

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUKLARDA
KARDİYAK DEĞİŞİKLİKLERİN
SERUM ADİPONEKTİN, REZİSTİN
DÜZEYLERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel GÜRBÜZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşehan AKINCI**

MALATYA-2010

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUKLARDA
KARDİYAK DEĞİŞİKLİKLERİN
SERUM ADİPONEKTİN, REZİSTİN DÜZEYLERİ
VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel GÜRBÜZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşehan AKINCI**

MALATYA- 2010

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 2009- 42 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
TABLOLAR DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	V
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Obezite	
2. 1. 1. Obezite tanım ve sınıflama	3
2. 1. 2. Obezite prevalansı	4
2. 1. 3. Obezite etiyopatogenezi	5
2. 1. 4. Obezitenin ölçüm yöntemleri	12
2. 1. 5. Obezitenin komplikasyonları	16
2. 2. Çocukluk Çağı Obezitesinin Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi	24
2. 2. 1. Obezite ve vasküler değişiklikler	26
2. 2. 2. Metabolik sendrom ve vasküler fonksiyonlar arasındaki ilişki	28
2. 2. 3. Sol ventrikül yapı ve fonksiyonları	30
2. 3. Adipoz Dokunun Endokrin Fonksiyonları	31
2. 3. 1. Adiponektin	33
2. 3. 2. Rezistin	36
III. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM	39
3. 1. Çalışma Protokolü	39
3. 2. İstatistiksel Analiz	44
IV. BULGULAR	45
V. TARTIŞMA	60
5. 1. Obezite ve Adiponektin	61
5. 2. Obezite ve Rezistin	63
5. 3. Obezitede Kalp Yapı ve Fonksiyonları	68
5. 4. Obezitede Adiponektinin Kalp Üzerindeki Etkisi	75
5. 5. Obezitede Rezistin Kalp Üzerindeki Etkisi	77
VI. SONUÇLAR	79
VII. ÖZET	81
VIII. SUMMARY	83
IX. KAYNAKLAR	84

TABLolar DİZİNİ

TABLO NO		SAYFA NO
Tablo 1.	Obezite nedenleri	7
Tablo 2.	Vücut yağ miktarını değerlendirmek için kullanılan yöntemler ve karşılaştırılması	13
Tablo 3.	VKI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması	15
Tablo 4.	Çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar	24
Tablo 5.	Metabolik sendrom ile ilişkili metabolik ve sistemik bozukluklar	24
Tablo 6.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	46
Tablo 7.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri	47
Tablo 8.	Obez ve fazla kilolu gruplarda insülin direnci	48
Tablo 9.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının adiponektin ve rezistin düzeyleri	48
Tablo 10.	Adiponektin ve rezistin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı	49
Tablo 11.	İnsülin direnci olan ve olmayan olgularda adiponektin ve rezistin düzeyleri	49
Tablo 12.	İnsülin direnci olan ve olmayan obez ve fazla kilolu grupların adiponektin düzeyleri	49
Tablo 13.	İnsülin direnci olan ve olmayan obez ve fazla kilolu grupların rezistin düzeyleri	50
Tablo 14.	İnsülin direnci olan obez ve fazla kilolu grupların adiponektin ve rezistin düzeyleri	50
Tablo 15.	İnsülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu grupların adiponektin ve rezistin düzeyleri	50
Tablo 16.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında adiponektin ile yaş, ağırlık, VKI, VKI SDS ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi	51
Tablo 17.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında rezistin düzeyi ile yaş, ağırlık, VKI, VKI SDS ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi	52
Tablo 18.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının sistolik fonksiyonları	53
Tablo 19.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının pulse Doppler ile saptanan diyastolik fonksiyonları	53

Tablo 20.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının doku Doppler ekokardiyografi ile saptanan diyastolik fonksiyonları	54
Tablo 21.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının SV duvar kalınlıkları SV kitle, Ao, SoA, Tei indeks, ASİ ve hemodinamik parametreleri	55
Tablo 22.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında adiponektinin kardiyak parametreler ile ilişkisi	56
Tablo 23.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında rezistinin kardiyak parametreler ile ilişkisi	57
Tablo 24.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında açlık insülin ile kardiyak parametrelerin ilişkisi	58
Tablo 25.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında C- peptit ile kardiyak fonksiyonların ilişkisi	58
Tablo 26.	Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında HOMA-IR ile kardiyak parametrelerin ilişkisi	59

SEKİLLER DİZİNİ

<u>SEKİL NO</u>		<u>SAYFA NO</u>
Şekil 1.	Obezitede insülin direnci ve ilişkili komplikasyonlar	18
Şekil 2.	Obezite ve kardiyak disfonksiyon mekanizması	29
Şekil 3.	Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyonları olan adipokinler	33
Şekil 4.	Adiponektinin etki mekanizması	35
Şekil 5.	Türk erkek çocuklarının VKİ persentil değerleri	40
Şekil 6.	Türk kız çocuklarının VKİ persentil değerleri	40

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin aminotransferaz
Ao	Aort kökü diyastolik çapı
ASİ	Aortik Stifness İndeks
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CRP:	C reaktif protein
DEXA:	Dual Enerji X-Ray Absorbsiometre
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DZ:	Deselerasyon zamanı
E/A:	Erken diyastolik dalganın maksimum hızı / Geç diyastolik dalganın maksimum hızı
EF :	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
ES:	Ejeksiyon süresi
GLUT- 4:	<i>Glocose transporter type- 4</i> , glukoz taşıyıcısı tip 4
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR :	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
ICAM-I:	Intraselüler adezyon molekülü-1
IGF- I:	<i>Insulin like growth factor-I</i>
IGFBP- I:	<i>Insulin like growth factor binding protein-I</i>
IKZ:	İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
IL-6:	İnterlökin 6
IMT:	İntima media kalınlığı
IVRZ:	İzovolumetrik relaksasyon zamanı
IVSD :	İnterventriküler septum diyastolik çapı
IVSS :	İnterventriküler septum sistolik çapı
kDa:	Kilodalton
K40:	Toplam vücut potasyumu
KO:	Kardiyak <i>output</i> , kardiyak debi
KF:	Kısalma fraksiyonu
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
MAP:	<i>Mitojen aktivated protein</i>
Mitral E:	Erken diyastolik dalganın maksimum hızı (mitral hızlı doluş)
Mitral A:	Geç diyastolik dalganın maksimum hızı
MR:	Manyetik rezonans
mRNA:	<i>Messenger ribonucleotid</i>
NB:	Nabız basıncı
NHANES:	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NPY:	Nöropeptit Y
PCR:	<i>Polimerase chain reaction</i>
PPAR:	Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör
SKB:	Sistolik kan basıncı
SoA:	Sol atriyum sistolik çapı
SV:	Sol ventrikül
SVAD:	Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı
SVADs:	Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı
SVEDd:	Sol ventrikül enddiyastolik çapı
SVEDs:	Sol ventrikül endsistolik çapı
SV kitle:	Sol ventrikül kitle

T3:	Triiyodotrinin
T4:	Tiroksin
Tip 2 DM:	Tip 2 diabetes mellitus
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör-alfa
TOHTA:	Türkiye Obezite Hipertansiyon Taraması
TRH:	<i>Thyroid Releasing Hormone</i>
TSH:	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TZD:	Thiazolidinediyonlar
VCAM-I:	Endotel hücresi adezyon molekülü-1
VKİ:	Vücut kitle indeksi, Quetelet indeksi
VKİ SDS:	Vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	<i>World Health Organisation, Dünya Sağlık Örgütü</i>
WHO MONICA	<i>World Health Organisation Monitoring of Trends and Determinants In Cardiovascular Disease</i>

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO) tarafından; “yağ dokusunda ve diğer organlarda sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır (1). Çocukluk çağı obezitesi, bütün dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde artan bir prevalansa sahip olup erişkin dönemde kardiyovasküler hastalık riski ve buna bağlı mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (2, 3).

Obez bireylerde, metabolik değişikliklere bağlı komplikasyonlar ortaya çıkmadan dahi, aşırı miktarda yağ birikimi sonucunda kardiyak yapı ve fonksiyonlarda çeşitli adaptasyonlar ve değişiklikler meydana gelmektedir (4). Bu kardiyak değişikliklerin boyutu obezitenin ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olarak artmaktadır (5). Obezitenin erken döneminde, hiperdinamik dolaşım ve subklinik kardiyak yapı değişiklikleri gibi minör kardiyovasküler bozukluklar meydana gelebilmekte ancak tedavi ile bu süreç geriye dönebilmektedir. Bu nedenle obezlerde oluşmuş kardiyak yapı değişikliklerinin erken tespit edilmesi önemlidir (6). Çocukluk çağı obezite prevalansının arttığı ve obezite ile ilişkili kardiyak yapı ve fonksiyon değişikliklerinin erken dönemlerde tespit edildiğinde tedavi ile bu değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu göz önüne alındığında; obezitenin erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesinin gerekliliği daha iyi anlaşılmaktadır.

Adipoz doku sitokin özelliği taşıyan, adipositokin olarak adlandırılan, fizyolojik aktif birçok peptit (leptin, rezistin, adiponektin gibi) salgılamaktadır. Bu adipositokinlerden bazılarının obezitenin sistemik etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Adiponektin 244 amino asitli kollajen benzeri bir protein olup adipoz

doku tarafından sentezlenip salgılanmaktadır. Bu proteinin serum düzeyi ile sistemik insülin duyarlılığı ilişkili bulunmuştur. Adiponektinin azalmış plazma düzeyinin Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) ve obezite patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca adiponektinin antiaterojenik rolü olduğu, düşük adiponektin düzeylerinin koroner kalp hastalığı riskinde ve kalp yetmezliği insidansında artışa neden olduğu öne sürülmektedir (7). Rezistin adipoz doku tarafından salgılanan sisteinden zengin yeni keşfedilmiş bir hormondur (8). Farelerde yapılmış ilk çalışmalarda obezitede rezistin artmış olduğu ve insülin direncinde rolü olabileceği öne sürülmekte iken insan çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir (9- 12). Fare rezistin aminoasit yapısı ile insan homologunun sadece %59 oranında benzer olması, farelerde ve insanlarda farklı kaynaklardan salgılanıyor olması nedeniyle rezistin insanlarda patofizyolojik rolü henüz aydınlatılabilmemiş değildir (13). Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda, rezistin izole kardiyomiyositlerde glukoz transportunda bozulmaya yol açtığı ve kardiyak hipertrofiye yol açtığı öne sürülmektedir (14).

Biz çalışmamızda; çocukluk çağı obezitesinin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerindeki prelinik etkilerini, çocukluk çağı obezitesinde serum adiponektin ve rezistin düzeylerini, bunların kardiyak değişiklikler ve insülin direnci ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2. 1. 1 Obezite Tanım ve Sınıflama:

Çocuk ve gençlerde dengesiz beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunlarından biri olan obezite; genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durumdur (15). Obezitenin tanımı WHO tarafından şu şekilde yapılmıştır; ‘yağ dokusunda ve diğer organlarda sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir’. Diğer bir deyimle obezite, vücut yağ oranının artması sonucunda ortaya çıkan endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Obezite nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir ve vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık yoktur. Genellikle alınan enerji harcanandan fazladır, bu grup basit (eksojen) obezite olarak adlandırılır (16). Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etiolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç şekilde sınıflandırılabilir (17).

1- Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obezite:

a. Hiperplastik tip (hipersellüler) obezite: Yağ hücrelerinin sayısı artmıştır, genellikle çocukluk çağında başlar. Ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

b. Hipertrofik tip obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriği artmıştır, fakat yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde başlayan ve gebelerde oluşan obezite bu tiptedir.

2- Vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre obezite;

a. Santral tip obezite: Abdominal ya da antroit tip obezite olarak da adlandırılmaktadır, yağ dokusu karın ve göğüste birikmiştir.

b. Periferik tip obezite: Gluteal ya da jinekoit tip obezite olarak da adlandırılmaktadır, yağ dokusu kalça ve uylukta birikmiştir.

2. 1. 2 Obezite Prevalansı

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erişkin ve çocuklarda sıklığı giderek artan kronik bir hastalık olup WHO' nun verilerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %25'inin normal ağırlıkta ancak obeziteye aday, %15'inin obez, %10'nun morbit obez %25'inin fazla kilolu olduğu bilinmektedir. Buna göre, bugün dünya nüfusunun sadece %25'inin bu epidemiden etkilenmediği bildirilmektedir (18). Çocukluk çağındaki obezitenin erişkin yaşlarda devam etmesi ve tedaviye dirençli olması, obezitenin erken tanınıp tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır (19).

Obezite prevalansı çocuk ve erişkinlerde farklı etnik gruplara göre değişkenlik göstermekte olup. *NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey)* verileri beyaz erkeklerin %31,6'sının, beyaz kadınların %32,1 'inin, zenci erkeklerin %31'i ve zenci kadınların %48'inin obez olduğunu bildirmektedir. ABD'de yapılan çalışmalar okul öncesi yaş grubunda Puerto Rikolu, Kübalı ve Kızılderili kökenli çocuklarda obezite prevalansının arttığını tespit etmiştir. Okula giden öğrenciler içinde ise zenci, Kızılderili, Puerto Rikolu, Meksikalı, Hawaili çocuklarda obezite prevalansı yüksek bulunmuş ve zenci kız ergenlerin %25'inin obez olduğu bildirilmiştir (20). Avrupadaki obezite sıklığı ile ilgili en geniş kapsamlı veriler, başlıca Avrupa ülkeleri olmak üzere 39 ülkede obezite insidansı ve prevalansının yıllar boyunca gelişiminin izlendiği *WHO MONICA (Monitoring of Trends and Determinants In Cardiovascular Diseases)* çalışmasından elde edilmiştir. Buna göre Avrupa ülkelerinde obezite prevalansı erkeklerde ortalama %22 (%15–25), kadınlarda ortalama %15 (%10–20) olarak bulunmuştur (*WHO MONICA project 1989*). Avrupa ülkelerinin sonuçları (İngiltere, Fransa, İtalya, Hollanda) ABD'den bildirilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında ABD'deki erişkinlerin durumunun Avrupa ülkelerine göre daha ciddi boyutta olduğu gözler önüne serilmiştir. Obezite prevalansı açısından Avrupa ile ABD arasındaki bu farklı sonuç beslenme ve enerji harcanmasını etkileyen çevresel faktörlerin etkisi ile açıklanmaktadır (21).

Ülkemizde obezitenin sıklığı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte, Türkiye Obezite Derneğinin 1998–2002 yılları arasında yaptığı bir araştırmaya göre, Türkiye nüfusunun %22,3'ünün obez olduğu tespit edilmiştir. Büyük kentlerimizde okul çağı çocuklarında ergenlerde obezitenin %10–15 gibi yüksek oranlarda olduğu belirtilmiştir (22). Kocaoğlu ve Köksal'ın (23) araştırmasında, ergenler (11–15 yaş) arasında yüksek sosyo-ekonomik düzeydekilerin %7,4'ünde, düşük sosyoekonomik düzeydekilerin ise %15,3'ünde obezite saptanmıştır. Türkiye Obezite Hipertansiyon Taraması (TOHTA); 1999–2000 yılları arasında toplam 11 ilde 23.888 kişinin tarandığı kesitsel bir popülasyon çalışmasının sonuçlarına göre, toplum genelinde obezite prevalansı %25,2 saptanmış olup fazla kilolu prevalansı %41.74 olarak saptanmıştır. Kadınların %33,86'sının, erkeklerin %44,36'sının fazla kilolu; kadınların %6,17'sinin, erkeklerin ise %21,56'sının obez olduğu tespit edilmiştir. (24). Kanbur ve ark. 2000 yılında 6462 ergende (9-16yaş) yaptıkları bir araştırmada obezite sıklığını %2,3 olarak bulmuşlardır (25). Soylu ve ark. (26) tarafından 2002 yılında 1024 prepubertal ilköğretim çağı çocuğunda bir prevalans çalışması yapılmış olup bu çalışmada obezite prevalansı, yüksek gelirli aile çocuklarında %1,7, orta gelirli aile çocuklarında %1,9 ve dar gelirli aile çocuklarında %0,5 olarak bulunmuştur.

Obezite prevalansının gittikçe artmasını etkileyen en önemli faktörler yaş, cins ve ırk olmakla birlikte, sosyokültürel düzey, ailede obez bireylerin varlığı beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve günlük enerji harcamasının azalmasının da etkili faktörler olduğu bilinmektedir (27).

2. 1. 3 Obezite Etiyopatogenezi

Obezite etiyojisinde, tüketilenden daha fazla enerji alınması önemli bir yer tutar. Enerji alımı = bazal metabolizma hızı + fiziksel aktivite + vücutta ısı oluşumu (termogenez) denklemini son derece karışık hale getiren, tüm bunların birbirleriyle etkileşimi ve her bir bileşenin genetik olarak değişiklik gösterebilmesidir. Obezite, tüm bu faktörleri etkileyen henüz bilinmeyen genetik ve bilinen çevresel etkenlerin değişik oranda rol oynaması ile ortaya çıkmaktadır (28).

İnsanlarda obezite genelde aileseldir, fakat genetik faktörlerin ayırt edilmesi zordur (17). Vücut kilo dengesinde genetik etkiler son derece önemlidir. Farklı ortamlarda yetişen ikizlerin, vücut kitle indeksi (VKİ, Quetelet indeksi) değerlerinin benzer olması genetik etkiyi vurgulamaktadır (29). Termogenez; enerji harcamasının önemli yollarından biri olup, obezite oluşumunda önemli bir faktördür. Aşırı kalori

genelde termogenez arttırılarak yok edilmektedir. Karaciğer başta olmak üzere, dokulardaki bazı kimyasal olaylar sırasında termogenezle kalori harcanmaktadır (30). Son zamanlarda, obezite patogenezinde adaptif termogenez bozukluklarının rol aldığı ileri sürülmüştür. Normal bireylerde aşırı yiyecek alımına karşı vücudun termik etki olarak adlandırılan bir yanıtı olmakta ve kişi normal kilosunu koruyabilmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından obezlerin bir kısmında bu termik yanıtın bozuk olduğu saptanmıştır (31).

Obeziteye neden olan çok yemenin mekanizmasında, hipotalamusun iştah merkezi önemli rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluk sinyallerini alan merkez, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu gösterilmiştir. Besin alımını etkileyen peptitler; kolesistokinin, ürokortin ve nöropeptit Y(NPY)' dir. Kolesistokinin ve ürokortin besin alımını azaltırken, NPY besin alımını arttırmaktadır. NPY beyin pek çok bölgesinde, özellikle de hipotalamus, hipokampus, korteks ve beyin sapı nükleuslarında bulunmaktadır. Birçok obezite modelinde paraventriküler ve arkuat nükleus arkında NPY ve NPY mRNA artışı olduğu saptanmıştır. İnsülin ile sürekli etkileşim halinde olan NPY kortikotropin salgılatıcı hormon ve kortikotropin salınımını arttırmaktadır. Obez çocuklarda hiperinsülinemiye rağmen normal glukoz düzeyleri olması insülin direncinin varlığını göstermektedir. Önlem alınmadığında insülin direnci nedeniyle glukoz toleransı bozulup hiperglisemi gelişebilmektedir. Vücut ağırlığının artması ile birlikte insülinde de belirgin artış olmaktadır. Yağ hücre kütesinin büyümesi ve insülin gereksiniminin artmasına karşın reseptör sayısının azalması insülin direncine yol açmaktadır. Bu nedenle özellikle son yıllarda sıklığının gittikçe artmasıyla gündeme gelen ergen çağda Tip 2 DM hastalığının obez çocuklarda ortaya çıkışı kolaylaşmaktadır (32).

Yağ dokusu organizmanın temel enerji deposudur. Son yıllarda yağ dokusunun enerji metabolizması kontrolünde son derece aktif olduğu, adeta bir endokrin bez gibi bazı peptitler salgılayarak hipotalamusu etkilediği ve beslenmeyi kontrol ettiği gösterilmiştir. Yağ dokusundan salgılanan önemli hormonlardan birisi de leptindir. Leptin adipositlerden üretildikten sonra kan-beyin bariyerini aşarak arkuat nükleustaki leptin reseptörlerine bağlanarak NPY salgısını baskılamakta ve bu yolla tokluk hissini sürdürmektedir. Arkuat nükleustaki nöronlar, lateral hipotalamus ile etkileşmekte ve melanokortikotropin hormon ve orexin salgılayarak serebral korteks üzerinden iştah ve yeme davranışını düzenlemektedir. Aynı nöronlar paraventriküler nükleuslarla

etkileşerek, otonom sinir sistemi ve nöroendokrin sistem yoluyla enerji kullanımını etkilemektedir (33).

Obezitenin nedenlere göre sınıflamasında karşımıza 3 ana başlık çıkmaktadır; Basit obezite (ekzojen obezite), metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite, genetik sendromlar ile birlikte olan obezite. Obeziteye yol açan nedenler Tablo-1 de verilmiştir (34).

Tablo-1: Obezite nedenleri:

a. Genetik nedenler

Makrosomia Adipositas

Laurence-Moon-Biedl Sendromu

Hiperostosis Frontalis Interna ile birlikte olan obezite

von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite

Prader-Willi Sendromu

Ailevi Hipoglisemi Sendromu

Rothmund Sendromu

b. Hipotalamik nedenler

Adiposo-genital distrofi

Kleine-Levin Sendromu

c. Endokrin nedenler

İnsülinoma

Cushing Sendromu

Hipotiroidi

Stein-Leventhal Sendromu

Erkek hipogonadizmi

Hipotalamo-hipofizer cücelik

Menapozdan sonra görülen obezite

d. Diğer nedenler

Toplumsal ve ailevi gelenek-görenekler

Psişik faktörler

Hareket azlığı

Besin bolluğu ve eğitim eksikliği

Gebelik ve doğumlar

Ekzojen Obezite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Organizmada kalori alımı, alınan kalorinin harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde olmakta bu dengenin bozulması ile obezite oluşmaktadır. Obezitenin daha çok artmış kalori alımı ile ilgili olduğu, olguların büyük bir bölümünde altta yatan başka bir hastalığın olmadığı görülür. Bu tip obeziteye basit, idiyopatik, ekzojen, ya da primer obezite denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Ekzojen obezite etiyolojisinde çeşitli faktörler rol almaktadır. Bu faktörlerin başlıcaları; genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, beslenme, fiziksel aktivite, sosyoekonomik- kültürel durum ve psikojenik faktörlerdir (35).

Genetik faktörler: Genetik yatkınlık ile birlikte çevresel faktörlerin de etkisiyle kompleks bir hastalık olan obezite ortaya çıkmaktadır. Bouchard ve Perusse'nin gösterdiği gibi kilo almaya yatkınlık birey özel bir çevreye maruz kaldığında ortaya çıkmaktadır (36).

Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn-çocuk ilişkisi çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Çocuğun obez olma olasılığı, iki ebeveyn obez ise %80, sadece biri obez ise %40, her ikiside obez değil ise %7 oranında bulunmuştur. Obezitede genetik eğilim fikrini, ikizlerde yapılmış çalışmalarda desteklemektedir. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot ikizlerin VKİ'nin benzer saptanması, evlat edinilen çocukların yağ dağılımının ve VKİ'lerinin kendi ana-babalarına benzediğinin gösterilmiş olması genetik yatkınlığın önemini vurgulamaktadır (37). Bu gözlemlerden yola çıkılarak yapılan araştırmalarda, vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunmuştur. Bunlar; ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni olarak sayılabilmektedir. Bunlardan ob geni leptin sentezini düzenleyerek iştah azaltırken, db geni ise leptin bağlanmasını düzenlemektedir (32).

Prader –Willi, Bardet-Biedl, Carpenter sendromları ve lipodistrofi gibi dismorfik obezite tiplerinde genetik mekanizmalar primer rol oynamaktadır (38).

Yaş: Obezite her yaşta görülmektedir. Kadın ve erkeklerde 50–60 yaşlarına kadar yaşa bağlı artış göstermektedir. Obezitenin gelişiminde özellikle önemli olan üç dönem vardır. Bunlar; doğum öncesi, 5–7 yaş arası ve ergenlik dönemleridir. Araştırma verileri, VKİ'nin yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermektedir. Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna yağlanmanın tekrarlandığı dönem denmektedir. Bu dönem ergenlik ve yetişkinlikteki kilo artışında etkilidir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin

olduklarında, VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri 6,5 ve 7 yaşımdan sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak, erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depoladıkları şeklinde belirtilmiştir. Ergenlik, kalıcı yağlanmanın oluştuğu son kritik dönemdir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup uzun süreli izlemler, yetişkin obez kadınların %30'unun ergenliğin erken evrelerinde obez olduklarını göstermektedir. Obez bebeklerin, normal tartılı bebeklere göre beş yaşımda obez olma olasılıklarının 2,5 kat fazla olduğu bildirilmektedir (39).

Vücutta yağ dokusunun fizyolojik olarak en yüksek olduğu iki dönem vardır. Süt ocukluğu döneminde vücut ağırlığının %28'ini, prepubertal dönemde ise %25'ini yağ dokusu teşkil etmektedir. Puberte ile kız çocuğunun yağ dokusunda önemli bir değişiklik oluşmaz iken erkek çocukta yağ oranı azalıp kas oranı artmaktadır (40). Obezite bebeklik, çocukluk veya ergenlik döneminde gelişebilmektedir. Bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelmesi mümkün olmasına karşın, çocukluk ve ergen dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde devam etme riski yüksektir (39).

Cinsiyet: Obezitenin başlama ve devam etme riski kız ergenlerde erkek ergenlere göre daha fazladır. Kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte obezite görülebilmektedir. Ergenliğe giriş günümüzde geçmişe göre daha erken yaşlara kaymış olup bu durumun dolaylı ya da dolaysız olarak toplumun vücut ağırlığının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (41).

Beslenme: Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirlemektedir. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir. Okula başlama çağındaki çocuklarda yapılmış bir araştırmada, anne sütü almamış çocuklarda obezite görülme sıklığının anne sütü almış çocuklara göre yaklaşık iki kat arttığı tespit edilmiştir. Süt ocukluğu döneminde mama ile beslenme, zamanından önce ek gıdalara ve yapay beslenmeye geçilmesi obeziteyi kolaylaştırmaktadır (42). Charney ve ark. (43) süt çocukluğu döneminde ağırlığı 90. persentilin üzerindeki bebeklerin %36'sının, normal ve zayıf bebeklerin ise sadece %14'ünün erişkin hayatta obez olduğunu saptamışlardır.

ğn sıklığı ve düzeni de vücut ağırlığını etkileyen önemli bir faktördür. Günde tek öğün yiyen kadınlarda, yağ oluşumunu artıran enzimatik değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Günde üç veya daha fazla beslenen, öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir veya iki kez düzensiz beslenenlerden daha az sıklıkta obeziteye

rastlanmaktadır (39). Öğün sayısı azaldığında, öğünde yenen miktarın artmasına bağlı olarak besin emilimi de artmaktadır. Bunun sonucunda artan insülin yanıtı yağ depolanmasına yol açmaktadır. Sık aralıklarla az beslenme ise insülin konsantrasyonunu düşürerek trigliserit (TG) sentezini azaltmaktadır (44). Kahvaltı yapmama, akşam öğününe ağırlık verme, öğün aralarında kalorisi yüksek yiyeceklerin tüketilmesi de obeziteye neden olabilen beslenme alışkanlıklarındandır (45). Obezitede en önemli etken fazla yeme davranışıdır. İştah, beslenme kültürü ile ilgili olup bireyi alıştığı besini ve pişirme yöntemini seçmeye yöneltmektedir. Obezlerin 2/3'ünde, obez olmayanların ise 1/3'ünde devamlı bir şeyler yeme, zoraki yeme, çok fazla yeme gibi davranışlar görülmüştür (46).

Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlığı; yüksek kalorili fakat düşük posa ve lif içeriği olan diyet ile beslenme, obezite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Yüksek karbonhidrat içerikli gıdalar plazma insülinini arttırarak insüline bağımlı lipogenezde ve dolayısı ile vücut yağ kitlesinde artışa yol açmaktadır (47). Obeziteden korunabilmek için çocukluk dönemlerinden itibaren diyetin dengeli ve yeterli olması, diyetteki doymuş yağ oranının, tuzun ve rafine karbonhidratların alınımının azaltılması gerektiği savunulmaktadır (48).

Fiziksel Aktivite: Sedanter yaşam şekli çocukluk çağı obezite riskini arttıran nedenlerden biri olabileceği gibi eşlik eden bir durum da olabilmektedir. Bu yaşam tarzının çocuklarda yaygın olması sosyal, çevresel ve psikolojik nedenlerle açıklanabilmektedir. Endüstrinin makineleşmesi, evlerde iş kolaylaştırma aletlerinin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımının ve televizyon izlemenin yaygınlaşması, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (49).

Televizyon izleme, televizyon izlerken sürekli yeme alışkanlığı obezite riskini arttıran faktörlerdendir. Televizyon izleme ile vücut yağ dağılımı ve total vücut yağı arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Obezite artışına yol açan etkenler arasında televizyon reklamları ile yüksek kalorili yiyeceklere karşı yeme arzusunda artış ve televizyon izlemi boyunca azalan enerji harcaması da gösterilmektedir (50). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; çocuk ve ergen dönemde televizyon izlemenin, erken erişkin dönemdeki kilo artışı, kardiyorespiratuvar kapasitede azalma, artmış serum kolesterolü ve sigara kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bin kişiyi kapsayan bir prospektif çalışmada hafta içi günde 2 saatten fazla televizyon izleyen ergenlerin 26 yaşında; %17'sinde kilo artışı, %15'inde efor kapasitesinde azalma, %15'inde artmış

serum kolesterol düzeyi ve %17'sinde sigara içme gibi problemler ortaya çıktığı gösterilmiştir (51).

Sosyoekonomik Kültürel Düzey: Sosyoekonomik durum ile obezite arasındaki ilişki gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelerdeki kadınlar ve erkekler arasında farklılıklar göstermektedir. Obezite prevalansının, gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik düzeydeki kadınlarda, gelişmekte olan ülkelerde ise yüksek sosyoekonomik düzeydeki tüm bireylerde arttığı bildirilmektedir (37).

Ailenin sosyoekonomik durumu obezite etiyojisinde önemli bir faktördür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocukları aşırı beslenme nedeniyle şişmanlarken, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocukları dengesiz beslenmeye bağlı olarak şişmanlamaktadır. Dengeli beslenme alışkanlığı kazanmamış özellikle okul çağındaki çocuk ve ergenlerin yağ ve şeker içeriği yüksek, hızlı hazır yemek türü gıdalarla beslenmeye eğilimleri daha fazla olmaktadır (52). Ailenin gelir düzeyi ile obezite görülme sıklığı arasındaki ilişki yaş, ırk ve cinsiyet faktörleri ile değişkenlik göstermekte olup bu konuda ABD'nin NHANES çalışmasında herhangi bir bağlantı gösterilememiştir (42, 47). Ülkemizde obezite daha çok, yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir. Bu durum, ülkemizdeki orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiğini düşündürmektedir (53).

Psikolojik faktörler: Obezite ve psikolojik faktörler arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Anne-baba- çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir (32, 53). Aile içi olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek az ya da aşırı yeme davranışına yol açmaktadır. Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde ortaya çıkan psikolojik bozukluklar çocuğu pasif hale getirmekte ve obezite derecesini arttırmaktadır (42). Stresin hipotalamik hipofizer adrenal aksta ve kortizol üretiminde etkisi olduğu ve obezite etiyojisinde rol oynayabileceğine dair bulgular bulunmaktadır (54).

Obez bireylerin, üzüntü, sıkıntı ve güvensizliklerini örtmek için fazla yemeye eğilimli oldukları düşünülmektedir. Obezitede psikosomatik görüş, obezitenin emosyonel uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkan aşırı yemeye bağlı geliştiği şeklindedir. Öfke, korku ve endişe gibi uyarıcı durumlarda en sık gelişen yanıt iştah kaybı iken, bazı bireylerin daha fazla yiyerek tepki verdikleri öne sürülmektedir. Yeme, emosyonel durumu modifiye ederek anksiyeteyi azaltmaktadır. Bu nedenle aşırı yeme, bir dayanma

yanıtı ya da aktivasyon ve stres ile ilişkili iç etkilere kaynaklanan ipuçları ve doğal açlık ile ilgili ipuçlarındaki karışıklığın sonucu olarak ortaya çıkabilen öğrenilmiş bir davranıştır (55). Psikanalitik kurama göre fazla yeme, psikoseksüel gelişmenin oral dönemine fiksasyondan kaynaklanmaktadır. Yemek yeme, parmak emme gibi oral etkinlikler erken yaşlarda yakınlığa ve sevgiye eşdeğerdir. Daha sonraki yaşamda sevgi ve güvenliğe olan gereksinim doyurulmamış ise, aşırı yeme bunların yerine geçmektedir. Yaşam üzücü ise, kişi yiyeceği duygularını doyum için kullanır ve aşırı yeme alışkanlık haline gelmektedir (56).

2. 1. 4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obezitenin tanımlanmasında, vücut ağırlığının ve vücuttaki yağ miktarının ölçülmesine yardımcı olan direkt laboratuvar yöntemleri veya antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin duyarlılığı, güvenilirliği, uygulanabilirliği konusunda yapılan değerlendirmelerin özeti Tablo-2’ de gösterilmiştir.

Bunların başlıcaları aşağıda özetlenmiştir.

1-)Vücuttaki yağın direkt ölçümü

Vücuttaki yağın direkt ölçümünde kullanılan metodlar:

a- Kimyasal analiz (kadavra)

b- Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi (K40): Potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.

c- Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması: Vücut yağı su içermez. Yağsız doku kitlesi ise ortalama %72 oranında su içerir. Toplam vücut suyunun ölçülmesi ile yağsız doku kitlesi hesaplanmaktadır.

d- İzotop dilüsyonu ile diğer vücut sıvılarının saptanması

e- Toplam vücut nitrojeninin hesaplanması

f- Vücut dansitesinin ölçülmesi: Su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir.

g- Ultra sonografi ile yağ kalınlığının ölçülmesi

h-Toplam vücut elektriksel geçirgenliğinin saptanması

ı- Biyoelektriksel impedans analizi

i- Bilgisayarlı tomografi ile vücut yağ dağılımının tespiti

j- Nükleer manyetik rezonans ile vücut yağ dağılımının tespiti

k- Dual-enerji X- ışını absorpsiyometresi ile vücut total yağ oranının tespiti

Tablo- 2. Vücut yağ miktarını değerlendirmek için kullanılan yöntemler ve karşılaştırılması

Yöntem	Uygulanabilirliği	Doğruluğu	Maliyeti
Boy ve vücut ağırlığı	Kolay	Yüksek	Düşük
Deri kıvrım kalınlığı	Kolay	Düşük	Düşük
Ultrasonografi	Orta	Orta	Orta
Vücut dansitesi	Zor	Yüksek	Yüksek
Vücut total su miktarının radyoizotop ile saptanması	Zor	Yüksek	Orta
Vücut potasyumunun (K 40) ölçümü	Zor	Yüksek	Çok yüksek
Vücutun elektriksel iletkenliği	Orta	Yüksek	Yüksek
Biyoelektrik empedans	Kolay	Yüksek	Orta
Nötron aktivasyonu	Zor	Yüksek	Çok yüksek
Dual enerji X-ray (DEXA)veya dual foton absorpsiyonu	Kolay	Yüksek	Yüksek
Bilgisayarlı Tomografi	Zor	Yüksek	Çok yüksek
Magnetik Rezonans	Zor	Yüksek	Çok yüksek

Vücuttaki yağı ölçmede kullanılan direkt laboratuvar yöntemlerinin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış ve yaygın olarak klinik kullanıma girmemiştir. Bu yöntemler pratik ve ekonomik olmadığı gibi, birçoğunun çocuk yaş grubunda kullanımı da uygun değildir. Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan yöntemin; ucuz, emin, kolay tekrar edilebilir olması ideal olanıdır (57- 59).

2-) Vücuttaki yağın indirekt ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar rölatif ağırlık (boya göre ağırlık), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve VKİ'dir. Kullanılan araçların düzenli olarak kontrol edilmesi, ölçüm yapan kişilerin sürekli eğitilmesi, mümkünse ölçüm yapan kişi ve aletlerin aynı olması, referans değerlerin bulunması ve kesişme noktalarının belirlenmiş olması gerekmektedir (60).

a-) Rölatif ağırlık: Çocuğun vücut ağırlığının, boyuna uyan ideal ağırlığa göre yüzde ifadesidir. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50. persentilde olduğu yaşın 50. persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır. Bu kriterin boy kısalığı olan çocuklarda kullanılması uygun değildir. Rölatif ağırlık formülüne göre elde edilen sonuçlar şu şekilde değerlendirilmektedir; %90–110; normal tartılı çocuk, %110–120; fazla kilolu çocuk, >%120; obez çocuk.

Rölatif ağırlık= hastanın ölçülen ağırlığı/ aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x100

b-) Bel-kalça oranı: Kaburgalarla iliak kemik arasındaki en dar bölgenin çevresi ve kalçaların en geniş yerinin çevresi ölçülür, bunların birbirine oranlanması ile bel-kalça oranı hesaplanır. Erişkinler için 0,72' den büyük değerler anormal kabul edilmektedir. Erkeklerde 1, kadınlarda ise 0,9'un üzerine çıktığında glukoz intoleransı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi gibi komplikasyonlar artmaktadır. Çocuklarda bel-kalça oranı için ortalama normal değer 0,85 olarak kabul edilmektedir.

c-) Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri: Obezitede yağın büyük bir kısmı deri altında toplanmaktadır. Deri altı yağ dokusunu belirlemek için deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılmaktadır. Ölçümlerde "kaliper" adı verilen özel aletler kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar "Harpender" ve "Lange" kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Ölçümler triceps-biceps-subscapuler-abdominal-suprailiak-uyluk-bacaktan yapılabilmekte ve milimetre (mm) olarak değerlendirilmektedir. Çocuk yaş grubunda triceps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Fakat bu

yöntemin özel eğitimli ve tecrübeli antropometristler tarafından yapılması gerekliliği ve aşırı obez çocuklarda hatalı ölçümler yapılabilmesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişiklikler gösteren deri kıvrım kalınlığı değerleri ve VKİ arasındaki ilişki oldukça yüksektir. Cilt altı yağ dokusu ile total vücut yağı arasında 0,7–0,8 oranında ilişki mevcuttur.

d-) Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Günümüzde obeziteyi belirlemek için WHO tarafından da 1988’de Garrow tarafından tanımlanan tartı ve boy parametrelerinden yararlanılarak geliştirilen Body Mass Index (BMI) veya VKİ kullanılmaktadır.

$$\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik göstermektedir. Çocuklarda VKİ değerleri için yaşa bağımlı referans değerler mevcut olup, birçok ülkede kendi popülasyonu için percentil eğrileri oluşturulmuştur. Çocukluk döneminde çocukların yaşlarına göre düzenlenmiş percentil eğrilerine göre VKİ 85–95 percentil aralığında olanlar fazla kilolu (aşırı kilolu), 95. percentilin üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir (60- 63). Vücut kitle indeksinin vücuttaki yağ miktarını %90’ın üzerinde doğrulukta gösterdiği kanıtlanmıştır (64). Dünya Sağlık Örgütü çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen uluslararası bir sınıflandırma geliştirmiştir (Tablo 3)(65).

Tablo 3. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması

BMI(kg/m²)	WHO Sınıflandırması	Genel tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı,normal
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman (Obez)
≥ 40	Morbid obez	Aşırı obez

2. 1. 5. Obezitenin Komplikasyonları:

Çocukluk çağı obezitesi, ileri yaşlarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik problemler ve psikosozyal bozuklukların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (66).

Araştırmalar, ergenlerde Tip 2 DM gelişiminde obezitenin en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Dünyada obezite prevalansının belirgin olarak arttığı tüm bölgelerde Tip 2 DM prevalansında arttığı gözlenmiştir (67).

Obez hastalarda ölümün en büyük iki nedeni kanser ve kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok komorbidite başlıca kardiyovasküler hastalıklar aracılığı ile erken ölüme sebep olmaktadır (68).

a-) Kalp-damar hastalıkları

Mortalite ve morbidite artışına neden olan birçok kardiyovasküler risk faktörü, obez çocuk ve ergende erken yaşta saptanmaktadır. Çocukluk çağı obezitesinde total kolesterol, TG, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinde artış, buna karşılık HDL kolesterol düzeyinde ise azalma saptanmaktadır (69). Yaşları 5–15 arasında olan obez çocukların %65 'inin en az bir kardiyovasküler risk faktörü taşıdıkları, %25' inin iki ya da daha fazla risk faktörü taşıdıkları bildirilmiştir (70).

Amerikan Kalp Cemiyeti, obeziteyi koroner arter hastalıkları için değiştirilebilir bir majör risk faktörü olarak sınıflandırmıştır. Framingham Çalışması'nda 26 yıl izlenen yaklaşık 3000 kişide obezitenin; cinsiyet farklılığından, yaştan, kolesterol düzeyinden, sistolik kan basıncından, sigara tiryakiliğinden, glukoz intoleransından ya da sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız bir şekilde, konjestif kalp yetersizliği ve koroner kalp hastalığı için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (71). Son 10 yılda çocuklarda kalp-damar hastalıkları görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu saptanmış olup bu artışta, aile öyküsü, obezite, hipertansiyon, sigara kullanımı, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (72).

b-) Hipertansiyon

Obez çocukların % 10- 30'unda hipertansiyon saptanmıştır (67) Kan basıncı değerleri, vücut ağırlığı fazla olan çocukların %30'unda 90. persentilin üzerinde olup, vücut ağırlığı azaldığında normale dönmektedir (73). Bogalusa Kalp Çalışması'nda obez ergenlerin erişkin dönemde hipertansif olma riskinin 8,5 kat arttığı gösterilmiştir (69). Obez bireylerde hipertansiyona neden olan faktörler arasında; hiperinsülinemi, sempatik sinir sistem aktivasyonu, artmış sodyum reabsorpsiyonu ve azalmış natriürezise yol açan renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonu bulunmaktadır. Bu

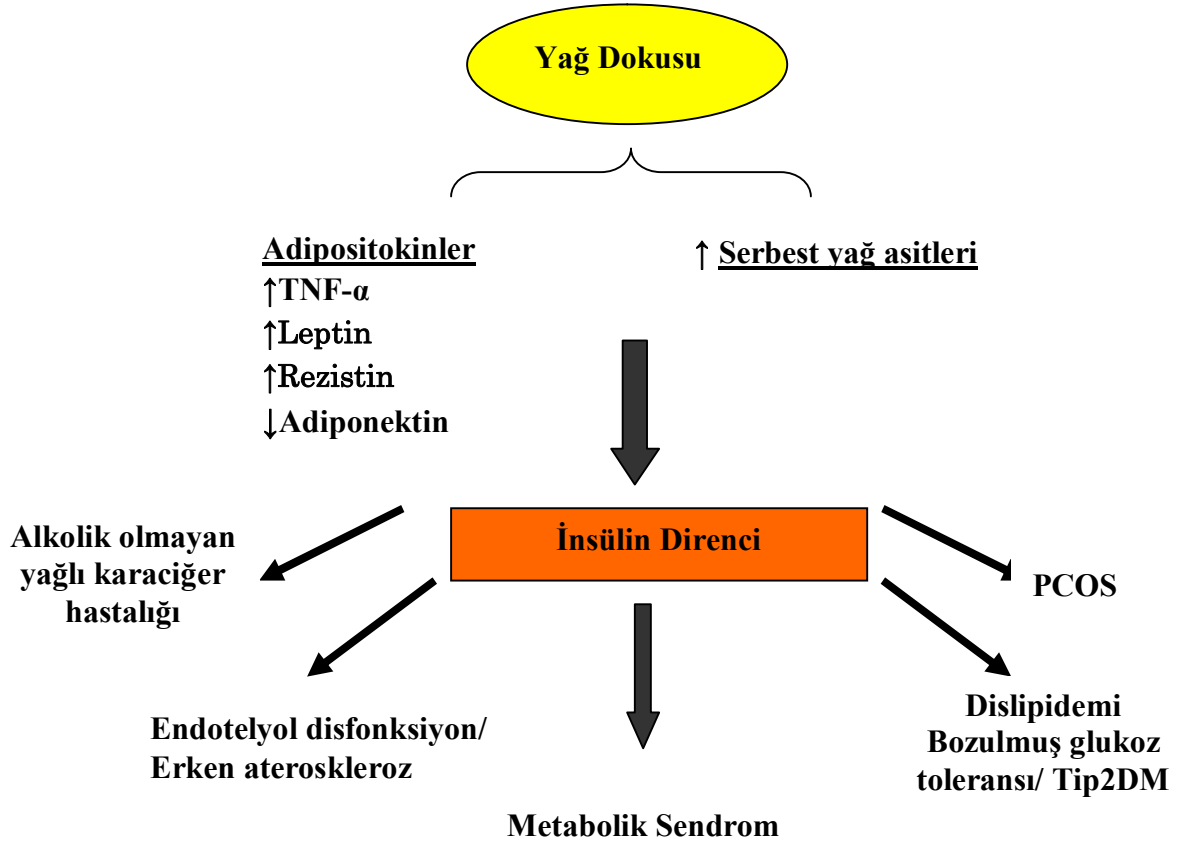
nedenle obez bireylerde kan basıncı sodyum alımına hassastır. Obez ergenlerde tuz kısıtlaması ile kan basıncının belirgin düştüğü görülmüştür (74).

c-) Endokrin bozukluklar

1-) Obezite ilişkili insülin direnci:

Hiperinsülinemi ve insülin direnci obezitenin endokrin sistem üzerine olan etkisinin önemli göstergeleridir. Obezlerde insülin düzeyi obezitenin şiddeti ve süresi ile paralellik göstermektedir. Obezitede insülinin, pankreastan fazla miktarda salınması, karaciğerden atılımının ve reseptör düzeyinde bağlanmanın azalması sonucunda hiperinsülinemi gelişmektedir. İnsülin direncinin oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, post- reseptör düzeyindeki bozulma ile birlikte GLUT- 4'ün (glukoz taşıyıcısı tip 4) hücre içinde azalması rol oynamaktadır (75). Obez çocuklarda obez olmayanlara göre, hiperinsülinemi ve periferik insülin direncine bağlı olarak insülinin uyardığı glukoz metabolizması yaklaşık olarak %40 daha düşüktür (76).

Yağ dokusunun insülin direnci patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Yağ dokusundan salgılanan bazı metabolitler, hormonlar ve adipositokinler insülin aktivitesini değişik basamaklarda etkileyerek insülin direncine yol açmaktadır (Şekil 1:)(77). Obezitede lipit döngüsünün artmasına cevap olarak serbest yağ asidi düzeyleri artmıştır. Artan serbest yağ asitleri kaslarda insüline bağımlı glukoz kullanımını ve insülinin hepatik klirensini inhibe etmekte ayrıca, hepatik glukoz çıktısını arttırmaktadır (78).



Şekil 1: Obezitede insülin direnci ve ilişkili komplikasyonlar

Adiponektin, adipoz doku tarafından salgılanan bir sitokindir. Antiaterojenik etkisi, insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi ile ilişkili bulunmuştur. Genel olarak obezite, adipoz dokunun artmış metabolit salınımı ile ilişkili olmasına rağmen, adiponektin düzeyi adipoz doku oranı ile ters orantılıdır. Bu nedenle düşük adiponektin düzeyleri insülin direnci ve metabolik sendrom patogenezinde suçlanmaktadır. Çocuklarda ve ergenlerdeki insülin direncinde adiponektin düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (77).

Obezlerin adipositlerinden artan miktarlarda salgılanan TNF- α (tümör nekrozis faktör-alfa) insülin direncindeki mediatörlerden bir diğeridir. Moleküler mekanizma henüz tam açık değilse de TNF- α 'nın insülin sinyal yolağını reseptör seviyesinde, fosforilasyonun aktivasyonunda ve insülin reseptör substrat-1 düzeyinde inhibe ettiği gösterilmiştir. Obezlerin kan örneklerinde TNF- α düzeyi genellikle yüksek bulunmadığından kastaki lokal parakrin aktivitesinin insülin direncinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (79).

Adipoz doku tarafından salınan başka bir sitokin, IL-6'dır (İnterlökin 6). Obezitede IL-6 düzeyi artmıştır. Hepatik CRP (C- reaktif protein) yapımını stimüle eden IL-6, obezite ilişkili inflamasyon ve insülin direncinde rol oynamaktadır (77).

Rezistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan, Tip 2 DM ve obezite ile bağlantılı bir hormondur. Bu hormon periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olarak tanınmaktadır. Aşırı yemeye bağlı obezite, genetik nedenli obezite ve insülin direncinde rezistin düzeylerinin arttığı ileri sürülmektedir. İntraperitoneal rezistin enjeksiyonlarının farelerde, insülin düzeylerinde azalma olmadan glukoz toleransında bozulmaya ve hücrelerin insülin etkisine duyarlılığında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Rezistinin glukoz metabolizmasında etkili insülin antogonisti gibi çalışan bir hormon olduğu sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır ancak; yağ dokusu, kas, beyin ve karaciğerin hedef organ olabileceği düşünülmektedir(9).

Çalışmalar leptin düzeyi ile çocuklardaki insülin direnci arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda, serum *retinol- binding protein 4* düzeyi de obezlerdeki insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (77).

2-) İnsülin direnci ve ilişkili komplikasyonlar

Obezlerde insülin direncinin varlığı ile hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, hepatik steatoz gelişme riski arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Şekil 1). Bu faktörlerin kombinasyonu metabolik sendrom olarak bilinmektedir. Ayrıca insülin direnci, sistemik inflamasyon, endotelyal disfonksiyon, erken dönemde ateroskleroz gelişimi ve bozulmuş fibrinolizis ile ilişkilidir (77). Yapılan bir çalışmada obez çocukların %25'inde ve obez ergenlerin %21'inde glukoz toleransı bozuk bulunmuştur (80). Çocuklardaki insülin direncinin erişkin döneme uzadığı açık bir şekilde gösterilmiştir. Araştırmalar, 13 yaşında insülin direnci saptanan çocuklarda bu durumun VKİ'nden bağımsız olarak 19 yaşında da devam ettiğini ve erişkin dönemdeki kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (81).

Reaven, 1988'de insülin direncinin bir grup metabolik anormallik üzerindeki rolünü belirtmiş ve sendrom X olarak tanımlamıştır. Bu konudaki araştırmalar da insülin direncinin metabolik sendromda anahtar rol aldığı düşüncesini güçlendirmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon, hiperinsülinemi gibi bir grup hastalıktan oluşan metabolik sendrom artmış Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Metabolik sendrom prevalansı tüm pediatrik populasyonda yüksek olmamasına karşın (%4), aşırı kilolu çocuk ve ergenlerde yüksek bulunmuştur....

(%30–50). Bu sendromun ortaya çıkışında obezitenin ve insülin direncinin asıl neden olduğu kabul edilmektedir (77).

Obezite ile Tip 2 DM arasında güçlü bir ilişki vardır. Obezite, Tip 2 DM'lerin %80'inden fazlasında başlıca sorumlu olarak kabul edilmektedir. Yirmi kg'lık kilo artışı ile diyabet riski 15 kat artarken, 20 kg'lık kilo kaybı ile diyabet riski sıfıra inmektedir (79).

Hipertrofik yağ hücreleri insüline dirençlidir. Kilo kaybıyla birlikte yağ hücrelerinin boyutları küçülmekte, insülin bağlanması artmakta ve insülin reseptör sinyali düzelerek postprandial insülin aracılı glukoz harcanımı artmaktadır. Obezlerde bozulmuş olan açlık hepatik glukoz salınımı ise düzelmektedir (79).

Çalışmalar obezitede insülin sekresyon paterninin değiştiğini göstermiştir. İnsülin salınımindaki değişiklikler yalnızca insülinin hormonal aktivitesini etkilemekle kalmaz ayrıca, mitojenik aktivitede potansiyel aracılık yapmaktadır. Obezitede, Tip 2 DM gelişmeden önceki dönemde de insülin salınım paterni bozulmuştur. İnsülin salınımının bozulduğu Tip 2 DM'li obezlerin akrabalarında da gösterilmiştir. Bu Tip 2 DM gelişmeden öncede beta hücre bozukluğunun var olduğunu desteklemektedir. Sıçanların prediyabetik olanlarında da benzer bozukluklar gösterilmiştir. Obezlerde insülin sekresyon hızı bel-kalça oranı ile negatif, insülin duyarlılığı ve *sex hormone binding globulin* düzeyi ile pozitif orantılıdır. *Sex hormone binding globulin* düzeyi ile insülin salınımı arasındaki bu ilişkiden dolayı, *sex hormone binding globulin* düzeyindeki düşüklüğün Tip 2 DM gelişiminin habercisi olabileceği düşünülmektedir (79).

Obezite, Tip 2 DM için önemli bir ön belirleyicidir. Tüm obezlerde Tip 2 DM olmasa da Tip 2 DM'li hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezlerde varolan insüline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca insülin direnci ile obezite arasında hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda da kesin bir görüş yoktur. Bilinenler ise, özellikle abdominal obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişkinin var olduğudur (82).

İnsülin direncinin çocuklarda hipertansiyona sebep olduğu iyi bilinmektedir. Bazı araştırmacılar, hipertansiyonun obezitenin direkt etkisi olduğunu, diğerleri ise; insülin direncinin VKİ'den bağımsız olarak hipertansiyona yol açtığını öne sürmüşlerdir. Obez çocuklardaki insülin direncinin, erken ateroskleroz gelişimi riskini arttıran anormal lipit profili; hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, düşük HDL düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Koagülasyonda rolü olan plazminojen aktivatör

inhibitörü-1 ve fibrinojen düzeylerindeki artışın insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum koagülabilitede artışa yol açarak obezite ve insülin direnci ilişkili kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttırabilmektedir (77).

Yetişkinde olduğu gibi obez çocuklarda da karaciğer yağlanması ile insülin direnci ilişkili bulunmuştur. Bu durum insülinin yağ dokusu üzerindeki etkisinin azalmış olması ve lipoliz sonucunda artmış serbest yağ asitlerinin karaciğere artmış akımı ile açıklanmaktadır. Bu etki hiperinsülinemi ilişkili artmış lipogenez ile birlikte hepatositlerde TG birikimi ile steatoza yol açmaktadır. İnsülin direncindeki artış ile karaciğer enzimleri özellikle ALT düzeyinde artış görülebilmektedir (77).

