıdır (10). Karaciğer enzim yüksekliği ve hepatosteatoz yapabilecek diğer sebeplerin yokluğunda koyulur (10). Kesin tanı için karaciğer biyopsisi gereklidir ancak invazif ve pahalı olduğundan endikasyonları konusunda fikir birliği yoktur; ayırıcı tanı için tüm diğer biyokimyasal ve metabolik testler yapıldıktan sonra düşünülmesi önerilir (164). Girişimsel bir işlem olmaması sebebi ile USG'nin NAFLD tanısında kullanımı yaygındır (12, 165). Yapılan bir çalışmada makrovasküler hepatik steatozun USG ile %60.9 sensitivite ve %100 spesifite ile saptandığı ve yağlanma arttıkça sensitivitenin de arttığı gösterilmiştir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatosteatoz için en yaygın tarama yöntemi USG'dir. Altın standart olan histoloji ile karşılaştırılabilir doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (166).

NASPGHAN'a göre 10 yaş üstü obez çocuklarda cinsiyete özgü ALT düzeylerinin (erkeklerde ≥ 50 U/L, kızlarda ≥ 44 U/L) normalin 2 katından fazla

artışı NAFLD tanısı için %88 sensitif ve %26 spesifiktir. (10) Çocuklarda NASH varlığında çoğunlukla AST> 80 U/L olarak saptanmakla beraber AST düzeyleri NAFLD'nin ağırlığını göstermekte sensitif değildir (10, 164).

Kilo kaybı ve hayat tarzı değişikliği temel tedavi yaklaşımıdır (10). Klavuzlarda önerilmemekle birlikte vitamin E farmakolojik yaklaşımda kullanılır ancak uzun süreli tedavi sonuçları ve histolojik etkisi ile ilgili yeterli çalışma yoktur (10, 167). Metformin tip 2 diyabetli adolesanlarda ilk seçilecek ilaçtır, bununla birlikte histolojik düzelme ve ALT düzeylerini azaltmada plasebo ile farkı gösterilemediğinden NAFLD tedavisi için önerilmez (168, 169). Sisteamin oksidatif stresi azalttığı için tedavide kullanımı için çalışmalar yapılmıştır ancak faydası gösterilmemiştir (170). Obezite cerrahisi NAFLD spesifik tedavisi için önerilmez (10).

2.3.7. Komorbiditeler

NAFLD obezitenin çocuklarda en sık rastlanan ciddi sonuçlarından ve NAFLD saptanan çocuklar obezitenin; dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve obstruktif uyku apne sendromu gibi diğer komorbiditelerine yönelik de araştırılmalıdır. Erişkin NAFLD hastalarında mortalite ve morbidite kardiyovasküler hastalıklar, siroz ve hepatoselüler karsinom sebebiyle kontrol gruplarına kıyasla artmıştır (10). Bu konuda kısıtlı bilgi olsa da çocukluk çağında saptanan NAFLD'nin erişkin çağıdakine kıyasla daha ağır seyredebileceği ve erişkin çağda da mortalite ve morbiditeyi etkileyeceği düşünülmektedir (171, 172).

2.4. Adipokinler ve Omentin-1

Yağ dokusu beyaz ve kahverengi yağ doku olarak ikiye ayrılır (173). Kahverengi yağ doku ağırlıkla yenidoğanlarda bulunurken beyaz yağ doku erişkinlerde yaygın olarak bulunan yağ dokudur (173). Yağ doku; adipositler, endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar ve lökositler başta olmak üzere sekreter özellikli olan bir çok hücre içerir (173, 174). Yağ dokunun otokrin, parakrin ve endokrin etkili maddeler salgıladığı ilk olarak 1994 yılında leptinin bulunmasından sonra hızla keşfedilen çok sayıda adipokin sayesinde olmuştur (175, 176). Günümüzde yağ dokudan 600 civarı adipokin salgılandığı düşünülmektedir ve birçok adipokinin endokrin etkisinden dolayı yağ doku bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (174, 176).

Adipokinler; iştahın düzenlenmesi, vücut yağ dağılımı, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı, enerji harcanması, endotel fonksiyonu, inflamasyon ve kan basıncı gibi birçok fonksiyonda düzenleyici görev alırlar (176). Burada ön planda insülin duyarlılığı ve obeziteyle ilişkili adipokinlere değinilecektir.

2.4.1. Leptin

Leptin 1994 yılında hayvan deneylerinde *ob* gen mutasyonu sonrası ortaya çıkan bir protein olarak keşfedilmiştir; *Ob* gen mutasyonu olan farelerde ileri derecede obezite saptanmıştır (176, 177). Leptin, hipotalmusta anti oreksojenik peptitlerin üretimini azaltacak ve anoreksojenik peptidlerinin üretimini arttıracak sinyal yollarını uyararak iştahı azaltır (176, 177). Leptin düzeylerinin artması insülin üretimini negatif etkiler ve insülin düzeylerinin artması leptin salınımını artırır (176, 177). Obez bireylerde insülin düzeyleri gibi leptin düzeyleri de artmıştır; bu durum leptin direnci olarak adlandırılır (177, 178). Leptinin insülin duyarlaştırıcı etkisinin kas dokuda yağ asit oksidasyonunu artırması ve trigliserit depolarını azaltması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (179).

2.4.2. Adiponektin

Leptinden sonra 1995 yılında tanımlanmış bir moleküldür (180). Farklı hücre tipleri üzerinde insülin duyarlaştırıcı, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri vardır (176). Hem insülin duyarlılığını arttırarak hem de beyin üzerinde etkili olup enerji harcanmasını arttırarak kilo kaybını sağlar (181, 182). Adiponektin insülin

duyarlaştırıcı olarak bütün vücutta direk etkili olmakla birlikte yağ hücreleri üzerinde de parakrin etkilidir (176). Leptin ve adiponektinin aynı zamanda pankreas β hücrelerini koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (183).

2.4.3. Visfatin

Visfatin insülin direncini azaltır, apoptozisi inhibe eder ve nötrofilleri aktive eder (173). Tip 2 diyabet ve insülin direnciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak antropometrik ölçümlerde VKİ ve bel çevresi ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (177). Lökosit adezyonunu arttırdığı için aterojenik olduğu düşünülmektedir (184).

2.4.4. Vasfin

Vasfin bir serin proteaz inhibitörüdür (173, 177). Leptin, rezistin ve TNF düzeylerini azaltır, fiziksel olarak formda olanlarda düzeyleri azalır ve özellikle bozulmuş glukoz toleransı olan obez hastalarda düzeyleri artar (173).

2.4.5. Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4)

Karaciğer ve yağ hücrelerinden salınan bir adipokindir (177). Plazmada retinol taşır ve artmış düzeyleri kas hücrelerinde glukozun hücre içine alınmasını inhibe ederek insülin direncinde rol oynayabilir (177). Bazı çalışmalarda kas hücrelerinde GLUT-4 düzeylerinin RBP-4 düzeyleri ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (185, 186).

2.4.6. Rezistin

İnflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır (173). İnsülin direncine sebep olduğu için rezistin adı verilmiştir (184). Hayvan modellerinde tip 2 diyabetojenik olduğu gösterilmesine rağmen insan çalışmalarında kanıtlanamamıştır (173). Vücut ağırlığı arttıkça düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (187).

2.4.7. Apelin

Apelin glukoz homeostazında görevlidir (184). Aynı zamanda hemodinami ve kardiyak fonksiyonlar üzerinde de etkilidir (173).

2.4.8. Omentin-1

Omentin-1, yakın zamanda tanımlanmış ve ağırlıklı olarak viseral yağ dokuda stromal vasküler hücreler tarafından sentezlenen 34kDa ağırlığında, 313 amino asitten oluşmuş bir peptittir (13, 14, 16). İlk olarak intestinal paneth hücrelerinden izole edilmiştir (16). Daha sonra kalp, akciğer, ovaryum, plenta, endotel ve yağ dokuda da sentezlendiği anlaşılmıştır (16, 188). Sentezi subkutan yağ dokuya kıyasla viseral yağ dokuya selektiftir (188). Saptandığı farklı dokularda intelektin, intestinal laktoferrin reseptörü ve endotelial leptin olarak da adlandırılmıştır (188).

İn vitro deneylerde rekombinat omentin-1'in subkutan ve viseral yağ doku hücrelerinde insülin ilişkili glukoz alımını Akt/protein kinaz B (PKB) fosforilasyonu üzerinden arttırdığı gösterilmiştir (189). Akt/PKB bir serin/treonin kinazdır ve glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu, apoptozis gibi pek çok hücre fonksiyonunda rol alır (15). Kord kanında da yüksek düzeyde omentin-1 saptanmıştır (15). Bu durum insülin bağımlı fetal büyümede insülin duyarlılaştırıcı bir faktör olarak etkisi olabileceğini düşündürmektedir (15, 190).

Omentin -1'e amino asit düzeyinde %83 homoloji gösteren bir başka adipokin omentin-2 olarak adlandırılmıştır ancak serumdaki omentin seviyesini ağırlıklı omentin-1'in oluşturduğu belirtilmektedir (188).

