

**T. C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE DİYABET BİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA  
DEHİDROEPIANDROSTENEDİON SÜLFAT DÜZEYLERİ İLE  
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Nesibe AKYÜREK**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2014**



**T. C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE DİYABET BİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA  
DEHİDROEPIANDROSTENEDİON SÜLFAT DÜZEYLERİ İLE  
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Nesibe AKYÜREK**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK**

**KONYA, 2014**

## TEŐEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve her zaman asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek'e, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Beray'a, tüm klinik hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca benden desteğini ve anlayışını hiç esirgemeyen hayatımın her anında yanımda olan değerli eşim Ömer Akyürek'e ve hayatıma huzur ve mutluluk getiren canım oğlum Kerem'e sonsuz teşekkürler ederim.

## ÖZET

### **Obez çocuk ve adölesanlarda dehidroepiandrostenedion sülfat düzeyleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

**Uzm. Dr. Nesibe Akyürek**

**Yan dal uzmanlık tezi, Konya**

**Amaç:** Çalışmamızda obez çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom parametrelerini, DHES04 düzeyini ve bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisi incelendi.

**Yöntem:** Çalışmamıza 100 obez ve 40 sağlıklı çocuk alındı. Tüm çocukların pubertal evrelemeleri yapıldı, antropometrik ölçümleri ve kan basıncı ölçümleri alındı. Açlık serum lipidleri, glukoz, insülin, Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeyleri belirlendi. Ana karotis intima-media kalınlığı 2D ekokardiyografik yöntemle ölçüldü.

**Bulgular:** Obez grupta ortalama vücut ağırlık, vücut kitle indeksi, bel ve kalça çevresi ile bunların birbirlerine oranları, HOMA-IR, trigliserid, HDL, ALT, DHEAS, karotis arter intima-media kalınlığı (KIMK) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Obez grupta DHEAS düzeyi ile bel çevresi, bel/kalça çevresi, KIMK arasında pozitif bir korelasyon mevcut idi.

**Sonuç:** Obez çocuklarda metabolik ve kardiyovasküler bozukluklarının erken dönemde tespit edilmesi, ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonların engellenebilmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda DHEAS düzeyi ile obeziteye bağlı metabolik ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında yakın ilişki tespit edildiğinden, yeni tedavi arayışlarına ışık tutması bakımından DHEAS ile ilgili çalışmaların artabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, Dehidroepiandrostenedion sülfat, kardiyovasküler risk.

## ABSTRACT

### **The evaluation of the relationship between cardiovascular risk factors with Dehydroepiandrosterone sulfate levels in childhood obesity**

**Aim:** In our study, the parameters of the metabolic syndrome and DHEAS level in obese children and adolescents were evaluated and the associations between these factors were analyzed.

**Method:** One hundred obese and forty healthy children were included in our study. Pubertal stages, anthropometric and blood pressure measurements were detected. Fasting serum lipids, glucose, insulin and DHEAS levels were determined. Carotid intima-media thickness was measured by 2D echocardiographic technique.

**Results:** The mean body weight, body mass index, waist, hip circumferences and waist/hip ratio, HOMA-IR, triglycerides, HDL, ALT, DHEAS, carotid artery intima-media thickness, were significantly higher in obese group than the control group. The levels of DHEAS were found to be positively correlated with waist circumferences, and waist/hip ratio, carotid artery intima-media thickness.

**Conclusion:** Early determination of metabolic and cardiac dysfunctions in obese children is important for the prevention of future complications. As a result of this study, because of the close relationship between DHEAS levels and obesity-related metabolic and cardiovascular disease risk factors. DHEAS related activities can be increased to shed light on the new treatment was considered.

**Key words:** Obesity, Dehydroepiandrosterone sulfate, cardiovascular risk.

# İÇİNDEKİLER

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBEZİTE

#### 2.1.1 Tanım

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

#### 2.1.3 Obezitenin Etiyopatogenezi

##### 2.1.3.1 Eksojen Obezite Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

###### 2.1.3.1.1 Genetik

###### 2.1.3.1.2 Yaş

###### 2.1.3.1.3 Cinsiyet

###### 2.1.3.1.4 Beslenme Alışkanlıkları

###### 2.1.3.1.5 Fiziksel Aktivite

###### 2.1.3.1.6 Sosyoekonomik Kültürel Düzey

###### 2.1.3.1.7 Psikolojik Etkileri

#### 2.1.4 Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

#### 2.1.5 Obezitenin Komplikasyonları

##### 2.1.5.1 Obezite ve Kalp-Damar Hastalıkları

###### 2.1.5.1.1 Hipertansiyon

###### 2.1.5.1.2. Obezite Kardiyomiyopatisi

###### 2.1.5.1.3 Ateroskleroz

###### 2.1.5.1.4 Karotis intima-media kalınlığı

##### 2.1.5.2 Obezite ve glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi

##### 2.1.5.3 Obezite ve Dislipidemi

##### 2.1.5.4 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

##### 2.1.5.5 Metabolik Sendrom

##### 2.1.5.6 Obezitenin Psikososyal Komplikasyonları

### **2.1.6 Tedavi**

### **2.2 Dehidroepiandrosteron sülfat**

## **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **3.1 Çalışma grupları**

### **3.2 Antropometrik ölçüm yöntemleri**

### **3.3 Kan basıncı ölçümü**

### **3.4 Biyokimyasal testler**

### **3.5 Ana karotis arter intima-media kalınlığının ekokardiyografik yöntem ile belirlenmesi**

### **3.6 Batın ultrasonografi**

## **4. İSTATİSTİKSEL İNCELEME**

## **5. BULGULAR**

## **6. TARTIŞMA**

## **7. SONUÇLAR**

## **8. KAYNAKLAR**



## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Çocukluk çağı obezitesinin komplikasyonları.

**Tablo 2:** Obez ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri ile p değerleri

**Tablo 3:** Obez ve kontrol gruplarının klinik, laboratuvar ve M-mode ekokardiyografik yöntem ile değerlendirilen parametrelerin özellikleri ile p değerleri

**Tablo 4:** Obez olgular içerisinde DHEAS düzeyi ile klinik veriler ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** DHEA ve DHEAS yapısı

**Şekil 2:** Ana karotis arterden intima-media kalınlığının longitudinal pozisyonda görüntülenmesi.

**Şekil 3:** DHEAS düzeylerine göre grupların dağılımı

**Şekil 4:** DHEAS düzeyi ile bel çevresi arasındaki korelasyon grafiği

**Şekil 5:** DHEAS düzeyi ile KIMK arasındaki korelasyon grafiği

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance

ID: İnsülin direnci

KIMK: Karotis intima-media kalınlığı

NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciger hastalığı

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NPY: Nöropeptid Y

MC4R: Melanokortin 4 reseptör

POMC: Proopiomelanokortin

PYY: Peptit YY

SDS: Standart Deviasyon Skor

TNF-  $\alpha$ : Tümör nekrozu faktörü alfa

VKI: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

$\alpha$ -MSH: Amelanosit stimüle edici hormon

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan obezite çocukluk çağının en sık görülen sorunlarından birisidir (Aydın ve ark 1995). Obezite besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fizik aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı durumda ortaya çıkar. Genellikle sedanter yaşam koşulları ve dengesiz beslenme alışkanlıkları nedeniyle oluşmakla birlikte genetik faktörler, sosyoekonomik durum, etnik köken, medya ve reklâmlar ile fiziki çevrede etyolojide suçlanmaktadır (Saygılı ve ark. 1999, Tuzun ve ark. 1999).

Obezite sıklığı son otuz yıl içerisinde erişkinlerde ve çocuklarda ciddi bir artış göstermiştir. ABD’ de %3–20, Avrupa’ da %2–11 ve ülkemizde %10–15 sıklığında olduğu tahmin edilmektedir (Alemzadeh ve ark 2003). Obezite prevalansı genel olarak tüm yaş gruplarında artış göstermekle birlikte özellikle yaşamın ilk yılı, 5–6 yaş arası ve ergenlik dönemi obezite gelişiminde riskli dönemlerdir (Süzek H ve ark 2005). Obezitenin özellikle çocukluk döneminde erkenden tanınması, gerekli önlemlerin alınarak tedaviye başlanması, hem çocukluk döneminde hem de erişkin dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (Dietz ve ark 1999, Rossner ve ark 1998).

Dehidroepiandrostenedion sülfat, Dehidroepiandrostenedion’un (DHEA) adrenal bezde zona retikularis kısmında sülfatlanması sonucu oluşan, hidrofilik, dolaşımda esas olarak bulunan formu ve aynı zamanda dolaşımda en çok bulunan steroid hormondur (Kroboth ve ark 1999, Montanini ve ark 1988). Geniş epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda DHEA ve DHEAS düzeylerinin düşüklüğü ile obezite (Nestler ve ark. 1988), diabet (Barrett-Connor ve ark. 1996), hiperlipidemi, ateroskleroz (Herrington ve ark.1995 ) ve kardiyovasküler (Ebeling ve ark.1994, Trivedi ve ark. 2001) hastalıklar arasındaki ilişkili gösterilmiştir.

Biz de bu çalışmamızda obez çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom parametrelerini, DHESO4 düzeyini ve bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisini inceledik. Çalışmamızı nitelikli ve ayrıcalıklı kılan nokta DHESO4 seviyelerinin obez Türk çocuklarında ilk defa çalışılıyor olması ve bizim bildiğimiz kadarı ile dünya genelinde çocukluk döneminde bu konuda yapılan ikinci çalışma olmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBEZİTE

#### 2.1.1 Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezitenin tanımı şu şekilde yapılmıştır: “Obezite sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir” (Yılmaz ve ark 1999). Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur.

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının bilinmesi önemlidir. Ancak vücut kompozisyonunun ölçümü karmaşık ve pahalı teknik olanaklar gerektirdiği için obezite tanısı ağırlık ve boy ölçümlerine göre hesaplanan vücut kitle indeksi ile konulmaktadır. Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksidir (VKİ) ve şu formüle göre hesaplanır:  $VKI = \frac{\text{Ağırlık [kg]}}{\text{Boy [m]}^2}$ .

Gerek WHO gerekse ülkeler bazında yaşa ve cinse özgü VKİ normogramları hazırlanmıştır. VKİ nomogramlarında >5 ve <85 persentiller arası normal; 85. ve 95. persentiller arası fazla kilolulu (obezite riski) ve  $\geq 95$ . persentil ve üzerinde ise obez olarak kabul edilmektedir. Geç adolesan dönemle birlikte persentiller erişkin değerlerine yaklaşmaktadır; 95. persentil  $\approx 30\text{kg/m}^2$  ile eşdeğerdir (Daniels ve ark 2005). Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte etiolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç şekilde sınıflandırılmaktadır (Arslan ve ark 1996).