İnsülin direnci ile polikistik over sendromu arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Polikistik over sendromu olan obezlerde, olmayanlara göre ~%50 daha düşük insülin duyarlılığı saptanmış ve insülin direncinin tedavi edilmediği durumlarda bu hastalarda Tip 2 DM gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir. Polikistik over sendromlu obez ergenlerde yapılan bir incelemede kızların %30'unda bozulmuş glukoz toleransı, %4'ünde Tip 2 DM tespit edilmiştir. Ayrıca ciddi obez çocuk ve ergenlerde insülin direncinin astım gibi solunum problemlerinin ortaya çıkmasında potansiyel bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir (77).

3-) Adrenal bezin fonksiyon bozukluğu

Obezlerde yağ dokusu fazlalığı nedeniyle kortizol yıkımı artmaktadır. Hipotalamus hipofiz- adrenal aksın hiperaktivasyonu sonucu artan adrenokortikotropik hormon uyarısı ile adrenal kortizol yapımı uyarılarak serum kortizolü normal değerlerde tutulmaya çalışılmaktadır. Diurnal ritm ve dexametazon supresyonuna cevap korunmuştur. Obezitede hipofiz- adrenal aksın artmış aktivasyonu sonucunda androjenlerin(dehidroepiandrosteron, testosteron gibi) salınımı artarak prematür adrenarşa neden olabilmektedir. Tüm bu değişiklikler kilo verildiğinde normale dönmektedir (75).

4-) Cinsiyet steroidleri ve gonadal fonksiyon bozuklukları

Obezitede *sex hormone binding globulin* azalmakta, serbest cinsiyet steroid düzeyleri artmaktadır. Androjenlerin artımında hipotalamus- hipofiz- gonad ve adrenal aksın aktivasyon artışı yanında hiperinsülineminin gonadal ve adrenal androjen yapımını uyarmasının da katkısı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca obezitede androjenlerin östrojenlere dönüşümü artmaktadır. Artan cinsiyet steroidleri kemik yaşının ilerlemesine ve erken puberteye neden olabilmektedir. Çoğu cinsiyet steroidleri

adipozitlerde yoğunlaşabilmekte ve kilo kaybı sırasında serum androstenedion ve östrojen düzeyleri geçici olarak yükselebilmektedir (75).

Obez erkek çocuklarda gonadotropin salgılatıcı hormon uyarısına testiküler yanıt azalmıştır. Morbit obez erkek çocuklarda lüteinize edici hormonun pulsatil salınımının bozulmasına bağlı olarak serbest ve total testesteron düzeyleri azalmaktadır. Bu değişiklikler kilo kaybı ile düzelmektedir (75).

Obez kızlarda erken menarş ve anormal over fonksiyonun göstergesi olan klinik bulgular görülebilmektedir (adet düzensizliği, oligomenore veya amenore, hirsutizm, infertilite). Obeziteye menstrual düzensizlikler eşlik ettiğinde polikistik over sendromu araştırılmalıdır. Ergen kızlarda obeziteye en sık eşlik eden sendrom polikistik over sendromudur (75).

5-) Büyüme hormonu ve IGF- I

Obez çocukların boyları genellikle yaşlarına göre uzundur ancak, nihai boyları erken puberte ve hızlı kemik yaşı ilerlemesi nedeniyle kısa kalabilmektedir. Obezlerde büyüme hormonunun bazal salınımı ve uyanarlara cevabı yetersiz olabilmektedir. Bu yetersizlikten sorumlu tutulan faktörler; hipofizin büyüme hormonu salgılatıcı hormona duyarlılığının azalması, yüksek IGF- I düzeylerinin inhibitör etkisi, hipotalamik somatostatin tonusunda ve büyüme hormonu klirensinde artıştır. Obezler kilo verdiklerinde büyüme hormonu salınım bozukluğu düzelmektedir. Obezlerde IGF- I seviyeleri normal, düşük veya yüksek olabilmektedir. Düşük büyüme hormonuna rağmen IGF- I' in normal ya da yüksek düzeylerde bulunabilmesinin, aşırı beslenmeye ve hiperinsülineminin karaciğerde IGF- I üretimini arttırmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hiperinsülinemi dolayısıyla azalan IGFBP- I düzeyleri IGF- I' in biyoyararlanımının artmasına neden olmaktadır (75).

6-) Tiroit ve paratiroid fonksiyonları

Obezlerde tiroit fonksiyonları genellikle normaldir. Bazı çalışmalarda T3 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükseklik periferde T4'ün T3' e dönüşümünün artışına bağlıdır. Hipofizer direnç gelişmesi nedeni ile T3 düzeylerindeki artışa rağmen TSH düzeyi genellikle normal olup TRH'ya TSH yanıtı ise artmış, azalmış veya normal olabilmektedir. Obezitenin paratiroid, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki etkisine dair yapılmış çalışma sayısı azdır. Yaşları 8–11 arasında olan 16 prepubertal obez çocukta yapılan bir çalışmada; serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal, serum alkalin fosfataz, osteokalsin, parathormon, kalsitonin, 1,25-dihidroksi vitamin

D3 düzeylerinin yüksek, idrar kalsiyumunun düşük, idrar fosforunun yüksek olduğu gösterilmiştir (75).

7-) Prolaktin

Obez çocuklarda bazal prolaktin düzeyleri normal veya hafif yüksektir. Santral dopaminerjik ve serotonerjik tonus değişikliklerine bağlı hipotalamo-hipofizer disfonksiyon sonucu prolaktin salınımı bozulmaktadır (75).

d-) Nörolojik komplikasyonlar

Yapılan çalışmalar ile psödotümör serebri riskinin, ağırlığı ideal ağırlığın %10'undan daha fazla olanlarda 14 kat, ağırlığı ideal ağırlığın %20'sinden daha fazla olanlarda 20 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (74).

e-) Gastrointestinal sistem komplikasyonları

Obeziteye bağlı gastrointestinal sistemin primer bulgusu kolelityazistir. Etkilenen ikincil organ karaciğerdir ve karaciğerde steatozis obezitede karakteristiktir. Steatozis hiperinsülinemiye bağlı olarak artmış TG ve VLDL üretimi ile ilgilidir. Obez çocukların %20–25'i artmış transaminaz düzeyleri ve ultrasonografik olarak steatohepatit bulguları göstermektedir (84).

f-) Solunum sistemi komplikasyonları

Obezitenin solunum fonksiyonları üzerindeki temel etkisi diyafragma üstüne artmış abdominal basınç sonucu, artmış rezidüel volümdür. Ayrıca obezite ilişkili uyku apnesi ciddi problem oluşturabilmektedir (66).

g-) Ortopedik komplikasyonlar

Obez çocuklarda görülen ortopedik problemlerde, çocuklarda yumuşak kartilajinöz kemiklerin ve birleşmemiş büyüme çizgilerinin bulunması etkilidir. Kapital epifiz kayması olanların üçte ikisinin obez olduğu saptanmıştır. Osteoartrit obezlerde özellikle diz ve bileklerde, artmış vücut ağırlığının sebep olduğu travma ile ilgili olarak artmıştır (85).

h-) Kanser riski

Erişkinlerde obezite, artmış meme, uterin, servikal, kolon, prostat ve pankreas kanseriyle ilişkilidir. Kanseri riskinde artışın nedeni tam olarak belli olmamakla birlikte, yağlı diyet alımı ile ilişkili olarak n-6 poliansatüre yağ asitleri, artmış östrojen ve safra asit üretiminin katkısı olduğu düşünülmektedir (85).

ı-) Psikososyal komplikasyonlar

Obez çocuklar çoğunlukla psikolojik stres altındadır. Obez ergenlerde, depresyon, özsaygının yitirilmesi, başkaları tarafından küçük görülme, nefret edilme

gibi bozuk vücut imajı ile ilgili psikolojik rahatsızlıkların, obez olmayanlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (86).

2.2. Çocukluk Çağı Obezitesinin Kardiyovasküler Hastalıklar İle İlişkisi

Çocukluk çağı obezite prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Muscatine ve Bogalusa çalışmalarında, çocuk ve ergenlik çağı obezitesinin aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar

Ateroskleroz (karotis arter intima-media kalınlık artışı) Aterojenik dislipidemi Hipertansiyon Sol ventrikül hipertrofisi Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu
--

Metabolik sendromun obezite ile ilişkili önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom obez ve fazla kilolu bireylerde görülebilen, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bir grup hastalıktan oluşmaktadır (Tablo 5). Bu nedenle çocuk ve ergenler obezite açısından değerlendirildiğinde, kardiyovasküler hastalıklar açısından da değerlendirilmeleri gerekmektedir (87).

Tablo 5: Metabolik sendrom ile ilişkili metabolik ve sistemik bozukluklar

Obezite (özellikle santral obezite) Aterojenik dislipidemi(↑TG, ↓ HDL kolesterol) Hipertansiyon Hiperinsülinemi Bozulmuş glukoz metabolizması İnflamasyon Protrombotik faktörler
--

Çocuk ve ergen dönemdeki obezite, erişkin dönemdeki kardiyovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı mortalite artışı ile ilişkilidir. Çocukluk döneminde aşırı kilolu olmak ileri yaşlarda da aşırı kilolu olunacağını kuvvetli bir göstergesidir (3).

Obezitede, yağ dokusunda bulunan önemli miktarda sıvının kana mobilize olması ile kan hacminde artış meydana gelebilmektedir. Kan hacmi ve kardiyak debideki artış, artmış vücut ağırlığı ve obezitenin süresi ile orantılıdır (88). Yüksek kardiyak debi, fazla yağ dokusuna bağlı oksijen tüketimindeki artışa karşı gelişmiş bir adaptasyon olarak değerlendirilmektedir (89).

Normotansif ve hipertansif obez kişiler obez olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, obez kişilerde kardiyak debinin ve kan hacminin arttığı saptanmıştır. Ayrıca, normotansif obez kişilerin vasküler direnci düşük, hipertansif obez kişilerin vasküler direnci ise genellikle normal bulunmuştur (90). Bununla birlikte obezitede, kardiyak debi ölçümlerinin yanlış yönlendirici olabileceği düşünülmektedir. Kardiyak debiden çok kardiyak indeks ölçümlerinin daha gerçek değerleri gösterdiği belirtilmektedir. Çünkü periferik direncin hesaplanması için kardiyak indeks yerine kardiyak debi kullanıldığı zaman, hipertansif obez kişilerde bu değer sıklıkla normal veya düşük saptanabilmektedir. Arteriyel kan basıncındaki artış ile vücut ağırlığındaki artışın birbirine karşı koyan etkilerinden dolayı periferik direnç ve intravasküler hacim hafif hipertansif obez hastalarda normal olabilmektedir (91).

Obezitede sol ventrikül dolum basıncı ve hacmi artarak sol ventrikül dilatasyonuna neden olmaktadır. Dilate ventrikülün hacmi sol ventrikül duvarındaki stres ile orantısız olarak artmaktadır. Bu durum miyokard kontraktil elemanlarının ve takiben miyokart kitesinin artmasına neden olmakta ve sonuçta genellikle eksentrik tipte sol ventrikül hipertrofisi gelişmektedir (88).

İleride gelişebilecek kardiyak hastalığı önleyebilmek için çocukluk dönemindeki sol ventrikül kitle artışının saptanması önemlidir. Hipertansiyonlu çocuk ve erişkinlerde sol ventrikül duvar kalınlığı ve ağırlığının artmış olduğu belirtilmiştir. Mahoney ve ark.'nın çocuklarda yaptığı çalışmaya göre, küçük kan basıncı artışlarında bile sol ventrikül kitle artışı olduğu saptanmıştır (92). Framingham Kalp Çalışmasında obezite ile sol ventrikül kitlesi arasında önemli ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca, kilodaki değişikliklerin kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak, sol ventrikül kitlesi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Schinalli C. ve ark. (93) fazla kilolu hipertansif hastalarda, vücut ağırlığındaki yüzde 10'luk bir azalmanın sistolik kan basıncını 4,3mmHg, diyastolik kan basıncını 3,8 mmHg düşürdüğünü göstermişlerdir.

Sol ventrikül kitle artışının, erişkinlerde koroner kalp hastalığı, inme ve ani ölüm için bağımsız güçlü bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çocuk ve ergenlerde sol ventrikül kitlesi ile yağsız vücut kitlesi, yağ kitlesi ve sistolik kan basıncı arasında,

bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi fazla kilolu çocuklarda da vücut ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. (94).

Obez bireylerde, genişlemiş intravasküler hacim ve sol ventrikül dolum özelliklerindeki değişiklikler sonucunda sol atriyum boyutlarında da genişleme meydana gelmektedir (Şekil 2). Obezitedeki kardiyak değişikliklerin boyutu obezitenin ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olarak artmaktadır. Beraberinde hipertansiyonun bulunması kardiyak değişiklikleri daha da kötüleştirmektedir (95).

Obezitede artmış *stroke* volüm ve kalp hızı nedeniyle sıklıkla kardiyak *output* artmıştır. Ventriküler sistolik fonksiyonlar genellikle normaldir. Buna karşın obez hastalarda diyastolik fonksiyonların etkilendiği gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi ile diyastolik fonksiyonlar arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (95).

Sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi durumlarda kardiyak relaksasyon bozulmakta ve izovolumetrik relaksasyon zamanı uzamaktadır. Bir araştırmada, obezitenin kan basıncı, kalp hızı, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı tespit edilmiştir (96).

2. 2. 1. Obezite ve vasküler değişiklikler

Obezite vasküler fizyoloji üzerindeki direkt etkileri ile prelinik aterosklerotik değişikliklere yol açabilmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin erişkinde kardiyovasküler hastalık görülme riskini nasıl bir mekanizma ile arttırdığı henüz net açıklanamamıştır. Obezite ile ilişkili metabolik değişikliklere arterlerin uzun süre maruz kalmasının, bu mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir (97).

Aterosklerozun erken belirtileri çocukluk döneminde başlayabilmektedir. Obez çocuklarda karotis arter intima-media kalınlık (IMT) artışı, arteriyel damar sertliği ve endotelial fonksiyon bozukluğu gibi erken kardiyovasküler hastalık belirtileri görülebilmektedir. Çocuklarda obezitenin karotis arter IMT artışı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, obez çocuklarda diet ve/ veya egzersiz programı sonrası karotis arter IMT artışı ve endotelial disfonksiyon bulgularında gerileme olduğunu tespit edilmiş ve kilo kaybı ile vasküler bozukluklarda gerileme olduğu belirtilmiştir (98).

Juonala ve ark. (97) çocuk ve ergen dönemden itibaren fazla kilolu ya da obez olan bireyleri normal kilolu bireyler ile karşılaştırdıklarında; fazla kilolu ve obez bireylerin karotis IMT değerlerinin artmış olduğunu saptamışlardır. Çocuk ve ergen dönemde obez olan ama erişkin dönemde obez olmayan bireyler ile çocuk ve erişkin dönemde normal kilolu olan bireylerin karşılaştırılmasında karotis arter IMT benzer değerlerde saptanmıştır. Baker ve ark. (98) çocukluk dönemindeki VKİ bilinen 275 erişkinde yaptıkları çalışmada, çocukluk dönemindeki VKİ ile erişkin dönemde ortaya çıkan koroner arter hastalıkları (miyokardiyal iskemi, ölüm) arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır .

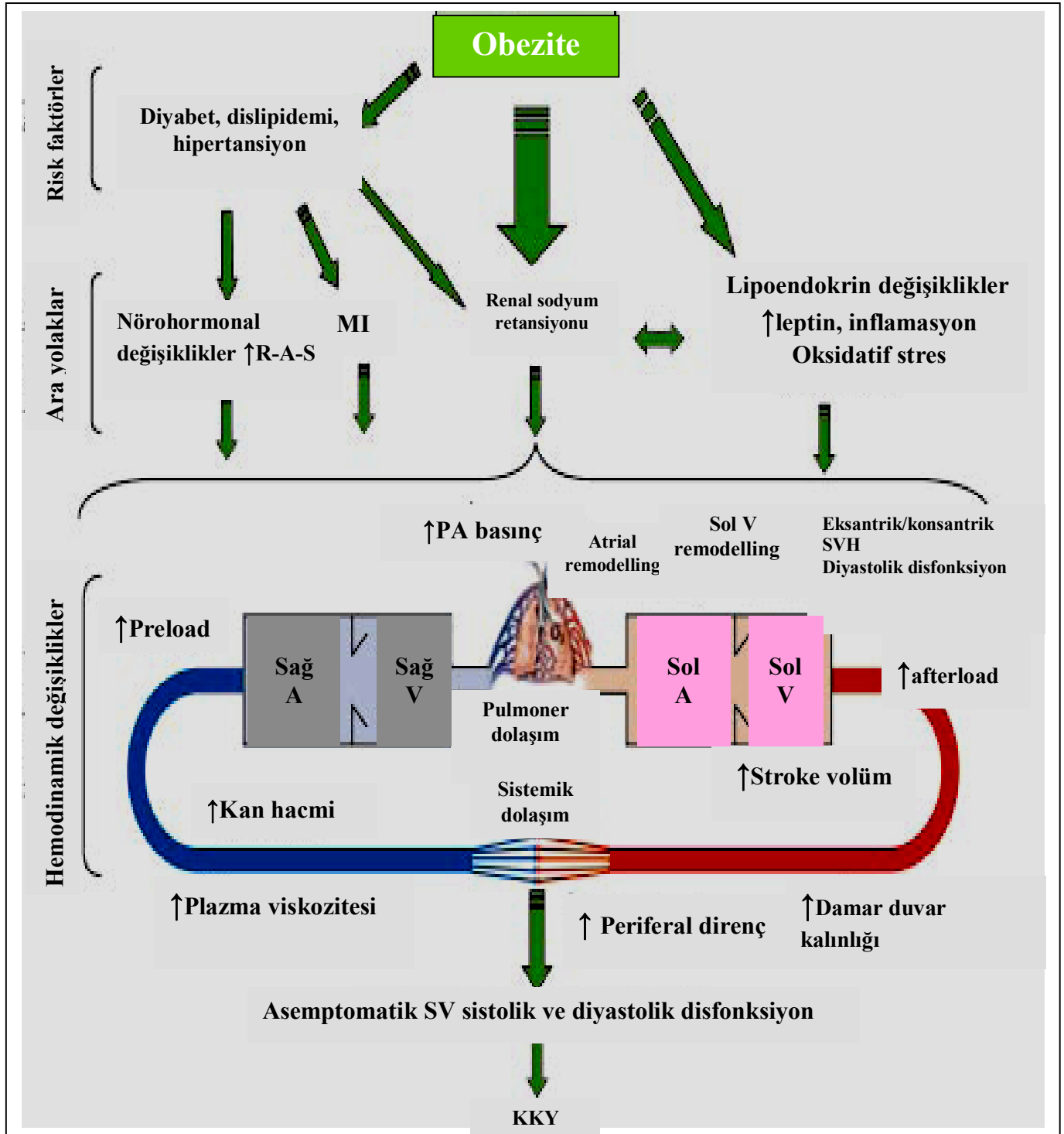
Çocukluk çağı obezitesi azalmış arteriyel elastisite ile ilişkilidir. Çocukluk çağı obezitesinin, erişkin dönemde azalmış arteriyel elastisiteyi tahmin etmede önemli olduğu gösterilmiştir. Obezitenin ilişkili olduğu hiperinsülinemi gibi çeşitli metabolik değişikliklerin arteriyel elastisitede azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Artmış aortik damar sertliğinin (*aortic stiffness*) obez erişkinlerdeki VKİ, viseral yağlanma ve bel çevresi artışı ile değerlendirilen vücut yağlanma oranı ile yakın ilişkili olduğu öne sürülmektedir (97). Bogalusa Kalp Çalışması'nda asemptomatik genç erişkinlerde karotis arter elastisitesi ile kan basıncı, kalp hızı, nabız basıncı, TG, erkek cinsiyet ve VKİ arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağındaki LDL kolesterol düzeyleri ile VKİ değerlerinin, genç erişkinde karotis arter IMT'nin önemli belirleyicileri olduğu öne sürülmektedir. Uzun süreli bir araştırma olan Baltimore çalışmasında, erişkinde metabolik sendromun karotis arter IMT ve arteriyel elastisite üzerinde bağımsız etkili faktör olduğu öne sürülmesine rağmen, henüz çocuklarda metabolik sendrom ile karotis arter IMT ve arteriyel elastisite arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmamıştır (98).

Obez çocuklardaki karotis arter IMT artışı ve arteriyel sertlik artışının gelişme mekanizması halen net anlaşılabilmiş değildir. Arter duvar yapısı ve fonksiyonu, kan basıncı ve kan akımına bağlı damar duvarında meydana gelen gerilim değişikliklerinden etkilenmektedir. Büyük arterlerin bozulmuş elastisitesinin hipertansiyon gelişiminde etkili bir faktör olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci sendromunun taşikardi ve geniş nabız basıncı ile kendini gösteren hiperdinamik dolaşım gelişmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Hiperdinamik dolaşımın, arterlerde tekrarlayıcı stres ve zorlanmaya

yol açarak arteriyel sertlik gelişimine katkısı olabilmektedir. Damar duvarındaki tekrarlayan gerilimlerin, düz kas hücre artışı ve matriks komponentlerinin sentezinde artışa neden olarak arteriyel sertlik gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle obez çocuklardaki artmış kan basıncı ve insülin direnci gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcudiyetinde, damar duvarında ilerleyici yeniden yapılanma ile erken yaşlardan itibaren arteriyel duvar kalınlığında ve sertliğinde artış olduğu düşünülmektedir (98). Endotelial disfonksiyon, artmış kardiyovasküler hastalık riski için erken işaretlerden biridir. Obez çocuklarda, endotelial disfonksiyon obezitenin ciddiyeti ve insülin direncinin derecesi ile ilişkilidir. Endotelial disfonksiyon, çocukluk döneminde erken ateroskleroz gelişimine yol açmaktadır. Çünkü endotel hücre fonksiyonları, vasomotor regülasyon, tromboz ve inflamasyonun denetiminde önemlidir. Endotel hücresi kaynaklı çeşitli biyokimyasal markırlar; dolaşım adezyon moleküllerinden VCAM-I (Endotel hücresi adezyon molekülü-1), ICAM-I (Intraselüler adezyon molekülü-1), E-selektin, endotel hasarı esnasında artan von Willebrand faktör, trombomodulin ve endotelial öncü hücreler endotelial fonksiyon ve bütünlüğünde rol oynarlar. Dolaşımdaki düşük endotelial öncü hücrelerin gelişebilecek kardiyovasküler hasarın önleyici bir işareti olabileceği düşünülmektedir (97).

2. 2. 2. Metabolik sendrom ve vasküler fonksiyonlar arasındaki ilişki

Fazla kilolu olma hafif dereceli inflamasyon ile ilişkilidir. Arteriyel sertlik ile CRP arasında direkt ilişki olduğu gösterilmiştir. CRP artışı ile karakterize subklinik inflamasyon, çocukluk çağı obezitesinin erken komplikasyonu olarak tanımlanmış olup, bu popülasyonda Tip 2 DM gelişiminde artışa yol açmaktadır. İnflamasyon markırlarının serum konsantrasyonları CRP, serum amiloid A ve IL-6, vasküler hasarın ve metabolik sendromun bağımsız habercileri olarak kabul edilmektedir. Artmış CRP konsantrasyonu abdominal obezite ilişkili kardiyovasküler hastalık riskinin erken bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Ayrıca, iştah ve kilo regülasyonunda anahtar bir rol oynayan leptin hormonunun artmış düzeyleri çocuklarda bozulmuş arteriyel elastisite ile ilişkili bulunmuştur. Fazla kilolu Kore’li çocuk ve ergenlerde yapılmış bir çalışmada, hipertansiyon riskinde artış, total kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeylerinde artma ve HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Erişkinde mikroalbuminüri ve insülin direnci arasında ilişki gösterilmiştir. Metabolik sendrom özelliklerini taşıyan çocuklardaki artmış albüminüri ile çocukluk çağı obezitesinin ve obezite ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin glomerüler ve tübüler protein atılımı üzerindeki etkisi gösterilmiştir (97).



Şekil 2. Obezite ve kardiyak disfonksiyon mekanizması.

(KKY: Konjestif kalp yetmezliği; Sol A ve Sol V, sol atiyum ve sol ventikül, sırasıyla; SVH, sol ventrikül hipertrofisi; MI, miyokardiyal infarksiyon; PA, pulmoner arter; Sağ A ve Sağ V, sağ atiyum ve sağ ventrikül, sırasıyla; R-A-S, renin-angiotensin sistem.)

2. 2. 3. Sol Ventrikül Yapı ve Fonksiyonları:

Obezitenin erişkinde, koroner arter hastalığı, ventriküler disfonksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak aritmiler için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Fazla kilolu çocuk ve ergenlerde sol ventrikül kitle artışı olduğu bildirilmiştir. Sol ventrikül hipertrofinin kardiyak iş yükü artışına karşı kompensatuvar bir cevap olduğu düşünülmektedir. Bogalusa Kalp Çalışması ile çocuklarda ve genç erişkinlerde, obezitenin derecesi ile SV (sol ventrikül) kitle arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çocukluk çağı obezitesinin erişkin dönemdeki SV kitleyi belirleyen önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (98).

Hipertansiyonu olan ya da olmayan obez çocuk ve ergenlerde SV hipertrofisi prevalansının artmış olduğu saptanmıştır. Strong Kalp Çalışması'nda fazla kilolu ve obez ergenler normal kilolu çocuklar ile karşılaştırılmış ve fazla kilolu ve obez ergenlerde SV hipertrofinin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ergenlerde yapılan bu çalışmada SV hipertrofisi prevalansı obez çocuklarda %33,5, fazla kilolu çocuklarda %12,4, normal kilolu çocuklarda %3,5 olarak saptanmıştır Artmış hemodinamik yükü karşılayabilecek kompensatuvar SV kitle artışının fazla kilolu ergenlerde yeterli düzeyde olduğu ancak obez ergenlerde yetersiz olduğu ileri sürülmektedir. Obez ergenlerdeki bu yetersiz SV kitle artışı miyokardiyal performanstaki orta dereceli azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular obez ergenlerdeki yetersiz SV kitle artışında hemodinamik olmayan başka faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (99). Obez ergenlerde metabolik sendrom prevalansının yüksek olduğu gösterildiğinden itibaren, metabolik değişiklikler sonucu ortaya çıkan nörohumoral faktörlerin yetersiz SV kitle artışında katkısı olabileceği düşünülmektedir. Artmış insülin direncinin miyokardiyal hipertrofi gelişiminde kritik rolü olduğu öne sürülmektedir. İnsülinin güçlü protein-anabolik etkisi ve glukoz kontrol mekanizmalarındaki etkisinden dolayı kardiyomyopati patogenezinde ve kalp yetmezliği sendromunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (98). İnsülin direnci normotansif ve diyabetik olmayan obez kişilerde SV kitle üzerinde bağımsız etkili bir faktör olduğundan hiperinsülinemideki düzelme ile hipertansif obez kişilerde SV kitlenin azalabileceği düşünülmektedir (100).

Messerli ve ark.'nın (3) çalışması obezite ve hipertansiyon kombinasyonunun sol ventrikül dilatasyonu ile birlikte miyokard hipertrofisine neden olduğunu göstermiştir.