Omentin geni 1q22-q23 kromozomal bölgesinde haritalanmış olup bu bölge öncesinde bazı toplumlarda tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir (13). Bu ilişki insanlarda omentin geni ile tip 2 diyabet gelişimi arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (13).

Obez bireylerde omentin-1 gen ekspresyonu yağ dokuda azalmakta ve serum omentin-1 düzeyleri düşmektedir (16). Omentin-1 düzeyleri bel çevresi, VKİ, leptin düzeyleri ile ters orantılı; HDL ve adiponektin düzeyleri ile doğru orantılıdır (14, 16). Tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı ve PCOS'da omentin-1 düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (16, 17, 191). Omentin-1 ratlarda izole kan damarlarında vazodilatasyon yaptığı için obezite ilişkili hipertansiyon ile, epikartta sentezlendiği için koroner ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir (15, 192). Metabolik sendromu ve aterosklerozu olan hastalarda, metabolik sendromu olup aterosklerozu olmayan hastalara göre omentin-1 düzeyleri daha düşüktür ve karotis intima-media kalınlığı ile negatif korelasyon içindedir (193). Kilo veren obez

bireylerde omentin-1 serum düzeyleri artmaktadır (194). Metformin tedavisi de omentin-1 düzeylerini arttırmaktadır (15).

İntestinal paneth hücreleri ve endotelial hücrelerde saptanması sebebi ile omentin-1'in doğal immün sistem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (191). C-reaktif protein (CRP) düzeylerini düşürüyor olması da anti-inflamatuvar etkisi olduğunu düşündürmektedir (15, 195).

Omentin-1 insülin direncini azaltıcı etkisiyle anti-diyabetik olmakla birlikte, anti-inflamatuvar, anti-aterojenik etkileri de gösterildiğinden, sözü geçen durumlarda teşhis ve tedavi için umut vadeden bir moleküldür (196).

2.4.8.1. Çocuklarda omentin-1 düzeyleri

Prepubertal asemptomatik 161 çocukta yapılan bir çalışmada artmış omentin-1 düzeyleri yüksek HOMA-IR (insülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi), yüksek tansiyon düzeyleri, azalmış adiponektin düzeyleri ve ailesel metabolik disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (191). Buna karşılık adolesan kız çocuklarından oluşan anoreksiya nervosa (AN), obez ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada AN hastalarının omentin-1 düzeyleri sağlıklı kontrol ve obezlerden yüksek ve obez hastaların omentin-1 düzeyleri de sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur (18). Yedi ila ondokuz yaş arası 119 obez çocukta yapılan bir çalışmada omentin-1 düzeyleri metabolik sendromu olanlarda belirgin düşük saptanmış ve omentin-1 ile VKİ, bel çevresi, HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır (19). Yine aynı çalışmada 6 aylık hayat tarzı değişikliği ile omentin-1 düzeylerinde belirgin yükselme olduğu görülmüştür (19). PCOS'u olan ve olmayan adolesan kız çocukları ile yapılan bir çalışmada omentin-1 PCOS'u olanlarda anlamlı düşük ve serbest testosteron düzeyleri ile negatif korele saptanmıştır (197).

2.4.8.2. Hepatosteatoz (NAFLD) ve omentin-1

Biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD tanılı 99 erişkin hasta ile 75 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, omentin-1 düzeylerinin NAFLD tanılı hastalarda belirgin olarak yükseldiği ($p<0.001$) ve hepatosit balonlaşmasında bağımsız bir öngörü faktörü olduğu gösterilmiştir (20). Yine bir aylık ramazan orucu tutan ve tutmayanlar olarak iki gruba ayrılan NAFLD tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, oruç tutanların aylık ortalama ve başlangıç değerine göre

değerlendirilen omentin-1 düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin düşüş saptanmış olup, NAFLD hastalarında omentin-1 düzeylerinin yükselmiş olduğu ve açlık ile düzeylerin düşürülebileceği sonucuna varılmıştır (198). Seksen üç NAFLD hastasının dahil olduğu bir araştırmada ise evre 2 ve evre 3 NAFLD tanılı hastalar ile evre 1 NAFLD tanılı hastaların serum omentin-1 düzeyleri karşılaştırılmış ve ilk grupta omentin-1 seviyelerinin belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (199). Bununla birlikte obez NAFLD tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller ile tip 2 DM tanılı NAFLD hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı ve hasta gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük omentin-1 düzeylerinin saptandığı çalışmalar da mevcuttur (200, 201).



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk endokrinoloji ve çocuk polikliniğine Ekim 2017 ve Nisan 2018 tarihleri arasında başvuran 12 ila 18 yaş arası, ergenliği başlamış (puberte evre ≥ 3) ve obez hastalar çalışmaya alındı.

Bütün hastalara tam bir fizik muayene yapıldı ve ergenlik evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi (202). Hastaların boyları (cm) sabit Seca 240 stadiometre ile ve ağırlıkları en hafif giyimleri ile Tech Kiker Plus terazide ölçüldü. Vücut kitle indeksi kg/m^2 olarak ayrıca VKİ SDS değerleri CDC verilerine göre hesaplandı (27). Obezite tanısı; "International Task Force on Obesity in Childhood"a göre VKİ ≥ 95 . persantil olarak kabul edildi (25). Tansiyon arteriyal değerleri uygun manşon ile, hastalar 10 dk dinlendirildikten sonra, AND dijital veya Erka manuel tansiyon aletleri ile ölçüldü.

Hepatosteatozu belirlemek için her hastadan aynı radyoloğun yapacağı üst batın USG istendi. Obezitenin komorbid durumları dışında (PCOS vb.) kronik hastalığı olanlar, sendromik obezitesi olanlar, kan verme sürecinde omentin-1 için kan ayırlamayanlar ve antidiyabetik ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

USG'de hepatosteatoz evrelemesi (evre 1, 2 ve 3); hepatorenal eko kontrastı, karaciğer parlaklığı (ekojenitesi) ve karaciğerin derin kısımlarının zayıf görüntülenmesi göz önüne alınarak yapıldı (165).

Üst batın USG sonuçlarına göre 44 hastada hepatosteatoz saptanmazken, 38 hastada değişik derecelerde hepatosteatoz saptandı. Hepatosteatozu olmayan obez hastalar ve hepatosteatozu olan obez hastalar olmak üzere iki grup oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen toplam obez hasta sayısı (n=82) yüzde olarak incelendiğinde obez hastaların %53.7'sinde hepatosteatoz saptanmazken %46.3'ünde hepatosteatoz saptandığı görüldü. Orta ve ağır düzeyde (evre 2 ve 3) hepatosteatozu olan hastalar ise (n=18) toplam obez hastaların %21.9'luk kısmını oluşturdu.

Çocuklarda metabolik sendrom kriterlerinin değerlendirilmesinde konsensüs olmamakla beraber VKİ persantil ≥ 95 , açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl, trigliserit ≥ 150 mg/dl, HDL her iki cinsiyet için ≤ 40 mg/dl, sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg şartlarından 3 veya daha fazlasını sağlayan hastalar metabolik sendrom olarak kabul edildi (119, 203-205).

Çalışmaya dahil edilen olgulardan %81'inde metabolik sendrom saptanmazken (n=68), %19'unda (n=16) metabolik sendrom tespit edildi ve iki grup arasında da omentin-1 düzeyleri karşılaştırıldı.

3.1. Etik kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) onayı

Çalışmamız için Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.12.2017 tarih ve 24/15 karar no'lu etik kurul onayı ve BAP Birimi'nden 12.2017.40 no'lu proje onayı alındı.

3.2. Laboratuvar tetkikleri

Çalışmaya katılan çocuklardan 10-12 saat açlık sonrası sabah saat 08:00-10:00 arasında antekübital bölgeden vakumlu enjektörle biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan materyal 3000 devir ile 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum her hasta için iki tüp olacak şekilde ependorf tüplerine alınarak human omentin-1 ELISA kiti ile çalışma yapılacak güne kadar -80°C'de muhafaza edildi. Laboratuvar tetkiklerinden glukoz, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), serbest tiroksin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), insülin, kortizol, tam kan sayımı ve omentin-1 değerleri değerlendirmeye alındı. Serum örneklerinde; glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, AST, ALT, sT4, TSH, insülin, kortizol, değerleri Abbot Architect C16200 cihazı ile çalışıldı. HOMA-IR değerleri glukoz ve insülin sonuçlarına göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Hastaların tam kan sayımları Abbot Cell Dyn Ruby cihazı ile çalışıldı. Çalışma gününde ependorflar oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serum örneklerinin erimesi sağlandı. Örneklerde, omentin-1 parametresi değerleri ELISA yöntemi ile plak okuyucusunda (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA) ölçüldü.