Bu sınıflandırma;

#### 1- Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obezite

*a. Hiperplastik tip (hipersellüler) obezite:* Yağ hücre sayısının artışı şeklinde olup, genellikle çocukluk çağında başlar. Ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

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

## 2- Vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre obezite

a. *Android tip obezite (abdominal/santral)*: Yağ dokusu karın ve göğüste birikmiştir.

b. *Gynoid tip obezite (gluteal/periferal)*: Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır.

## 3- Etiyolojiye göre obezite

Çocukluk çağı obezitesi iki ana kategoride incelenir.

I. *Primer (Basit=Ekzojen=İdiopatik) Obezite*

II. *Sekonder (Metabolik veya hormonal) Obezite*

Obezite ile ilgili endokrin bozukluklar arasında; hipotalamik sendrom, Cushing sendromu, hipotiroidizm, pseudohipoparatiroidi, büyüme hormonu eksikliği, polikistik over sendromu, insulinoma veya hiperinsulinemi yer almaktadır. Obeziteye olabilecek ilaçlar arasında glukokortikoidler, trisiklik antidepressanlar (amitriptilin), siproheptadin, progesteron, östrojen, lityum, fenotiazinler suçlanmaktadır. Cohen sendromu, Summit ve Carpenter sendromu, Alstrom sendromu, Laurence-Moon-Biedel sendromu, Turner sendromu, Prader-Willi sendromu, Borjeson sendromu, Biemond-11 sendromu obeziteyle seyredebilmektedir.

Obeziteye neden olabilecek diğer hastalıklar arasında Proopiomelanokortin (POMC) mutasyonu, Melanokortin 4 (MC4R) reseptör mutasyonu, Melanokortin 3 reseptör mutasyonu Single-minded (Drozofila homologu) 1 (SIM1) mutasyonu, Peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR $\gamma$ 2) mutasyonu yer almaktadır.

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Çocuklarda şişmanlık yaşamın ilk yılı, 5-6'lı yaşlarda ve ergenlik döneminde belirgin artış göstermektedir. Şişman çocukların 1/3'ü, şişman ergenlerin %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında şişman kalmaktadırlar (Cinaz ve ark 2003). Ayrıca erişkin şişmanların %30'unun çocukluğunda da şişman oldukları bilinmektedir (Tarım ve ark 2006). Bu nedenle çocukluk çağında yakalanan olguların erken dönemde tedavi edilmesi ilerideki

şişmanlığı veya tedaviye direnci büyük oranda azaltmaktadır. Çocuklarda obezite prevalansı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Çünkü obezite sıklığı ırk, yaş, cinsiyet ve yaşam şekline göre farklılık gösterir (Alemzadeh ve ark 2007 ).

Çocukluk çağındaki şişmanlığın 1970'lerden 10 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES); 1976–1980 ve 2003–2006 verilerine göre şişmanlık yaygınlığı 2–5 yaş arası çocuklarda %5'den %12,4'e; 6–11 yaş arası çocuklarda %6,5'ten %17'ye; 12-19 yaş arası çocuklarda %5'ten %17,6'ya yükselmiştir (O'Brien ve ark 2004, Hering ve ark 2009). Ülkemizde şişmanlık ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte çocuklarda şişmanlık sıklığının son yirmi yılda %6-7 den %15-16'ya çıktığı belirtilmektedir (Tarım ve ark 2006). Büyük kentlerimizde okul çağında ve ergenlerde şişmanlığın %10-15 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (Hatemi ve ark 2002). Cinaz ve ark.(Cinaz ve ark 2003) 6-14 yaş arasındaki 12600 çocukla yaptığı çalışmada Türkiye'deki şişmanlığı %13,8 olarak bildirmiştir

İstanbul' da yaşayan çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada Çetin ve ark. obez çocuk oranını yaklaşık %6,6 civarında olduğunu gözlemlemişlerdir (Çetin ve ark 1999). Bursa ili Orhangazi ilçesi 6 merkez ilköğretim okulunda 6–14 yaş grubunda kızlar arasında fazla kilolu prevalansı %9,1, obezite prevalansı %1,5; erkekler arasında ise fazla kilolu prevalansı %8,4, obezite oranı %1,8 olarak bulunmuştur (Akış ve ark 2003). Antalya il merkezindeki ilköğretim ve lise öğrencilerindeki fazla kilolu prevalansı %14,3, obezite prevalansı %3,6, olarak saptanmıştır (Türkkahraman ve ark 2004). Muğla' da yapılan çalışmada 6–15 yaş okul çocuklarında fazla kilolu prevalansı %16,7 ve obezite prevalansı %6,3 olarak saptanmıştır (Süzek H ve ark 2005).

Çocukluk çağı şişmanlığı erişkin yaşlara kadar tedavi edilemez ise tedavisi daha zor ve yaşamı tehdit edici hastalıklara yol açmaktadır. Bu nedenle de birçok ülkede sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde alt sosyal tabakalarda daha sık iken, gelişmekte olan ülkelerde daha çok orta ve üst tabakalarda görülmektedir (Akçay ve ark 2008, Bereket ve ark 2012). Başta medya olmak üzere, Milli Eğitim ve Sağlık Bakanlığı da şişmanlığı azaltmak için halkı bilinçlendirme çabalarını sürdürmektedir. Bu çabaların şişmanlık sıklığını azaltıcı etkisi olacağı ümit edilmektedir.

### 2.1.3 Obezitenin Etiyopatogenezi

Adipoz doku birtakım peptid hormonlar sayesinde enerji regülasyonunda feedback mekanizmalar içinde önemli rol oynar. Bu hormonlardan önemli iki tanesi leptin ve adiponektindir. Leptinin yokluğu ağır obeziteye neden olur, leptin eksikliği olan bireylerin tedavisi gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltmak şeklindedir (Farooqi ve ark 1999). Fakat obez insanların çoğunda leptin gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerinde çok küçük bir etkiye sahiptir (Heymsfield ve ark 1999). Adiponektin insülin duyarlılığını arttıran, antiinflamatuvar bir sitokin olduğu düşünülen ve yağ hücrelerinde çok fazla miktarda bulunan bir hormondur (Ouchi ve ark 2003). Daha geniş çapta düşünülürse, leptin ve diğer yağ dokusu kaynaklı peptidlerin oluşturduğu sinyaller santral sinir sisteminde çeşitli sinyaller oluştururlar. Bu sinyaller efferent yollarla pankreas, kaslar ve ratlarda kahverengi yağ dokusuna iletilerek bu organların gıda alımı, enerji kullanımı ve regülasyonu ile ilgili görevlerini aktive eder (McMinnve ark 2000). Adrenal steroidlerin yağ dokusu metabolizmasına etkisi visseral yağlanmayı arttırıcı yönde olabilir. Yağ hücrelerinde kortizolü inaktif kortizona dönüştüren 11- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip-1 enzim eksikliği ile seyreden genetik bozukluklarda visseral obezite ortaya çıkmaktadır (Masuzaki H ve ark 2000). Bu patofizyolojik mekanizmalar insan organizması için de uygun modeller oluşturmaktadır. Önceki yıllarda vücutta yağ birikiminin sadece fazla enerjiyi depolamak için olduğu sanılırdı ancak sonraları yağ hücrelerinin birçok madde sekrete ettiği ve bu nedenle metabolik açıdan aktif bir organ gibi davrandığı fark edildi. Yağ hücreleri santral sinir sistemine afferent yollarla bağlıdır ve  $\beta$  hücre fonksiyonu, hepatik hücre fonksiyonu, kas dokusuna glukoz girişi, iştah, leptin, rezistin, Tümör nekrozu faktörü alfa (TNF-  $\alpha$ ) ve adiponektin gibi çeşitli adipositokinler vasıtasıyla arteriyel enflamasyon üzerine etkilidirler. Visseral yağlanmada daha fazla lipoliz ve bunun neticesinde karaciğere daha fazla serbest yağ asidi salınımı olur. Bu sayede ID (ID) ve anormal yapıda lipid partikülleri (trigliseridden zengin) meydana gelir. Ayrıca visseral yağların subkutan yağlara göre insülinin lipoliz etkisine daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Xu ve ark 2002, Chandran ve ark 2003).

Adipoz dokudan oluşan sitokin ve moleküllerin başlıcaları; adinopektin, anjiotensin, atrial natriüretik faktör, östrojen, yağ asidi bağlayıcı protein ap2 serbest yağ asidi / gliserol, İntelökin 1 $\beta$ , İnterlökin-6, İnterlökin-8, leptin, lipoprotein lipaz, rezistin,



retinol bağlayıcı protein-4, tümör nekrozis faktör  $\alpha$ , plazminojen aktivatör inhibitör-1, sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinlerdir (Trayhurn ve ark 2007).

### **2.1.3.1 Eksojen Obezite Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler**

Egzojen obezite çocukluk yaş grubu obezitesinin % 90' nını oluşturan, patolojik bir nedene bağlı olmayan ve alınan enerjinin kullanılan enerjiyi aştığı durumlarda ortaya çıkan obezitedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekte birlikte, genetik yapı, beslenme şekli, çevresel ve psikolojik faktörler, ailenin sosyoekonomik durumu, belirli ölçülerde obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (Atabek M ve ark 2006, Yensel CS ve ark 2004, Speiser ve ark 2004). Anne sütü ile beslenmenin obeziteyi önleyici etkisi iyi bilinmektedir (Von Kries ve ark 2000).

Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, zamanından önce ek gıdalara ve yapay beslenmeye geçilmesi obeziteyi kolaylaştırır. Hazır yiyeceklerle beslenme, özellikle kalorinin yağ içeriğinin artması, gazlı içeceklerin tüketilmesi, hızlı yeme, az çiğneme, spor etkinliklerinde azalma, durağan aktivitede artış sonucu enerji alımı artar harcanması azalarak obeziteye yol açar ( Kristensen ve ark 2000).

#### **2.1.3.1.1 Genetik**

Obezite enerji dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Enerji alımı kronik olarak enerji harcamasını aşırı lipid depolanması başlayınca yağ hücreleri artar ve genişler. Yaşam tarzı ve çevresel faktörler önemli belirleyiciler olmakla beraber obezitenin genetik bir yanı olduğu da gerçektir. Obeziteye yatkınlık kısmen genetik faktörlerle belirleniyorsa da fenotipik ekspresyon için obesojenik bir çevreye ihtiyaç vardır. Genetik yatkınlık olduğunda obezitenin ağırlığı yaşam tarzı ve çevresel şartlara bağlıdır. Genetik yatkınlığın çok kuvvetli olduğu kişiler kolay kilo kazanacakları halde, dirençli olanlar obesojenik ortamda bile kilo almayacak veya çok az alacaklardır (Hofbauer ve ark 2002).