Yüksek kan basıncı olan çocuklarda yapılmış bir çalışmada, karotis arter IMT'si artmış olanlar ile olmayanlar karşılaştırılmış ve karotis arter IMT artışı olanlarda SV kitle indeksinin de arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada SV hipertrofisi prevalansı, karotis IMT artmış olanlarda %89, normal karotis IMT'si olanlarda % 22 olarak saptanmış ve karotis arter IMT'nin VKİ ve SV kitle indeksi ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, karotis IMT'si artmış çocuklarda yüksek SV hipertrofisi oranı tespit edilmesinden dolayı, erken damar duvar değişiklikleri ile SV hipertrofisi gelişiminin birbirine paralel olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada karotis IMT ve SV kitle indeksi arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmış ancak obezite ile ilişkili diğer aterosklerotik faktörler değerlendirilmemiştir. Araştırmacılar, karotis IMT ya da SV kitle indeksi ile kan basıncı arasında herhangi bir ilişki saptanmamış olmasının da dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta olduğunu belirtmişlerdir (101).

2. 3. Adipoz Dokunun Endokrin Fonksiyonları

Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusundaki aşırı artıştır. Yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonlarının ortaya çıkmasıyla beraber bu dokunun önemi gün geçtikçe artmaktadır. Obezite ile beraber görülen pek çok hastalığın da artan yağ dokusu fonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Artan yağ kitlesi ile Tip 2 DM, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması da bu durumu ispatlamaktadır (102).

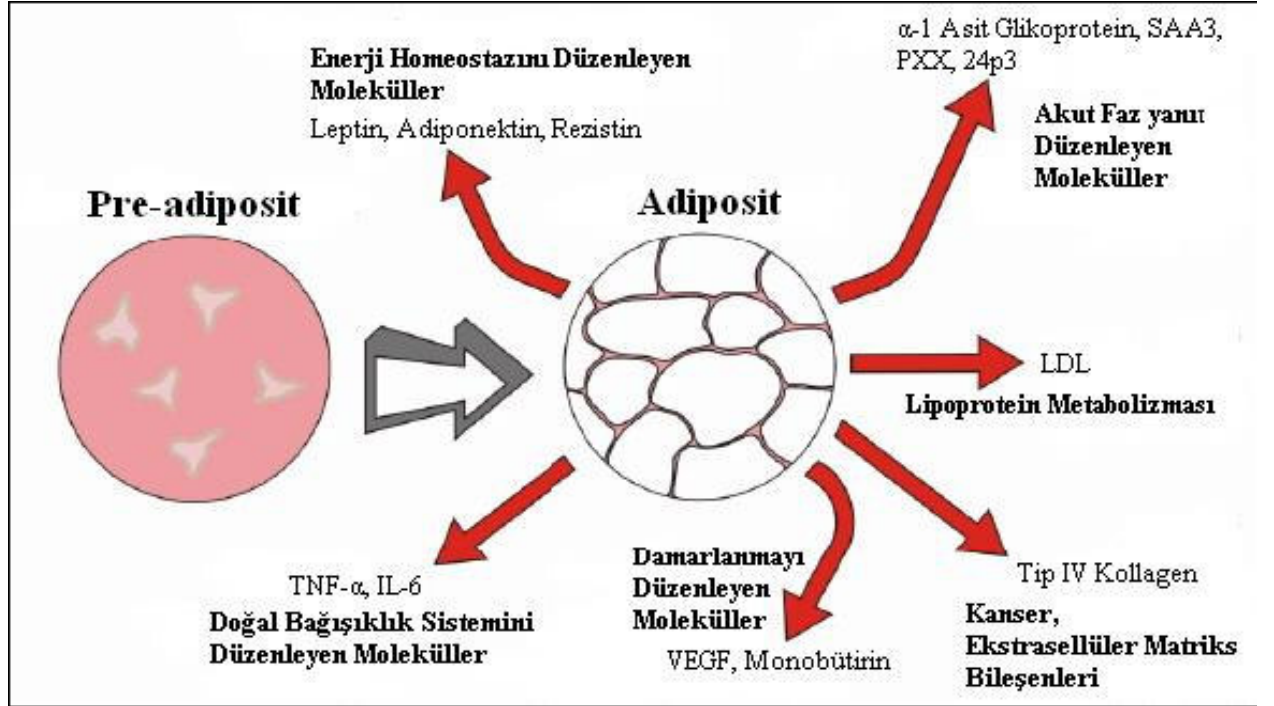
Normal insan vücudunda total yağ hücresi sayısı yaklaşık 5×10^{10} kadardır. Özellikle çocukluk çağı obezitetlerinde bu sayı 2–3 kat artış göstermektedir. İlk başlarda yağ dokusunun sadece TG depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülmesine rağmen, yağ dokusunun bu görevlerinin dışında aktif bir endokrin bez gibi davranarak pek çok biyoaktif peptit ve hormon salgıladığı anlaşılmıştır. Yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri vardır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alınımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipit ve glukoz metabolizması, anjiyogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur. İmmünite üzerine etkisini ise salgıladığı bir takım inflamatuvar ve pro-inflamatuvar maddelerle göstermektedir (103).

Vücutta beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki tip yağ dokusu mevcuttur (103). Beyaz yağ dokusu, visceral yağ (karın boşluğunda iç organlar çevresinde yerleşmiş olan omental yağ) ve deri altı yağ olmak üzere iki kısımda

incelenmektedir. Viseral yağ, total vücut yağının %10'luk kısmını oluşturmakta ve yaşla beraber bu oran %20'lere çıkabilmektedir. Deri altı ve viseral yağ arasında hücre hacmi, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama bakımından farklılıklar vardır. Örnek olarak viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır. Viseral yağ dokusunun venöz drenajı portal sistem ile olmakta ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere gitmektedir. Karaciğerde glukoz ve lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilmektedir (104).

Yağ hücreleri hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastların mitozla çoğalıp preadipositlere dönüşümü ile oluşmaktadır. Yağ hücreleri yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden oluşmakta, büyüklük ve sayı olarak en çok bu zaman diliminde değişime uğramaktadırlar (105). Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam etmektedir. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz olmadığından sayısal artış olmaz ancak, hacim artışı olmaktadır. Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik tip (hücre sayısı ve büyüklük artışı), puberte sonrası hipertrofik (hücre çapı ve hacminde artış) tipte ortaya çıkmaktadır (106). Yağ hücrelerinin büyüklüğü 10-200 mikrometre kadar olabilmektedir. Böylece hücre çap olarak 20 kat büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme bin kata kadar ulaşabilmektedir. Yağ hücresi membranında diğer hücrelere göre daha fazla miktarda lipoprotein lipaz, Apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri bulunması sayesinde, dolaşımdaki şilomikronlar ve VLDL den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini sağlamaktadır (105).

Yağ ve karaciğer hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinden TG'in sentezlenmesi ve depolanması insülin tarafından stimüle edilmektedir. İnsülin yağ hücresinde lipoprotein lipazı aktive ederek hücre içine yağ asidi girişini artırmaktadır. Adrenalin ve noradrenalinin hormon duyarlı lipazı aktive etmesiyle yağ hücresinde TG yıkımı meydana gelmektedir. Böylece yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanmaktadır. Egzersizde ve stres halinde plazma serbest yağ asidi miktarı 5-8 kat artmaktadır (107). Adipositokinler, adipositlerden salgılanan proteinler olup metabolik ve immünolojik pek çok fonksiyonları vardır (Şekil 3) (7).



Şekil 3: Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyonları olan adipokinler

2. 3. 1. Adiponektin:

Adiponektin 30- kDA büyüklüğünde, 244 amino asitten oluşan kollajen benzeri bir plazma proteini olup adipoz dokuda sentezlenip salgılanmaktadır. Adiposit kompleman ilişkili protein 30 (ACRP 30), *gelatin-binding protein-28*, Apn Q olarak da adlandırılmaktadır. Kromozom 3q 27 üzerinde lokalize olan APM 1 geni tarafından kodlanmaktadır. Adiponektin, kompleman faktör C1q, kollajen VIII ve X ile yapısal benzerlik göstermektedir (7).

Adiponektin serum düzeyi ile sistemik insülin duyarlılığının ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Adiponektinin azalmış plazma düzeylerinin obezite ve Tip 2 DM patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte adiponektinin fizyolojik rolü henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (7).

Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar AdipoR1 ve AdipoR2 dir. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlere aittir. AdipoR1 başlıca çizgili kaslarda, AdipoR2 ise başlıca karaciğerde ekspresyona sahiptir (108).

Hayvan çalışmalarından elde edilmiş veriler adiponektin salınımının obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Adipogenez esnasında adiponektin ekspresyonu uyarılabilmekte fakat, obezitede üretim aşamasında *feedback*

inhibisyonun olaya karıştığı ileri sürülmektedir. Farelerde obezite ve diyabet gelişimi sırasında adipogenik genlerin süprese olduğu gösterilmiş olup bu gözlemler, *feedback* inhibitör yolların varlığını desteklemektedir. Rhesus maymunlarında plazma adiponektin düzeylerindeki azalmanın insülin direnci ve diyabet gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Adiponektin etkisizleştirilmiş farelerde plazmadan serbest yağ asidi alımında bozulma ve kaslarda yağ asidi transport protein-1 mRNA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu nedenle adiponektinin insülin direncine karşı koruyucu bir rolü olabileceği öne sürülmektedir (7).

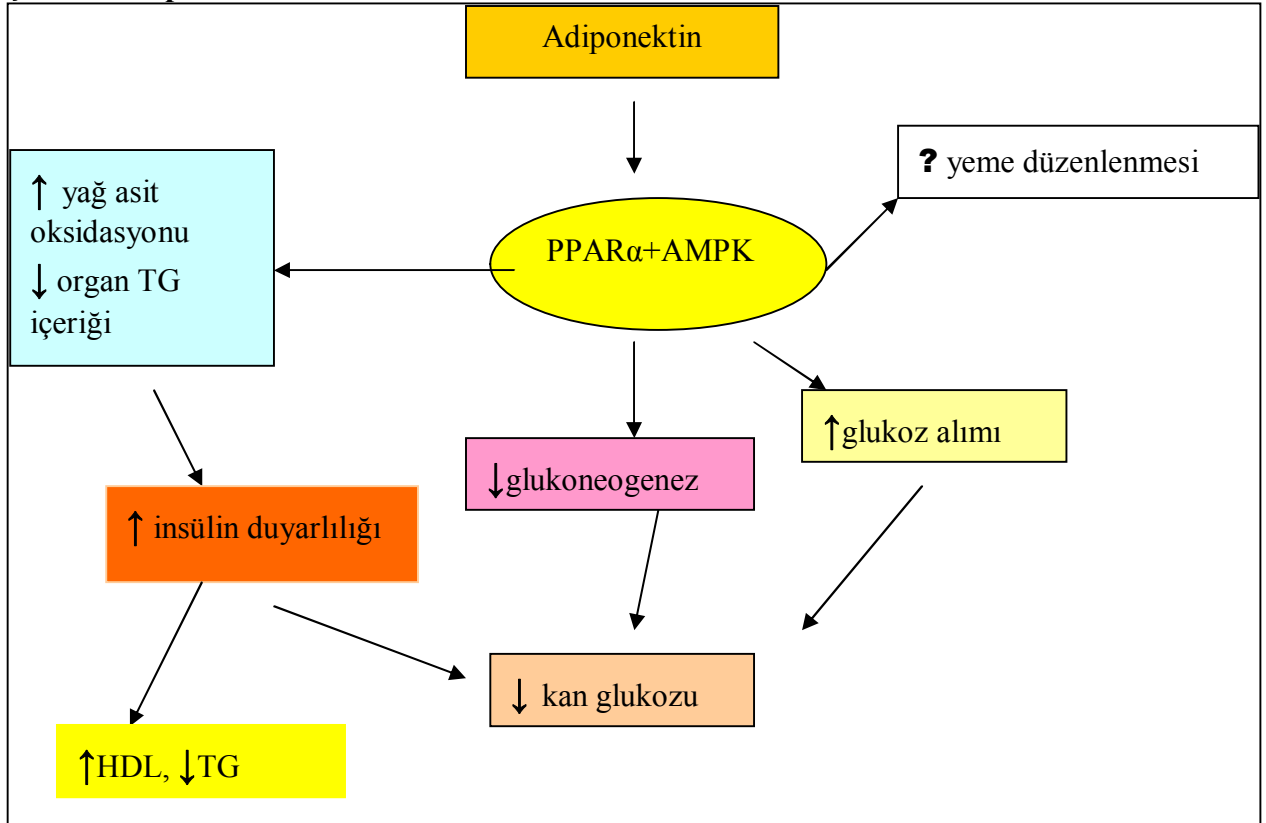
Adiponektin sentezinin kontrol mekanizması henüz tam anlaşılabilmiş değildir. İnsülin direncinden sorumlu moleküllerden biri olan TNF- α 'nın adipositlerden adiponektin ekspresyonu ve sekresyonunu anlamlı oranda inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsülinin, adiponektin mRNA düzeylerini doz ve zaman bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca β -adrenerjik agonistler ve glukokortikoidlerinde adiponektin gen ekspresyonu ve sekresyonunu inhibe ettiği, adiponektin üretiminin katekolamin ya da glukokortikoid bağımlı insülin direncinde rolü olabileceği öne sürülmektedir. Mide kaynaklı peptit ghrelin de adiponektin gen ekspresyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca PPAR- γ ve karaciğer reseptör homolog-1'inde adiponektin geninin transkripsiyonel aktivasyonunda anlamlı rolü olduğu ileri sürülmektedir (7).

Nükleer reseptörlerden PPAR' lar lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Obezitede, PPAR- γ ve PPAR- α 'nın insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Antiinflamatuvar etkileri bulunan PPAR- γ ile PPAR- α nın hayvanlarda ve insanlarda ateroskleroz gelişimini azalttığı tespit edilmiştir. Adiponektin düzeyi PPAR- γ agonistleri tarafından arttırılabilmektedir. Sentetik PPAR- γ agonistlerinin in vitro farklılaşmış adiposit kültürlerine uygulanması sonrasında adiponektin mRNA artışı olduğu görülmüştür. PPAR- γ tarafından uyarılmış adiponektin üretim yolağının lipidlerin β oksidasyonunda artma, karaciğer ve kaslardan TG salınımında azalma gibi etkileri olabileceği düşünülmektedir. Thiazolidinediyonların, obez farelerde adipoz dokuda adiponektin mRNA ekspresyonunu ve adiponektin salınımını normal düzeylere getirdiği ya da arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca TZD'ler adiponektin üzerinde TNF- α nın inhibitör etkisini azaltarak adiponektin aktivitesinde artışa yol açmaktadır. Yapılmış insan çalışmalarında da TZD'lerin normal, obez ve Tip 2 DM'li bireylerde adiponektin düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (7).

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesine bağılı artmış katekolamin düzeyleri insülin direnci gelişiminde etkili faktörlerdendir. Adipositlerin propranolol, α , β adrenerjik antagonistlerle tedavisi sonucunda azalmış adiponektin mRNA düzeylerinin tekrar arttığı gözlenmiştir (7).

Adiponektin, PPAR- α reseptörünü uyararak ve AMP kinaz enzim aktivitesini arttırarak glukoz alımını arttırmakta, hepatic glukoz üretimini azaltmakta ve yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır. Karaciğerde ve iskelet kasında TG içeriğinin azalması insülin duyarlılığının artmasına yol açmaktadır (Şekil 4). Bununla birlikte adiponektin tüm metabolik etkilerini, yağ asidi oksidasyonunu arttırarak ve organların TG içeriğini azaltarak gerçekleştirmektedir. Adiponektinin etki mekanizması ve metabolizmadaki fizyolojik rolü henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (109).

Şekil 4. Adiponektinin etki mekanizması



Adiponektin antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkinlik göstermektedir. Adiponektin vasküler etkilerini, endotel hücrelerinden direkt nitrik oksit üretimini ve yeni damar oluşumunu uyararak, vasodilatasyonda etkili rol alarak ve kan akımında artışa yol açarak göstermektedir. Adiponektinin bu vasküler etkileri insülinin metabolik etkileri ile benzerlik göstermektedir. İnsülin ve adiponektin, endotelial nitrik oksit

sentazı benzer mekanizmalar ile aktive etmektedir. Bu durum, adiponektin düzeylerinin artırılmasına yönelik uygulamaların insülin direnci, diyabet ve aterosklerozun vasküler komplikasyonlarının tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir (7).

Plazma adiponektin konsantrasyonu, obez bireylerde obez olmayan bireylere göre daha düşüktür. Bu negatif ilişkinin, obez bireylerdeki ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ateroskleroz oluşumunun başlangıç adımı, endotel hücrelerinden artmış adezyon molekülü salınımı ve monosit adezyon ve invazyonudur. Adiponektin, damar duvarında TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-I, ICAM-I ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin azalmasına yol açmakta ve monosit adezyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca adiponektin, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önlemekte ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltmaktadır. Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis arter IMT arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir. Adiponektin vasküler intimada kollajen I, III ve V'e özgün olarak bağlandığı ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikerek zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı ve dolayısıyla ateroskleroza karşı koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmektedir (108).

Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Üstelik diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların adiponektin düzeyleri diyabetik olup da koroner arter hastalığı olmayan olgulardan daha düşük tespit edilmiştir. Hipoadiponektinemi ile Tip 2 DM gelişimi arasında da bir ilişki saptanmış ve kilo kaybı ile adiponektin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Azalmış adiponektin düzeylerinin obezite, Tip 2 DM, koroner kalp hastalığı gelişim riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (108).

2. 3. 2. Rezistin:

Rezistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan bir hormon olup in vivo ve in vitro uygulanması ile insülin direnci olduğu gözlenmiştir. Rezistin, obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılı bir hormon ve periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olarak tanınmaktadır (8, 110). Rezistin iki bağımsız grubun aynı zamanda çalışmaları sonucu elde edilmiştir. Steppan ve gurubu 1998'de, FIZZ1 olarak rezistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır (8). Rezistin gen ekspresyonu ve protein sekresyonu TZD'ler tarafından inhibe edilmektedir. Thiazolidinediyonların uygulaması sonrası 3T3-L1 yağ hücrelerinden rezistin gen ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir

(10). Obezitenin derecesi ile yağ hücresi rezistin mRNA düzeyi arasında ilişki olduğu saptanmıştır (110). Bazı deneysel çalışmalarda obezitede rezistin azaldığı ve TZD'lerden glitazonların rezistini arttırdığı bildirilmiş olmasına karşın genel olarak, rezistin obezitede arttığı ve glitazonların rezistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir. İn vitro deneylerde ve db/db sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda çeşitli PPAR aktivatörlerinin rezistin ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. İki ayrı çalışmada da TNF- α 'nın rezistin ekspresyonu üzerine güçlü negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte insan çalışmalarında, rezistin düzeyleri ile adipozite ve insülin direnci arasında belirgin bir ilişkinin ortaya konması mümkün olamamıştır (108).

Rezistin olgun adipozitlerden ziyade preadipozitlerde eksprese edilip salgılanmakta olup adipozit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır. Deneysel çalışmalar ile rezistin, insülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozduğu, hepatik glukoz üretimini arttırdığı, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açtığı tespit edilmiştir. Rezistin insan makrofajlarında da eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Rezistin damar duvarında VCAM-1, ICAM-1 ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (108).

Steppan ve ark. (9) rezistin obezite ve diyabete yol açan bir hormon olduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, adipozit farklılaşması esnasında rezistin gen ekspresyonu olduğunu ve obezitede serum rezistin düzeyinin arttığını öne sürmüşlerdir. İnsan çalışmaları rezistin insülin direncinde anahtar rol oynadığı görüşünü kanıtlanamamıştır. Nagaev ve Smith (11), insan yağ ve kas hücrelerinden rezistin salınımı ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, tüm yağ ve kas hücrelerinde rezistin saptanmamış ve normal, insülin direnci olan ya da Tip 2 DM olan bireylerde rezistin salınımı açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Savage ve ark. (10) ciddi insülin direnci olan bireylerin adipozitlerinde rezistin mRNA saptanmamış ancak, morbit obez bireylerin tüm yağ doku örneklerinde rezistin mRNA düzeylerinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar hayvan çalışmalarının aksine PPAR- γ agonistlerinin rezistin gen ekspresyonunda herhangi bir etkisi olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada VKİ ve rezistin salınımı arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Janke ve ark. (111), insan preadipozitlerinde yüksek rezistin gen ekspresyonu olduğunu ama adipogenik değişim esnasında olgun hücrelere

dönüşürken resistin salınımının azaldığını saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, insülin direnci ile resistin gen ekspresyonu arasında ilişki tespit etmemişlerdir.

Sonuç olarak, resistinin insanlarda fizyopatolojik rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Şu anki geçerli görüş; resistinin insanlarda metabolik bozukluklarda etkili olmadığı ve anahtar rol oynamadığı şeklindedir (112).

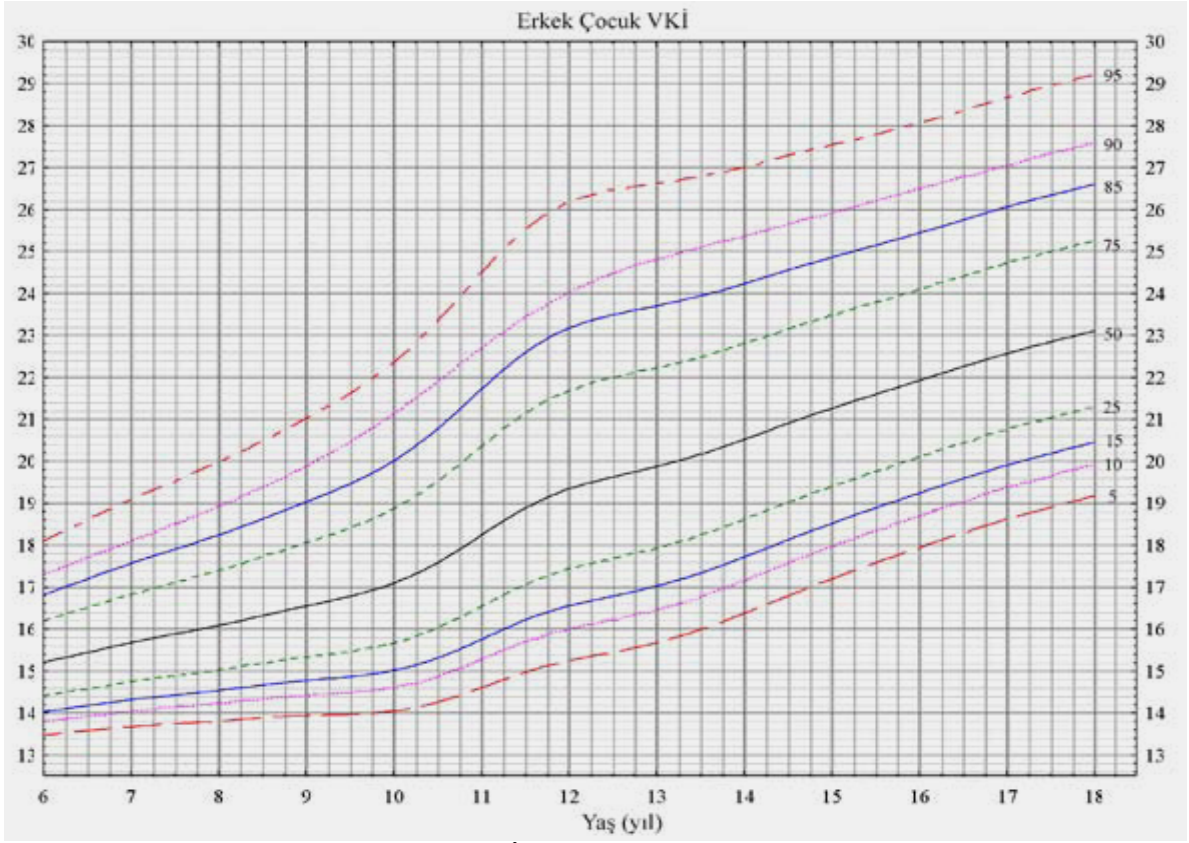
III. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM

Bu çalışma; Malatya’da, Nisan 2007- Ağustos 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine şişmanlık şikayeti ile başvuran hasta grubu ve altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ya da şikayeti olmayan normal kilolu kontrol grubunda yapıldı. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu’na uygun olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

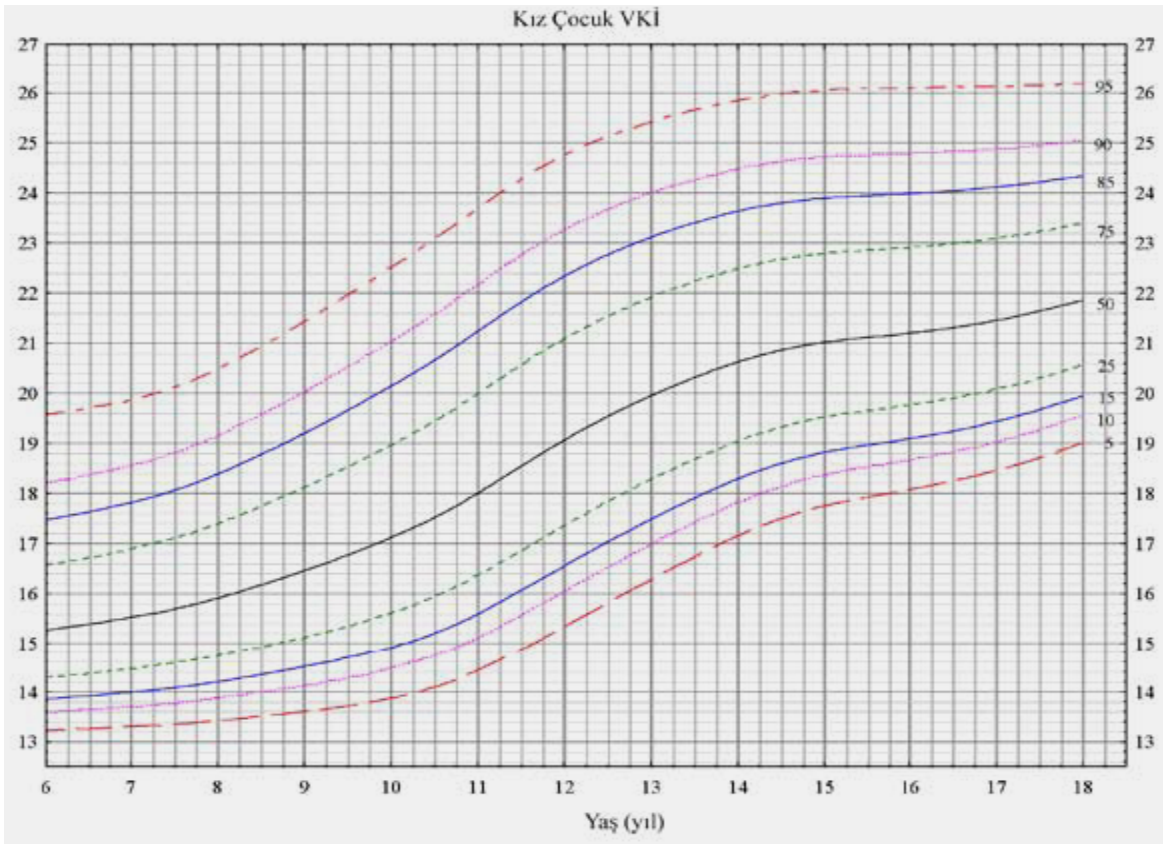
3. 1. Çalışma protokolü

Çalışmaya 71 obez, 24 fazla kilolu, 40 kontrol vaka alındı. Obezite tanısı VKİ’ye göre konuldu. Yaşa ve cinsiyete göre VKİ persentilleri, 6–18 yaş Türk kız ve erkek VKİ persentil eğrisinden belirlendi (Şekil 5,6) (113). VKİ persentili; 95 persentil üzeri olan olgular obez gruba, VKİ persentili 85–95 persentil olan olgular fazla kilolu gruba, VKİ persentili < 85 persentil olan olgular kontrol grubuna dahil edildi. VKİ aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / [\text{Boy (m)}]^2$$



Şekil 5: Türk erkek çocuklarının VKİ persentil değerleri (6–18 yaş)



Şekil 6: Türk kız çocuklarının VKİ persentil değerleri (6- 18 yaş).