3.2.1 Omentin-1 test protokolü

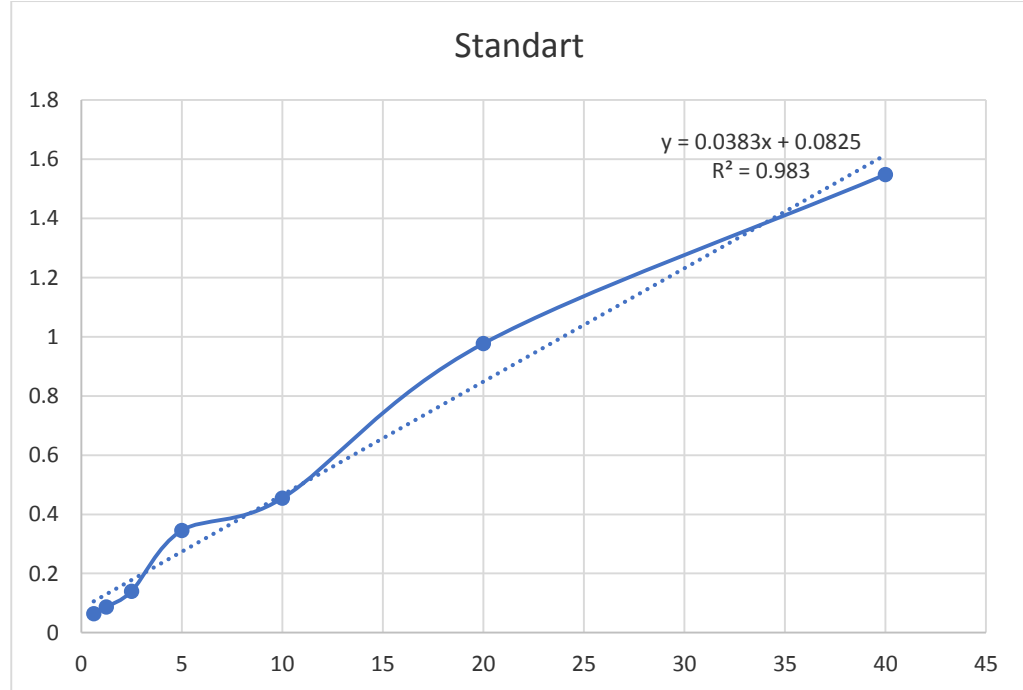
Çalışmada Human ITLN1 (Intelectin 1/Omentin) ELISA Kit (Elabscience, E-EL-H2028) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısına getirildi. Standartlar, kitin içersinden çıkan stok standartın seri dilüsyonu ile elde edildi. Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan ve serum örneklerinden 100'er µl pipetlendi. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de

1.5 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından, kit içerisinde bulunan 30X'lik yıkama solüsyonu distile su ile hazırlandıktan sonra, ELISA plak yıkayıcıda 350 µl'de 4 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl "Biotin-antibody working solution" eklendi. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi ELISA plak yıkayıcıda 350 µl'de 4 defa tekrarlandı. Tüm kuyucuklara 100 µl "HRP-avidin working solution" eklendi. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi ELISA plak yıkayıcıda 350 µl'de 4 defa tekrarlandı. Tüm kuyucuklara 100 µl "TMB Substrate" pipetlendikten sonra mikroplak üzeri örtülerek 10-20 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 100 µl "TMB Stop Solution" eklendi. Mikroplak 10 dakika içerisinde 450 nm absorbandsda okundu.

3.2.2. Hesaplama

Standartların absoransı belirlenerek x ekseninde absorans, y ekseninde konsantrasyon olacak şekilde log-log grafik elde edilip sonuçlar ng/ml şeklinde ifade edildi (Şekil 3.1).

Şekil 3.1: Omentin-1 absorans-konsantrasyon grafiği.



3.3. İstatistiki değerlendirmeler

Çalışmadan elde edilen tüm veriler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzdelerle birlikte sunuldu. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren sürekli veriler için ortalama, standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile birlikte sunuldu. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Parametrik özellik gösteren değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmalar için bağımsız gruplarda t testi, parametrik özellik göstermeyen değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik özellik göstermeyen 2'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Parametrik özellik göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hepatosteatozu olan ve olmayan gruplar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hepatosteatoz tanılı olgularda; ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, AST, ALT, sT4, insülin, trigliserit ve HOMA-IR değerleri hepatosteatozu olmayan gruba kıyasla anlamlı yüksek saptanırken HDL değerleri anlamlı düşük saptandı. Buna karşılık sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, boy, boy SDS, omentin-1, glukoz, total kolesterol, LDL, hemoglobin, TSH ve kortizol, düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

Hastalar hepatosteatozu olmayanlar, hepatosteatoz evre 1 ve hepatosteatoz evre 2-3 olarak üç grup halinde incelendiğinde evre 2-3 hepatosteatozu olanlarda hepatosteatozu olmayanlara kıyasla ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, AST, ALT, insülin, HOMA-IR düzeyleri anlamlı yüksek saptanırken, HDL düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Evre 2-3 hepatosteatozu olan grupta ALT ve insülin değerleri evre 1 hepatosteatozu olan grupla kıyaslandığında da anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, boy, boy SDS, VKİ SDS, omentin-1, glukoz, trigliserit, total kolesterol, LDL, sT4 ve TSH düzeyleri açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Evre 2-3 hepatosteatozu olanlarda ortalama hemoglobin düzeyleri diğer iki gruba kıyasla daha yüksek bulundu. Ortanca omentin-1 düzeyleri evre 2 ve 3 hepatosteatozu olanlarda 9.45 ng/ml, evre 1 hepatosteatozu olanlarda 9.75 ng/ml ve hepatosteatozu olmayanlarda 11.02 ng/ml ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Metabolik sendromu olan (n=16) ve olmayanlar (n=68) kıyaslandığında metabolik sendrom kriterlerini oluşturan değişkenler dışında boy, insülin ve HOMA-IR düzeyleri metabolik sendrom tanılı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Boy SDS, omentin-1, glukoz, total kolesterol, LDL, AST, ALT, hemoglobin, sT4, TSH ve kortizol değerleri için ise metabolik sendromu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Omentin-1 ile yaş, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, boy, ağırlık, boy SDS, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, AST, ALT, hemoglobin, sT4, TSH, insülin, kortizol, HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmadı.

Tablo 4.1: Normal dağılım gösteren parametreler açısından hepatosteatozu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	Hepatosteatozu olmayanlar (n=44)	Hepatosteatozu olanlar (n=38)	p
Yaş (yıl)	14.29±1.49	13.96±1.63	0.659
SKB (mmHg)	123.81±14.25	124.44±17.60	0.205
DKB (mmHg)	79.50±10.97	76.66±14.33	0.890
Boy (cm)	163.31±8.32	160.32±7.14	0.801
Ağırlık (kg)	84.78±14.28	95.77±20.92	0.006
Ağırlık SDS	2.12±0.47	2.26±0.43	0.025
VKİ (kg/m²)	31.56±3.69	32.91±4.70	0.008
VKİ SDS	2.07±0.27	2.18±0.33	0.021
Glukoz (mg/dl)	89.88±8.66	93.33±11.95	0.657
Trigliserit (mg/dl)	90.81±40.97	116.70±63.50	0.014
LDL (mg/dl)	92.33±20.53	90.11±15.52	0.629
İnsülin (mU/L)	17.13±9.65	20.60±12.91	0.042
HOMA-IR	3.74±2.17	4.96±3.06	0.034

Veriler ortalama ± standart sapma puanı olarak yansıtılmıştır. Gruplar “t-test” ile karşılaştırıldı.

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SDS: Standart sapma puanı, VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: İnsülin direnci.

Tablo 4.2: Normal dağılım göstermeyen parametreler açısından hepatosteatozu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	Hepatosteatozu olmayanlar (n=44)			Hepatosteatozu olanlar (n=38)			p
	Ortanca	En düşük	En yüksek	Ortanca	En düşük	En yüksek	
Boy SDS	0.50	-1.90	3.10	0.30	-0.60	1.69	0.741
Omentin-1 (ng/ml)	11.02	0.03	38.53	10.50	3.47	31.79	0.823
Total kolesterol (mg/dl)	160	118	228	156	122	178	0.791
HDL (mg/dl)	49	30	80	45	32	53	0.038
AST (U/L)	16	11	36	21	13	75	0.005
ALT (U/L)	15	7	64	28	8	197	0.001
Hemoglobin (g/dl)	13.10	9.60	16.60	13.8	11.40	14.70	0.307
sT4 (pmol/L)	12.33	1.34	16.02	13.64	11.97	14.90	0.042
TSH (uIU/ml)	195	0.74	13.37	2.25	1.05	5.31	0.100
Kortizol (ug/dl)	8.10	3.60	20.40	8.80	5.30	20.4	0.208

Veriler ortanca, en düşük ve en yüksek değerler olarak yansıtılmıştır. Gruplar “Mann-Whitney U” testi ile karşılaştırıldı.

SDS: Standart sapma puanı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz,

sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid stimulan hormon.

Tablo 4.3: Normal dağılım gösteren parametreler açısından hepatosteatozu olmayan, hepatosteatoz evre 1 ve hepatosteatoz evre 2-3 olan grupların karşılaştırılması.