Obesiteyi kontrol eden merkez beynin arkuat nükleusundadır. Arkuat nükleusta besin alımı ve enerji harcamasını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bunlardan biri aktif ise diğeri baskılanır ve böylelikle besin alımı kontrol edilir. Obesiteden sorumlu bazı genler (insülin, leptin, girelin, POMC, MC4R gibi) bilinmekte ise de multifaktöryel kalıtımda rol oynayan genetik değişikliklerin büyük kısmını bilmemekteyiz. Bunların

bilinmesi ve taranabilmesi hem fizyopatolojinin anlaşılmasını hem de tedavi olanaklarının gelişmesini sağlayacaktır. Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bir grup besin alımını hızlandırır, enerji harcamasını azaltır diğer grup besin alımını azaltır, enerji harcamasını artırır. Hızlandıran nöronlar nöropeptid Y (NPY) yaparlar ve beslenmeyi stimüle ederler. Diğer grup ise melanokortin peptidleri yapar, aynı beyin bölgesine etki eder, fakat yemek alımını baskırlar. Tipik olarak bunlardan biri aktif ise diğeri inhibe edilir (Marx ve ark 2003). Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen genler hızlı etki edip, yemek alımını düzenleyenler ve uzun dönemde etki edip vücuttaki yağ depolarının dengesini ayarlayanlar olarak ikiye ayrılabilir (Tunçbilek E ve ark 2008).

### ***Kısa dönemde ağırlık düzenleyiciler***

Bunlar yemeklerle ilgili doygunluk sinyali veren kolesistokinin, girelin ve Peptit YY-iştah baskılayıcı (PYY)' dir.

**a)Kolesistokinin:** Doygunluk hissi vererek yemek yemeyi sonlandırmamıza neden olur, gastroentestinal kanaldan salgılanır (Schwartz ve ark 2002).

**b)Girelin:** Yeni bulunmuş bir hormon olan girelin orijinal olarak mideden elde edilmişse de, az miktarda hipotalamusta da bulunur. Kuvvetli bir büyüme hormonu stimülatörü olan girelin leptinle zıt yönlerde çalışır, iştah açar, beslenmeyi stimüle eder (Korbonits ve ark 2004).

**c)PYY:** PYY' de kısa sürede etki eden bir proteindir, nöropeptid Y ailesindedir. Alınan besine cevap olarak distal ince barsak ve kolondan salgılanır ve düzeyi yemekler arasında yüksektir. Yemek yemeği 12 saate kadar inhibe edebilir, yani etkisi diğeri hızlı düzenleyicilerden biraz daha uzundur.

### ***Uzun dönemde ağırlık düzenleyiciler***

**a)İnsülin:** Beynin birçok bölgelerinde insulin reseptörleri olmakla birlikte hormonun iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nükleustaki reseptörler yolu ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Arkuat nükleus yakınlarına yapılan insülin infüzyonlarının iştah stimüle edici NPY yapımını inhibe ettiği arkuat nükleustaki reseptörlerin bloke edilmesi ile farenin hızla yemek yemeyi arttırdığı gösterilmiştir (Zhang ve ark. 1994).

**b)Leptin ve leptin reseptörü:** İştahı azaltan, yani anoreksijenik bir hormon olan leptin sitokin benzeri bir molekül olup ve temel olarak yağ dokusunda sentezlenir. Uzun

dönem ağırlık düzenleyicisi olmakla birlikte akut uyarılara da cevap verebilir. Kan beyin engelini kolayca geçerek leptin reseptörlerine ulaşır. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, besin alımını inhibe edip, enerji harcamasını artırmak yolu ile vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir (Chiu ve ark 2004). Leptin vücudun yağ içeriği ile orantılı bir şekilde vücutta dolaşır ve plazma konsantrasyonuna uygun miktarlarda merkezi sinir sistemine girer. Leptin etkinliğinin temel yeri hipotalamustur. Erken başlayan obezite, hiperfaji, düşük vücut sıcaklığı, insüline direnç ve diyabete yatkınlık bu fenotipin temel bulgularıdır. Bu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm olması leptinin puberte ve üremenin başlamasındaki rolünü de işaret etmektedir. Rekombinan insan leptininin subkütan olarak kullanılması ile insan leptin eksikliğinde görülen fenotipik anormalliklerin düzeltilmesi mümkün olmuştur (Altman ve ark 2002).

**c)Pro-opiomelanokortin (POMC):** POMC hipotalamik-pituiter-adrenal aksı melanosit stimüle edici hormon ( $\alpha$ -MSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve  $\beta$ -endorfin gibi bir seri hormon yapımında rol alır. Anoreksigenik bir peptid olan  $\alpha$  MSH enerji harcamasını artırır ve besin alımını azaltır (Loos ve ark. 2003).

**d)Melanokortin-4 reseptörü (MC4R):** Endokrin sistemi etkileyen pek çok monogenik obezite şekillerinin aksine MC4R mutasyonları nonsendromik obeziteye neden olur (Bouchard ve ark 1990).

#### 2.1.3.1.2 Yaş

Obezite her yaşta görülmektedir. Obezitenin gelişiminde özellikle önemli olan üç dönem vardır. Bunlar doğum öncesi, 5-7 yaş ve ergenliktir. 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 şişmanlamada etkilidir. Bunun nedeni olarak erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depoladıkları düşünülmektedir. Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son derece kritik dönemdir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin şişman kadınların %30' unun ergenliğin erken evrelerinde obez olduklarını göstermektedir (Dietz ve ark 1994). Obez bebeklerin, normal ağırlıktaki bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2,5 kat fazladır (Poskitt ve ark 1980). Vücutta yağ dokusunun fizyolojik olarak en yüksek olduğu iki

dönem vardır. Ortalama olarak süt çocukluğu döneminde %28 kadar yağ ve prepübertal dönemde ise %25 kadar yağ vücutta bulunmaktadır. Puberte ile kız çocuğunun yağ dokusunda önemli bir değişiklik oluşmazken erkek çocukta yağ oranı azalmakta, kas oranı ise artmaktadır (Woo ve ark 2004).

#### **2.1.3.1.3 Cinsiyet**

Kız adölesanlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Obezite kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülür. Ergenlik dönemi günümüzde geçmişe göre daha erken yaşlarda görülmekte olup bu dolayı ya da dolaysız olarak toplumun vücut ağırlığının artması ile ilişkili olabilir.

#### **2.1.3.1.4 Beslenme Alışkanlıkları**

Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir. Bebeklik döneminde aşırı beslemenin ileride obezite riski taşıdığı hipotezi sık olarak düşünülmüştür, ancak erken diyetin çocukluk çağı sonrasında obezite gelişimine etkisini gösteren çok az sayıda çalışma vardır (Parsons ve ark1999). Bu konudaki bir çalışma da Charney ve ark. bebeklik döneminde 90. persantilin üzerindeki bebeklerin %36' sının erişkin hayatta obez olduğunu, bunun yanında normal ve zayıf bebeklerde bu oranın %14'te kaldığını göstermişlerdir (Charney ve ark 1976). Büyük bir kohort çalışmasında anne sütü ile beslenen bebeklerin ileride obeziteye daha az maruz kaldıklarını gösterilmiştir (Von ve ark 1999).

#### **2.1.3.1.5 Fiziksel Aktivite**

Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir. Endüstrinin makineleşmesi, evlerde iş kolaylaştırma aletlerinin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımının ve televizyon izlemenin yaygınlaşması, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (Livingstone ve ark 2000).

#### **2.1.3.1.6 Sosyoekonomik Kültürel Düzey**

Zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (Gnavi ve ark. 2000).

### 2.1.3.1.7 Psikolojik Etkileri

Stresin hipotalamik hipofizer adrenal aksiste ve kortizol üretiminde etkisi olduğu ve obezite etiyojisinde rol oynayabileceğine dair bulgular bulunmaktadır (Gunoç ve ark 2001). Obez bireylerin, üzüntü, sıkıntı ve güvensizliklerini örtmek için fazla yemeye eğilimli oldukları düşünülmektedir.

### 2.1.4 Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

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

#### 1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü:

a) Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması: Vücut yağının hesaplanmasında altın standart olarak kabul edilir. Yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi esas hareket noktasını oluşturur. Farklı dansitedeki yağsız doku ile yağ dokusunun sualtı tartımı ile belirlenmesidir. Bu yöntemin güvenilirliği yüksek olsa da, pratikte uygulanımı çok zordur ve kullanımı bilimsel araştırmalarla sınırlıdır.

b) Toplam vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması: İki veya 3 değerlikli hidrojen izotopu kullanılarak izotop dilusyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı sabit (%72) kabul edilerek hesaplama yapılır.

c) Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi: Potasyum vücutta yağsız doku kompartımanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.

d) Nötron aktivasyonu: Dokular bilinen enerji yüklerine sahip hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktive olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile protein, yağ, su, ve minerallerden oluşan kompartıman hesaplamaları yapılır (Van der Kooy ve ark 1993).

e) Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması: Dokulardan geçirilen alternatif akım dokuya özgül dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir. İyi kalibre

edilmiş sistemler uygun şekilde kullanıldıklarında obezite için erişkinlerde geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılabilir (Baumgartner ve ark 1990).

f) Bilgisayarlı tomografi: Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik dokusu arasında kesin ayırım sağlar. Çocukluk çağında kullanımı pek önerilmeyen bir yöntemdir (Van der Kooy ve ark 1993).

g) Manyetik rezonans görüntüleme: Manyetik alanda yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özellikleri taranır. Pahalı ve uzun süren bir tetkik yöntemidir (Van der Kooy ve ark 1993).

h) Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi: Dual enerji X-ray absorpsiyometre ile vücut bileşimi kemik dokusu, yağsız doku ve yağlı doku olarak ayrı ayrı hesaplanabilmektedir (Speiser ve ark 2005). Dual enerji X-ışını absorpsiyometre, tüm vücut yağ kitlesini belirlemede kullanılan doğruluk oranı yüksek ve basit bir yöntemdir. X ışınına maruz kalma riski düşüktür. Ancak subkutan ve visseral yağ dokusu ayırımında yetersiz olması kullanımını sınırlamaktadır. Günümüzde daha çok klinik araştırmalar için kullanılmaktadır (Speiser ve ark 2005).