VKİ SDS (Z skor) yaş ve cinse göre hazırlanmış uygun bilgisayar programında aşağıdaki formüle göre hesaplandı (114).

VKİ SDS: $\frac{(\text{ölçülen VKİ değeri}) - (\text{populasyonun ortalama referans değeri})}{\text{Referans populasyonun standart sapması}}$

Referans populasyonun standart sapması

Yaş ve cinsiyete göre VKİ SDS + 2.00 ve üzeri olanlar obez, VKİ SDS'si +1,6- 2.00 arasında olanlar fazla kilolu olarak kabul edildi (115). Obez hasta grubu 44 erkek, 27 kız, fazla kilolu hasta grubu 6 erkek, 18 kızdan oluştu. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyetleri benzer özellikler gösteren kronik bir hastalığı bulunmayan, VKİ persentili kriterlerine göre obez ya da fazla kilolu olmayan 21' i erkek, 19' u kız olan 40 sağlıklı çocuktan oluştu.

Klinik İnceleme:

Çalışmaya alınan olguların detaylı anamnezleri alınıp tam bir fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık ölçümleri kaydedildi. Boy ve ağırlık ölçümleri iç çamaşırlarıyla ve ayakkabısız olarak alındı. Boy ölçümünde 1 mm duyarlı tahtaya sabitlenmiş ve üst kısmında hareketli bir gösterge bulunan Seca marka boy ölçer kullanıldı. Boy ölçümü, çocukların ayakları çıplak, yere düz basacak şekilde ve topukları birleşik olarak, boy ölçere baş arkası, sırt, kalça ve omuzların teması sağlanarak, baş dik ve karşıya bakar pozisyonda, saçlar üzerine gösterge ile bastırarak yapıldı. Ağırlıkları da Seca marka digital tartı cihazı ile ölçüldü. Tüm hasta grubu ve normal gruptaki hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları; 20 dakikalık istirahattan sonra aynı sfingomanometre kullanılarak, aynı kişi tarafından sol kolun 2/3'ünü kaplayan manşon ile iki ayrı (10–20 dakikalık aralarla) zamanda ölçülerek ortalamaları alındı. Sistolik basınç, sesin ilk başladığı andaki değer, diyastolik basınç ise 5. Korotkow fazı olarak alındı. Değerler mmHg olarak kaydedildi.

Laboratuvar inceleme:

Obez aşırı kilolu normal kilolu olgularda, 8–12 saatlik açlık sonrası, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, insülin ve C-peptit, adiponektin ve rezistin için kan örneği alındı. Adiponektin ve rezistin dışındaki tüm testler aynı gün içerisinde Merkez Biyokimya Laboratuvarında değerlendirildi.

Adiponektin ve rezistin düzeylerinin ölçümü için aynı kan örneklerinden ayrılan serumlar -80 °C de saklandı.

Glukoz, Total Kolesterol, TG, VLDL, LDL, HDL: Abbott Aeroset cihazında aeroset glucose, aeroset triglyceride, aeroset kolesterol, direct HDL kitleriyle çalışıldı. VLDL: TG/5 ve LDL: Total Kolesterol- (TG/5 + HDL) formülleriyle (Friedwald formülü) hesaplandı. Değerler mg/dl olarak belirtildi.

İnsülin, C – peptit: Immulite 2000 cihazında Immulite 2000 C- peptide, Insulin kitleri kullanılarak Immunoassay yöntemi ile çalışıldı. İnsülin µIU/ml, C- peptit ng/ml, olarak ölçüldü.

HOMA- IR: (Homeostasis Model Assesment of İnsulin Resistance):

[(açlık glukoz(mg/dL)/18)x açlık insülin (µIU/mL) /22,5] formülüne göre hesaplandı(116). HOMA-IR değerinin 2,5'un üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edildi (117).

Adiponektin, Rezistin: Adiponektin ve Rezistin için alınan 5 cc kan tüpte pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra santrifüj edildi ve elde edilen serum iki ayrı tüpe alınarak -80°C de çalışılmak üzere saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında çözülerek ELISA yöntemiyle BioVendor marka Human Adiponectin ELISA Kit ve BioVendor marka Human Rezistin ELISA Kit ile çift kontrollü çalışıldı. Adiponektin değerleri µg/ml, rezistin değerleri ng/ml olarak ölçüldü.

Ekokardiyografik inceleme:

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların tümüne iki boyutlu, M-mode, pulsed Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik incelemeleri yapıldı (Vivid pro-7 GE).

M- mode, iki boyutlu renkli Doppler ekokardiyografi cihazı kullanılarak sol ventrikül duvar kalınlıkları, sol ventrikül kitle, atım volümü, kardiyak debi, sistolik ve diyastolik fonksiyonları ölçüldü. M-mode ekokardiyogram ile aşağıdaki parametreler değerlendirildi.

IVSD (mm): İnterventriküler septum diyastolik çapı

IVSS (mm): İnterventriküler septum sistolik çapı

SVADd (mm): Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı

SVADs (mm): Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı

SVEDd (mm):	Sol ventrikül enddiastolik çapı
SVEDs (mm):	Sol ventrikül endsistolik çapı
KF (%) :	Kısalma fraksiyonu
EF (%) :	Ejeksiyon fraksiyonu
Ao (mm):	Aort kökü diyastolik çapı
SoA (mm):	Sol atriyum sistolik çapı
SV kitle (g):	Sol ventrikül kitle
<i>Stroke</i> volüm (ml):	Atım hacmi
KO (ml/dk):	Kardiyak <i>output</i> (kardiyak debi)

M-mode ekokardiyografik değerlendirmede parasternal uzun eksen pozisyonunda aort kapağının 3cm üstünden aort sistolik(SÇ) ve diyastolik çapları (DÇ) ölçüldü. Aortik stiffness indeks(β): $(SKB/DKB) / [(SÇ- DÇ)/DÇ]$ formülünden hesaplandı.

Pulse wave Doppler ekokardiyogram ile sol ventrikül diyastolik akım örneklerinde aşağıdaki parametreler bakıldı.

Mitral E(ms): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı (mitral hızlı doluş)

Mitral A(ms): Geç diyastolik dalganın maksimum hızı

E/A(%): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı/geç diyastolik dalganın maksimum hızı

DZ(ms): Deselerasyon zamanı

IVRZ(ms): İzovolumetrik relaksasyon zamanı

Doku Doppler ekokardiyografik incelemede apikal dört boşluk görüntülemeye mitral lateral anulus miyokardiyal hızları ölçülerek IVRZ, izovolumetrik kontraksiyon zamanı (IKZ), mitral erken diyastolik akım (E'), geç diyastolik akım hızı (A') ve sistolik akım zamanı ölçüldü. Tei İndeks: $IKZ+ IVRZ/$ sistolik akım zamanı formülünden hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Analiz:

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows, version 13.0 yazılım programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve % ile ölçülebilir (nicel) veriler aritmetik ortalama (\bar{X}) \pm SD ile tanımlandı. Nicel veriler Shapiro Wilk normallik testi ile test edilerek normal dağılım gösteren değişkenlere; tek yönlü varyans analizi, unpaired t testi ve Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise Mann-Whitney U testi ve Ki-Kare analizi uygulandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Bu çalışmaya 71 obez, 24 fazla kilolu, 40 normal kilolu sağlıklı çocuk alındı. Obez grubun yaş aralığı 7–17 yaş, fazla kilolu grubun yaş aralığı 7–15 yaş, kontrol grubunun yaş aralığı 7–16 yaş arasında idi. Yaş ortalamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Çalışmaya alınan 71 obez hastanın 44'ü erkek (%62), 27'si kız (%38), 24 fazla kilolu hastanın 6'sı erkek (%25), 18'i kız (%75) ve kontrol grubu olarak alınan 40 sağlıklı çocuğun 21'i erkek (%52,5), 19'u kız (%47,5) idi. Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Obez grupta erkek oranı, fazla kilolu grupta kız oranı fazla idi.

Tablo 6: Obez fazla kilolu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Obez (n:71) Ort+ SD	Fazla kilolu (n:24) Ort+ SD	Kontrol (n:40) Ort+ SD	p0	p1	p2	p3
Yaş (yıl)	12,1±2,6	12,0±1,93	11,1±2,39	0,112	0,962	0,05	0,135
Ağırlık (kg)	67,7±16,9	60,5±12,7	35,9±10,7	0,0001	0,042	0,0001	0,0001
Boy (cm)	150,7±12,1	145,9±32,0	141,4±14,0	0,033	0,259	0,01	0,331
VKİ (kg/m ²)	29±4,8	25,8±3,0	17,4±1,9	0,0001	0,001	0,0001	0,0001
VKİ SDS	2,58±0,41	1,68±0,2	-0,03±0,8	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
SKB (mmHg)	112,6±12,7	114,1±14,0	111,4±8,7	0,675	0,610	0,592	0,381
DKB (mmHg)	70,2±9,4	68,2±9,3	67,5±8,4	0,285	0,358	0,132	0,751
NB (mmHg)	42,2±9,0	44,6±10,8	45,0±10,9	0,317	0,316	0,166	0,884

p0, obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında

p1, obez, fazla kilolu grubu arasında

p2, obez, kontrol grubu arasında

p3, fazla kilolu, kontrol grubu arasında

(VKİ: Vücut kitle indeksi, VKİ SDS: Vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NB: Nabız basıncı)

Vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında obez, fazla kilolu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak ileri derece anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Obez grubun ağırlığı fazla kilolu ($p<0,05$) ve kontrol gruplarına ($p<0,001$) göre, fazla kilolu grubun ağırlığı kontrol grubuna ($p<0,001$) göre istatistiksel anlamlı derecede fazla tespit edildi (Tablo 6).

Vücut kitle indeksi ve VKİ SDS açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında ileri derecede anlamlı farklılık mevcut idi ($p<0,001$). Her iki değer obez grupta, fazla kilolu ve kontrol gruplarına göre ve fazla kilolu grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede artmış saptandı ($p<0,001$) (Tablo 6).

Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), aort nabız basıncı (NB) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması:

Kolesterol, LDL, TG, VLDL, HOMA-IR, açlık insülin ve açlık C- peptit açısından 3 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) Üç grubun karşılaştırılmasında HDL açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Obez ve fazla kilolu grupları arasında kolesterol, LDL, TG, VLDL, HDL, HOMA-IR, açlık insülin ve açlık C- peptit için anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre, kolesterol, LDL, değerleri istatistiksel anlamli derecede yüksek tespit edildi ($p<0,01$). Obez grupta TG ve VLDL kontrol ve fazla kilolu gruplarına göre istatistiksel olarak ileri derece anlamli yüksek ($p<0,001$), HDL ise istatistiksel olarak anlamli derecede düşük saptandı ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri

	Obez Ort±SD	Fazla kilolu Ort±SD	Kontrol Ort±SD	p0	p1	p2	P3
Kolesterol (mg/dl)	(n:71) 177,5±34,7	(n:24) 166,4±23,6	(n:38) 139,0 ±25,9	0,0001	0,128	0,0001	0,001
TG (mg/dl)	(n:71) 144,6±73,8	(n:24) 115,8±61,2	(n:38) 87,8±31,0	0,0001	0,052	0,0001	0,087
HDL (mg/dl)	(n:70) 40,6±8,2	(n:24) 43,5±8,2	(n:38) 44,5±8,6	0,055	0,147	0,023	0,654
VLDL (mg/dl)	(n:70) 28,4±13,2	(n:23) 23,4±11,2	(n:38) 18,8±8,0	0,0001	0,073	0,0001	0,139
LDL (mg/dl)	(n:69) 108,5±29,6	(n:24) 99,6±22,2	(n:38) 73,9±22,4	0,0001	0,159	0,0001	0,0001
HOMA-IR	(n:70) 4,1±2,3	(n:23) 3,7±1,9	(n:38) 1,1±0,5	0,0001	0,388	0,0001	0,0001
Açlık glukoz (mg/dl)	(n:70) 90,6±11,5	(n:23) 93,3±6,7	(n:38) 90,9±5,3	0,485	0,239	0,901	0,328
Açlık insülin (µIU/ml)	(n:70) 18,4±10,4	(n:23) 16,5±8,6	(n:38) 5,1±2,2	0,0001	0,352	0,0001	0,0001
Açlık C peptit (ng/ml)	(n:37) 3,6±2,1	(n:11) 3,6±2,4	(n:38) 1,4±0,5	0,001	0,978	0,0001	0,0001

p0, obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında

p1, obez, fazla kilolu grubu arasında

p2, obez, kontrol grubu arasında

p3, fazla kilolu, kontrol grubu arasında

HOMA-IR, açlık insülin, açlık C- peptit değerleri; obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamli derecede yüksek tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 7).

Açlık glukozu açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel anlamli farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 8: Obez ve fazla kilolu gruplarda insülin direnci

Gruplar	Olan		Olmayan		Toplam	
	n:	%	n:	%	n:	%
Obez	54	77,1	16	22,9	70	100
Fazla kilolu	20	87,0	3	13,0	23	100
Toplam	74	79,6	19	20,4	93	100

Obez grupta 54 hastada (%77,1) fazla kilolu grupta 20 hastada (%87) insülin direnci saptandı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması:

Tablo 9: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının adiponektin ve rezistin düzeyleri

	Obez (n:59) Ort \pm SD	Fazla kilolu (n:19) Ort \pm SD	Kontrol (n:40) Ort \pm SD	p0	p1	p2	p3
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	8,4 \pm 3,6	8,5 \pm 3,3	12,7 \pm 4,5	0,0001	0,922	0,0001	0,0001
Rezistin (ng/ml)	5,9 \pm 4,1	5,5 \pm 3,2	8,2 \pm 5,6	0,028	0,739	0,016	0,036

p0, obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında

p1, obez, fazla kilolu grubu arasında

p2, obez, kontrol grubu arasında

p3, fazla kilolu, kontrol grubu arasında

Adiponektin düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Obez ve fazla kilolu gruplarında adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 9).

Rezistin düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Obez ve fazla kilolu gruplarında rezistin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$)(Tablo 9).

Obez ve fazla kilolu grupları arasında adiponektin ve rezistin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 9).

Tablo 10: Adiponektin ve rezistin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

	Adiponektin Ort ± SD	Rezistin Ort ± SD	pdeğeri
Erkek (n:62)	9,5 ± 4,2	6,3 ± 4,1	0,662
Kız (n:59)	9,9 ± 4,6	6,8 ± 5,2	0,331

Cinsiyete göre adiponektin ve rezistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11: İnsülin direnci olan ve olmayan olgularda adiponektin ve rezistin düzeyleri

	İnsülin direnci olan (n:63) Ort ± SD	İnsülin direnci olmayan (n: 58) Ort ± SD	p değeri
Adiponektin	8,2 ± 3,0	11,4± 5,1	0,0001
Rezistin	6,1± 4,2	7,1 ±5,0	0,233

İnsülin direnci olan olgular ile olmayan olgular adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; adiponektin düzeyi, insülin direnci olan olgularda olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0,001$). Rezistin düzeyi açısından, insülin direnci olan olgular ile olmayan olgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12: İnsülin direnci olan ve olmayan obez ve fazla kilolu grupların adiponektin düzeyleri

	İnsülin direnci (+)		İnsülin direnci (-)		p
	Adiponektin($\mu\text{g/ml}$)				
	n	(Ort±SD)	n	(Ort±SD)	
Obez	46	8,1±2,9	13	9,5±5,4	0,225
Fazla kilolu	16	8,8±3,3	3	6,5±2,3	0,433

İnsülin direnci olan obez ve fazla kilolu gruplar, insülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu gruplar ile karşılaştırıldığında obez ve fazla kilolu gruplarda adiponektin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo12).

Tablo 13: İnsülin direnci olan ve olmayan obez ve fazla kilolu grupların rezistin düzeyleri

	İnsülin direnci (+)		İnsülin direnci (-)		p
	Rezistin(ng/ml)				
	n	(Ort±SD)	n	(Ort±SD)	
Obez	46	6,2±4,5	13	4,7±1,9	0,239
Fazla kilolu	16	5,5±3,4	3	5,4±2,2	0,576

İnsülin direnci olan obez ve fazla kilolu gruplar, insülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu gruplar ile karşılaştırıldığında obez ve fazla kilolu gruplarda rezistin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo13).

Tablo 14: İnsülin direnci olan obez ve fazla kilolu grupların adiponektin ve rezistin düzeyleri

	İnsülin direnci (+)		
	Obez (n:46) Ort±SD	Fazla kilolu(n: 16) Ort±SD	p
Adiponektin($\mu\text{g/ml}$)	8,1 ± 2,9	8,8 ±3,3	0,387
Rezistin	6,2 ± 4,5	5,5±3,4	0,556

İnsülin direnci olan obez ve fazla kilolu gruplarda adiponektin ve rezistin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 15:İnsülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu grupların adiponektin ve rezistin düzeyleri

	İnsülin direnci (-)		
	Obez (n:13) Ort±SD	Fazla kilolu(n:3) Ort±SD	p
Adiponektin($\mu\text{g/ml}$)	9,5±5,4	6,5±2,3	0,346
Rezistin	4,7±1,9	5,4±2,2	0,382

İnsülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu gruplarda adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 16: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında adiponektin ile yaş, ağırlık, VKİ, VKİ SDS ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

	Adiponektin					
	Obez		Fazla kilolu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,12	0,332	0,23	0,339	0,01	0,945
Ağırlık	-0,13	0,322	0,27	0,262	-0,01	0,939
VKİ	-0,17	0,191	0,28	0,238	0,04	0,787
VKİ SDS	-0,16	0,202	-0,03	0,884	0,02	0,902
Açlık insülin	-0,05	0,675	0,12	0,600	-0,17	0,307
Açlık glukoz	-0,13	0,325	0,13	0,572	-0,09	0,585
HOMA-IR	-0,06	0,606	0,15	0,519	-0,26	0,111
TG	-0,005	0,968	0,003	0,992	-0,15	0,357
Kolesterol	0,26	0,043	0,03	0,896	0,03	0,825
HDL	0,17	0,195	-0,001	0,997	0,11	0,491
LDL	0,23	0,073	0,03	0,879	0,20	0,22
VLDL	-0,03	0,799	-0,003	0,992	-0,09	0,561
C peptit	-0,25	0,187	0,86	0,025	-0,21	0,205

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında adiponektin ile yaş, ağırlık, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin, açlık glukoz, HOMA-IR, TG, HDL, LDL, VLDL, değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Obez grupta, adiponektin ile kolesterol arasında pozitif yönde anlamlı ilişki ($r: 0,26$; $p < 0,05$), fazla kilolu grupta, adiponektin ile C-peptit arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($r: 0,86$; $p < 0,05$). Fazla kilolu ve kontrol gruplarında kolesterol ile adiponektin arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Obez ve kontrol gruplarında C-peptit ile adiponektin arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 16).

Tablo 17: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında rezistin ile yaş, ağırlık, VKİ, VKİ SDS ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

	Rezistin					
	Obez		Fazla kilolu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,31	0,018	-0,45	0,053	0,05	0,755
Ağırlık	0,12	0,364	-0,30	0,198	0,03	0,811
VKİ	0,03	0,777	-0,39	0,097	0,13	0,396
VKİ SDS	-0,08	0,511	0,02	0,925	0,14	0,363
Açlık insülin	0,17	0,203	0,24	0,319	-0,13	0,423
Açlık glukoz	-0,01	0,893	-0,05	0,840	0,21	0,193
HOMA-IR	0,17	0,186	0,24	0,307	-0,14	0,392
TG	0,41	0,001	-0,37	0,115	-0,41	0,009
Kolesterol	0,08	0,506	-0,27	0,253	-0,03	0,821
HDL	-0,26	0,049	-0,22	0,365	0,01	0,931
LDL	-0,01	0,909	-0,15	0,524	0,15	0,359
VLDL	0,44	0,0001	-0,13	0,596	-0,41	0,010
C peptit	0,18	0,347	-0,21	0,677	-0,15	0,351

Obez grupta; rezistin ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi (r:0,31; p<0,05). Fazla kilolu ve kontrol grubunda rezistin ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 17).

Obez grupta rezistin ile TG ve VLDL arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönde ilişki (sırasıyla r: 0,41; p<0,001; r: 0,44; p< 0,001) rezistin ile HDL arasında istatistiksel anlamlı negatif yönde ilişki saptandı (r: -0,26; p<0,05). Kontrol grubunda, rezistin ile TG ve VLDL arasında istatistiksel anlamlı negatif yönde ilişki saptandı (r:-0,41; p<0,01). Fazla kilolu grupta rezistin ile TG, VLDL, HDL arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 17).

Obez, fazla kilolu ve kontrol grubunda rezistin ile ağırlık, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin, açlık glukoz, HOMA- IR, C-peptit, kolesterol, LDL, arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 17).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının pulse Doppler ile bakılan sistolik fonksiyonlarının(EF, KF) karşılaştırılması:

Tablo 18: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının sistolik fonksiyonları

	Obez (n:71) Ort ± SD	Fazla kilolu (n:24) Ort ± SD	Kontrol (n:40) Ort ± SD	p0	p1	p2	p3
EF(%)	68,5±7,8	67,9±6,2	69,2±6,6	0,789	0,712	0,659	0,499
KF(%)	39,3±6,8	37,8±5,1	38,7±5,4	0,602	0,321	0,648	0,577

p0, obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında

p1, obez, fazla kilolu grubu arasında

p2, obez, kontrol grubu arasında

p3, fazla kilolu, kontrol grubu arasında

(EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu)

Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, EF ve KF değerleri 3 grup arasında karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 18).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının pulse Doppler ile bakılan diyastolik fonksiyonlarının (Mitral E, Mitral A, DZ, IVRZ, E/A) karşılaştırılması:

Tablo 19: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının pulse Doppler ile saptanan diyastolik fonksiyonları

	Obez (n:71) Ort ± SD	Fazla kilolu (n:24) Ort ± SD	Kontrol (n:40) Ort ± SD	p0	p1	p2	p3
Mitral E (ms)	0,9±0,1	1±0,1	1±0,1	0,016	0,063	0,008	0,720
Mitral A (ms)	0,5±0,1	0,6±0,09	0,6±0,1	0,008	0,284	0,002	0,151
DZ (ms)	112,8±23,8	101,7±23,4	99,5±31,1	0,023	0,075	0,011	0,740
IVRZ (ms)	85,4±28,9	86,2±27,5	100±20,0	0,017	0,905	0,006	0,045
E/A (%)	1,6±0,4	1,6±0,3	1,6±0,7	0,960	0,929	0,775	0,891

p0, obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında

p1, obez, fazla kilolu grubu arasında

p2, obez, kontrol grubu arasında

p3, fazla kilolu, kontrol grubu arasında

(Mitral E:Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, Mitral A: Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, E/A:Erken diyastolik dalganın maksimum hızı/geç diyastolik dalganın maksimum hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı)

Mitral E ve mitral A, DZ, IVRZ açısından 3 grubun karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Üç grup arasında E/A oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Mitral E ve mitral A obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede kısa tespit edildi ($p<0,01$). Obez grupta kontrol grubuna göre DZ istatistiksel

olarak anlamlı derecede uzun saptandı ($p < 0,05$). Obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre IVRZ istatistiksel anlamlı derecede kısa tespit edildi (sırasıyla $p < 0,01$; $p < 0,05$). Obez ve fazla kilolu gruplar arasında IVRZ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 19).

Obez ile fazla kilolu grupları arasında ve fazla kilolu ile kontrol grupları arasında mitral E, mitral A, DZ, açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 19).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının doku Doppler ekokardiyografi ile bakılan diyastolik fonksiyonlarının(E' , A' , E/E' , IKZ , $IVRZ$) karşılaştırılması:

Tablo 20: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının doku Doppler ekokardiyografi ile saptanan diyastolik fonksiyonları

	Obez (n:71) Ort \pm SD	Fazla kilolu (n:24) Ort \pm SD	Kontrol (n:40) Ort \pm SD	p0	p1	p2	p3
E' (ms)	0,1 \pm 0,07	0,1 \pm 0,04	0,1 \pm 0,04	0,645	0,899	0,398	0,445
A' (ms)	0,08 \pm 0,06	0,1 \pm 0,1	0,07 \pm 0,02	0,140	0,137	0,421	0,049
E/E'	5,5 \pm 1,2	5,9 \pm 1,4	6,6 \pm 2,8	0,016	0,469	0,004	0,118
IKZ (ms)	67,8 \pm 18,0	71,2 \pm 15,1	70,0 \pm 17,2	0,634	0,400	0,496	0,804
IVRZ (ms)	78,2 \pm 18,1	85,0 \pm 23,1	78,2 \pm 22,7	0,338	0,163	0,994	0,200

p 0, obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında

p 1, obez, fazla kilolu grubu arasında

p 2, obez, kontrol grubu arasında

p 3, fazla kilolu, kontrol grubu arasında

(E' :Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, A' : Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, E/E' :pulsed Doppler erken diyastolik dalganın maksimum hızı/doku Doppler erken diyastolik dalganın maksimum hızı, IKZ : İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, $IVRZ$: İzovolumetrik relaksasyon zamanı).