	Hepatosteatozu olmayanlar (Grup 1) (n=44)	Hepatosteatoz evre 1 (Grup 2) (n=20)	Hepatosteatoz evre 2-3 (Grup 3) (n=18)	p	Pairwise (2'liler)
Yaş (yıl)	14.29±1.49	14.45±1.80	14.45±1.73	0.819	AD
SKB (mmHg)	123.81±14.25	126.50±16.74	131.29±17.60	0.496	AD
Boy (cm)	163.31±8.32	164.10±8.26	161±20.84	0.932	AD
Ağırlık (kg)	84.78±14.28	92.52±17.01	99.37±24.56	0.019	Grup 1 vs Grup 3 p=0.026
Ağırlık SDS	2.12±0.47	2.26±0.53	2.47±0.47	0.031	Grup 1 vs Grup 3 p=0.027
VKİ (kg/m²)	31.56±3.69	34.03±4.21	34.17±5.45	0.026	AD
VKİ SDS	2.07±0.27	2.21±0.29	2.23±0.32	0.065	AD
Glukoz (mg/dl)	89.88±8.66	92.30±10.03	89±6.19	0.602	AD
Trigliserit (mg/dl)	90.81±40.97	112.65±48.91	121.47±78.80	0.048	AD
LDL (mg/dl)	92.33±20.53	91.45±25.48	98.93±22.17	0.435	AD
AST (U/L)	17.09±4.47	18.75±4.44	25.77±15.24	0.005	Grup 1 vs Grup 3 p=0.004
ALT (U/L)	16.79±9.26	19.25±7.93	44.66±44.66	<0.001	Grup 1 vs Grup 3 p<0.001 ve Grup 2 vs Grup 3 p=0.023
İnsülin (mU/L)	17.13±9.65	16.45±5.72	28.87±14.08	0.001	Grup 1 vs Grup 3 p=0.001 ve Grup 2 vs Grup 3 p=0.005
HOMA-IR	3.74±2.17	3.86±1.63	6.22±3.37	0.006	Grup 1 vs Grup 3 p=0.005

Veriler ortalama ± standart sapma puanı olarak yansıtılmıştır. Gruplar “Kruskal Wallis DUNN” testi ile karşılaştırıldı.

SKB: Sistolik kan basıncı, SDS: Standart sapma puanı, VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ALT: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, HOMA-IR: İnsülin direnci, AD: Anlamli değil.

Tablo 4.4: Normal dağılım göstermeyen parametreler açısından hepatosteatozu olmayan, hepatosteatoz evre 1 ve hepatosteatoz evre 2-3 olan grupların karşılaştırılması.

	Hepatosteatozu olmayanlar (Grup 1) (n=44)			Hepatosteatoz evre 1 (Grup 2) (n=20)			Hepatosteatoz evre 2-3 (Grup 3) (n=18)			p	Pairwise (2'liler)
	Ortanca	En düşük	En yüksek	Ortanca	En düşük	En yüksek	Ortanca	En düşük	En yüksek		
DKB (mmHg)	79.50	60	109	74.50	57	96	80	68	109	0.247	AD
Boy SDS	0.50	-1.90	3.10	0.56	-1.30	2.87	0.57	-1.22	2.84	0.946	AD
Omentin-1 (ng/ml)	11.02	0.03	38.53	9.75	3.69	27.16	9.45	2.28	47.96	0.954	AD
Total kolesterol (mg/dl)	160	118	228	154.50	104	254	162	122	232	0.866	AD
HDL (mg/dl)	49	30	80	47	29	68	39	28	60	0.010	Grup 1 vs Grup 3 p=0.008
Hemoglobin (g/dl)	13.10	9.60	16.60	12.90	11.40	14.60	14.20	10.90	15.20	0.042	AD
sT4 (pmol/L)	12.33	1.34	16.02	12.70	11.12	14.26	13.14	10.72	14.90	0.092	AD
TSH (uU/ml)	1.95	0.74	13.37	2.50	1.05	5.31	2.27	1.30	4,15	0.258	AD
Kortizol (ug/dl)	8.10	3.60	20.40	10.35	4.90	19.90	7	5.10	20.4	0.032	AD

Veriler ortanca, en düşük ve en yüksek değerler olarak yansıtılmıştır. Gruplar "Kruskal Wallis DUNN" testi ile karşılaştırıldı.

DKB: Diyastolik kan basıncı, SDS: Standart sapma puanı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid stimulan hormon, AD: Anlamli değil.

Tablo 4.5: Normal dağılım gösteren parametreler açısından metabolik sendromu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	Metabolik sendromu olmayanlar (n=68)	Metabolik sendromu olanlar (n=16)	p
Yaş (yıl)	14.23±1.65	14.58±1.01	0.210
SKB (mmHg)	121.61±13.67	139±13.22	<0.001
DKB (mmHg)	76.82±12.25	82.25±11.98	0.062
Boy (cm)	162.76±7.63	168.40±9.09	0.009
Ağırlık (kg)	85.58±14.62	101.59±9.37	<0.001
Boy SDS	0.43±1.00	0.74±0.97	0.198
Ağırlık SDS	2.15±0.46	2.60±0.53	0.001
VKİ (kg/m²)	32.11±4.00	35.90±4.86	0.003
VKİ SDS	2.11±0.28	2.33±0.28	0.008
Omentin-1 (ng/ml)	12.63±8.64	13.34±10.48	0.918
Glukoz (mg/dl)	88.57±7.70	93.81±12.24	0.112
Total kolesterol (mg/dl)	163.52±25.91	169.25±38.94	0.926
Trigliserit (mg/dl)	89.83±30.90	151.93±83.81	0.001
HDL (mg/dl)	49.60±9.63	38.75±7.91	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	13.19±1.06	13.41±1.49	0.231
sT4 (pmol/L)	12.65±1.18	12.21±3.06	0.811
TSH (uIU/ml)	2.45±1.71	2.71±1.22	0.257
İnsülin (mU/L)	17.71±9.79	27.93±14.49	0.002
HOMA-IR	3.78±2.06	6.43±3.28	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma puanı olarak yansıtılmıştır. Gruplar “Mann-Whitney U” testi ile karşılaştırıldı.

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi,

SDS: Standart sapma puanı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sT4: Serbest T4,

TSH: Tiroid stimulan hormon, HOMA-IR: İnsülin direnci.

Tablo 4.6: Normal dağılım göstermeyen parametreler açısından metabolik sendromu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	Metabolik sendromu olmayanlar (n=68)			Metabolik sendromu olanlar (n=16)			p
	Ortanca	En düşük	En yüksek	Ortanca	En düşük	En yüksek	
LDL (mg/dl)	86	5	148	97.50	68	162	0.097
AST (U/L)	17	11	46	19	12	75	0.880
ALT (U/L)	17	7	93	17.50	10	197	0.247
Kortizol (ug/dl)	8.1	2.3	204	11.70	5.30	20.40	0.115

Veriler ortanca, en düşük ve en yüksek değerler olarak yansıtılmıştır. Gruplar “Mann-Whitney U” testi ile karşılaştırıldı.

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ALT: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

5. TARTIŞMA

Obezite dünya çapında bir epidemidir ve çocukluk çağı obezitesi de erişkinlerdeki gibi artmaktadır (1, 2). Obezite sıklıkla insülin direnci ile birlikte ve İnsülin direnci ile NAFLD arasında literatürde ortaya koyulmuş güçlü bir ilişki vardır (206). İnsülin direnci varlığında yağ dokuda lipoliz artar ve karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarı yükselir. Bu durum, trigliserit sentezi arttırılarak hepatositlerde yağ asidi depolanması ile aşılmaya çalışılır. Depolanması gereken yağ asidi miktarı hepatositlerin kapasitesini geçtiğinde ise lipotoksiste ortaya çıkar ve basit karaciğer yağlanması NASH'a ilerler (206, 207).

Omentin-1 bir çok başka doku ile birlikte viseral yağ doku stromal vasküler hücrelerden sentezlenen yakın zamanda tanımlanmış bir adipokindir (13, 188). Subkutan ve viseral yağ doku hücrelerinde insülin ilişkili glukoz alımını Akt/PKB fosforilasyonu üzerinden attırdığı için insülin duyarlılaştırıcı özelliği vardır (189). Düzeylerinin obezite, tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı ve polikistik over sendromunda (PCOS) azaldığı gösterilmiştir (16, 17, 191). İnsülin direnci-NAFLD ilişkisiyle omentin-1 ve insülin ilişkisi göz önüne alındığında omentin-1'in karaciğer yağlanması patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Erişkinlerde NAFLD ve omentin-1 düzeyleri arasında yapılan çalışmalar mevcuttur ancak çocuk yaş grubunda bu çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızda hepatosteatozu olan obez çocuklardaki omentin-1 düzeyleri hepatosteatozu olmayan obez çocuklarla kıyaslanarak hastalık patogenezine ışık tutmak ve omentin-1'in olası tanısal molekül olarak kullanılabilirliğini araştırmak hedeflenmiştir.