## *2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü:*

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), bel ve kalça çevresi ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir.

a) Deri kıvrımı ölçümleri: Obezitede fazla yağın büyük kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığının ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Triseps, biceps, subskapular, ve suprailyak bölgelerden kaliper ile ölçülerek cinsiyet ve yaşa göre geliştirilmiş tablolardan değerlendirilir (Must ve ark 1991). İdeal ölçüm dört deri kıvrımından elde edilen verilerle sağlanır. Ancak bu sağlanamıyorsa kabul edilebilir bir ölçüm için en az iki değer gerekir. Geniş çaplı çalışmalarda kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verebilir (Lohman ve ark 1981). Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri ile total vücut yağ dokusu arasındaki korelasyon %70–80 civarındadır (Must ve ark 1991). Bununla birlikte yöntemin güvenilirliği düşüktür. Aynı kişi tarafından bile farklı ölçümler yapılabilir. Bu nedenle pratikte kullanımı sık değildir.

b) Vücut kitle indeksi (VKİ): Doğrudan ölçüm teknikleriyle uyumu iyidir,  $\text{ağırlık(kg)} / \text{boy}^2(\text{m}^2)$  formülüyle hesaplanır. Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir (Dietz ve ark 1999). Çocuklarda VKİ Standart Deviasyon Skor (SDS) hesaplanarak yorum yapılabilir. VKİ SDS +2 üzerinde olanlar obez kabul edilir.

c) Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça çevresi oranı: Bel çevresi kostalar ve iliak kanat arasındaki ayakta durur pozisyonda en uzun horizontal ölçüm olarak alınır. Kalça çevresi ise ayakta durur pozisyonda trokanter majörler üzerindeki en geniş çap olarak alınır. Gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı ölçümleri etkileyebilir.

Obezitenin komplikasyonları en çok abdominal obezite ile ilişkilidir. Bel-kalça oranı ise vücut kitle indeksinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedenli mortalite ile ilişkilidir (Taylor ve ark 2000).

d) Boya göre ağırlık(rölatif ağırlık) ölçümü: Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşın 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır (Rölatif ağırlık= hastanın ölçülen ağırlığı / aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100). Rölatif ağırlığın 110 üzerinde olması kilolu, 120 üzerinde olması obezite kabul edilir (Fox ve ark1989).

### **2.1.5 Obezitenin Komplikasyonları**

Obezitenin hem fiziksel hem de ruhsal önemli komplikasyonları vardır (Tablo 1) (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005). Obezitenin süresi uzadıkça ve ciddiyeti arttıkça komplikasyonları daha erken ve daha sık görülmektedir.

**Tablo 1:** Çocukluk çağı obezitesinin komplikasyonları.

<b>Endokrinolojik</b>	<b>Gastrointestinal</b>	<b>Kas iskelet sistemi</b>	<b>Neoplastik</b>	<b>Pulmoner</b>
*Hiperinsülinemi *ID *Tip 2 DM * Kadınlarda → Fertilitede azalma → Erken menarş → Erken menopoz → Menstrüel bozukluklar → PCOS *Erkeklerde →Azalmış testosteron →Artmış östradiol ve östron →Oligospermi	*Kolelitiazis *Hepatik steatoz	*Blount hastalığı *Gut *Osteoartritis * Femur başı epifiz kayması	*Kadınlarda: Meme, serviks, endometrium, safra kesesi, over *Erkeklerde: Kolon, rektum, prostat	*Pick-Wick Sendromu * Obstrüktif uyku apnesi *Primer alveoler hipoventilasyon *Pulmoner fonksiyon bozuklukları
<b>İmmünojenik</b>	<b>Dermatolojik</b>	<b>Nörolojik:</b>	<b>Artmış mortalite</b>	
Azalmış hücresele immünite	*Akantozis nigrikans *Fragilis kutis inguinalis	*Psödötümör serebri	*Kanser *Serebrovasküler hastalık * Koroner kalp hastalığı * Diyabetes mellitus * Sindirim sistemi hastalığı	

### 2.1.5.1 Obezite ve Kalp-Damar Hastalıkları

Kardiyovasküler komplikasyonlar obezitenin uzun dönemde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan önemli sorunlarından birisidir. Günümüzde erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adolesanlarda da obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Speiser ve ark 2005). Çocuk ve ergenlik dönemindeki önemli kardiyovasküler risk faktörleri ID ve hiperinsülinemi, abdominal obezite, sigara kullanımı, dislipidemi, artmış kan basıncı ve azalmış fiziksel aktivite olarak bulunmuştur (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005). Obezitenin neden olduğu metabolik değişikliklerin ve sonuçta ortaya çıkan ID' nin kardiyovasküler



hastalıklara öncülük ettiği düşünülmektedir (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005).

### **2.1.5.1.1 Hipertansiyon**

Obez bireylerde her yaşta hipertansiyon sıklığı artmıştır. Çocukluk çağı obezitesi, çocukluk çağı hipertansiyonuna neden olabilir. Artmış kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar için çok önemli bir risk faktörüdür ve kardiyovasküler morbidite ile yakın ilişkilidir. Çocuk ve adolesanlarda sistolik kan basıncı değeri, vücut kitle indeksi, deri kıvrım kalınlığı ve bel/kaça oranı ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Lurbe ve ark 2001). Hipertansiyon sıklığı en fazla abdominal obezitede artmıştır (Lurbe ve ark 2001). Çocukluk döneminde kan basıncı sınırdan yüksek ya da artmış olan bireyler hipertansif yetişkinler olmaya adaydır. Hipertansif çocuk ve ergenlerde yapılan ekokardiyografik çalışmalarda artmış sol ventrikül kitlesi ve diastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (Di Bonito ve ark 2008, Zeybek ve ark 2010, Mehta ve ark 2009, Ozdemir ve ark 2010, Kinik ve ark 2006, Friberg ve ark 2004, Crowley ve ark 2011, Daniels ve ark 1998). Hipertansiyon, koroner arter hastalığı gelişimini hızlandırarak, serebrovasküler olaylar, kalp yetmezliği ve renal yetmezlik gelişimine katkıda bulunur. Obezlerde hipertansiyon gelişimi ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (Lustin ve ark 2004, Speiser ve ark 2005, Poirier ve ark 2006). Obezitenin hemodinamik mekanizmalar üzerine direkt etkisi sonucu kan volümü, stroke volüm ve kardiyak outputta artış görülür. Diğer taraftan obezite ile ilişkili mekanizmalar ve periferik vasküler dirençte artma meydana gelir. Endotel fonksiyon bozukluğu, ID, sempatik sinir sistemi, adipositlerden salınan interlökin-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler ve uyku apnesi de bunda etkili olabilmektedir (Lustin ve ark 2004, Speiser ve ark 2005, Poirier ve ark 2006). Obez çocuklarda sempatik sinir sisteminin otonomik fonksiyon bozukluğu sonucu kalp hızı ve kan basıncında artımla sonuçlanan hiperkinetik metabolik durum oluşur. Obezitede yüksek plazma noradrenalin seviyelerine eğilim vardır. Santral tip obezite ID ve rölatif hiperinsülineminin iyi bilinen bir nedenidir. Periferik damarlar üzerinde akut dönemde vazodilatasyon etkisi olan hiperinsülinizm, kronik dönemde vasküler dirençte artma ve düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açar (Poirier ve ark 2006).

### 2.1.5.1.2. Obezite Kardiyomiyopatisi

Obezite tek başına kalp hastalıkları için bir risk faktörüdür. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, obezite sırasında miyokartta dejenerasyon, fibrozis ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğunu göstermiştir (Mizushige ve ark 2000). Ekokardiyografik incelemelerde ise, sol ventrikülde hem eksantrik hem de kongsantrik hipertrofi meydana gelebildiğini göstermiştir (Dhuper ve ark 2011, Daniels ve ark 1998). Kongsantrik hipertrofi özellikle hipertansiyon varsa gelişmektedir (Dhuper ve ark 2011, Daniels ve ark 1998, Mizushige ve ark 2000). Ancak, sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı bulgusu olmaksızın diyastolik fonksiyonların da bozulabileceği gösterilmiştir (Mehta ve ark 2009, Dhuper ve ark 2011, Daniels ve ark 1998). Ejeksiyon fraksiyonu normal olduğu halde, sistolik fonksiyonların bozulabildiği duyarlı doku Doppler yöntemleri ile gösterilmiştir (Zeybek ve ark 2009, Zeybek ve ark 2010, Mehta ve ark 2009, Levent ve ark 2005, Kinik ve ark 2006, Wong ve Marwick 2007).

Obeziteye bağlı kardiyomiyopati patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Obezite sırasında artan yağ dokusunun etkisi ile artan metabolik aktiviteye bağlı olarak kalpte ön yük (preload) ve art yük (afterload) artmaktadır. Kalp dolum hacminin artmasına bağlı öncelikle kalp atım hacmi de artmaktadır. Dolum hacminin artması ile ventriküllerde dilatasyon meydana gelmektedir. Miyokart volüm yükünün artmasına bağlı olarak hipertrofiye uğramaktadır. Hipertansiyon varsa basınç yükü de artarak hipertrofiyi hızlandırmaktadır. Duvar geriliminin ve kalınlığının artması oksijen tüketimini arttıracaktır. Sonuçta, önce diyastolik fonksiyonlar sonra sistolik fonksiyonlar bozulmaktadır (Poirier ve ark 2006). Hiperinsülinemi, ID ve lipotoksisite gibi metabolik faktörler de obezite kardiyomiyopatisi patogenezinde rol oynamaktadır. Sempatik hiperaktivite ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu yani nörohumoral aktivasyon miyokartta apoptozisi ve nekrozu uyararak miyokart fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (Speiser ve ark 2005, Poirier ve ark 2006, Alpert 2001). Yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonlar da kardiyomiyopati gelişiminde etkilidir. Bu nedenle obez hastalarda kalıcı yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gelişmeden kardiyak değerlendirmeler yapılmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

### **2.1.5.1.3 Ateroskleroz**

Obezitede ateroskleroz gelişmesinde etkili olan faktörler; hipertansiyon dislipidemi, ID ve hiperinsülinemi, hiperglisemi, kronik inflamasyon (TNF- $\alpha$ , interlekin-6, C-reaktif protein artışı) ve leptin artışı endotel hasarı ile ilişkilidir (Speiser ve ark 2005, Poirier ve ark 2006). Kan basıncı artışı arterlerde mekanik strese neden olmaktadır. Hipertansiyon damarlarda düz kas hücre hipertrofisine ve kollajen sentezinin artışına neden olarak arteriyel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır. Hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon ateroskleroz için risk faktörü olarak tespit edilmiştir (Hacıhamdioglu ve ark 2011, Litwin ve Niemirska 2009, Fang ve ark 2010, Şimşek ve ark 2010). Hipertrigliseridemi, LDL kolesterol artışı, HDL kolesterol azalması ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörleridir (Hacıhamdioglu ve ark 2011, Litwin ve Niemirska 2009, Fang ve ark 2010, Şimşek ve ark 2010). Hiperglisemi süperoksit radikallerinin oluşmasına neden olarak endotel hasarına yol açmaktadır. ID' nin obez çocuklarda artmış ateroskleroz riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir (Muntner ve ark 2004). İnsülin normalde vasküler nitrik oksit sentetazı uyararak vazodilatasyona neden olmaktadır. ID vazokonstriksiyona ve iskemik doku hasarına eğilim oluşturmaktadır. Obezlerde inflamatuvar sitokinlerin artışı sonucu meydana gelen kronik inflamasyonun ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Muntner ve ark 2004). Ayrıca vasküler endotelde leptin reseptörleri bulunmaktadır. Leptin vasküler fizyolojide önemli rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda leptin artışının aterojenik etkisinin olduğu ve endotelial hücrelerde oksidatif stres artışına neden olduğu; ayrıca vasküler hücrelerde kalsifikasyonu uyarıcı ve damar düz kas hücrelerinde proliferatif etkisi olduğu gösterilmiştir (Lustin ve ark 2004, Speiser ve ark 2005). Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da abdominal obezite ateroskleroz açısından daha risklidir (Touboul ve ark 2007, Litwin ve Niemirska 2009).