Doku Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde; E' , A' , IKZ , $IVRZ$ açısından 3 grup karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Fazla kilolu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise A' fazla kilolu grupta istatistiksel anlamlı derecede artmış tespit edildi ($p < 0,05$). Obez ile fazla kilolu grupları arasında ve obez ile kontrol grupları arasında " A' " açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Üç grup E/E' açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$) Obez grupta E/E' kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede kısa tespit edildi ($p < 0,01$) (Tablo 20).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının sol ventrikül duvar kalınlıkları, Ao, SoA, SV kitle, *stroke* volüm, kardiyak debi, ejeksiyon süresi, Tei indeks, ASİ parametrelerinin karşılaştırılması:

Tablo 21: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının SV duvar kalınlıkları, SV kitle, Ao, SoA, Tei indeks, ASİ ve Hemodinamik Parametreleri

	Obez (n:71) Ort ± SD	Fazla kilolu (n:24) Ort ± SD	Kontrol (n:40) Ort ± SD	p0	p1	p2	p3
IVSD (mm)	7,7± 1,6	7,7±1,6	6,6±0,9	0,0001	0,867	0,0001	0,003
IVSS (mm)	12,0 ±2,1	11,8±2,3	10,9±1,48	0,02	0,772	0,006	0,064
SVADd (mm)	7,1±1,6	6,5±1,2	5,6±1,2	0,0001	0,07	0,0001	0,019
SVADs (mm)	11,2±1,8	11,6± 1,8	9,7 ±1,6	0,0001	0,356	0,0001	0,0001
SVEDd/m ² (mm/m ²)	26,6±4,7	27,4±2,8	36,2 ± 5,2	0,0001	0,451	0,0001	0,0001
SVEDs/m ² (mm/m ²)	16,4±3,8	17,0±2,2	22,2±3,9	0,0001	0,433	0,0001	0,0001
Ao (mm)	26,3±3,5	25,3±2,5	22,6± 3,2	0,0001	0,202	0,0001	0,002
SoA (mm)	32,9±3,9	31,8±4,1	26,5±4,2	0,0001	0,290	0,0001	0,0001
SV kitle(g)	124±44,4	119,5±34,9	82,2±26,2	0,0001	0,621	0,0001	0,0001
Stroke volüm (ml)	63,8±18,4	64,7±16,4	52,1±15,6	0,002	0,836	0,001	0,006
KO(ml/dk)	5,2±1,8	5±2,1	4,5±1,6	0,176	0,766	0,066	0,253
ES (msn)	263,0±30,5	265,2±28,8	243±20,6	0,001	0,726	0,0001	0,003
Tei İndeks	0,5±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,350	0,549	0,151	0,579
Aort SÇ (mm)	23,4±2,8	22,2±2,4	21,0±2,8	0,0001	0,062	0,0001	0,175
Aort DÇ (mm)	19,5±2,8	19,2±3,0	17,3±2,4	0,0001	0,556	0,0001	0,01
ASİ	9,7±4,6	10,3±4,6	8,4±3,4	0,174	0,540	0,133	0,088

p 0, obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında

p 1, obez, fazla kilolu grubu arasında

p 2, obez, kontrol grubu arasında

p 3, fazla kilolu, kontrol grubu arasında

(IVSD: İnterventriküler septum diyastolik çapı, IVSS: İnterventriküler septum sistolik çapı, SVADd: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, SVADs: Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı, SVEDd: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, SVEDs: Sol ventrikül endsistolik çapı, Ao: Aort kökü diyastolik çapı, SoA: Sol atriyum sistolik çapı, SV kitle: Sol ventrikül kitle, *Stroke* volüm: Atım hacmi, KO: Kardiyak output, ES: Ejeksiyon süresi, Tei indeks, Aort SÇ: Aort sistolik çapı, Aort DÇ: aort diyastolik çapı, ASİ: Aortik stiffness indeks).

Sol ventrikül kitle, IVSD, SVADd, SVADs, SVEDd/m², SVEDs/m², Ao, SoA, sistolik aort çapı (aort SÇ) ve diyastolik aort çapı (aort DÇ) parametreleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak ileri derece anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

Üç grubun IVSS açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Obez grupta kontrol grubuna göre IVSS'nin arttığı tespit edilir iken (p<0,01) fazla kilolu ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)(Tablo 21).

Obez grupta kontrol grubuna göre; IVSD, SVADd, SVADs, SVEDd/m², SVEDs/m², Ao, SoA, SV kitle, aort SÇ, aort DÇ'nin ileri derecede anlamlı arttığı tespit edildi (p<0,001) (Tablo 21).

Fazla kilolu grupta kontrol grubuna göre; SVADs, SVEDd/m², SVEDs/m², SoA, SV kitlenin istatistiksel ileri derecede anlamlı arttığı tespit edildi (p<0,001). Fazla kilolu grupta kontrol grubuna göre IVSD ile Ao'nin (p<0,01) ve SVADd' nin (p<0,05) istatistiksel anlamlı derecede arttığı saptandı.

Obez ile fazla kilolu grupları arasında; IVSD, IVSS, SVADd, SVADs, SVEDd/m², SVEDs/m², SV kitle, Ao, SoA, aort SÇ ve aort DÇ açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)(Tablo 21).

Stroke volüm ve ejeksiyon süresi açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,01). Obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre *stroke* volümün anlamlı arttığı tespit edildi (p<0,01).Obez grupta ejeksiyon süresinin kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı arttığı (p<0,001), fazla kilolu grupta kontrol grubuna göre ejeksiyon süresinin anlamlı arttığı saptandı (p<0,01) (Tablo 21).

Üç grup arasında KO, ASİ, Tei indeks açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 21).

Obez ve fazla kilolu grupları arasında; IVSD, IVSS, SVADd, SVADs, SVEDd/m², SVEDs/m², SV kitle, Ao, SoA, aort SÇ ve aort DÇ, ejeksiyon süresi, *stroke* volüm, KO, ASİ, Tei indeks açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 22: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında adiponektinin kardiyak parametreler ile ilişkisi

	<u>Adiponektin</u>					
	Obez		Fazla kilolu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Mitral E	-0,008	0,952	0,07	0,770	-0,07	0,626
Mitral A	-0,215	0,103	-0,38	0,102	0,07	0,630
DZ	0,211	0,108	0,05	0,831	-0,20	0,196
IVRZ	-0,024	0,859	0,27	0,256	-0,004	0,982
SV kitle	-0,120	0,367	0,11	0,631	-0,09	0,565
SVADd	-0,09	0,497	-0,09	0,691	-0,18	0,248
IVSD	-0,115	0,384	0,24	0,307	-0,30	0,05
SVEDd	-0,066	0,622	0,06	0,793	0,02	0,884
ASİ	-0,078	0,559	0,18	0,455	0,21	0,189
Tei İndeks	-0,042	0,750	0,25	0,293	-0,18	0,259

(Mitral E: Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, Mitral A: Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, SV kitle: Sol ventrikül kitle,

SVADd: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik çapı, , SVEDd: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, Tei indeks, ASİ: Aortik stiffness indeks).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında, adiponektin ile mitral E, mitral A, DZ, IVRZ, SV kitle, SVADd, SVEDd, IVSD, ASİ, Tei indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 23: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında rezistin kardiyak parametreler ile ilişkisi

	<u>Rezistin</u>					
	Obez		Fazla kilolu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Mitral E	0,02	0,828	-0,27	0,257	-0,13	0,391
Mitral A	0,10	0,441	-0,18	0,459	-0,16	0,302
DZ	0,006	0,965	-0,11	0,631	0,004	0,980
IVRZ	-0,02	0,866	-0,34	0,150	0,07	0,626
SV kitle	0,32	0,013	-0,36	0,129	-0,06	0,678
SVADd	0,19	0,137	0,15	0,531	0,18	0,257
IVSD	0,23	0,083	-0,32	0,174	0,02	0,894
SVEDd	0,12	0,342	-0,32	0,179	-0,04	0,793
ASİ	-0,14	0,272	-0,24	0,303	0,16	0,301
Tei İndeks	-0,11	0,407	-0,13	0,571	-0,13	0,425

(Mitral E: Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, Mitral A: Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, SV kitle: Sol ventrikül kitle, SVADd: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik çapı, , SVEDd: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, Tei indeks, ASİ: Aortik stiffness indeks).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında, rezistin ile mitral E, mitral A, DZ, IVRZ, SVADd, IVSD, SVEDD, ASİ, Tei indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Obez grupta SV kitle ile rezistin arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı ($r: 0,32$. $p<0,05$). Fazla kilolu ve kontrol gruplarında rezistin ile SV kitle arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$)(Tablo 23).

Tablo 24: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında açlık insülin ile kardiyak parametrelerin ilişkisi

	<u>Açlık insülin</u>					
	Obez		Fazla kilolu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Mitral E	-0,29	0,013	0,03	0,866	0,26	0,115
Mitral A	-0,006	0,958	-0,01	0,956	0,12	0,461
DZ	-0,11	0,335	-0,20	0,341	0,08	0,616
IVRZ	0,21	0,072	-0,32	0,137	-0,22	0,17
SV kitle	0,31	0,008	-0,30	0,155	0,10	0,513
SVADd	0,16	0,186	-0,18	0,392	0,04	0,776
IVSD	0,22	0,06	-0,49	0,617	-0,01	0,947
SVEDd	0,21	0,076	0,03	0,892	0,13	0,413
ASİ	-0,08	0,487	0,11	0,608	-0,29	0,078
Tei İndeks	0,21	0,081	-0,20	0,348	-0,08	0,598

(Mitral E: Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, Mitral A: Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, SV kitle: Sol ventrikül kitle, SVADd: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik çapı, SVEDd: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, Tei indeks, ASİ: Aortik stiffness indeks).

Obez grupta, mitral E ile açlık insülin arasında negatif yönde anlamlı ilişki (r: -0,29; p<0,05), SV kitle ile açlık insülin arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (r: 0,31; p<0,01). Fazla kilolu ve kontrol gruplarında açlık insülin ile mitral E ve SV kitle arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında açlık insülin ile mitral A, DZ, IVRZ, SV kitle, SVADd, IVSD, SVEDd, ASİ ve Tei indeks arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 25: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında C- peptit ile kardiyak parametrelerin ilişkisi

	<u>C- peptit</u>					
	Obez		Fazla kilolu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Mitral E	-0,12	0,470	0,71	0,130	0,13	0,409
Mitral A	0,05	0,770	-0,21	0,536	0,06	0,689
DZ	-0,17	0,304	0,26	0,427	-0,10	0,538
IVRZ	0,01	0,954	-0,07	0,836	-0,20	0,226
SV kitle	0,30	0,07	-0,17	0,601	-0,02	0,878
SVADd	0,18	0,272	0,26	0,439	-0,04	0,789
IVSD	0,06	0,694	-0,06	0,857	0,01	0,911
SVEDd	0,11	0,494	-0,28	0,393	0,05	0,757
ASİ	-0,21	0,21	-0,10	0,769	-0,41	0,051
Tei İndeks	0,10	0,538	-0,28	0,399	0,005	0,974

(Mitral E: Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, Mitral A: Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, SV kitle: Sol ventrikül kitle, SVADd: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik çapı, , SVEDd: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, Tei indeks, ASİ: Aortik stiffness indeks).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında C- peptit ile mitral E, mitral A, DZ, IVRZ, SV kitle, SVADd, IVSD, SVEDd, ASİ, Tei İndeks arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 26: Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında HOMA-IR ile kardiyak parametrelerin ilişkisi

	HOMA-IR					
	Obez		Fazla kilolu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Mitral E	-0,27	0,022	0,06	0,771	0,30	0,066
Mitral A	0,04	0,711	0,01	0,952	0,13	0,420
DZ	-0,10	0,393	-0,16	0,454	0,05	0,767
IVRZ	0,18	0,131	-0,37	0,075	-0,19	0,230
SV kitle	0,38	0,001	-0,31	0,147	0,10	0,520
SVADd	0,30	0,011	-0,20	0,348	0,01	0,913
IVSD	0,22	0,059	-0,49	0,162	-0,008	0,962
SVEDd	0,20	0,084	0,03	0,892	0,15	0,349
ASİ	-0,01	0,935	0,07	0,751	-0,26	0,114
Tei İndeks	0,16	0,178	-0,24	0,265	-0,07	0,655

(Mitral E: Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, Mitral A: Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, SV kitle: Sol ventrikül kitle, SVADd: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik çapı, , SVEDd: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, Tei indeks, ASİ: Aortik stiffness indeks).

Obez grupta; SV kitle ve SVADd ile HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı ilişki (sırasıyla $r: 0,38$ $p<0,01$ / $r: 0,3$ $p<0,05$) mitral E ile HOMA-IR arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r: -0,27$ $p<0,05$). Fazla kilolu ve kontrol gruplarında mitral E, SV kitle, SVADd ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 26).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında HOMA-IR ile mitral A, DZ, IVRZ, IVSD, SVEDd, ASİ, Tei indeks arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 26).

V. TARTIŞMA

Çocukluk çağı obezite prevalansı, 1970 yılından günümüze kadar yaklaşık 3 kat artmış olup ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezitesi, ergen ve erişkin dönemde de devam edebilmekte ve önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Obezite ile ilişkili erişkin hastalıkları artık çocukluk çağında da sık görülmeye başlamıştır (118).

Fazla yağlanma, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara yol açarak bunlarla ilişkili mortalite artışına sebep olmaktadır. Obezite; bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörleriyle ilişkili olarak metabolik sendrom, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yol açmaktadır. Obez erişkinde oldukça sık görülen bu komplikasyonlar artık obez çocuklarda da ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu nedenle yakın gelecekte genç erişkinlerde glukoz intoleransı, Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ve iskemik kalp hastalığı görülme sıklığında dramatik bir artış olması şaşırtıcı olmayacaktır (118).

Adipoz doku fizyolojik aktif olan, sitokin özelliği taşıyan ve adipositokinler olarak adlandırılan birçok peptit (leptin, rezistin, adiponektin, IL-6 gibi) salgılamaktadır. Bunlardan adiponektin ve rezistinin insülin duyarlılığını etkileyerek obezitenin sistemik etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Adiponektinin azalmış plazma düzeylerinin Tip 2 DM ve obezite patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca adiponektinin antiaterojenik rolü olduğu, düşük adiponektin düzeylerinde koroner kalp hastalığı riskinin ve kalp yetmezliği insidansının arttığı öne sürülmektedir (7).

Rezistin adipoz doku tarafından salgılanan sisteinden zengin yeni keşfedilmiş bir hormondur (8). Farelerde yapılmış ilk çalışmalarda rezistinin obezitede artmış olduğu ve insülin direncinde rol oynadığı öne sürülmüş ancak yapılmış insan çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir (9- 12). Son zamanlarda yapılmış bir araştırmada, rezistinin izole kardiyomiyositlerde glukoz transportunu bozduğu ve kardiyak hipertrofiye yol açtığı ileri sürülmüştür (14).

5. 1. Obezite ve Adiponektin:

Adiponektinin serum düzeylerinin sistemik insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve azalmış serum adiponektin düzeylerinin obezite patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (7).

Nishumura R. ve ark.'nın (119) obezitede serum adiponektin düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında; 9–10 yaş arası grupta %14,9 obez, 12–13 yaş arası grupta %9,4 obez tespit edilmiş olup, adiponektin düzeyi obezlerde obez olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Winer CJ. ve ark.'nın (120) kohort çalışmalarında, 589 obez çocuk ve ergende adiponektinin metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, adiponektin düzeyi ile VKİ, VKİ SDS, ağırlık arasında anlamlı negatif ilişki, açlık insülin, HOMA-IR ile arasında ise ileri derece anlamlı negatif ilişki tespit edilmiştir. Araştırmacılar, adiponektinin insülin direnci ile olan güçlü ilişkisinden dolayı çocukluk çağı obezitesinde metabolik sendrom *biyomarkeri* gibi fonksiyon görebileceğini öne sürmüşlerdir.

Panagopoulou ve ark.'nın (121), 80 obez çocuk ve ergen ile 43 kontrolden oluşan çalışmalarında, adiponektinin obezite ve insülin direnci ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada adiponektin düzeyi, obezlerde obez olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmış olup insülin direnci olan obez ergen erkeklerde ise obez kızlara göre daha düşük tespit edilmiştir. Aynı araştırmadaki tüm olgularda adiponektin düzeyi ile VKİ, VKİ SDS, açlık insülin ve HOMA-IR arasında negatif yönde anlamlı ilişki, HDL kolesterol ile pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada obez grubu kesitsel incelendiğinde ise adiponektin ile açlık insülin, HOMA-IR, TG ve LDL kolesterol arasında negatif ilişki tespit edilmiştir. Araştırmacılar; adiponektinin obez çocuk ve ergenlerde obez olmayanlara göre daha düşük düzeyde bulunduğunu ve adiponektin ile insülin direnci arasında negatif ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Stefan N. ve ark. (122) 5 yaşında 30 vaka ve 10 yaşında 53 vakadan oluşan çalışmalarında; plazma adiponektin düzeyinin vücut yağlanma oranı ve açlık plazma

insülin konsantrasyonu ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada her iki yaş grubundan oluşan 20 vakanın uzun süreli ve prospektif analizi yapılmış ve plazma adiponektin konsantrasyonundaki değişikliklerin vücut yağlanması ve VKİ'deki değişiklikler ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar uzun süreli izlem ile hipoadiponektiminin çocukluk çağı obezitesinin sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Punthakee Z. ve ark. (123), 9,13, 16 yaşlarında 1632 Kanadalı çocuk ve ergende yaptıkları çalışmalarında, adiponektin düzeyi ile insülin direnci, antropometrik ve demografik özellikler arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Araştırmacılar adiponektin konsantrasyonunun erkeklerde kızlara göre anlamlı derecede düşük bulunduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, VKİ SDS arttıkça adiponektin düzeyinde azalma olduğu tespit edilmiş ancak adiponektin ile açlık insülini ve HOMA-IR arasında ilişki saptanmamıştır. Araştırmacılar; gelişen, büyüyen çocuk ve ergenlerde adiponektin konsantrasyonundaki azalmayı esas belirleyen faktörlerin; yağ dokusu artışı ve erkek cinsiyet olduğunu, adiponektinin yağlanmanın zararlı etkilerini azalttığı ancak, obezite-insülin direnci yolağındaki rolünün henüz daha açıklığa kavuşmamış olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise adiponektin düzeyi obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0,001$). Bu bulgu obezlerde adiponektin düzeyinin azalmış olduğunu ileri süren yukardaki literatür bilgilerini desteklemektedir. Çalışmamızda obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında adiponektin düzeyi ile yaş, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin, HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Araştırmamızda adiponektin düzeyi; insülin direnci olan olgularda insülin direnci olmayan olgulara göre anlamlı derecede düşük saptanmış olmasına karşın ($p<0,001$) hasta grubu kesitsel incelendiğinde; insülin direnci olan obez ve fazla kilolu gruplar ile insülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu gruplar arasında adiponektin düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Bu bulgular bize; obez ya da fazla kilolu olmanın, adiponektin düzeyindeki düşme ile ilişkili olduğunu ancak insülin direnci ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Obez çocuklarda adiponektin ile TG ve LDL kolesterol arasında negatif ilişki tespit eden Panagopoulou ve ark.'nın (121) çalışmasına karşın bizim çalışmamızda obez grupta adiponektin ile total kolesterol arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$). Bu bulgu çocuklardaki obezitede, kolesterol artışının pozitif *feedback* etki ile adiponektini arttırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Panagopoulou ve ark. (121) ile Punthakee Z. ve ark.'nın (123) çalışmasında adiponektin düzeyi erkeklerde daha düşük saptanmış

olmasına karşın bizim çalışmamızda adiponektin düzeyi açısından, her iki cinsiyet arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Sonuç olarak, obezite- adiponektin ilişkisinin aydınlatılabilmesi için adiponektin ile ilgili yapılacak yeni çalışmaların faydalı olacağını düşünüyoruz.

5. 2. Obezite ve Rezistin:

Rezistin; yağ dokusundan salınan, obezite ve insülin direnci ile ilişkili bir hormon olduğu düşünülmektedir. Farelerde yapılmış ilk çalışmalarda rezistin insülin direncine yol açtığı tespit edilmiştir (9). Obezite ile rezistin ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda rezistin obezitede arttığı (9, 12, 124- 126), bazılarında azaldığı (127,128) diğerlerinde ise değişmediği (10,11, 129- 132) öne sürülmüştür.

Steppan CM. ve ark. (9) farelerde yaptıkları çalışmalarında, adipositlerden salgılanan rezistin diyete bağlı/genetik nedenli obezitede artmış olduğunu ve oral antidiyabetiklerden rosiglitazone ile düzeyinin azaldığını saptamışlardır. Araştırmacılar farelerdeki diyete bağlı obezitede, rezistin antikoru uygulanması sonrasında insülin aktivitesinde artma ve kan şekerinde düzelme olduğunu, normal farelere rekombinant rezistin uygulanması sonrasında ise glukoz toleransında ve insülin aktivitesinde bozulma olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada adipositlerden insülin duyarlı glukoz alımının rezistin uygulaması ile azaldığı, rezistin etkisizleştirildiğinde ise arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, rezistin insülin antagonisti gibi etki eden ve obezitede diyabet gelişimine yol açan bir hormon olduğunu öne sürmüşlerdir.

Azuma K. ve ark.'nın (12) çalışmalarında diyabeti olmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan 64 genç obez hasta ile 15 normal kilolu vaka incelenmiş ve serum rezistin düzeyinin obezlerde obez olmayanlara göre anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada her iki grup kombine değerlendirildiğinde, serum rezistin düzeyi ile VKİ arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış olup obez bireylerin kesitsel incelenmesinde, serum rezistin düzeyi ile VKİ, abdominal yağlanma, HOMA-IR arasında ilişki bulunmamıştır. Araştırmacılar; 35 hastayı 1,5 yıl süren diyet ve egzersiz programından sonra tekrar değerlendirdiklerinde; rezistin düzeylerinin kilo veren grupta ilk değerlere göre anlamlı azaldığını, kilo veremeyen ya da kilo alımı devam eden grupta ise önceki değerlere göre anlamlı arttığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada serum rezistin düzeyindeki değişiklik, VKİ, vücut yağlanması, viseral yağlanma, yağ kitlesi, insülindeki değişiklikler ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur.

Sonuçta araştırmacılar, rezistinin insanda vücut yağlanması ile ilişkili olduğunu ve insülin direncinde etkili bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Degava- Yamauchi ve ark.'nın (124) 50 obez ve 27 normal kilolu erişkinde yaptıkları çalışmalarında, serum rezistin düzeyinin obez bireylerde normal kilolu bireylere göre anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada rezistin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif ilişki saptanmış iken insülin direnci ile arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Smith SR ve ark.'nın (125) çalışmalarında; rezistin gen ekspresyonunun adipoz dokuda düşük, ince bağırsakta ise yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar; rezistinin direkt insan yağ hücresinde farklılaşmayı engelleyerek obezitede Tip 2 DM gelişimine katkıda bulunduğunu ayrıca, abdominal subkutanöz yağ dokusunda rezistin mRNA düzeyinin yüksek olması ile ilişkili olarak rezistinin insülin direncine yol açtığını öne sürmüşlerdir.

Asano H. ve ark.'nın (126) yaşlı Japonlarda rezistin gen polimorfizminin plazma rezistin konsantrasyonuna etkisini ve plazma rezistin düzeyi ile metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 3133 vakalık kohort çalışmalarında, 11 rezistin gen polimorfizmi tespit edilmiş ve plazma rezistin konsantrasyonu rs34861192 ve rs3745368 gen polimorfizmiyle anlamlı ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada; plazma rezistin düzeyi ile HDL kolesterol arasında anlamlı negatif ilişki saptanmış iken, TG, insülin ve VKİ ile arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Araştırmacılar; plazma rezistin düzeyinin dislipidemi, serum insülin konsantrasyonu ve obezite ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Way JM. ve ark.'nın (127) adipoz dokuda rezistin gen ekspresyonun, obez farelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğunu tespit ettikleri çalışmalarında araştırmacılar, farelerde oluşturulmuş deneysel obezitenin ağır defektif rezistin gen ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Obez farelerin visceral yağ dokusunda rezistin gen ekspresyonunun azalmış olduğunu öne süren Milan G. ve ark.'nın (128) çalışmalarına karşın, Steppan CM. ve ark.'nın (9) çalışmasında rezistinin arttığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu iki çalışma arasındaki farkın translasyon sonrası bir düzenlemeye bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Savage DB. ve ark.'nın (10) çalışmalarında, normal kilolu bireylerle morbit obez bireyler karşılaştırılmış ve morbit obez bireylerde tüm adipoz dokuda rezistin gen ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, izole adipositlerdeki rezistin gen

ekspresyonu ile VKİ arasında bir ilişki bulunmamış ve ciddi insülin direnci olan bireylerin adipositlerinde rezistin gen ekspresyonu saptanmamıştır. Araştırmacılar morbit obezlerdeki tüm adipoz dokuda rezistin gen ekspresyonundaki artışın adipoz dokunun diğer hücre tipleri ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı araştırmada adipoz dokuyu oluşturan hücre tipleri rezistin mRNA ekspresyonu açısından incelenmiş; preadipositlerde, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde rezistin mRNA ekspresyonu saptanmaz iken, periferik kan mononükleer hücrelerinde anlamlı derecede rezistin mRNA ekspresyonu olduğu tespit edilmiş ve rezistin mRNA, tüm adipoz doku materyalinin stromavasküler kısmında izole adipositlerden daha yüksek saptanmıştır. Sonuçta bu çalışmada, farelerde yapılmış araştırmalarda gösterilmiş rezistin gen ekspresyonu ile obezite, insülin direnci arasındaki ilişki insanlarda gösterilememiştir.

Nagaev ve Smith (11), real time PCR metodu ile insan yağ hücresi, adipoz doku ve kas dokusunda rezistin gen ekspresyonunu araştırmışlardır. Çalışma insülin direnci ya da Tip 2 DM'si olan ve insülin direnci olmayan 42 fazla kilolu bireyde yapılmış ve rezistin gen ekspresyonu açısından farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca bu araştırmada; insan kas dokusunda rezistin gen ekspresyonu saptanmaz iken, bazı bireylerde izole yağ hücresi ve intak yağ dokusunda (sırasıyla n:3, n:4) spesifik ama az miktarda rezistin gen ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, rezistinin insanlarda Tip 2 DM ve insülin direncinde önemli bir rolü olmadığını öne sürmüşlerdir.

Janke J. ve ark.'nın (129) çalışmalarında, insan preadipositlerinde yüksek rezistin gen ekspresyonu olduğu, adipogenik farklılaşma sonucunda olgun adipositlerde rezistin gen ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuç, Nagaev ve Smith'in çalışması (11) ile uyumlu bulunmuştur. Araştırmacılar, rezistin gen ekspresyonu ile HOMA- IR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığından rezistinin, insülin direncinde önemli bir rolü olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Lee JH. ve ark. (130) 123 orta yaşlı kadın ile 120 sağlıklı genç vakadan oluşan, rezistin obezite, insülin direnci ve lipit profili ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarının sonucunda insanda serum rezistin düzeyleri ile obezite, insülin direnci ve hiperlipidemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada, insan yağ dokusunda rezistin mRNA ve rezistin protein ekspresyonunun olduğu tespit edilmiş ancak, bunun insülin direnci ve obezite ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür. Araştırmacılar bu sonucun, her insanın yağ dokusunda rezistin mRNA seviyesinin bireysel olarak değişmesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Silha JV. ve ark. (131) diyabetik olmayan 34 obez ile, normal kilolu 17 bireyde, serum rezistini ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, serum rezistin düzeyi obez ve normal kilolu gruplar arasında farklılık göstermemiş olup kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı araştırmada rezistin ile VKİ arasında ilişki saptanmaz iken, HOMA-IR ile arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiş ve rezistin ile HOMA-IR arasındaki bu ilişkinin VKİ ve cinsiyetten bağımsız değerlendirildiğinde de devam ettiği gözlenmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, rezistin düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir.