Çalışmamızdaki hepatosteatozu olan ve olmayan obez hastaların omentin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın NAFLD ve omentin ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının 99 biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD tanılı olgu ve 75 sağlıklı kontrol grubu ile erişkinlere yaptıkları bir çalışmaya göre biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD tanılı olgularda, omentin-1 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada yüksek serum omentin-1 düzeylerinin hepatosit balonlaşması ile ilişkili olduğu ve CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği (her ikisi için $p<0.01$) saptanmıştır. Bu sonuçlarla omentin-1'in NAFLD gelişim ve ilerlemede rol aldığı, yüksek omentin-1 düzeylerinin tedavi edilmesinin NAFLD'nin kontrolünde faydalı olabileceği düşünülmüştür (20).

Benzer olarak Ebrahimi ve ark.'ın NAFLD tanılı ve ramazan orucu tutan 42 olgu ve ramazan orucu tutmayan 41 olgu ile yaptıkları çalışmada ramazan orucu tutanlarda başlangıca göre serum omentin-1 düzeylerinin oruç sürecinde anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmaya ağırlık ve VKİ azalması da eşlik etmiştir. VKİ azalmasıyla birlikte omentin-1 düşüşü; NAFLD tanılı olgularda omentin-1 düzeylerinin yükseldiği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmaya önceki iki yıl içerisinde biyopsi ile NAFLD tanısı almış, güncel ultrason ile hepatosteatozun devam ettiği saptanan olgular seçilmiştir (198). Buna karşın bizim çalışmamıza benzer şekilde Montazerifar ve ark.'ın ultrason ile tespit edilmiş 41 NAFLD tanılı olgu ve 41 sağlıklı gönüllü ile erişkinlere yaptıkları çalışmada, NAFLD tanılı olgular ile kontrol grubu serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte obez ve NAFLD tanılı olgularda omentin-1 düzeyleri; obez olmayan NAFLD tanılı olgular ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Obez NAFLD hastalarında omentin-1 düzeylerinin daha düşük olması olasılıkla artmış insülin direncine bağlı insülinin baskılayıcı etkisi şeklinde yorumlanmıştır (200). Yine bizim çalışmamıza benzer olarak Klusek-Oksiuta ve ark.'ın yaptıkları 7 ila 17 yaş arası 45 obez çocuk ve 30 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada serum chemerin, vaspin ve omentin düzeyleri ölçülmüş, sonuçlar ultrason ve proton manyetik rezonans spektroskopisi (HMRS) ile saptanan intrahepatik yağ birikimi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada bu adipokinlerin karaciğer yağlanması açısından serum belirteci olarak kullanımı araştırılmış ancak obez çocuklarda saptanan karaciğer yağlanması ile omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (208). Nassif ve ark.'ın erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada 20 hepatit C (HCV) tanılı olgu, 18 HCV ve DM tanılı olgu, 22 DM tanılı olgu ve 20 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve HCV tanılı grupta serum omentin-1 düzeylerinin kontrol grubu ve diğer gruplarla kıyaslandığında (HCV/DM ve DM) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. HCV tanılı hastalarda omentin-1 artışı inflamasyona bağlanmıştır. HCV/DM tanılı hastalardaki daha düşük omentin-1 seviyelerinin ise bu hastalardaki yüksek glukoz ve insülin düzeylerinin baskılayıcı etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmüştür (209) (Tablo 4.2 ve Tablo 4.4).

Hepatosteatozda omentin-1 düzeylerinin arttığı tespit edilen çalışmalar incelendiğinde NAFLD tanısının çoğunlukla biyopsiye dayalı olarak koyulduğu görülmüştür (20, 198). Çalışmamızda invaziv bir tetkik olması ve NASPGHAN

önerileri ile tanıya yönelik tüm diğer araştırmalardan sonra seçici olarak uygulanması önerildiğinden olgulara karaciğer biyopsisi yapılmamış, NAFLD tanısında yaygın olarak kullanılan ultrasonografi tercih edilmiştir (10). NAFLD tanısında karaciğer biyopsisinin kullanılacağı çalışmalarda omentin-1 ve NAFLD düzeyleri arasında daha net ilişki saptanabileceği düşünölebilir. Öte yandan omentin-1'in kronik HCV tanısı olanlarda HCV ve diyabet birlikteliğine kıyasla daha yüksek saptanması, hepatit durumunda omentin-1 düzeylerinin artabileceği ancak obezitede (diyabete benzer şekilde) azalacağı düşünöldüğünde NAFLD tanılı obez çocuklarda NAFLD saptanmayan obez çocuklara kıyasla omentin-1'in yüksek bulunmayışını açıklayabilir (16, 209). NAFLD'de artması beklenen omentin-1 düzeylerinin obezitedeki yüksek insölin düzeyleri sebebi ile baskılanarak NAFLD olan ve olmayan obez çocuklarda anlamlı fark bulunmaması ile sonuçlandığı düşünölmüştür. Omentin-1 düzeylerinin CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanan çalışmalar vardır (20). Bu durum omentin-1'in inflamatuvar yolaklar ile etkileşimi olduğunu düşünödmektedir. Hepatitli hastalarda düzeylerinin artması ve inflamasyonla ilişkisi de düşünöldüğünde hepatosteatoz, obezite ve omentin-1 ilişkisinin araştırıldığı sağlıklı kontrol gruplarının da yer alacağı daha fazla olgu sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda CRP bakılmadığından omentin-1 ile korelasyon ilişkisi incelenmemiştir. Omentin-1 ile hepatik inflamasyon ilişkisinin aydınlatılması omentin-1'in NAFLD patogenezindeki yerinin aydınlatılmasına da katkı sağlayacaktır.

Metabolik sendrom; dislipidemi, bozulmuş açlık glukozu, obezite ve hipertansiyon birlikteliği olarak tanımlanır (119). Obezite ve insölin direncine benzer şekilde metabolik sendromda da sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında omentin-1 düzeylerinin düşük bulunduğu çalışmalar vardır (210). Rong Liu ve ark.'ın metabolik sendromlu 30 olgu, metabolik sendrom ve aterosklerozlu 30 olgu ve 30 sağlıklı kontrolle erişkinlerde yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu olgularda omentin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede azalmış olduğu ve ek olarak aterosklerozu olanlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (193). Çalışmamızdaki olgular metabolik sendromu olanlar ve olmayanlar olarak incelendiğinde omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç omentin-1'in obez çocuklarda metabolik sendrom patofizyolojisinde önemli yeri olmadığını düşünödmüştür. Bununla beraber çalışmadaki metabolik sendromlu hasta sayısının az olduğu göz önüne alındığında

çocukluk ve ergenlik çağında metabolik sendrom ve omentin-1 ilişkisinin anlaşılması için sağlıklı kontrollerle birlikte yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Tablo 4.5).

Çalışmamızda VKİ, glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL, AST, ALT ve diğer sürekli değişkenler ile omentin-1 arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. Gürsoy ve ark.'ın yeni tanı almış tip 2 diyabetli kadın hastalar (n=80) ve sağlıklı kontrol grubu (n=40) ile yaptıkları çalışmada omentin-1 serum düzeyleri; VKİ, açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri ile negatif korele ve HDL değerleri ile pozitif korele bulunmuştur. Serum AST ve ALT düzeylerinin omentin-1 ile korelasyonu ise netlik kazanmamıştır (211). Nassif ve ark. kronik HCV tanılı hastalarda transaminaz düzeylerini omentin-1 düzeyleri ile pozitif korele bulmuş olsalar da Eisinger ve ark. karaciğer sirozunda omentin-1 ile AST, ALT düzeyleri arasında korelasyon ilişkisi saptamamışlardır (209, 212). Montazerifar ve ark. VKİ ile omentin-1 arasında anlamlı korelasyon saptamayıp bel çevresi ve omentin-1 arasında negatif korelasyon bulmuşlar ve VKİ'ye kıyasla bel çevresinin vücut yağlanmasını daha iyi ortaya koyduğu sonucuna ulaşmışlardır (200). Çalışmamızda bel çevresi ölçümlerine yer verilmediği için omentin-1 ile korelasyon ilişkisi bakılmamıştır.

Abdominal obezite NAFLD gelişimi için en önemli risk faktörüdür ve NAFLD tanılı çocukların çoğunluğunda obezite olduğu ortaya koyulmuştur (158, 213) . Çalışmamızdaki tüm olgular obez olmakla birlikte hepatosteatoz tanılı olgularda ağırlık, ağırlık SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri hepatosteatozu olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p<0.006$, $p=0.025$, $p<0.008$ ve $p=0.021$). Hepatosteatozu olmayanlar, evre 1 hepatosteatozu olanlar ve evre 2-3 hepatosteatozu olanlar karşılaştırıldığında ise ağırlık ($p=0.019$), ağırlık SDS ($p=0.031$) ve VKİ ($p=0.026$) değerlerinin hepatosteatoz evresiyle birlikte anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu bilgiler ışığında, ağırlık ve VKİ artışının NAFLD gelişim riskini halihazırda obez olan kişilerde de arttırdığı düşünülebilir. İkili karşılaştırmalarda evre 1 hepatosteatoz ve evre 2-3 hepatosteatoz tanılı olguların ağırlık ve VKİ değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığından VKİ artışı ile NAFLD evresi arasında doğrusal ilişki kurmak zordur, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Tablo 4.4).