Obez çocuklarda ateroskleroza neden olacak risk faktörlerinin ortaya konulması takip ve tedavi açısından da önemlidir.

### **2.1.5.1.4 Karotis intima-media kalınlığı**

Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ve ekokardiyografi cihazları ile arter intima-media kalınlığının ölçülmesi son yıllarda aterosklerozun erken dönemde saptanabilmesinde

kullanılan ve oldukça popüler olan bir yöntemdir. İntima-media kalınlığı ölçümü için ana, internal ve eksternal karotis arterleri ile karotis topuz (carotid bulb), femoral arter ve abdominal aorta kullanılmıştır (Touboul ve ark 2007). Obez çocuklarda bu amaçla en sık kullanılan yer ana karotis arterdir (Hacıhamdioglu ve ark 2011, de Sousa ve ark 2010, Demircioglu ve ark 2008, Touboul ve ark 2007, Litwin ve Niemirska 2009). Çocuklarda karotis intima-media kalınlığının ailesel hiperkolesterolemi, tip 1 diyabetes mellitus ve hipertansiyon sırasında arttığı gösterilmiştir (Hacıhamdioglu ve ark 2011, de Sousa ve ark 2010, Demircioglu ve ark 2008, Touboul ve ark 2007, Litwin ve Niemirska 2009). Obez çocuklarda da benzer şekilde KIMK artmaktadır (Hacıhamdioglu ve ark 2011, de Sousa ve ark 2010, Demircioglu ve ark 2008, Touboul ve ark 2007, Litwin ve Niemirska 2009). Bu artışın vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, kan basıncı, açlık kan şekeri, ID (HOMA-IR değeri), dislipidemi ve karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Hacıhamdioglu ve ark 2011, de Sousa ve ark 2010, Demircioglu ve ark 2008, Touboul ve ark 2007, Litwin ve Niemirska 2009). Bu çalışmalarda KIMK ile ilgili kantitatif değerler açısından ve bunu etkileyen faktörler açısından farklı bulgular elde edilmiştir. Yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografi ve M-mode ekokardiyografi teknikleri ile arteriyel duvarda meydana gelen değişiklikleri göstermek mümkündür. Teknik invaziv değildir ve kolay uygulanabilir. Giderek daha sık kullanılmaya başlanılan KIMK ölçüm yönteminin standardize edilmesine yönelik çalışmalara da ihtiyaç vardır. B-mode ultrasonografi veya M-mode ekokardiyografi aterosklerozun gelişmediği bir damara uygulandığında düzgün bir vasküler yüzey görüntülenir. Damarın intima ve media tabakası vasküler lümeninden adventisya tabakasına kadar uzanmaktadır. Normalde, yaş arttıkça intima-media tabakasının yaygın olarak kalınlaştığı görülmektedir. Ateroskleroz için risk faktörleri veya genetik eğilim varsa bu kalınlaşma hızlanmaktadır. Plak oluşumu ile intima-media kalınlığı artışı ayırt edilebilmelidir.

#### **2.1.5.2 Obezite ve glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi**

Obezlerde ID oldukça sık görülmektedir. Obezlerde VKİ artışına paralel olarak açlık insülin düzeylerinde artma ve periferik dokularda insülin duyarlı glikoz kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005). Abdominal obezite sırasında ID daha sık görülmektedir (Lustin ve ark 2004).

Obezite sırasında gelişen ID'nden yağ hücrelerinden salgılanan leptin, visfatin, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi hormon ve sitokinler suçlanmaktadır (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005). Bu hormon ve sitokinlerin insülin reseptör ve substratlarının fosforilasyonuna yol açarak ID'ne neden olduğu düşünülmektedir. TNF- $\alpha$  kas ve yağ dokusunda insülin bağımlı tirozin kinaz aktivitesini azaltmaktadır (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007). Rezistinde ID'ne yol açan ve obezite sırasında artan bir sitokindir (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007). Yağ dokusundan salınan antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinen adiponektin, obezlerde azalmıştır. Adiponektin düzeylerindeki azalma (Weyer ve ark 2001) ve plajminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerindeki artış (Alessi ve ark 2007) obezlerdeki ID ile ilişkili bulunmuştur.

Obez çocuklarda glukoz metabolizmasının ve ID'nin değerlendirilmesinde ilk basamak plazma glukoz ve insülin düzeylerinin ölçülmesidir. ID ile birlikte pankreastaki beta hücre hasarı Tip II diyabet ile sonuçlanır (Lustin ve ark 2004). ID'nin erken dönemlerinde hiperinsülinemiye bağlı olarak açlık plazma glukozu normal düzeylerde kalabilmektedir. Açlık insülin değerinin 15  $\mu$ U/ml'nin üzerinde olması hiperinsülinemi olarak yorumlanmaktadır. Pratikte ID'ni değerlendirmek için sıklıkla 'homeostasis model assessment insulin resistance' indeksi (HOMA-IR) kullanılmaktadır. HOMA-IR değeri en az 10 saatlik açlık sonrası alınan örnek sonrası şu şekilde hesaplanmaktadır; ***HOMA-IR = Açlık plazma glukozu (mmol/l) x açlık plazma insülini ( $\mu$ U/ml) /22.5*** (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005). HOMA-IR değerinin artması ID lehinedir. HOMA ile ID'nin değerlendirilmesinin dezavantajı açlık insülin değeri kullanılarak hesaplanmasıdır. Zira ID açlıktan önce toklukta gelişmektedir. Bu nedenle, stimülasyon testleri ile (örneğin oral glukoz tolerans testi) ID'nin değerlendirilmesi en doğru yaklaşımdır ve en erken dönemde ID'nin saptanmasını sağlayacaktır (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005). Erişkinlerde HOMA IR > 2-2,5'un üzerinde olması hiperinsülinizm kabul edilmektedir. Çocukluk yaş grubunda yapılan başka çalışmalarda da HOMA-IR değerinin > 3.16 olması anlamlı bulunmuştur (Keskin ve ark 2005). HOMA IR pubertal ve prepubertal çocuklarda farklılık gösterebilir. Pubertal dönem fizyolojik olarak da ID'nin olduğu bir periyodu kapsar. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HOMA IR prepubertal çocuklarda 1,8 $\pm$ 0,7, pubertal çocuklarda 2,9 $\pm$ 1,0 bulunmuştur (Aycan ve ark 2005).

### **2.1.5.3 Obezite ve Dislipidemi**

Obezite sırasında; hipertrigliseridemi, LDL kolesterolde artma, HDL kolesterolde azalma meydana gelebilmektedir. Özellikle abdominal obezite sırasında meydana gelen ID ve hiperinsülinemi sonucu yağ ve lipoprotein metabolizmasında oluşan değişiklikler nedeniyle dislipidemi oluşmaktadır. Bu değişiklikler arasında; karaciğerde trigliserit sentezinin ve kana salınan VLDL kolesterol düzeyinin artması ve periferde VLDL kolesterolden LDL kolesterol oluşumu nedeni ile LDL kolesterol düzeyinde artma sayılabilir (Lustin ve ark 2004, Alemzadeh ve ark 2007, Speiser ve ark 2005). Ayrıca obezite sırasında LDL kolesterolün yapısı da değişmekte aterosjenik olduğu bilinen daha yoğun ve küçük LDL kolesterol oluşmaktadır. Diğer taraftan, Apolipoprotein-I düzeyinin azalmasına bağlı olarak HDL katabolizmasında artış olmaktadır. Genellikle örnekler 12 saatlik açlık sonrası alınmalı, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ile trigliserit düzeylerine bakılmalıdır. Çocuklarda total, LDL ve HDL kolesterol için genel kabul gören üst sınırlar varsa da trigliserit düzeyi için yaş ve cinsiyete göre değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, HDL kolesterolün 35 mg/dl' nin altında olması, total kolesterolün 200 mg/dl' nin ve LDL kolesterolün de 130 mg/dl' nin üzerinde olması kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (National Cholesterol Education Program 1992). Trigliserid düzeyleri için çocuklarda yaşa ve cinsiyete göre 95. persentilin üzeri sınır değer olarak tespit edilmiştir (Tershakovec ve Rader 2004).

Yapılan birçok çalışmada da erişkin ve çocuklarda dislipidemi ile ateroskleroz oluşumu arasında ilişki olduğu gösterildiğinden (Hacıhamdioğlu ve ark 2011, Litwin ve Niemirska 2009, Fang ve ark 2010, Şimşek ve ark 2010) obez çocuklarda lipid profilinin değerlendirilmesi olası dislipideminin saptanması, izlemi ve tedavisi açısından önemlidir.

### **2.1.5.4 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) genellikle obezite ve ID ile birlikte olan ve alkol alımı yokken karaciğerde makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir durumdur. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının kesin tanısı biyopsi ile olup, bu nedenle gerçek prevalansı bilinmemektedir ( Sathya ve ark 2002). Obez çocuk ve erişkinlerde NAYKH sıklığı, oldukça yüksek olup; şişmanlık sıklığının artmasına bağlı olarak giderek artmaktadır. İtalya'da bir toplum çalışmasında çocuklarda NAYKH sıklığı

%16, şışmanlarda %76 olarak bulunmuştur (Cortez-Pinto H 2004). Bir araştırmada biyopsi ile NAYKH saptananların %90'ının fazla kilolu veya şışman olduğu ve özellikle karın bölgesindeki şışmanlığın NAYKH de etkili olduğu saptanmıştır (Manco ve ark 2008). Ülkemizde obez çocuklarda yapılan bir araştırmada %52'sinde USG ile hepatosteatoz ve %14'ünde yüksek ALT düzeyleri gösterilmiştir (Eminoğlu ve ark 2008). Farklı bir araştırmada 322 şışman çocuğun %47'inde USG ile steatoz ve %8 'inde ALT yüksekliği saptanmıştır (Semiz ve ark 2006).