Gerber M. ve ark. (132), 135 obez ile 201 normal kilolu çocuk ve ergende serum rezistin düzeyini inceledikleri çalışmalarında, obez ile normal kilolu çocuklar arasında rezistin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada; HOMA-IR, insülin ve glukoz konsantrasyonu ile rezistin arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş ve araştırmacılar, rezistinin çocuk ve ergenlerde obezite ve insülin direnci arasında önemli bir rolü olmadığını öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada, insan kanında monomerik, oligomerik ve dimerik rezistin molekülleri gibi değişik izoformları olduğu gösterilmiş ve bu durumun, değişik immunoassey metotlarından elde edilen verilerin karşılaştırılmasında problemleri artırabileceği öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda serum rezistin düzeyi, obez ve fazla kilolu gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0,05$). Rezistin obezlerde arttığını ya da değişmediğini öne süren çalışmalarda daha çok rezistin gen ekspresyonu araştırılmış ve genellikle erişkinlerde yapılmıştır. Gerber ve ark.'nın (132) çalışmalarında insan kanında rezistinin değişik moleküler izoformları olduğu gösterilmiştir. Serum rezistin düzeyinin obezlerde arttığını ileri süren Azuma K. ve ark.'nın (12), Degava- Yamauchi ve ark.'nın (124), değişmediğini ileri süren Gerber M. ve ark.'nın. (132), çalışmalarında ve bizim çalışmamızda aynı izoform (dimerik) değerlendirilmiştir Azuma K. ve ark.'nın (12), Degava- Yamauchi ve ark.'nın (124) çalışmalarının erişkinlerde, bizim çalışmamızın çocuklarda yapılmış olmasının ve gösterilmiş rezistin gen polimorfizmine bağlı rezistin düzeyindeki bireysel değişikliklerin çalışmalardaki farklı sonuçlarda etkili olabileceği kanısındayız. Ayrıca deneysel çalışmalarda (9) rezistinin insülin antagonisti gibi etki ettiği öne sürülmüştür. Buna dayanarak, bizim çalışmamızda obez ve fazla kilolu çocuklardaki insülin direncine bağlı hiperinsülineminin, rezistin düzeylerini suprese etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız obez ve fazla kilolu çocuklarda serum rezistin düzeylerinin

normal kilolu çocuklara göre azalmış olduğunu göstermektedir. Bu sonuç Way JM (127) ve Milan G.'nin (128) farelerde yaptıkları çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Obez bireylerde özellikle de çocuklarda, serum rezistin düzeyi-obezite ilişkisini araştıran çalışmalar yetersiz olup yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda HOMA-IR yüksekliği olan ve olmayan olgularda serum rezistin düzeyi açısından farklılık saptanmaz iken ($p>0,05$) hasta grubu kesitsel incelendiğinde de insülin direnci olan obez ve fazla kilolu gruplar ile insülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu gruplar arasında rezistin düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Araştırmamızda; obez, fazla kilolu ve kontrol grubunda, serum rezistin düzeyi ile açlık insülin, HOMA-IR arasında da anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Sonuçta bizim çalışmamızda obez, fazla kilolu ve normal kilolu çocuklarda. serum rezistin düzeyi ile insülin direnci arasında bir ilişki saptanmadı. Bu bulgular rezistinin insülin direnci üzerinde önemli bir etkisi olmadığını savunan Degava- Yamauchi ve ark. (124) Lee JH. ve ark. (130) Nagaev ve Smith (11), Savage DB. ve ark. (10) Gerber M. ve ark.'nın (132) görüşlerini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda obez grubunda rezistin ile TG ve VLDL arasında anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla $r:0,41$; $p:0,001$, $r:0,44$; $p>0,001$), HDL ile anlamlı negatif ilişki ($r:-0,26$; $p<0,05$) tespit edilmiş olmasına karşın, fazla kilolu grupta serum rezistin düzeyi ile TG, VLDL; HDL arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise rezistin ile TG ve VLDL arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi (sırasıyla $r:-0,41$; $p<0,01$, $r:-0,41$; $p<0,05$). Bu sonuçlar bize, rezistinin obez çocuklarda insülin direnci aracılığı ile ya da henüz bilinmeyen mekanizmalar ile dislipidemi gelişimine katkısı olabileceğini ancak sağlıklı çocuklarda dislipidemiden koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

5. 3. Obezitede Kalp Yapı ve Fonksiyonları

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı mortalite artışı ile ilişkili kronik metabolik bir hastalıktır. Obezitede, altta yatan organik kalp hastalığı ya da sistemik hipertansiyon ile ilişkisiz olarak kardiyak yapı ve fonksiyonlarda çeşitli değişiklikler meydana gelmektedir. Artmış metabolik ihtiyacı karşılamak için, dolaşım kan hacmi, plazma hacmi ve kardiyak *output* artmaktadır. Kan hacmindeki artışa bağlı olarak sırasıyla; sağ ve sol ventriküle artmış venöz dönüş, duvar geriliminde artış ve sonuçta ventrikül kavitelerinde genişleme meydana gelmektedir. Bu durum, diyastolik dolun kapasitesinde azalmanın eşlik ettiği sol ventrikül dolun basıncının artmasına ve sonuçta sol ventrikül hipertrofisine yol açmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi ile sonuçlanan adaptasyon mekanizmaları süresince sistolik fonksiyonlar korunmaktadır. Sol ventrikül dilatasyonuna ventrikül hipertrofisi yeterli uyum sağlayamadığında, duvar gerilimi daha fazla artmakta ve sistolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır (133) .

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu:

Sol ventrikül diyastolik dolun anomalilerinin değerlendirilmesi için en çok kullanılan parametreler; mitral E, mitral A ve E/A oranıdır.

Mureddu GF. ve ark.'nın (96) komplike olmayan obez hastalarda sol ventrikül dolun paternini değerlendirdikleri çalışmalarında; obez grupta kontrol grubuna göre mitral E ve E/A oranında azalma, DZ ve IVRZ'de uzama tespit edilmiş ancak mitral A açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Araştırmacılar, komplike olmayan obezitenin bozulmuş sol ventrikül IVRZ ile primer ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Pascual M. ve ark. (134) başka bir patolojisi olmayan 48 obez ve 25 normal kilolu kadında izole obezitenin sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında; gruplar arasında mitral E, mitral A, E/A ve IVRZ değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada, yine sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan mitral kapak basıncı yarılanma süresinin ($MV \frac{1}{2} T$) VKİ ile pozitif ilişkili olduğu ve obezlerde uzadığı saptanmış ve araştırmacılar bu bulgunun, sol ventrikül anormal relaksasyonunu gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, obezitenin her derecesinde subklinik diyastolik disfonksiyon bulunduğunu ve bunun VKİ ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Peterson LR. ve ark.'nın (135) 20 sağlıklı obez ve 31 normal kilolu genç kadında, pulse Doppler ekokardiyogram ile obezitenin, sol ventrikül yapı ve fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, mitral E, E/A, DZ, IVRZ açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış ancak, doku Doppler ekokardiyogram ile değerlendirilen 'E'nin, obez grupta anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada E' ile VKİ arasında ters yönde güçlü ilişki olduğu saptanmış olup araştırmacılar, VKİ arttıkça diyastolik fonksiyonların kötüleştiğini öne sürmüşlerdir.

Berkalp B. ve ark.'nın (89) obez yetişkinlerde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, obez grupta kontrol grubuna göre IVRZ'de uzama, mitral A'da artma ve E/A oranında azalma tespit edilmiştir. Araştırmacılar SV kitle artışının sistolik fonksiyonlara katkı sağladığını ancak, diyastolik disfonksiyona neden olduğunu ileri sürmüşler ve obezlerdeki mitral A'da artma, E/A oranında azalma, IVRZ'deki uzamanın erken diyastolik disfonksiyon göstergeleri olduğunu ifade etmişlerdir.

Zarich SW. ve ark.'nın (136) çalışmalarında morbit obezlerde sol ventrikül dolum anomalileri araştırılmış ve obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre mitral E' de ve E/A oranında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Sonuçta araştırmacılar, asemptomatik morbit obez hastalarda subklinik kardiyomyopatiye bağlı olarak sıklıkla diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiğini öne sürmüşlerdir.

Obez çocuk ve ergenlerde, obezitenin diyastolik kalp fonksiyonları üzerindeki etkisini araştıran çok az çalışma mevcuttur.

Strong Kalp Çalışmasında; 114 normal kilolu, 113 fazla kilolu ve 223 obez ergende Doppler ekokardiyografi yöntemi ile obezitenin kardiyak yapı ve fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada diyastolik dolum fonksiyonlarından mitral E, mitral A, E/A ve IVRZ açısından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (99).

Van Putte-Katier N. ve ark.'nın (137) 40 obez çocuk ve ergen ile 45 sağlıklı kontrol olgudan oluşan çalışmalarında, obez çocuklarda erken kardiyak anormallikler incelenmiştir. Bu araştırmada; konvansiyonel Doppler ekokardiyogram ile yapılan ölçümlerde mitral A açısından obez ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada doku Doppler ile yapılan ölçümlerde; obez grupta A' ve IVRZ ölçümleri genel olarak daha düşük tespit edilmiş ancak anlamlı farklılık

bulunmamış olup sadece, E' ölçümleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Harada ve ark. (138) asemptomatik obez çocuklarda sol ventrikül diyastolik dolun fonksiyonlarını araştırmışlar ve 21 obez çocukta *pulse-wave* Doppler yöntemi ile erken diyastolik dolunda bozulmayı işaret eden transmitral venöz dalga hızlarında değişiklikler tespit etmişlerdir.

Mehta SK. ve ark. (139) VKİ'yi 25 'in üstünde olan 25 obez ve fazla kilolu çocuk ile 91 normal kilolu çocukta doku Doppler ekokardiyogram ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada obez ve fazla kilolu grupta miyokart gevşemesindeki bozukluğu işaret eden E' de azalma ve A' de artma olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda *pulse wave* Doppler ekokardiyogram ile yapılan değerlendirmede, obez grupta kontrol grubuna göre mitral E'de azalma, DZ'de uzama saptanmış olup bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu ($p<0,05$). Ayrıca çalışmamızda E/A oranı açısından; obez, fazla kilolu ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamış olması da Pascual M. ve ark. (134), Peterson LR. ve ark.'nın (135) çalışma sonuçlarını desteklemektedir ($p>0,05$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda, obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre IVRZ'de kısalma, obez grupta kontrol grubuna göre mitral A'da azalma tespit edilmiş olup bu sonuçta kontrol grubunun sayısının obez gruba göre az olmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Araştırmamızda *pulse wave* Doppler ekokardiyogram ile yapılan değerlendirmede fazla kilolu grupta kontrol ve obez gruba göre mitral E, mitral A, DZ ve IVRZ'de anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Doku Doppler ekokardiyogram ile değerlendirdiğimiz E', A', IKZ ve IVRZ ölçümlerinde, 3 grubun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p>0,05$), A' nin fazla kilolu grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p<0,05$). Bu bulgu Mehta SK. ve ark. (139)'nın sonuçları ile uyumlu bulundu. Sonuç olarak; bizim çalışmamızda; doku Doppler ekokardiyogramda fazla kilolu grupta A'de artma, *pulse wave* Doppler ekokardiyogramda ise obez grupta mitral E'de azalma ve DZ'de uzama saptanmış olması obez ve fazla kilolu çocuklarda subklinik diyastolik fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte hem yapılmış çalışmalar, hem bizim çalışmamız fazla kilolu ve obez çocuklardaki diyastolik fonksiyon bozukluğunu tam olarak açıklayamamaktadır. Erişkinden farklı olarak, çocuk yaş grubunda obezitenin ve fazla kilolu olmanın diyastolik fonksiyonlar üzerindeki etkisi henüz net anlaşılabilmiş değildir.

Sol ventrikül duvar kalınlıkları:

Erişkinde yapılan çalışmalardan Berkalp B. ve ark. (89) 20 olguluk çalışmalarında, Mureddu GF. ve ark. (96) ile Peterson ve ark. (135) 51 olguluk çalışmalarında, Wong CY. ve ark. (140) 142 olguluk çalışmalarında, obezlerde IVSD ve SVADd'nin anlamlı derecede arttığını saptamışlardır.

Van Putte-Katier N. ve ark. (137) obez çocuklarda, obez olmayanlara göre IVSD, IVSS, SVEDd, SVADd, SVADs' nin arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada obez grupta sol ventrikül duvar kalınlıklarında artış olduğu saptanmış olup araştırmacılar, bu değişikliklerin obeziteye bağlı sol ventrikül yapısında meydana gelen erken anormallikler olduğunu öne sürmüşlerdir. Strong Kalp Çalışmasında da SV duvar ve septum kalınlıklarının obez ve fazla kilolu gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir (99).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, IVSD, SVADd, SVADs, SVEDd/m², SVEDs/m² parametrelerinin obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre ileri derece anlamlı arttığı(p<0,001), IVSS'nin ise obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı saptandı (p<0,05). Bu sonuçlara göre çalışmamızda; obez ve fazla kilolu çocuklarda, sol ventrikül arka duvar kalınlıkları, interventriküler septum kalınlıkları ve diyastol sonu çaplarının artmış olduğu gösterildi. Araştırmamızda SVADd ile HOMA-IR arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış olması (r:0,3; p<0,5)bize obezitede, sol ventrikül duvar kalınlığı artışında etkili faktörden birinin insülin direnci olabileceğini düşündürdü.

Sol ventrikül kitle:

Wong CY. ve ark. (140) çalışmalarında, SV kitlenin obez ve fazla kilolu grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, VKİ ile SV kitle ve sol ventrikül duvar kalınlıkları arasında ilişki olduğu saptanmış olup VKİ arttıkça sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve SV kitlede artış olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar obezitenin, sol ventrikül yapısında subklinik değişikliklere yol açtığını ve bunun obezitenin derecesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Peterson LR. ve ark. (135) obez kadınlarda, SV kitlenin artmış olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar, obezitenin SV *remodelling* ile ilişkili olduğunu ve sol ventrikül yapısındaki bu erken değişikliklerin miyokardiyal disfonksiyon gelişiminde önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.

Mureddu GF. ve ark.'nın (96) Zarich SW. ve ark.'nın (136) çalışmalarında obez hasta grubunda SV kitlenin anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir.

Bogalusa Kalp Çalışmasında, 4–17 yaş arası 467 çocuk ve ergen ortalama 21 yıl süre ile izlenmiş ve sonuçta; SV kitle ile çocukluk çağı obezitesi arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada VKİ ile SV kitle arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmış olup çocukluk döneminde VKİ fazla olanların 21 yıl sonra kalp boyutlarının daha geniş olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar çocukluk dönemindeki yağlanma artışının ve bunun erişkin döneme kadar devam etmesinin, genç erişkinde SV kitle artışına yol açtığını saptamış ve bu nedenle, çocukluk çağı obezitesinin sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde önemli rolü olduğunu öne sürmüşlerdir (141).

Strong Kalp Çalışmasında obez ve fazla kilolu gruplarda kontrol grubuna göre SV kitlenin anlamlı arttığı tespit edilmiş olup obez grupta SV kitle değerlerinin fazla kilolu grubun 2 katı, kontrol grubun ise 4 katı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada obez grupta kontrol ve fazla kilolu gruplara göre EF'nin anlamlı derecede azalmış olduğu bildirilmiş ve araştırmacılar, artmış hemodinamik yükü karşılayabilecek kompensatuvar SV kitle artışının fazla kilolu ergenlerde yeterli düzeyde olduğunu ancak obez ergenlerde yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir (99).

Van Putte-Katier N. ve ark. (137) çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmalarında, obez grupta kontrol grubuna göre SV kitlenin anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, obez çocuk ve ergenlerde kontrol grubuna göre sol ventrikül yapısında, duvar kalınlıklarında ve erken diyastolik dolun fonksiyonlarında obez olmayan gruba göre anlamlı değişiklikler olduğunu saptamışlar ve kendi başına obezitenin erken kardiyak anormalliklere yol açtığını öne sürmüşlerdir.

Khositseth A. ve ark. (142) 49 olguluk çalışmalarında, obez çocuklarda sol ventrikül kitle artışı ve SV geometrisinde anormallikler olduğunu saptamışlar ve bunun gelecekte kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.

Friberg ve ark. (143) 19 obez ve 20 kontrol vakadan oluşan çalışmalarında, obez ergenlerde kardiyak MR görüntüleme ile SV kitle artışını araştırmışlardır. Bu çalışmada, obez ergenlerde SV kitlenin anlamlı derecede arttığı saptanmış olup araştırmacılar bunun kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir.

Ebiñç H. ve ark'nın (144) çalışmalarında SV kitle indeksinin obez grupta obez olmayan gruba göre anlamlı arttığı tesbit edilmiş olup 59 obez hastanın 33'ünde SV hipertrofisi saptanmıştır Aynı çalışmada, SV hipertrofisi olan ve olmayan obez hastalar, HOMA- IR açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre SV kitlenin anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda obez grupta HOMA-IR ve açlık insülin ile SV kitle arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış iken ($r:0,31$; $p<0,01$), fazla kilolu ve kontrol grubunda, HOMA-IR ve açlık insülin ile SV kitle arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma bulgularımız ve literatür bilgileri ışığında, obez ve fazla kilolu çocuklardaki SV kitle artışının bu çocuklarda meydana gelen erken kardiyak anormalliklerden biri olduğunu ve bu durumun ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğunu ayrıca, obez çocuklarda SV kitle artışı ile insülin direncinin ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

SV sistolik fonksiyonları:

Yapılan birçok çalışmada obezitede sistolik fonksiyonlar değerlendirilmiş ve değişik bulgular elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda sistolik fonksiyonların arttığı (134,145) bazılarında değişmediği (135, 137, 139, 140, 142) diğerlerinde ise azaldığı (99, 146) öne sürülmüştür.

Pascual M. ve ark. (134) obez ile normal kilolu bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında; EF ve KF değerlerinin hafif ve orta dereceli obez olan bireylerde anlamlı derecede arttığı tespit edilmiş ancak, ciddi obez olan bireylerde farklılık saptanmamıştır. Araştırmacılar, obezitenin erken evresinde sistolik fonksiyonların arttığını ve düşük dereceli obezitede sistolik fonksiyonlarda kompensatuvar artış olduğunu öne sürmüşlerdir.

Levent E. ve ark. (145) 25 kontrol vaka, 25 normotansif obez ve 25 hipertansif obez çocukta sistolik fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada diğer gruplar ile karşılaştırıldığında hipertansif obez grupta, EF, KF değerlerinin anlamlı derecede arttığı tespit edilmiş olup bu farklılık normotansif obez grup ile kontrol grubu arasında saptanmamıştır.

Peterson LR ve ark. (135) obez kadınlarda, Van Putte-Katier N. ve ark. (137) obez çocuklarda konvansiyonel ekokardiyografi yöntemini kullanarak sistolik fonksiyonları değerlendikleri çalışmalarında, obez ve kontrol grupları arasında EF, KF değerleri açısından farklılık saptamamışlardır. Mehta SK. ve ark. (139) obez ve fazla kilolu çocukları kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, EF, KF değerleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Wong CY. ve ark. (140) yaptıkları çalışmada obez ve kontrol grubu arasında EF açısından farklılık saptamamışlardır.

Khositseth A. ve ark. 'nın (142) çalışmalarında, 49 obez çocukta sistolik fonksiyonlar değerlendirilmiş ve tüm çocuklarda normal EF ve KF değerleri saptanmış olup sistolik fonksiyonlarda bozulma tespit edilmemiştir.

Strong Kalp Çalışmasında EF'nin obez grupta fazla kilolu ve kontrol gruplarına göre azaldığı tespit edilmiştir (99). Rowland TW. ve ark.'nın (146) 39 obez ergen kız ile yaptıkları çalışmalarında miyokardiyal kontraktilite göstergelerinden biri olan KF ile VKİ arasında negatif yönde ilişki olduğu saptanmış olup, obezitenin derecesi arttıkça myokart fonksiyonlarında ilerleyici bir azalma olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada, KF'deki azalma gerçekte küçük miktarda saptanmış ve 39 hastanın hiçbirinde normalin altında değer tespit edilmemiştir. Araştırmacılar klinik olarak anlamlı olmamakla birlikte obezitenin sol ventrikül kontraktilitesine negatif yönde bir etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilen EF, KF değerleri açısından obez, fazla kilolu ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmadı. Bu sonuç Peterson LR ve ark.(135), Khositeseth A ve ark. (142), Mehta SK ve ark.(139), Van Putte-Katier N ve ark. nın (137) yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu bulundu ve çocukluk çağında fazla kilolu olma/obeziteye bağlı sistolik fonksiyonların henüz bozulmamış olduğu tespit edildi.

Kardiyak *output*, *stroke* volüm, SoA, Ao, Tei indeks:

Rowland TW. ve ark. (146) obez çocuklarda *stroke* volüm ve kardiyak *outputun* arttığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar VKİ arttıkça kardiyak *output* ve *stroke* volümde de artış olduğunu saptamışlar ve bu artışın yağlanma derecesi ile direk ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Strong Kalp Çalışmasında obez ve fazla kilolu ergenlerde kontrol grubuna göre *stroke* volüm ve kardiyak *outputun* anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir Aynı çalışmada obez grupta, fazla kilolu ve kontrol gruplarına göre, fazla kilolu grupta ise kontrol grubuna göre Ao ve SoA çapının anlamlı derecede arttığı saptanmış ve araştırmacılar bu artışın, artmış hemodinamik yüke karşı sistolik ve diyastolik fonksiyonları korumak için meydana geldiğini öne sürmüşlerdir (99).

Van Putte-Katier N ve ark. nın (137) çalışmalarında, sistolik ve diyastolik miyokardiyal performansın birlikte değerlendirilmesinde faydalı olan Tei indeks, obezlerde normal kilolulara göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda *stroke* volümün obez ve fazla kilolu gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı ($p<0,01$) tespit edildi ancak, kardiyak *output* açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$). Ayrıca araştırmamızda obez ve fazla kilolu gruplarda kontrol grubuna göre, SoA çapı ve Ao'nun ileri derecede arttığı ($p<0,001$), aort SÇ ve aort DÇ anlamlı derecede arttığı ($p<0,01$) saptanmış olmasına karşın ASİ ve Tei indeks açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak, çalışma bulgularımız ve literatür bilgileri ışığında; obez ve fazla kilolu çocuklarda, kardiyak yapı ve fonksiyonlarda kompensatuvar değişiklikler meydana gelmesine rağmen subklinik diyastolik disfonksiyon geliştiğini ancak, sistolik fonksiyonların erken dönemlerde henüz daha bozulmamış olduğunu söyleyebiliriz.

5. 4. Obezitede Adiponektinin Kalp Üzerindeki Etkisi:

Son zamanlarda adiponektinin direk miyokard üzerindeki etkileri araştırılmış ve kalp yetmezliğinde terapötik etki sağlayabileceği öne sürülmüştür. Genetik araştırmalarda adiponektinin kalp yetmezliğinde önemli rolü olduğu vurgulanmış ve insan adiponektin geninin 276. pozisyonunda G/G genotipi taşıyan komplike olmayan obezlerde, sol ventrikül kitle artışı olduğu saptanmıştır. Adiponektin ile koroner kalp hastalığı risk faktörleri arasında minimal ilişki tespit edilmiş olmasına karşın tüm araştırmalarda, diyabetik risk faktörleri ile adiponektin arasındaki ters ilişki açık bir şekilde gösterilmiş ve araştırmacılar, adiponektinin diyabete sekonder koroner kalp hastalığı üzerinde etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Adiponektinin obezite ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkide rolü ise karışıktır. Bazı araştırmacılar konjestif kalp yetmezliği olan hastalardaki yüksek adiponektin düzeylerinin mortalite habercisi olduğunu savunurken, diğerleri düşük adiponektin düzeylerinin ilk inme atağından sonraki 5 yılda mortalite görülme riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Adiponektin eksikliği oluşturulmuş farelerde, ilerleyici kardiyak yapı değişiklikleri meydana geldiği ve özellikle konsentrik hipertrofi geliştiği tespit edilmiştir (147).

Adiponektinin kardiyomyositler tarafından sentezlenip salgılandığı düşünülmektedir. Otopsi ile elde edilen miyokard dokusundan adiponektin salınımının analiz edildiği bir çalışmada, kardiyak lezyonu olmayan bireylerde salınımın olmadığı ancak, miyokard enfarktüsü geçiren veya dilate kardiyomyopati hastalarda salınımın olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise araştırmacılar, viral miyokarditli obez farelerde miyokard doku nekrozundaki düşük adiponektin salınımının kompensatuvar koruyucu mekanizmaların sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir (147).

Mitsuhashi H. ve ark. (148) ilaç tedavisi gerekmeyen 2839 hipertansiyonlu Japon erişkin erkekte, EKG de saptanan sol ventrikül hipertrofisi ile serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, normal VKİ olan Japon erkeklerinde yaş, kan basıncı, obezite, lipit profili ve insülin direncinden bağımsız olarak adiponektin düzeyi ile sol ventrikül hipertrofisi arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiş ancak bu ilişki fazla kilolu grupta anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar bu durumun, fazla kilolu vaka sayısının az olması (n:701) ve EKG yöntemi ile değerlendirmeye bağlı olabileceğini düşünmüş ve sonuç olarak; fazla kilolu ve obez bireylerde SV hipertrofisinin EKO ile yapılacak çalışmalar ile kesinleştirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Hong SJ. ve ark. (149) 275 vakada plazma adiponektini ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada VKİ ile adiponektin düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. Aynı araştırmada, adiponektin düzeyi ile E/A arasında pozitif yönde, IVRZ ve SV kitle indeksi ile negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış olup. DZ ile olan negatif ilişki istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Adiponektin düzeyi ile EF arasında anlamlı ilişki tespit edilmeyen bu çalışmada; EKO bulguları düşük adiponektin düzeyi olanlarda diyastolik disfonksiyon olduğunu göstermiştir.

Ebinç H. ve ark. (144) 59 obez ve 58 normal kilolu vakadan oluşan çalışmalarında, komplike olmayan obez hastalarda adiponektin düzeyi ile SV kitle indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve SV kitle indeksinin obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada 59 obez hastanın 33'ünde SV hipertrofisi saptanmış ve adiponektin düzeyi SV hipertrofisi olan ve SV hipertrofisi olmayan obez grupta normal kilolu gruba göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. Aynı çalışmada adiponektin düzeyi, SV hipertrofisi olan obez grupta SV hipertrofisi olmayan obez gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve adiponektin düzeyi ile SV kitle indeksi arasında negatif yönde ters ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada adiponektin düzeyi ile E, A, E/A ve DZ arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Sonuçta araştırmacılar, obezitenin SV hipertrofisi ile ilişkili olduğunu ve adiponektinin SV kitle indeksini azaltıcı etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir.

Ybarra J. ve ark. 'nın (150) komplike olmayan obez hastalarda adiponektin ile kalp yapı ve fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 74 obez ve 70 kontrol olgudan oluşan çalışmalarında, adiponektin düzeylerinin obezlerde anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiş ve adiponektin ile SV kitle, SVEDd, SVEDs arasında

negatif yönde, E/A oranı ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Araştırmacılar adiponektin düzeyi ile kalp yapı ve fonksiyonları arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmiş ve adiponektinin adipoz doku ile kalp arasında kardiyak remodelingde etkili bir bağ olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda, obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında, adiponektin düzeyi ile mitral E, mitral A, DZ, IVRZ, IVSD, SVADd, SVEDd, SV kitle, Tei indeks, ASİ arasında bir ilişki saptanmamış olup bulgularımız, adiponektinin çocukluk çağı obezitesinde kalp yapı ve fonksiyonları ile herhangi bir ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Adiponektin ile kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların daha çok erişkin grupta yapılmış olması ve çocuklarda bu ilişkiyi araştıran çalışma olmaması nedeniyle, çocukluk çağı obezitesinde kalp fonksiyonları ile adiponektin arasındaki ilişki halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmaların faydalı olacağını düşünüyoruz.