İnsülin direnci ile ilişkili yağ dokuda lipoliz, trigliserit sentez artışı ile karaciğer yağ depolanmasının artışı ve depo kapasitesi aşılnca ortaya çıkan

lipotoksisite ilişkili NAFLD yukarıda tartışılmıştır. Bugianesi ve ark.'ın 172 kronik HCV tanılı ve 132 NAFLD tanılı olgu ile yaptıkları çalışmada da insülin direnci ağır hepatosteatoz ile ilişkili bulunmuş ve insülin direnci ile hepatosteatoz evresinin bağlantısı ortaya koyulmuştur (214). Çalışmamızda trigliserit düzeyleri hepatosteatozu olanlarda evrelere göre ve toplu olarak karşılaştırıldığında hepatosteatozu olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksektir ($p=0.014$ ve $p=0.048$). Bu durum hepatik yağ asidi depolanması ve lipotoksisite ile ilgili literatür bilgisini desteklemektedir. Çalışmamızdaki hepatosteatozlu olgularda insülin ve HOMA-IR düzeyleri hepatosteatozu olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.042$ ve $p=0.034$). Evre 2-3 hepatosteatozu olanlarda hepatosteatozu olmayanlar ve evre 1 hepatosteatozu olanlara kıyasla insülin düzeyleri anlamlı yüksektir ($p=0.005$ ve $p=0.001$). Yine evre 2-3 hepatosteatozu olanlarda HOMA-IR skoru hepatosteatozu olmayanlara kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0.005$). Bu sonuçlar insülin direnci ile hepatik steatoz arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Trojak ve ark.'ın 72 NAFLD tanılı ve 29 NAFLD tanısız, toplamda 101 tip 2 DM hastasında yaptıkları çalışmada HDL düzeyleri NAFLD tanılı olgularda anlamlı olarak düşük bulunmuş ve hedef HDL değerlerini sağlamanın kardiyovasküler hastalıklar kadar NAFLD gelişiminde de engelleyici rolü olabileceği öne sürülmüştür (215). Çalışmamızda hepatosteatozu olanlarda, olmayanlara kıyasla HDL düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.038$). Evre 2-3 hepatosteatozu olanlar hepatosteatozu olmayanlar ile kıyaslandığında da HDL düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.008$). Bu durum Trojak ve ark.'ın HDL'nin NAFLD'nin negatif bir öngörü faktörü olduğu çıkarımını desteklemektedir (215).

Targher ve ark.'ın 50 fazla kilolu NAFLD hastası ve 40 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada NAFLD tanılı olgularda serum ve idrar kortizol düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış ve NAFLD tanılı olgularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktivitesinin kronik olarak artmış olduğu sonucuna varılmıştır (216). Bizim çalışmamızda da evre 1, evre 2-3 hepatosteatozu olanlar ve hepatosteatozu olmayanlar karşılaştırıldığında kortizol düzeyleri literatür ile uyumlu olarak evre 2-3 hepatosteatozu olanlarda anlamlı yüksek saptandı ($p=0.032$) (Tablo 4.4).

ALT ve AST düzeyleri NAFLD hastalarında normal üst sınırdan 1.5 ila 2 kat yüksek bulunur ve yüksek transaminaz değerleri (özellikle ALT) çocuklarda ve erişkinlerde NAFLD taramasında kullanılır (10, 217). ALT karaciğere daha spesifik olup genellikle AST'den daha yüksek saptanır (218). Çalışmamızda da hepatosteatozu olanlarda AST ve ALT düzeyleri hepatosteatozu olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.05$ ve $p=0.001$). Hepatosteatoz evreleri ile AST ve ALT düzeyleri kıyaslandığında ise; AST, evre 2-3 hepatosteatozu olanlarda hepatosteatozu olmayanlara kıyasla anlamlı yüksek saptanırken ($p<0.004$), ALT, evre 2-3 hepatosteatozu olanlarda hem evre 1 hepatosteatozu olanlara hem de hepatosteatozu olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.023$ ve $p<0.001$). Bu sonuçlar ALT düzeyleri ile hepatik steatozun korele olduğu varsayımını akla getirirse de, literatürde normal ALT değerleri ile ileri düzey hepatik steatoz birlikteliğini vurgulayan ve hepatik steatoz derecesi ile ALT düzeylerinin veya belirli ALT sınır değerleri ile hepatik steatoz derecelerinin ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (219, 220).

Akyüz ve ark.'ın 493 biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD tanılı olguda yaptıkları çalışmada, olguların 37'sinde (%7.6) yağsız NAFLD ($VKİ \leq 25 \text{ kg/m}^2$) saptanmış ve bu hastalarda hepatik steatozun derecesi ile ilişkili tek değişken daha yüksek hemoglobin değerleri olarak tespit edilmiştir. Bu durum hemoglobinin NAFLD patogenezinde anahtar bir rolü olduğu şeklinde yorumlanmıştır (221). Verma ve ark.'ın 222 biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD tanılı olguda yaptıkları bir çalışmada her 100 ng/ml ferritin artışının NASH ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (219). Sumida ve ark.'ın 11 NAFLD tanılı hasta ile yaptıkları bir pilot çalışmada ise artmış hepatik demir birikiminin (ferritin) NASH patogenezinde rol oynayabileceğinden yola çıkılarak, flebotomi ile tedavi denenmiş ve flebotomi tedavisi sonrası serum ALT düzeylerinde düşme saptanmıştır (222). Bizim çalışmamızda ferritin bakılmamıştır ancak hepatosteatozu olmayanlar, evre 1 ve evre 2-3 hepatosteatozu olanlar üçlü olarak karşılaştırıldığında hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmada yer alan tüm olguların obez olduğu düşünüldüğünde, obezlerde de yüksek hemoglobin düzeylerinin NAFLD gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu konuda daha fazla olgu ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (Tablo 4.4).

Çalışmamızın ana kısıtlılıkları; her iki hasta grubunun da obezlerden oluşması, sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması, görece olarak küçük örneklem grubu ve hepatosteatoz tanısının ultrasonografi ile koyulmuş olması idi.



6. SONUÇ

1. Hepatosteatozu olan ve olmayan 12-18 yaş arası obez olgularda omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Hepatosteatoz tanılı olgularda; ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, AST, ALT, sT4, insülin, trigliserit ve HOMA-IR değerleri hepatosteatozu olmayan gruba kıyasla anlamlı yüksek saptanırken HDL değerleri anlamlı düşük saptanmıştır.
3. Hepatosteatozu olmayanlar, evre 1 hepatosteatozu olanlar ve evre 2-3 hepatosteatozu olanlar ikişerli olarak kıyaslandığında omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
4. Omentin-1 ile diğer sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.
5. Olgular metabolik sendromu olanlar ve olmayanlar olarak incelendiğinde omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
2. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-42.
3. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 1998;279(12):938-42.
4. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):1084-102.
5. Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, Hur Y-M, Yokoyama Y, Honda C, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):371-9.
6. Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño AL, Pirola CJ. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatr Res.* 2013;73(4-2):531-42.
7. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1499S-505S.
8. Pulgaron ER. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther.* 2013;35(1):A18-A32.
9. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejeira RE, Scheimann A, Skelton J, Suskind D, et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(1):99-109.
10. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert

Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-34.

11. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):765-73.

12. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2009;51(6):1061-7.

13. Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(10):595-600.

14. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci.* 2010;28(9):993-8.

15. Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(5):143-8.

16. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: Leptin, adiponektin ve omentin. *Abant Med J.* 2013;2(1):56-62.

17. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes.* 2008;57(4):801-8.

18. Oswiecimska J, Suwala A, Swietochowska E, Ostrowska Z, Gorczyca P, Ziora-Jakutowicz K, et al. Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity. *Physiol Res.* 2015;64(5):701-9.

19. Zhang M, Tan X, Yin C, Wang L, Tie Y, Xiao Y. Serum levels of omentin-1 are increased after weight loss and are particularly associated with increases in obese children with metabolic syndrome. *Acta Paediatr.* 2017;106(11):1851-6.

20. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, Eren F, Ozdogan O, et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipisin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(1):91-7.

21. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ.* 2000;894:i-xii, 1-253.

22. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991;65(2):105-14.
23. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(5):533-43.
24. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):483-90.
25. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320(7244):1240-3.
26. Onis Md, 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(9):660-7.
27. Kuczmarski RJ. CDC growth charts; United States. *Adv Data.* 2000;(314):1-27
28. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation.* 1999;99(4):541-5.
29. Savva S, Tornaritis M, Savva M, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(11):1453-8.
30. Del Parigi A. Definitions and Classification of Obesity, in *Endotext.* South Darmouth (MA) 2000.
31. Kim MK, Lee W-Y, Kang J-H, Kang J-H, Kim BT, Kim SM, et al. 2014 clinical practice guidelines for overweight and obesity in Korea. *Endocrinol Metabol.* 2014;29(4):405-9.
32. BMI OC. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.

33. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-712.
34. Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):561-6.
35. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA*. 2002;288(22):2793-6.
36. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
37. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med*. 1997;337(13):869-73.
38. Eagle TF, Sheetz A, Gurm R, Woodward AC, Kline-Rogers E, Leibowitz R, et al. Understanding childhood obesity in America: linkages between household income, community resources, and children's behaviors. *Am Heart J*. 2012;163(5):836-43.
39. Watts AW, Loth KA, Peterson C, Boutelle KN, Neumark-Sztainer D. Characteristics of a favorable weight status change from adolescence to young adulthood. *J Adolesc Health*. 2016;58(4):403-9.
40. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, Giles CM, Cradock AL, Gortmaker SL. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Eng J Med*. 2017;377(22):2145-53.
41. Mellits ED, Cheek DB. The assessment of body water and fatness from infancy to adulthood. *Monogr Soc Res Child Dev*. 1970;35(7):12-26.
42. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Williams J, Olsson CA, et al. Overweight and obesity between adolescence and young adulthood: a 10-year prospective cohort study. *J Adolesc Health*. 2011;48(3):275-80.
43. Plachta-Danielzik S, Kehden B, Landsberg B, Rosario AS, Kurth B-M, Arnold C, et al. Attributable risks for childhood overweight: evidence for limited effectiveness of prevention. *Pediatrics*. 2012;130(4):e865-71.

44. Taber DR, Chiqui JF, Powell L, Chaloupka FJ. Association between state laws governing school meal nutrition content and student weight status: implications for new USDA school meal standards. *JAMA Pediatr.* 2013;167(6):513-9.
45. Anderson SE, Whitaker RC. Household routines and obesity in US preschool-aged children. *Pediatrics.* 2010;125(3):420-8.
46. DeBoer MD, Scharf RJ, Demmer RT. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2-to 5-year-old children. *Pediatrics.* 2013;132(3):413-20.
47. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J of Clin Nutr.* 2006;84(2):274-88.
48. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Eng J Med.* 2012;367(15):1387-96.
49. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, Beasley R, Murphy R, Mitchell EA, et al. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study. *PLoS One.* 2013;8(9):e74263.
50. Falbe J, Rosner B, Willett WC, Sonnevile KR, Hu FB, Field AE. Adiposity and different types of screen time. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1497-505.
51. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr.* 2003;143(4):506-11.
52. Uskun E, Öztürk M, Kişioğlu A, Kırbıyık S. İlköğretim Öğrencilerinde Obezite Gelişimini Etkileyen. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005;12(2):19-25.
53. Epstein LH, Paluch RA, Consalvi A, Riordan K, Scholl T. Effects of manipulating sedentary behavior on physical activity and food intake. *J Pediatr.* 2002;140(3):334-9.
54. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, Paluch RA, Winiewicz DD, Fuerch JH, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arc Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(3):239-45.
55. Boyland EJ, Harrold JA, Kirkham TC, Corker C, Cuddy J, Evans D, et al. Food commercials increase preference for energy-dense foods, particularly in children who watch more television. *Pediatrics.* 2011;128(1):e93-100.
56. Lipsky LM, Iannotti RJ. Associations of television viewing with eating behaviors in the 2009 health behaviour in school-aged children study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(5):465-72.

57. Ludwig DS, Gortmaker SL. Programming obesity in childhood. *Lancet*. 2004;364(9430):226-7.
58. Stettler N, Signer TM, Suter PM. Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obes Res*. 2004;12(6):896-903.
59. Kautiainen S, Koivusilta L, Lintonen T, Virtanen SM, Rimpelä A. Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. *Int J Obes*. 2005;29(8):925-33.
60. Flint J, Kothare SV, Zihlif M, Suarez E, Adams R, Legido A, et al. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatr*. 2007;150(4):364-9.
61. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2008;16(2):265-74.
62. Eisenmann JC. Insight into the causes of the recent secular trend in pediatric obesity: common sense does not always prevail for complex, multi-factorial phenotypes. *Prev Med*. 2006;42(5):329-35.
63. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5762-71.
64. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):e62.
65. Lesser DJ, Bhatia R, Tran WH, Oliveira F, Ortega R, Keens TG, et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatr Res*. 2012;72(3):293-8.
66. Koren D, Katz LEL, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2442-7.
67. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE, editors. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460-9.
68. Atkinson RL, editor. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(10):1192-1198.

69. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002;8(2):185-92.
70. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871-87.
71. Reinehr T, Hinney A, De Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(6):618-22.
72. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392(6674):398-401.
73. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 2000;106(2):253-62.
74. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Vol 4.* McGraw-Hill Professional Publishing. 2001;p3965.
75. Ross E, Linch D. Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet.* 1982;2(8299):646-9.
76. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Eng J Med.* 1988;318(8):467-72.
77. Scacchi M, Pincelli A, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes.* 1999;23(3):260-71.
78. Germain-Lee EL. Short stature, obesity, and growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Studies.* 2006;16:23-5.
79. Hoffmann A, Bootsveld K, Gebhardt U, Daubenbüchel AM, Sterkenburg AS, Müller HL. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):389-97.
80. Bray GA, Gallagher JT. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine.* 1975;54(4):301-30.
81. Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Eng J Med.* 2013;369(23):2173-5.

82. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(2):682-9.
83. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nature Commun*. 2014;5:5592.
84. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. The impact of early nutrition on the ageing trajectory. *Proc Nutr Soc*. 2014;73(2):289-301.
85. Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(3):R711-R22.
86. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Eng J Med*. 2008;359(1):61-73.
87. Ekelund U, Ong KK, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, et al. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):98-103.
88. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(2):695-702.
89. Renom Espineira A, Fernandes-Rosa FL, Bueno AC, de Souza RM, Moreira AC, de Castro M, et al. Postnatal growth and cardiometabolic profile in young adults born large for gestational age. *Clin Endocrinol*. 2011;75(3):335-41.
90. Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, Georgiou E, Mountokalakis TD. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. *Circulation*. 2012;125(7):902-10.
91. Wang G, Divall S, Radovick S, Paige D, Ning Y, Chen Z, et al. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood. *JAMA*. 2014;311(6):587-96.
92. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1244-50.

93. Barker DJ, Osmond C, Winter P, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
94. Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuve SE, VanderWeele TJ, Rich-Edwards JW, et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351:h3672.
95. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet*. 2010;376(9745):984-90.
96. Deierlein AL, Siega-Riz AM, Adair LS, Herring AH. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J Pediatr*. 2011;158(2):221-6.
97. Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6–7 years by air displacement plethysmography. *Matern Child Nutr*. 2015;11(4):606-17.
98. Sridhar SB, Darbinian J, Ehrlich SF, Markman MA, Gunderson EP, Ferrara A, et al. Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):259. e1-e8.
99. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould F-S, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1644-9.
100. Smego A, Woo JG, Klein J, Suh C, Bansal D, Bliss S, et al. High body mass index in infancy may predict severe obesity in early childhood. *J Pediatr*. 2017;183:87-93. e1.
101. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Sherry B, Oken E, Haines J, Kleinman K, et al. Crossing growth percentiles in infancy and risk of obesity in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(11):993-8.
102. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries J-P, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1041-51.
103. Pimpin L, Jebb S, Johnson L, Wardle J, Ambrosini GL. Dietary protein intake is associated with body mass index and weight up to 5 y of age in a prospective cohort of twins. *Am J Clin Nutr*. 2015;103(2):389-97.

104. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007;120(Supplement 4):S193-228.
105. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Canadian Medical Association Journal*. 2007;176(8):S1-13.
106. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57.
107. Yanovski JA, Cutler Jr GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23(3):487-509.
108. Causey AL, Smith ER, Donaldson J, Kendig RJ, Fisher LC. Missed slipped capital femoral epiphysis: illustrative cases and a review. *J Emerg Med*. 1995;13(2):175-89.
109. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
110. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999–2000. *Pediatrics*. 2005;116(5):1122-6.
111. American Diabetes Association . Executive summary: standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes care*. 2011;34:S4.
112. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996;128(5):608-15.
113. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disor*. 2004;28(S3):S70-4.
114. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Eng J Med*. 2002;346(11):802-10.

- 115.Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116(2):473-80.
- 116.Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
- 117.Steinberger J. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the young committee of the council on cardiovascular disease in the young; council on cardiovascular nursing; and council on nutrition, physical activity, and metabolism. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the young committee of the council on cardiovascular disease in the young; council on cardiovascular nursing; and council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2009;119(4):628-47.
- 118.Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to Cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20171603.
- 119.Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306.
- 120.Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):1154-65.
- 121.Garn SM, Clark DC, Lowe CU, Forbes G, Garn S, Owen GM, et al. Nutrition, Growth, Development, and Maturation: Findings From the Ten-State Nutrition Survey of 1968-1970: Ad Hoc Committee To Review the Ten-State Nutrition Survey. *Pediatrics*. 1975;56(2):306-19.
- 122.Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002;110(5):903-10.
- 123.Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4759.

124. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Eng J Med*. 2015;373(14):1307-17.
125. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, et al. Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151662
126. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119(2):237-46.
127. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Eng J Med*. 2011;365(20):1876-85.
128. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*. 1998;101(3 supp 2):518-25.
129. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Harel D. Isolated low HDL cholesterol emerges as the most common lipid abnormality among obese adolescents. *Clinical Pediatrics*. 2010;49(1):29-34.
130. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, Venn A, Thomson R, Bazzano L, et al. Impact of lipid measurements in youth in addition to conventional clinic-based risk factors on predicting preclinical atherosclerosis in adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2018;137(12):1246-55.
131. Buscot M-J, Thomson RJ, Juonala M, Sabin MA, Burgner DP, Lehtimäki T, et al. Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2263-70.
132. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Eng J Med*. 2007;357(23):2329-37.
133. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Eng J Med*. 2011;364(14):1315-25.
134. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):549-58.
135. Holcomb Jr GW, O'Neill Jr JA, Holcomb 3rd G. Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents. *Ann Surgery*. 1980;191(5):626-35.

- 136.Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, et al. Pediatric obesity and gallstone disease: results from a cross-sectional study of over 510,000 youth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):328.
- 137.Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(7):817-23.
- 138.Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta - analysis. *Obes Rev.* 2015;16(12):1081-93.
- 139.Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A. Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr.* 2012;161(4):602-7.
- 140.Weisberg LA, Chutorian A. Pseudotumor cerebri of childhood. *Am J Dis Child.* 1977;131(11):1243-8.
- 141.Perry DC, Metcalfe D, Lane S, Turner S. Childhood obesity and slipped capital femoral epiphysis. *Pediatrics.* 2018;142(5):e20181067.
- 142.de Sá Pinto AL, de Barros Holanda PM, Radu AS, Villares SM, Lima FR. Musculoskeletal findings in obese children. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(6):341-4.
- 143.Gettys FK, Jackson JB, Frick SL. Obesity in pediatric orthopaedics. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(1):95-105.
- 144.Kim SJ, Ahn J, Kim HK, Kim JH. Obese children experience more extremity fractures than nonobese children and are significantly more likely to die from traumatic injuries. *Acta Paediatr.* 2016;105(10):1152-7.
- 145.Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Fat and bone in children: differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history. *J Bone Mine Res.* 2010;25(3):527-36.
- 146.Dimitri P, Jacques R, Paggiosi M, King D, Walsh J, Taylor Z, et al. Leptin may play a role in bone microstructural alterations in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):594-602.
- 147.Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):459-67.
- 148.Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1169-79.

- 149.Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, Clapper DA, Chakravorty S, Arslanian SA. Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J Pediatrics*. 2012;160(5):732-5.
- 150.Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*. 2003;289(14):1813-9.
- 151.Williams J, Wake M, Hesketh K, Maher E, Waters E. Health-related quality of life of overweight and obese children. *JAMA*. 2005;293(1):70-6.
- 152.Griffiths LJ, Wolke D, Page AS, Horwood J. Obesity and bullying: different effects for boys and girls. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):121-5.
- 153.Golden NH, Schneider M, Wood C. Preventing obesity and eating disorders in adolescents. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20161649.
- 154.Neumark-Sztainer D, Hannan PJ. Weight-related behaviors among adolescent girls and boys: results from a national survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(6):569-77.
- 155.Vander Wal JS, Thelen MH. Eating and body image concerns among obese and average-weight children. *Addict Behav*. 2000;25(5):775-8.
- 156.Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health*. 2015;56(1):19-24.
- 157.Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
- 158.AIKhater S. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obes Rev*. 2015;16(5):393-405.
- 159.Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.
- 160.Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(10):e0140908.

161. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1388-93.
162. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1267-77.
163. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr*. 1995;127(5):700-4.
164. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-13.
165. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2716-7.
166. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
167. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37-46.
168. American Diabetes Association. 12. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S126-S36.
169. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68.
170. Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA, Neuschwander-Tetri BA, Xanthakos SA, Kohli R, et al. In children with nonalcoholic fatty liver disease, cysteamine bitartrate delayed release improves liver enzymes but does not reduce disease activity scores. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1141-54. e9.

171. Holterman AXL, Guzman G, Fantuzzi G, Wang H, Aigner K, Browne A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity*. 2013;21(3):591-7.
172. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009;58(11):1538-44.
173. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):1847-56.
174. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461-70.
175. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
176. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J*. 2012;36(5):317-27.
177. Göktaş Z, Besler HT. Obezite, İnsülin Direnci ve Bazı Adipokinler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2015;43(3):251-7.
178. Savage D, O'Rahilly S. Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1285-6.
179. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol*. 2000;62(1):413-37.
180. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-9.
181. Turer A, Scherer P. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012;55(9):2319-26.
182. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(3):1084-9.
183. Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function. *Metabolism*. 2011;60(12):1664-72.
184. Motor S, Keskin MC, Dokuyucu R. Obezite ve adipokinler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2014;5(18):34-45.

185. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl 2):S362-S7.
186. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Eng J Med*. 2006;354(24):2552-63.
187. Edwards C, Hindle AK, Fu S, Brody F. Downregulation of leptin and resistin expression in blood following bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2011;25(6):1962-8.
188. de Souza Batista CM, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, Yu D-Z, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
189. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescenti A, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011;12(1):60.
190. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Liosi S, et al. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabolism*. 2011;60(4):486-90.
191. Prats-Puig A, Bassols J, Bargalló E, Mas - Parareda M, Ribot R, Soriano - Rodríguez P, et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. *Obesity*. 2011;19(9):1905-7.
192. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(4):668-72.
193. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):21-5.
194. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab*. 2010;7(1):27.
195. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2010;59(12):3023-31.
196. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:136-143

- 197.Özgen İT, Oruçlu Ş, Selek S, Kutlu E, Guzel G, Cesur Y. Omentin-1 level in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Pediatr Int.* 2019;61(2):147-51.
- 198.Ebrahimi S, Gargari BP, Izadi A, Imani B, Asjodi F. The effects of Ramadan fasting on serum concentrations of vaspin and omentin-1 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Integ Med.* 2018;19:110-4.
- 199.Izadi A, Gargari BP, Aliasghari F. Adipokines and Visceral Adiposity Index in relation to clinical findings of NAFLD patients. *Progr Nutr.* 2018;20(2-S):145-52.
- 200.Montazerifar F, Bakhshipour AR, Karajibani M, Torki Z, Dashipour AR. Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Res Med Sci.* 2017;22:70.
- 201.Shao J, Jia G, Wang L, Qiang L, Zhang J, Liu Y, et al. Association of Plasma Omentin-1 Levels with Adiponectin and Inflammatory Cytokines in Diabetic Patients with Fatty Liver. *Tianjin Med J.* 2013(12):1169-72.
- 202.Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170-9.
- 203.Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):445-51.
- 204.Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents-criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr.* 2009;1(1):20.
- 205.Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diabetes Rep.* 2004;4(1):53-62.
- 206.Choi SS, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(3):295-300.
- 207.Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella M, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(17):1941-51.
- 208.Kłusek-Oksiuta M, Bialokoz-Kalinowska I, Tarasów E, Wojtkowska M, Werpachowska I, Lebensztejn DM. Chemerin as a novel non-invasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children. *Ital J Pediatr.* 2014;40(1):84.
- 209.Nassif WMH, Amin AI, Hassan ZA, Abdelaziz DHA. Changes of serum omentin-1 levels and relationship between omentin-1 and insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *EXCLI J.* 2013;12:924-32.

210. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):E514-7.
211. Gürsoy G, Kırnay N, Eşbah O, Acar Y, Demirbaş B, Akçayöz S, et al. The relationship between plasma omentin-1 levels and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetic women. *Clin Rev Opin.* 2010;2(4):49-54.
212. Eisinger K, Krautbauer S, Wiest R, Karrasch T, Hader Y, Scherer MN, et al. Portal vein omentin is increased in patients with liver cirrhosis but is not associated with complications of portal hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(9):926-32.
213. Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, Xanthakos SA, Behling C, Hallinan EK, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PloS One.* 2014;9(11):e112569.
214. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E, Cua IHY, Vanni E, Rizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology.* 2006;44(6):1648-55.
215. Trojak A, Waluś-Miarka M, Woźniakiewicz E, Małeckı MT, Idzior-Waluś B. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low HDL cholesterol and coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2013;19:1167-72.
216. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Associations between liver histology and cortisol secretion in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol.* 2006;64(3):337-41.
217. Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med.* 2009;41(4):265-78.
218. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(5):593-600.
219. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non - alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int.* 2013;33(9):1398-405.
220. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37(6):1286-92.

221.Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. *Scan J Gastroenterol.* 2015;50(3):341-6.

222.Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K, Nakashima T, et al. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatol Res.* 2006;36(4):315-21.