NAYKH' nın etyopatogenezinde lipidler hepatosit içinde birikir. Lipidler barsak mukozasından emildikten sonra şilomikron olarak lenfatik dolaşıma geçip buradan da adipoz dokuya taşınır. Adipoz dokuda ihtiyaç halinde kullanılmak üzere trigliserid depolanır. İhtiyaç durumunda trigliseridler hormona duyarlı lipaz ile parçalanarak serbest yağ asiti şeklinde dolaşıma verilir ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen yağ asitleri mitokondride enerji oluşturmak üzere yıkılır ya da çok düşük ağırlıklı lipoprotein sentezinde kullanılarak kana verilir. Lipidlerin karaciğe ve periferik depolar arasındaki dolaşımı ve yağ asitlerinin hepatik sentezi dikkate alındığında;

- \* Karaciğere gelen yağ asidinde artış: Obezite, uzun süre açlık
- \* Karaciğerde yağ asidi sentezinde artış: Aşırı karbonhidrat alma
- \* Yağ asitlerinin beta oksidasyonunda azalma
- \* VLDL sentez veya salınımında bozulma, apoprotein sentezinde azalma, protein enerji malnütrisyonu benzeri nedenlerle karaciğerde yağlanma ortaya çıkar (Sathya ve ark 2002).

### **2.1.5.5 Metabolik Sendrom**

Sonraki yıllarda “sendrom X”, “ID sendromu”, “metabolik kardiyovasküler sendrom”, “dismetabolik sendrom□□”, “Reaven sendromu” ve “Deadly Quartet (öldüren dörtlü)” gibi değişik isimlerle anılan bu sendrom; abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, ID veya tip 2 diyabetes mellitus birlikteliği metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Çocuklardaki sıklığı farklı çalışmalarda oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik kısmen ölçüm yöntemlerinin, kısmen de tanı kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanır. Obezite, sıklıkla ikincil gelişen endokrin değişikliklerle beraberdir. Bu konuda en çok dikkat çeken durum hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glikoz toleransı ile seyreden metabolik sendromdur. ABD' de

obez ergenlerde metabolik hastalık sıklığı %28,7, fazla kilolularda ise %6,8 olarak bulunmuştur (Cook ve ark 2003).

#### **2.1.5.6 Obezitenin Psikososyal Komplikasyonları**

Çocukluk çağı obezitesinin psikososyal komplikasyonları daha sık rapor edilmekte ve daha dikkat çekici olmaktadır. Psikolojik sonuçlar daha çok toplumun obeziteye bakış açısıyla ilgilidir. Batı kültürlerinde obezite önemli bir kozmetik problemidir ve olumsuz imaj nedenidir. Obez çocuklar çoğunlukla psikolojik stres altındadırlar. Özellikle obez adölesanlarda, depresyon, başkaları tarafından küçük görülme, içe kapanma, kendisini toplumdaki soyutlama, sıklılganlık, utangaçlık, sosyal ilişkilere girmekten kaçınma gibi psikolojik rahatsızlıkların, obez olmayanlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (Pehlivan Türk ve ark 2000).

#### **2.1.6 Tedavi**

Obezite tedavisinde temel prensipler; süreklilik kazanmış diyet ve egzersiz programı ve bunun bir yaşam biçimi şeklinde hayata yerleşmesi için gerekli olan davranış değişikliklerinden ya da davranış düzenlenmesinden oluşmaktadır. Ayrıca altta yatan nedenleri tedavi etmek geçmektedir. Genetik etkilerde yine tedavi planında göz önünde bulundurulması gereken hususlar arasındadır. Tedavi planı her ne olursa olsun büyüme ve pubertal gelişim takibi çok önemlidir. Tedavi planı normal büyümenin devamını sağlarken, bir yandan enerji alımını azaltırken bir yandan da enerji harcanmasını arttırmak olmalıdır. Erken dönemde sedanter yaşamayı önlemek için, televizyon seyretmeyi, bilgisayar oynamayı sınırlandırmak gibi basit tedbirlerin alınması etkilidir (Lifshitz ve ark 1993).

Çocuk ve ergenlerde obezite tedavisinde ilk basamak her zaman için diyet, fiziksel aktivitenin artırılması ve davranış modifikasyonu olmalıdır. Ancak tekrarlayan başarısız tedavi girişimleri ise bir süre sonra yerini umutsuzluk, depresyon ve tedaviden vazgeçmeye bırakarak sorunun ağırlaşması ile neticelenebilmektedir (Alemzadeh ve ark 2007). Bu nedenle ilk basamak tedavilere cevap vermeyen aşırı obez veya obeziteye eşlik eden dislipidemi, hiperinsülinemi, glikoz tolerans bozukluğu, hipertansiyon, hepatik



steatoz, uyku bozuklukları, ortopedik sorunları olan obez ergenlerde de klasik tedaviye yardımcı olarak farmakolojik tedavi seçeneği değerlendirilmelidir (Yanovski ve ark 2001).

Obezitede farmakolojik tedavi halen tartışmalıdır. Çünkü tedavide kullanılan ilaçlar kesildiğinde verilen kilo daha hızlı olarak geri alınabilir. Ancak ilaç ve hayat tarzı değişikliği birlikte uygulandığında tek başına uygulanmalarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (Alemzadeh ve ark 2007). En yaygın kullanılan ilaç Metformin olup belirgin obezite ve insülin resistansının olduğu 10 yaş üstü çocuklarda kullanılmaktadır. Aşırı obezitede ve ciddi komorbidite varlığında jejunoileal ve gastrik bypass, gastrik katlama gibi cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (Alikaşifoğlu ve ark 2000).

## **2.2 Dehidroepiandrostenedion sülfat**

Adrenal kortekste çok azı hormonal aktiviteye sahip, birbirinden farklı yapılarda steroid sentez edilmektedir. Yasamsal önem taşıyan ve hormonal aktivite gösteren steroidler;

-Glukokortikoidler

-Mineralokortikoidler

-Androjenler olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır.

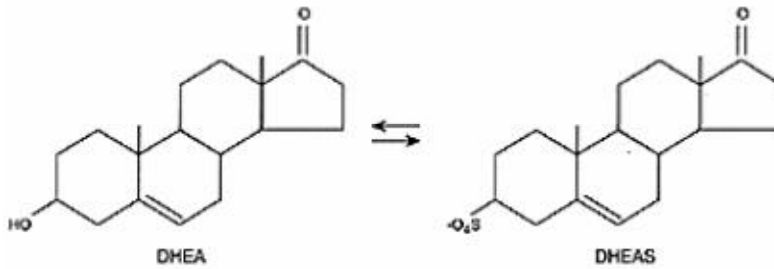
Adrenal kortekste üç ayrı katman veya bölge bulunur. Kapsül altı alana zona glomerüloza adı verilir ve mineralokortikoidlerin üretimiyle ilişkilidir. Bir sonraki katman olan zona fassikülata, bir sonraki zona retikularis ile birlikte glukokortikoid ve androjenleri üretir (Onat ve ark 2006).

Adrenal korteks hormonlarının büyük bölümü, plazmadan gelen ama küçük bir kısmı da mevalonat ve skualen yoluyla in situ olarak asetil-KoA' dan türetilen kolesterolden sentezlenir. Büyük miktarda kolesterol böbreküstünde esterlenir ve sitoplazmik lipid damlaları halinde depolanır. Böbreküstünün ACTH ile uyarılması halinde bir esterazın etkinleşmesiyle oluşan serbest kolesterol mitokondriye girer. Burada, kolesterol, sitokrom P450 yan zincir kırıcı enzim (P450<sub>sc</sub>) ile pregnenolona çevrilir. Memeli steroid hormonlarının tümü, böbreküstü hücresinin mitokondri veya endoplazmik retikulumunda, bir dizi tepkime ile pregnenolon yoluyla, kolesterolden sentezlenir (Murray ve ark 2004).

İnsanda en önemli glukokortikoid olan kortizol, 17 $\alpha$ hidroksilaz enziminin bulunduğu zona fasikülatada ve az miktarda zona retikularisde sentez edilmektedir. Kortizol plazmada serbest kortizol, proteine bağlı kortizol ve kortizol metabolitleri olmak üzere üç şekilde bulunmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan ve dokularda bulunan serbest kortizol, dolaşımdaki total kortizolün yaklaşık %5-8 kadarını oluşturmaktadır. Sadece serbest kortizol ve kortizol metabolitleri glomerüllerden filtre olmaktadır. Kortizol proteinlere geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır. Plazmada bulunan kortizolün yaklaşık %15-20 kadarı albümine bağlanmaktadır (Onat ve ark 2006).

Glukokortikoidlerin glukoz, lipid metabolizması, immun, antiinflamatuar olayları kapsayan geniş fizyolojik fonksiyonları vardır. Ayrıca adipoz dokunun lokal düzenlenmesi ve dağılımından sorumludur. Kronik olarak artmış glukokortikoid düzeyleri visseral obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. Kortizolün sentez edilmesi ve salgılanması, hipotalamik kortikotropin salgılatıcı faktörün kontrolü altındaki ACTH tarafından düzenlenmektedir. Salgılanması negatif feed-back ile kontrol edilmektedir. ACTH adrenokortikal steroid sentezini, kolesterolün adrenal kortikal hücrelere alınmasını, depolanmış kolesterol esterlerinin hidrolizini ve pregnenolon oluşumunu hızlandırarak etkilemektedir. Bu etkiler sonucunda adrenal kortikal hücrelerde pregnenolon üretimi artmaktadır. Buna bağlı olarak zona fasikülatada temel steroidlerden kortizol ve kortikosteron oluşumu, zona retikularisde ise DHEA ve DHEA-SO<sub>4</sub> gibi androjenlerin sentezi hızlanmaktadır (Onat ve ark 2006).

DHEA ve DHEAS, her ikisi de primer olarak adrenal korteksten salınan hormonlardır. DHEAS, DHEA' nın adrenal bezde zona retikularis kısmında sülfatlanması sonucu oluşan, hidrofilik, dolaşımda esas olarak bulunan formu ve aynı zamanda dolaşımda en çok bulunan steroid hormonudur (Şekil 1) (Kroboth ve ark 1999, Montanini ve ark 1988).



**Şekil 1:** DHEA ve DHEAS yapısı

Çeşitli dokularda DHEA-sulfotransferaz ve hidroksteroid sulfataz enzimleriyle birbirlerine dönüşmektedirler (Davis ve ark 2011). Adrenal korteks dışında gonadlarda ve az miktarda da beyinde sentezlendikleri gösterilmiştir.