5. 5. Obezitede Rezistin Kalp Üzerindeki Etkisi:

Kim M. ve ark. (14) rezistin kardiyak kontraktile ve hipertrofideki rolünü araştırdıkları çalışmalarında; yenidoğan farelerin ventriküler miyositlerinde rekombinant adenovirüs aracılı rezistin salınımı uyarılmış ve rezistin sarkomer organizasyonu, hücre boyutu, protein sentezi, atriyal natriüretik faktör ve β -myosin ağır zincir ekspresyonunda anlamlı artışa yol açarak hipertrofik cevabı uyardığı gözlenmiştir. Aynı araştırmada, rezistin kardiyak hipertrofide önemli rol oynayan mitojen aktivated protein kinaz aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar rezistin salınımının Tip 2 DM'lilerde yüksek, Tip 1 DM'lilerde daha az, kontrol fare kalbinde ise çok düşük miktarda olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta bu çalışmada, esas olarak adipoz dokudan salındığı bilinen rezistin normal fare kalbinden de salındığı ancak diyabetik rat kalbinde artmış düzeyde salındığı gösterilmiştir. Araştırmacılar; rezistin kalp üzerinde otokrin ve parakrin yol ile direk kardiyak hipertrofi regülasyonunda etkili olduğunu ve diyabetiklerdeki yüksek rezistin düzeylerinin kardiyak hipertrofi gelişiminde katkısı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bildiğimiz kadarıyla insanlarda rezistin ve kalp fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda obez çocuklarda SV kitle ile rezistin arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($r:0,32$; $p<0,05$). Bu bulgu, rezistin kardiyak *remodellingde* hipertrofi gelişimi yönünde etkili olabileceğini ileri süren Kim M. ve ark.(14) farelerde yaptıkları çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Kim ve ark.'nın (14) direk fare kalbinde rezistin salınımını incelemiş olmalarına karşın

bizim çalışmamızda çocuklarda serum rezistin düzeyine bakılmıştır. Ayrıca alışmamızda obez, fazla kilolu ve kontrol grubunda rezistin ile mitral E, mitral A, DZ, IVRZ, SVADd, IVSD, SVEDd, ASİ ve Tei indeks arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup fazla kilolu ve kontrol grubunda rezistin ile SV kitle arasında da bir ilişki tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, erişkin ve ocuk obezitesinde rezistinin kalp fonksiyonları ile ilişkisini araştıran çalışma olmaması sebebiyle yapılacak yeni çalışmaların faydalı olacağını dşnyoruz.

IV. SONUÇLAR

1. Obez ve fazla kilolu gruplarında adiponektin düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi Obez ve fazla kilolu grupları arasında adiponektin düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmadı.
2. Obez ve fazla kilolu gruplarda rezistin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Obez ve fazla kilolu grupları arasında rezistin düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmadı.
3. Cinsiyete göre adiponektin ve rezistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
4. Adiponektin düzeyi, insülin direnci olan olgularda olmayanlara göre daha düşük tespit edildi. Rezistin düzeyi açısından, insülin direnci olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı Hasta grubu kesitsel incelendiğinde ise; insülin direnci olan obez ve fazla kilolu gruplar ile insülin direnci olmayan obez ve fazla kilolu gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.
5. Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında adiponektin düzeyi ile yaş, ağırlık, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin, açlık glukoz, HOMA-IR, TG, HDL, LDL, VLDL, değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Obez grupta, adiponektin ile kolesterol arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi
6. Obez grupta rezistin düzeyi ile TG ve VLDL düzeyi arasında anlamlı pozitif yönde ilişki, HDL düzeyi ile anlamlı negatif yönde ilişki saptandı. Kontrol grubunda, rezistin düzeyi ile TG ve VLDL düzeyi arasında anlamlı negatif yönde ilişki saptandı. Fazla kilolu grupta rezistin ile TG, VLDL, HDL arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

7. Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında rezistin düzeyi ile ağırlık, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin, açlık glukoz, HOMA- IR, C-peptit, kolesterol, LDL, arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
8. Sistolik fonksiyon parametreleri EF, KF açısından obez, fazla kilolu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
9. Pulse Doppler ekokardiyografi yöntemi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirildiğinde; mitral E ve mitral A, DZ, IVRZ açısından 3 grubun karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Obez grupta kontrol grubuna göre mitral E ve mitral A anlamlı derecede kısa, DZ anlamlı derecede uzun saptandı. Obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre IVRZ anlamlı derecede kısa tespit edildi. Obez ile fazla kilolu grupları ve fazla kilolu ile kontrol grupları karşılaştırıldığında mitral E, mitral A, DZ, açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Üç grup arasında E/A oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
10. Doku Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde; E', A', IKZ, IVRZ açısından 3 grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Fazla kilolu ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında, A' fazla kilolu grupta anlamlı derecede artmış tespit edildi. Obez ve fazla kilolu gruplar arasında ve obez ile kontrol grupları arasında A' açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
11. Obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre; IVSD, SVADd, SVADs, SVEDd/m², SVEDs/m², Ao, SoA, SV kitle, aort SÇ, aort DÇ ve *stroke* volümünün anlamlı derecede arttığı tespit edildi. Obez grupta kontrol grubuna göre IVSS'nin 'de arttığı tespit edildi. Tei indeks ASİ ve kardiyak *output* açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
12. Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarında, adiponektin ve rezistin düzeyi ile mitral E, mitral A, DZ, IVRZ, SVADd, SVEDd, IVSD, ASİ, Tei indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Obez grupta SV kitle ile rezistin düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Adiponektin düzeyi ile SV kitle arasında 3 grup arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.
13. Obez grupta; SV kitle ile açlık insülin ve HOMA-IR arasında ayrıca, SVADd ile HOMA-IR arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Fazla kilolu ve kontrol gruplarında SV kitle, SVADd ile HOMA-IR, açlık insülin arasında bir ilişki saptanmadı.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda; çocukluk çağı obezitesinin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerindeki prelinik etkilerini, çocukluk çağı obezitesinde serum adiponektin ve rezistin düzeylerini, bunların kardiyak değişiklikler ve insülin direnci ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yetmişbir obez (44 erkek, 27 kız, ortalama yaş 12,1±2,6, yaşa ve cinse göre VKI>97 persentil), 24 fazla kilolu (6 erkek, 18 kız, ortalama yaş 12,0±1,9 yaşa ve cinse göre VKI: 85–97 persentil) vaka çalışmaya alındı. Yirmibiri erkek, 19'u kız, (ortalama yaş 11,1±2,3), yaşa ve cinse göre VKI<85 persentil olan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda yer alan olguların tümüne iki boyutlu, M-mode, pulsed Doppler, doku Doppler Ekokardiyografik incelemeleri yapıldı (vivid pro-7 GE). Serum adiponektin ve rezistin düzeyleri ELISA yöntemi ile açlık insülin düzeyi Immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Serum adiponektin ve rezistin düzeyleri obez ve fazla kilolu gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi. (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,05$). Üç grupta da açlık insülin ve HOMA-IR ile rezistin ve adiponektin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Adiponektin düzeyi, insülin direnci olan olgularda, insülin direnci olmayan olgulara göre daha düşük tespit edildi ($p<0,001$). İnsülin direnci olan ve olmayan obez ve fazla kilolu gruplarda, adiponektin ve rezistin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ekokardiyografik incelemede obez ve fazla kilolu gruplarında kontrol grubuna göre sol ventrikül duvar kalınlıklarının ve sol ventrikül kitlesinin arttığı saptandı. Pulsed Doppler ve doku Doppler incelemede obez ve fazla kilolu gruplarda kontrol grubuna göre, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren bulgular tespit edildi. Obez grupta SV kitle ile rezistin, açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki tespit edilirken (sırasıyla $r:0,32$; $p<0,05$, $r:0,31$; $p<0,01$, $r: 0,38$; $p<0,01$) bu ilişki diğer gruplarda saptanmadı. Üç grupta da adiponektin ile açlık insülin, HOMA-IR ve kardiyak parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda; obez ve fazla kilolu çocuklarda kardiyak yapı ve fonksiyonlarda bozulmalar olduğu, serum adiponektin ve rezistin düzeylerinin azalmış olduğu, adiponektin ve rezistin ile insülin direnci arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Araştırmamızda, obez çocuklarda rezistin, açlık insülin ve HOMA-IR ile SV kitle ilişkili bulundu ve bu bulgu; rezistin ve insülin direncinin obezitede meydana gelen

kardiyak değişikliklere SV kitleyi arttırarak katkısı olabileceğini dűşündürdü. Bununla birlikte çalışmamızda adiponektin ile kardiyak değişiklikler arasında bir ilişki saptanmadı..

Anahtar kelimeler: obezite, kardiyak deęişiklik, adiponektin, rezistin, insűlin direnci

SUMMARY

Aim: The aim of our study is to evaluate the cardiac changes in childhood obesity, assess serum adiponectin and resistin levels, relationship between cardiac changes and serum adiponectin, resistin levels and insulin resistance in childhood obesity.

Materials and methods: Seventy one obese children (44 boys, 27 girls, mean age 12.1 ± 2.6 ages, age and gender specific BMI >97 percentage), 24 overweight children (6 boys, 18 girls, mean age 12.0 ± 1.9 ages, age and gender specific BMI: 85–97 percentage) and age and sex matched 40 control children (21 boys, 19 girls, mean age 11.1 ± 2.3 ages, age and gender specific BMI <85 percentage) were studied. Two-dimensional, M mode, pulsed Doppler and tissue Doppler imaging echocardiography were used. Serum adiponectin and resistin levels measured with ELISA, fasting insulin levels measured with Immunoassay.

Results: Serum adiponectin and resistin levels were significantly lower in obese and overweight group than control group (respectively $p < 0.001$; $p < 0.05$). There was not any relationship between serum adiponectin, resistin levels with fasting insulin, HOMA-IR. There was not significant difference in adiponectin and resistin levels between obese and overweight children with insulin resistance and obese and overweight children without insulin resistance. In echocardiographic evaluation; obese and overweight group had significantly higher LV mass and LV wall thickness than control group. There were diastolic dysfunction signs in obese and overweight group, when the patient evaluate with Pulsed Doppler and tissue Doppler Echocardiography. In obese group there was significantly correlation between serum resistin levels, fasting insulin, HOMA-IR with LV mass. Adiponectin levels had not show any correlation with cardiac parameters, fasting insulin and HOMA-IR.

Conclusion: This study has demonstrated that, obese and overweight children have significant changes for left ventricular wall dimensions, LV mass and early diastolic filling features when compared with nonobese children. Obese and overweight children have significantly lower serum adiponectin and resistin levels than controls. There is a relationship between serum resistin, fasting insulin and HOMA-IR with LV mass that suggest us, these factors influence the cardiac remodelling in obesity with increasing LV mass. We did not find relationship between serum adiponectin levels and cardiac parameters, and there was no correlation between resistin and adiponectin with insulin resistance.

key words: obesity, cardiac changes, adiponectin, resistin, insulin resistance

KAYNAKLAR

1. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Techn Rep Ser. 2000; 894:1- 253.
2. Martorell R, Kettel KL, Hughes ML ve ark. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 959–67).
3. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED ve ark. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 1983; 99: 757–761.
4. Juonala M, Raitakari M, Viikari JS. Obesity in youth is not independent predictor of carotid IMT in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2006; 185: 388–393.
5. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B ve ark. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:1400–1404.
6. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evaluation of the clinical syndrome. *Am J Med Sci.* 2001;321:225–236.
7. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V ve ark. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005;54: 133- 40.
8. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13(1) : 18–23.
9. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S ve ark. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409: 307–312.
10. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES ve ark. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes.* 2001; 50: 2199–2202.
11. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 285: 561–564.
12. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S ve ark. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res.* 2003;1: 997–1001.
13. Ghosh S, Singh AK, Aruna B. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. *Gene* 2003; 305: 27–34.
14. Kim M, Oh JK, Sakata S ve ark. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 45: 270–280.
15. Tüzün M. Obezite ve Tedavisi. İstanbul. 1999:1–19.
16. Flier S, Folder DW. Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa, and Bulimia Nervosa In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (ed) *Williams Textbook of Endocrinology.* 9th edition. W.B. Saunders Company 1998; 1061–1095.
17. Arslan M, Koloğlu S (ed).Obezite. *Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network Nobel Ankara* 1996; 775–87.
18. Korugan Ü. Obezite bir hastalıktır. *Obezite Çalışma Grubu Bülteni.* Mayıs 199;67–78.
19. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S ve ark. Increasing Prevalence of Overweight Among US Adults. *JAMA.* 1994; 272: 205–211.
20. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric Obesity. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44: 339–361.

21. Poskitt EME. The Fat Child. In: Brook CGD (ed) Clinical Pediatric Endocrinology 3rd ed. Oxford. Blackwell Scientific Publications 1995; 210–233.
22. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* 1, Nobel Tıp Kitapevi, 1989; 378–382.
23. Kocaoğlu B, Köksal O. Sosyo-Ekonomik Koşulların Adölesanlarda Büyüme, Gelişme ve Şişmanlık Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*.1985;14: 25–37.
24. Kurdoğlu G, Obezite, Neyzi O.Ertuğrul T. (ed) *Pediatric* 1, Nobel Tıp Kitapevi, 1989; 378–382.
25. Kanbur NO, Derman O, Kinik E ve ark. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2002; 14: 61–65.
26. Soylu A, Kavukçu S, Türkmen M ve ark. Effect of socioeconomic status on the blood pressure in children living in a developing country. *Pediatr Int*. 2000, 42(1): 37-42.
27. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003; 3: 737–739.
28. Damcı T. Kim Obezdir? *Obezite Çalışma Grubu Bülteni* 1999;78–88.
29. West DB. Genetic of obesity in human and animals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25: 801–813.
30. Cooney GJ, Storlien LH. Insulin action; thermogenesis and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*.1994; 8: 481–502.
31. Seidman DS, Laor A, Gale R ve ark. Longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. *Am J Dis Child*. 1991; 145: 782–785.
32. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. *Sted* 2002; 11: 1–8.
33. Paola MD, Kramer, Robert E. *Pediatric Obesity: Concerns and Controversies*. Lippincott Williams&Wilkins 2002; 168–179.
34. Alikashişoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatric Dergisi* 2000;21: 475–481.
35. Kiess W, Galler A, Reich A ve ark. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev*. 2001; 2: 19–24.
36. Cutting TM, Fisher JO, Grimm-Thomas K ve ark. Like mother, like daughter: familial patterns of overweight are mediated by mother's dietary disinhibition. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 608–613.
37. Stunkard AJ, Sorenson TI, Hanis C ve ark. An Adaption Study of Human Obesity. *N Engl J Med*. 1986; 314: 193–198.
38. Sencer E. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 1.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001.
39. Dietz WH, Bandini LG, Morelli JA ve ark. Effects of Sedantary Activities on Resting Metabolic Rate. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59: 556–559.
40. Woo KS, Chook P, Yu CW ve ark. Effects of diet and exercise in obesity-related vascular disfunction in children. *Circulation* 2004; 109: 1981–1986.
41. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 1996; 871–885.
42. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Gündüz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.(ed); *Pediatric Endokrinoloji Bölüm 12*, 1. Basım Ankara 2003.
43. Charney E, Goodman HC, McBride M ve ark. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 1976; 295: 6–9.
44. Yuttagül M. Hafif şişman ve şişman kadınların beslenme alışkanlıkları ve zayıflamaya ilişkin tutum ve davranışları. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1995, 24 (1): 59–73.

45. Gortmaker S, Dietz W, Sobol A ve ark. Increasing Pediatric Obesity in the United States. *Am J Dis Child*. 1987; 141: 535–540.
46. Yavuz S. Çubuk Sağlık Ocağı Bölgesinde Erişkin Grupta Obezite Prevalansı ve Bunu Etkileyen Etmenlerin Saptanması. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı Tezi 1986, Ankara.
47. Maffeis C, Provera S, Filippi L ve ark. Distribution of food intake as a risk factor childhood obesity. *Int J Obes*. 2000; 24: 75–80.
48. Finberg L, Dweck HS, Holmes F. ve ark. Prudent Life-Style for Children: Dietary Fat and Cholesterol. *Pediatrics*. 1986; 78: 521–525.
49. Raitakan OT, Porkka KVK, Taimela S ve ark. Effect of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults. *Am J Epidemiol*. 1994;140: 195–205.
50. Kimm SY, Obarzanek E, Barton BA ve ark. Race, socioeconomic status, and obesity in 9- to 10-year-old girls: the NHLBI Growth and Health Study. *Ann Epidemiol*. 1996;6: 266–275.
51. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. ve ark. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet* 2004; 364:257–262.
52. Özenoğlu A, Sabuncu T, Ünüvar E. ve ark. Eksojen Obezitesi Olan Adölesanların Günlük Dietlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı. *Endokrinolojide Yönelişler*. 2000; 9 (1). 38–42.
53. Günöz H. Şişmanlık. Neyzi O, Ertuğrul T.(ed) *Pediatric 1*, Nobel Tıp Kitapevi, 1993; 411–415.
54. Ernsberger P, Nelson DO. Refeeding hypertension in dietary obesity. *Am J Phys*. 1995; 254: 47–55.
55. Hill AJ, Rogers PJ, Blundell JE. Techniques for the experimental measurement of human eating behaviour and food intake: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19: 361–375.
56. Parlak A, Çetinkaya Ş. Çocuklarda Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Faktörler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2007; 2 (5): 27–33.
57. Pekcan G. Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diet tedavisinde bilimsel uygulamalar. *Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını* Ankara.1993; 4: 7–37.
58. Poskitt A. The Fat Child. Brokk G:D.(ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*.3 Baskı. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1995; 210–233.
59. Günöz H. Çocuk ve Adölesanlarda Obezite. *Aktüel Tıp*. 2001; 6 (2): 58–62.
60. Poskitt E. Body Mass Index and Child Obesity: Are we nearing a definition? *Acta Paediatr*. 2000; 89: 507–509.
61. Murphy SP, Barr SI, Poos MI ve ark. Using the new dietary reference intake to assess diets: a map to the maze. *Nutr Rev*. 2002; 60: 267–275.
62. Gray DS, Bray GA, Bauer M ve ark. Skinfold Thickness Measurements in Obese Subjects. *Am J Clin Nutr*. 1990; 51: 571–577.
63. Garrow JS, Webster J. Qutelet's Index (W/H²) as a Measure of Fatness. *Int J Obes*. 1985; 9: 147–153.
64. Damcı T. Kim Obezdir? *Obezite Çalışma Grubu Bülteni*.1999; 33–47.
65. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: Word Health Organ. 1998; 98: 1.
66. Williams DP, Going SB, Lohman TG ve ark. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein rations in children and adolescents. *Am J Public Health*. 1992; 82: 358- 363.

67. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS ve ark. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345- 354.
68. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003.
69. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S ve ark. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa heart study. *Pediatrics*. 1999, 103: 1175–1182.
70. Dietz WH. Barriers to the treatment of childhood obesity. *Journal of Pediatrics* 1999;134:535–536.
71. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM. Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968–977.
72. Medici F, Puder D, Williams CL. Cholesterol Screening in the Pediatric Office. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 623: 200–204.
73. Rachini AP, Katch V, Anderson J. Blood Pressure in Obese Adolescents: Effects of Weight Loss. *Pediatrics* 1988; 82: 16–23.
74. Bray GA. Clinical evaluation of the overweight patient. *Up To Date* 2000; 31–41.
75. Günöz H, Öcal G, Yordam N. Obezitenin endokrin fonksiyonlara etkisi. *Pedatrik Endokrinoloji*. 2003; 1: 495–497.
76. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS ve ark. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia*. 1996; 39: 1489–1497.
77. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 67–74.
78. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM. William’s Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
79. Smith SR. Obesity: The endocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(4):921–942.
80. Goodrick K, Walker S. Methods for voluntary weight loss and control update 1996. *Nutrition* 1996; 12: 10–20.
81. SinaikoAR, Steinberger J, Moran A. ve ark. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension*. 2006;48: 730–736.
82. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994;8(3): 549–560.
83. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K ve ark. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 66–71.
84. Taylor RW, Jones IE, Williams SM ve ark. Evaluation of waist circumference, waist -to-tip ratio and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy X-ray absorptiometry in children aged 3–19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 490–500.
85. Çorakçı A. Risk faktörü olarak obezite. *Aktüel Tıp Dergisi, Obezite Özel Sayısı* 2001; 6: 33–39.
86. Pehlivan Türk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 574–81.
87. Daniels SR. Coronary risk factors in children. *Mass and Adams’ Heart Disease in infants, children and adolescents including fetus and young adult*. Allen HD,

- Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF(ed). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, seventh edition, Philadelphia 2008; 2: 1447–1451.
88. Poirier P, Çeviren: Kahramanoğlu M. Kalp ve Obezite; Falster V(ed). The Heart, 10.Baskı, İstanbul 2000;2289–2303.
 89. Berkalp B, Cesur V, Corapcioglu D, Erol C, Baskal N. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 1995; 10;52(1):23–6.
 90. Alexander JK. Obesity and the circulation. *Mod Concepts Cardiovas Dis.* 1963; 32: 799–803.
 91. Frohlich ED, Messerli FH, Reisin E. The problem of obesity and hypertension. *Hypertension.* 1983; 5: 71- 78.
 92. Mahoney LT, Schieken RM, Clarke WR ve ark. Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure. The Muscatine Study. *Hypertension.* 1988;12(2): 206–13.
 93. Schillaci G, Pasqualini L, Vaudo G ve ark. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: a 4-year follow-up. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 634–639.
 94. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH ve ark. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation.* 2005; 111: 1999–2012.
 95. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart.* 2003;89: 1127- 1129.
 96. Mureddu GF, Simone G, Greco R ve ark. Left ventricular filling pattern in uncomplicated obesity. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 509–514.
 97. Aggoun Yacine. Obesity, metabolic sendrom and cardiovascular disease. *Pediatr Res.* 2007; 61: 653- 659.
 98. Ho TF. Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore.* 2009; 38: 48- 56.
 99. Chinali M, de Simone G, Roman MJ ve ark. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2267–2273.
 100. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T ve ark. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation.* 1993; 88: 1431–1436.
 101. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G ve ark. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003; 111: 61–66.
 102. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9(2): 134–8.
 103. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. Physiology. An integrative view of obesity. *Science.* 2007; 318(5852):928- 9.
 104. Montague C T, O'Rahilly S. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883–888.
 105. Ergün A. Adipose tissue and the adipocyte: Review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005; 25: 412- 420.
 106. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: 827–847.
 107. Reynisdottir S, Dauzats M, Thörne A ve ark. Comparison of hormone- sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82: 4162–4166.

108. Emral R. Adiponectin and other cytokines: Medical education. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006, 26: 409–420.
109. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 188: 231-244.
110. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ.* 2001; 322: 193.
111. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K ve ark. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res.* 2002; 10(1): 61–62.
112. Ukkola O. Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 571–574.
113. Bundak R, Furman A, Günöz H ve ark. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 194- 198.
114. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents, definition and measurement of overweight and obesity in children and adolescents.
115. Weiss R, Dziura J, Burgert TS ve ark. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2362- 2374.
116. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia.* 1985;28: 412–419.
117. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM ve ark. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(9):1466–1473.
118. Lee YS. Consequences of Childhood Obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 75–81.
119. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T ve ark. Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: A report from a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007, 76(2): 245–250.
120. Winer CJ, Zern LT, Taksali ES ve ark. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11): 4415–4423.
121. Panagopoulou P, Tsinopoulou GA, Fleva A ve ark. Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 356- 362.
122. Stefan N, Bunt CJ, Salbe DA ve ark. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10): 4652–4656.
123. Punthakee Z, Delvin E, E O’ Loughlin J ve ark. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6): 2119–2125.
124. Yamauchi MD, Bovenkerk JE, Juliar BE ve ark. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 88(11):5452–5455.
125. Smith SR, Bai F, Charbonneau C ve ark. Apromoter genotype and Oxidative stres potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes.* 2003;52: 1611–1617.
126. Asano H, Izawa H, Nagata K ve ark. Plasma resistin concentration determined by common variants in the resistin gene and associated with metabolic traits in an aged Japanese population. *Diabetologia.* 2009, 53(2): 234–246.

127. Way JM, Görgün CZ, Tong Q ve ark. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and simulated by Peroxisome Proliferator- activated receptor γ agonist. *The Journal of Biological Chemistry*,2001;276(28):25651–25653.
128. Milan G, Granzotto M, Scarda A ve ark. Resistin and Adiponectin Expression in Visceral Fat of Obese Rats: Effect of Weight Loss. *Obes Res.* 2002;10: 1095–1103.
129. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K ve ark. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res.* 2002; 10(1): 61–62.
130. Lee JH, Chan. JL, Yiannakouris N. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross- sectional and interventional studies in normal, insulin resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(10):4848–4856.
131. Silha JV, Krsek M, Skrha JV. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 149: 331–335, 2003.
132. Gerber M, Boettner A, Seidel B. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(8): 4503–4509, 2005.
133. Poirier P, Giles TD, Bray GA ve ark. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 968–976.
134. Pascual M, Pascual DA, Soria F. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart.* 2003; 89: 1152–1156.
135. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB ve ark. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1399–1404.
136. Zarich SW, Kowalchuk GJ, McGuire MP ve ark. Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. *Am J Cardiol.* 1991;68(4):377–381.
137. Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L ve ark. Early cardiac abnormalities in obese children: Importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res.* 2008; 64: 205–209.
138. Harada K, Orino T, Takada G ve ark. Body mass index can predict left ventricular diastolic filling in asymptomatic obese children. *Pediatr Cardiol.* 2001; 22: 273–278.
139. Mehta SK, Holliday C, Hayduk L ve ark. Comparison of myocardial function in children with body mass indexes ≥ 25 versus those < 25 kg /m². *Am J Pediatr Cardiol.* 2004; 93: 1567- 1569.
140. Wong CY, Sullivan TO, Leano R ve ark. Alterations of Left Ventricular Myocardial Characteristics Associated With Obesity. *Circulation.* 2004;110: 3081–3087.
141. Li X, Li S, Ulusoy E ve ark. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood: the Bogalusa heart study. *Circulation.* 2004; 110: 3488- 3492.
142. Khositseth A, Suthutvoravut U, Chongviriyaphan N. Left ventricular mass and geometry in obese children. *Asian J Clin Nutr.* 2009;1(1): 58–64.
143. Friberg P, Allansdotter – Johnson A, Ambring A ve ark. Increased left ventricular mass in obese adolescents. *Eur Heart J.* 2004; 25, 987–992.

144. Ebinç H, Ebinç FA, Özkurt ZN ve ark. Impact of Adiponectin on Left Ventricular Mass Index in Non-complicated Obese Subjects. *Endocr J.* 2008; 55(3): 523–528.
145. Levent E, Gökşen D, Özyürek AR ve ark. Usefulness of the myocardial performance index(MPI) for assessing ventricular function in obese pediatric patients. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 34–38.
146. Rowland TW. Effect of obesity on cardiac function in children and adolescents: A review. *J Sports Sci Med.* 2007; 6: 319–326.
147. Abel DE, Litwin ES, Sweeney G ve ark. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008; 88: 389–419.
148. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K ve ark. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese Men. *Hypertension.* 2007; 49: 1448- 1454.
149. Hong SJ, Park CG, Seo HS ve ark. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press.* 2004; 13: 236- 242.
150. Ybarra J, Resmini E, Planas F ve ark. Relationship between adiponectin and left atrium size in uncomplicated obese patients: adiponectin, a link between fat and heart. *Obes Surg.* 2009; 19: 1324–1332.