### ***Dehidroepiandrosteron Sülfatın Genel Özellikleri***

DHEAS kandan daha yavaş bir şekilde temizlenmektedir ve yarı ömrü daha uzundur. ACTH uyarımı sonrası DHEA, kortizolle senkron bir şekilde diüurnal varyasyonla salınır ve amplitüdü yaşla birlikte azalır. DHEAS da ACTH uyarımında salınır fakat bu DHEA kadar belirgin değildir. DHEAS' ın diüurnal varyasyonu da belirgin değildir. DHEAS seviyeleri, ACTH ve kortizolün aksine yaşa ve cinsiyete bağlıdır. ACTH uyarımı sonrası DHEA gün boyunca kortizolle senkronize olarak epizodik bir patern gösterir. DHEAS da ACTH uyarımında salınır fakat kortizolle güçlü bir senkronizasyon göstermez. Bu durum DHEAS' ın uzun yarı ömrüne bağlıdır. DHEAS, DHEA' ya göre daha az dalgalanma gösterir. DHEAS' ın diüurnal varyasyonu da belirgin değildir. DHEAS seviyeleri, ACTH ve kortizolün aksine yaşa ve cinsiyete bağlıdır. Gençlerde DHEA ve kortizol seviyesi sirkadiyen ritimle düzenlenir ve DHEA' daki sirkadiyen ritmin yaşlanmayla azaldığı bildirilmiştir, ancak kortizol ritminde bu değişme olmamıştır. DHEAS seviyesi yaşamın ilk yılında hızla düşme eğilimindedir, minimum seviyelere indikten sonra bunu beş yıl kadar sürdürür. 6-7 yaşından sonra önemli artış göstererek kadında 24, erkekte 30 yaşında maksimum seviyelerine ulaşır. Daha sonra da hızla düşme eğilimindedir, ancak bu düşüş 50-60 yaşından sonra daha ılımlıdır. Yaşla ilişkili DHEA seviyeleri ise DHEAS' den farklılık gösterir. Yaşamın ilk ayından sonra DHEA göreceli olarak yüksektir ve düşüş daha yavaştır. Minimum seviyeler kız çocuklarında 5-7 yaş arası, erkek çocuklarında 5-9 yaş arasındadır. Daha sonra artarak her iki cinste de yaklaşık 20 yaşlarında maksimum seviyelere ulaşır (Murray ve ark 2004).

DHEAS' den farklı olarak DHEA kadınlarda erkeklerden yüksektir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda adipositlerde 11 $\beta$  hidroksteroid dehidrogenaz type 1 (11b-HSD1) aracılı intraselüler glukokortikoid amplifikasyonu santral obeziteye ve dolayısıyla metabolik bozukluklara neden olmaktadır (Masuzaki ve ark 2001, Kannisto ve ark 2004). 11b-HSD enzimi adipoz doku ve karaciğerde sentezlenmektedir, insanda kortizondan kortizole dönüşümü sağlar (Stewart ve ark 1999).

DHEAS' ın 11b-HSD1' in nonkompetatif inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Glukortikoidler adiposit diferansiyasyonuna neden olurken DHEA adipogenezi ve 3T3-L1 adipocytes proliferasyonunu önlemektedir ( Gordon ve ark 1986, Lea-Currie ve ark 1998). Apostolova ve ark. DHEA' nın adipositlerdeki 11b-HSD1 ekspresyonunu 11b-HSD1 potent transcriptional activatorü olan CCAAT / enhancer-binding protein a yolağını inhibe ederek yaptığını göstermiştir (Apostolova ve ark 2005).

Geniş epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda DHEA ve DHEAS düzeylerinin düşüklüğü ile obezite (Nestler ve ark. 1988) diyabet (Barrett-Connor ve ark. 1996) hiperlipidemi, ateroskleroz (Herrington ve ark. 1995) ve kardiyovasküler (Ebeling ve ark. 1994, Trivedi ve ark. 2001) hastalıklar ilişkili bulunmuştur. Pek çok hayvan çalışmasında DHEA uygulanmasının kilo ve visseral yağda kayıp (Cleary ve ark. 1984, Cleary ve ark. 1986) glukoz metabolizmasında düzelmeye (Coleman ve ark. 1982) sağladığı gösterilmiştir. Yine farklı çalışmalarda DHEAS uygulamasının obezite ilişkili hastalıklardaki pozitif etkisi; tip 2 diyabetik hastalarda glukoz metabolizmasını düzenleyerek, kardiyovasküler hastalık riskini azaltarak, yağ kütesini düşürerek, adiposit diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu önleyerek yapmaktadır (Kawano ve ark 2003, Lea-Currie ve ark. 1997). Pek çok çalışmada insulinin adrenal glandda 17-20 liyazın aktivitesini inhibe ederek DHEA biosentezini azalttığı gösterilmiştir (Nestler ve ark. 1992, Falcone ve ark. 1990). Ayrıca düşük DHEA düzeyleri direk insulin resistansına neden olur. DHEAS' ın insulinin kendi reseptörüne bağlanmasını arttırarak direkt olarak insulin sensitivitesini arttırıcı etkisi vardır (Buffington ve ark. 1991).

Plazma lipidleri ve DHEAS arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Literature bakıldığında trigliserid ve DHEAS arasında belirgin negatif korelasyon bulunmuştur (Ravaglia ve ark 1996, Haffner ve ark 1993, Barrett ve ark 1996). Yine artmış DHEA ve DHEAS düzeyleri ile artmış HDL-cholesterol ve düşük total kolesterol düzeyleri korele bulunmuştur ( Tchernof ve ark 1997). Hayvan çalışmalarında DHEA ve DHEAS plazma yağ asitlerinin düzenlenmesinin  $\beta$  oksidasyona dahil olan hepatik enzimleri düzenleyerek yaptığı gösterilmiştir (Imai K ve ark 2003). Yoneda ve ark. DHEA tedavisinin etkisini hepatik hasarı olan farelerde incelediklerinde DHEA' nın pek çok inflamatuvar mediatörü örneğin TNF- $\alpha$ , makrofaj mitojen inhibitör faktör baskılayarak hepatik hasarı ve ALT yükselmesini önlediği gösterilmiştir (Yoneda ve ark 2004).

Erişkin obez vakalarda DHEAS NAYKH gelişen vakalarda ve özellikle ALT yüksekliği olan vakalarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Koga ve ark 2011). Fakat başka bir çalışmada NAYKH olan bilhassa ileri evre fibrosisi olan obez vakalarda ise düşük bulunmuştur (Charlton ve ark 2008, Sumida ve ark 2010). Bu durum DHEAS düzeylerinin başlangıçta hepatik hasarı önlemek için yükselişi olarak yorumlanmıştır. Obez vakalarda NAYKH' nin bir komponenti olduğu düşünülen DHEAS düzeylerinin takibi önerilmiştir (Koga ve ark. 2011). Başka bir çalışmada DHEAS seviyelerinin uygun diyet ile kilo veren erkeklerde, laparoskopik gastrik band cerrahisi yapılarak kilo veren kadınlarda yükseldiği gösterilmiştir (Jakubowicz ve ark 1995, Savastano ve ark 2005). Yine polikistik over sendromu olan vakalarda yüksek DHEAS düzeylerinin abdominal obezite riskini azalttığı gösterilmiştir (Chen ve ark 2011).

Hem DHEA hem de DHEAS hormonlarının antioksidan fonksiyonları olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. DHEA' nın oral ya da parenteral olarak dışarıdan verilerek kalp, beyin, barsak, karaciğer, böbrek, endotel gibi dokularda çeşitli mekanizmalarla antioksidan özelliklerinin gösterildiği çeşitli hayvan deneyi mevcuttur (Hee Poh ve ark 1999, Jia ve ark 2011). DHEA yanında DHEAS' ın da antioksidan özelliklerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada insan nöroblastom hücre kültürlerine (SH-SY5Y hücreleri) dışarıdan DHEAS verilerek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' ye bağlı toksisiteyi azalttığı gözlemlenmiştir (Leskiewicz ve ark 2008). İnsan 'retinal pigment epiteli' hücre kültüründe yapılan başka bir çalışmada da bu hücrelere DHEAS verilerek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' ye bağlı oluşan toksisitede azalma saptamışlardır (Bucolo ve ark 2005). Başka bir çalışmada hareket kısıtlılığı stresi oluşturularak anksiyete gibi davranış bozukluğunun tespit edilen farelere DHEAS verildiğinde hayvanlarda hareketsizlik stresiyle indüklenen davranış bozukluğu (anksiyete) ve oksidatif stres belirteçlerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca DHEAS' ın etkilerinin stres spesifik olduğu çünkü stres yaratılmayan hayvanlarda bu parametrelerin çok etkilenmediği belirtilmiştir (Chakraborti ve ark 2011). Bu nedenle DHEA, oral beslenme desteği olarak anti-aging, ateroskleroz, immünmodülasyon, atletik performans artırıcı, bilişsel fonksiyon artırıcı, duygu durum ve libido artırıcı, ID' ni azaltıcı ve obeziteye karşı zayıflatıcı olduğu gerekçesiyle ilaç kapsamı dışında gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır (Kroboth ve ark. 1999, Villareal ve ark. 2004, Acacio ve ark. 2004).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma grupları

Bu çalışmaya, Ocak 2011-2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve obezite tanısı konulan 100 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlendi: Altı yaşından büyük 18 yaşından küçük olması, vücut kitle indeksinin 95 persentil ve üzerinde bulunması, daha önce obezite için tedavi almamış olmak, sendrom ya da endokrinolojik bir hastalık saptanmaması, herhangi bir ilaç kullanıyor olmaması, konjenital veya kazanılmış kalp hastalığının bulunmaması ve ailesel dislipidemi öyküsü olmaması. Kontrol grubu olarak, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı başvuran polikliniğine başvuran yaşları 8–16 arasında olan 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun pubertal evrelemesinde Tanner skorlaması kullanıldı. Tanner evre I prepubertal, evre II ve üzeri pubertal olarak kabul edildi.

#### 3.2 Antropometrik ölçüm yöntemleri

Hasta ve kontrol grubunun standart yöntemler ile boy ve ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksi [*vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) = ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>)*] formülü ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi ve standart sapma skoru, cinsiyet ve yaşa göre Türk çocukları için hazırlanan persentil kartları kullanılarak değerlendirildi (Bundak ve ark 2006). Doksan beş persentil ve üzerindeki değerler obezite olarak kabul edildi. Ağırlık ölçümü sabah aç karna, çıplak durumda, mesane boşaltıldıktan sonra yapıldı. Boy manual olarak stadiometre ile ölçüldü. Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapıldı. Standart elastik olmayan bir mezura kullanılarak, kostaların en alt noktası ile krista iliakanın en üst noktası belirlenerek bu iki noktanın arasındaki mesafenin tam ortasından ekspiriyum sonunda cm cinsinden bel çevresi ölçümü yapıldı (Mehta ve ark 2009, Iacobellis ve ark. 2003, Fang ve ark. 2010). Arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap esas alınarak elastik

olmayan bir mezura ile yine cm cinsinden kalça çevresi ölçümü yapıldı (Fang ve ark 2010). Bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümüne bölünerek *bel/kalça* oranı tespit edildi.

### 3.3 Kan basıncı ölçümü

Cıvalı sfingomanometre ile uygun manşon kullanılarak, hastalar en az 10 dakika dinlendirildikten sonra sağ kol kalp seviyesine getirilerek kan basıncı ölçümü yapıldı. Korotkoff birinci ses sistolik kan basıncı (SKB), beşinci ses diyastolik kan basıncı (DKB) olarak kaydedildi. Yaş, cinsiyet ve boya göre yapılan değerlendirme ile hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar belirlendi. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak “National High Blood Pressure Education Program Working Group” tarafından 2004 yılında çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004).

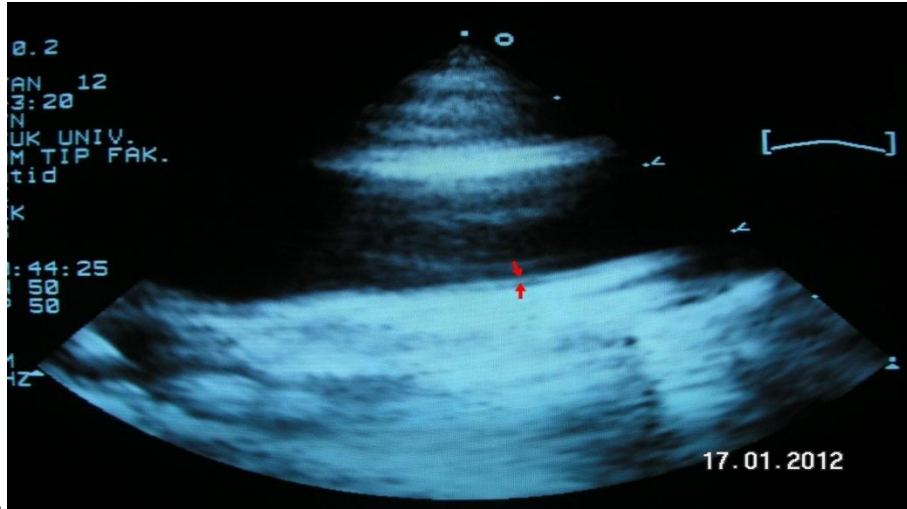
### 3.4 Biyokimyasal testler

Hasta ve kontrol gruplarından en az 8 saatlik açlık sonrası kan glikozu, lipid profili (trigliserit, LDL, VLDL, HDL, total kolesterol), insülin, DHESO4 düzeylerinin tespiti için düz laboratuvar tüplerine örnekler alındı. Örnekler hastanemiz biyokimya laboratuvarında bekletilmeden çalışıldı. Açlık kan şekeri ve lipid profili ölçümü için Olympus AU 2700 cihazı kullanıldı. İnsülin düzeyi ise Roche Modular Analytics E-170 immunoassay analizöründe (Roche Diagnostics, ABD) elektrokemilüminesans yöntemi ile ölçüldü. ID' ni belirlemek amacıyla, açlık kan şekeri ve insülin değerleri kullanılarak [*HOMA-IR = Açlık plazma glikozu (mmol/l) x açlık plazma insülini (µU/ml) /22,5*] formülü ile HOMA insülin rezistans indeksi hesaplandı (Lustin ve ark. 2004, Alemzadeh ve ark. 2007, Speiser ve ark. 2005). HOMA-IR değeri prepubertal çocuklarda 2,5, pubertal grupta ise 3,16' ın üzerinde bulunanlarda ID olduğu kabul edildi (Speiser ve ark. 2005, Keskin ve ark. 2005). DHESO4 düzeyi Beckman Coulter DXI-800 hormon analizatörü ile kemilüminesans yöntemi kullanılarak ölçüldü.

### 3.5 Ana karotis arter intima-media kalınlığının ekokardiyografik yöntem ile belirlenmesi

İntima-media kalınlığı ölçümleri; 2D ekokardiyografi ile presette vascular exam işaretlenerek ve düz probalar kullanılarak sağ ana karotid arterden longitudinal pozisyonda, bifürkasyonun yaklaşık 10 mm distalinden ve karşı duvardan olacak şekilde yapıldı. Hastalar supin pozisyonda yatırılıp başı sol yöne çevrildi. Sağ tarafta klavikuların hemen üstünden başlanıp transdüser kranial yönde hareket ettirilerek sağ ana karotid arter incelendi. Yöntemin standardize edilebilmesi için plak oluşumu bulunan bölgelerden ölçüm alınmadı. İntima-media kalınlığı, ekojenik iki paralel çizgi olan lümen-intima ve media-adventisya anatomik bariyerleri arasında kalan bölge olarak görüntülendi ve mm olarak üç kez ölçülerek ortalamaları alındı (Şekil 2) (Touboul ve ark 2007).

Şekil 2: Ana karotis arterden intima-media kalınlığının longitudinal pozisyonda görüntülenmesi



### 3.6 Batın ultrasonografi

Karaciğer incelemesi (En Visor C; Royal Philips Electronics Inc. Amsterdam, Hollanda) doppler ultrason cihazı ile yapıldı. Hasta supin veya gerekirse yan yatar pozisyonda iken 3,5-8 MH' lik konveks probe ile optimal frekans kullanılarak parankim



ekojenitesi değerlendirildi. Ultrasonografi tanı kriterlerine göre kabul edilmiş standart hepatosteatozu karaciğer ultrasonografisinde karaciğerin parlaklığı, ekojenitesi, damarların bulanıklığı ve karaciğer-böbrek kontrast oranına göre yağlanma olan ve olmayan şeklinde iki grupta değerlendirildi.

#### 4. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistik için Windows-XP SPSS 16.0 versiyonu kullanıldı. Vaka ve kontrol grubunun bire bir karşılaştırılmasında parametrik veriler için student t testi kullanılırken nonparametrik veriler için ki kare testi kullanıldı. Obez gruptaki olguların verilerinin korelasyon analizi Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Obez gruptaki olguların verilerinden korelasyon gösterenler bağımlı değişken alınarak multiple lineer regresyon analizleri uygulandı. Gruplar arası bağımlı değişkenlerin değerlendirilmesinde logistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri için  $p \leq 0.05$  olarak alındı.

## 5. BULGULAR

Çalışmamızda 100 obez ve 40 sağlıklı kontrol çocuk dahil edildi ve vakalar çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Obez ve kontrol gruplarının demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 2’ de verilmiştir.

**Tablo 2:** Obez ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri ile p değerleri

Demografik veriler	Obez	Kontrol	p-değeri <sup>a</sup>
Yaş (yıl)	11,59 ± 2,63	11,97 ± 2.66	0,439
Cinsiyet (kız/erkek)	54 / 46	19 / 21	0,519 <sup>b</sup>
Pubertal evre (prepubertal/pubertal)	25 / 75	7 / 33	0,387 <sup>b</sup>
Ağırlık (kg)	66,22 ± 18,48	36,18 ± 9,2	<0.001
Ağırlık SDS	2,1 ± 0,65	-0,72 ± 1,06	<0.001
Boy (cm)	150,61 ± 13,05	141,49 ± 12,34	<0.001
Boy SDS	0,58 ± 1,05	-1,02 ± 1,10	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,54 ± 4,4	17,75 ± 2,6	<0.001
VKİ-SDS	2,12 ± 0,32	-0,19 ± 1,08	<0.001
Bel çevresi (cm)	92,83 ± 11,84	61,92 ± 7,19	<0.001
Kalça çevresi (cm)	100,2 ± 12,35	76,01 ± 8,18	<0.001
BÇ / KÇ oranı	0,93 ± 0,14	0,81 ± 0,083	<0.001

VKİ vücut kitle indeksi, VKİ-SDS vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru BÇ/KÇ bel/kalça çevresi oranı,

<sup>a</sup> Student’ s t-testi

<sup>b</sup> Ki kare test

Demografik verilerin değerlendirmesinde; obez ve kontrol gruplarının ortalama yaşları sırası ile 11,59 ± 2,63 ve 11,97 ± 2.66 yıl olarak saptandı ve iki grup arasında yaş ortalamaları açısından herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmedi (p=0,439). Obezlerin 54’ ü (%54) kız, 46’ sı (%46 ) erkek iken kontrol grubunun 19’ u (%47,5) kız, 21’ i (%52,5) erkekti (p=0.519). Obezlerin %75 pubertal, %25’ i prepubertal olup, kontrol grubunun %82,5 pubertal, %17,5’ u prepubertal idi. İki grup arasında pubertal evre

açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ( $p=0.387$ ). Obezlerin boy ortalaması  $150,61 \pm 13,05$ , kontrol grubunun ise  $141,49 \pm 12,34$  cm bulundu ve istatistiksel olarak her iki grup arasında fark vardı ( $p<0,001$ ). Obez grubun ağırlık ortalaması  $66,22 \pm 18,48$  kg iken kontrol grubunun  $36,18 \pm 9,2$  kg idi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Vücut kitle indeksi (obezlerde  $28,54 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> ve kontrollerde  $17,75 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup>), VKİ-SDS değeri (obezlerde  $2,12 \pm 0,32$  ve kontrollerde ise  $-0.19 \pm 1,08$ ) obez grupta belirgin olarak yüksek bulundu (tümü için  $p<0.001$ ). Obezlerin ölçülen bel ( $92,83 \pm 11,84$  cm) ve kalça çevreleri ortalamaları ( $100,2 \pm 12,35$ ) ile bunların birbirine oranlanması ile elde edilen bel/kalça çevresi oranı ortalaması ( $0,93 \pm 0,14$ ) da kontrol grubunda elde edilen ortalama değerlerden (sırası ile  $61,92 \pm 7,19$ cm,  $76,01 \pm 8,18$ cm ve  $0,81 \pm 0,083$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (tümü için  $p<0.001$ ).

Laboratuvar verilerinden açlık plazma glikozu (obezlerde  $93,1 \pm 7,1$ mg/dl ve kontrollerde  $92,05 \pm 9,3$ mg/dl) idi iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p=0,730$ ). Ancak, ortalama açlık plazma insülini ( $15,7 \pm 12,4$  mcIU/ml) ve HOMA-IR değeri ( $3,5 \pm 2,89$ ) obez grupta kontrol grubundan ( $6,9 \pm 3,8$ mcIU/ml ve  $1,5 \pm 0,91$ ) belirgin olarak yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0,006$ ). HOMA-IR için sınır değer 3.16 (Keskin ve ark 2005) olarak alındığında obez grupta 17 kişide (%17) ID olduğu saptandı.

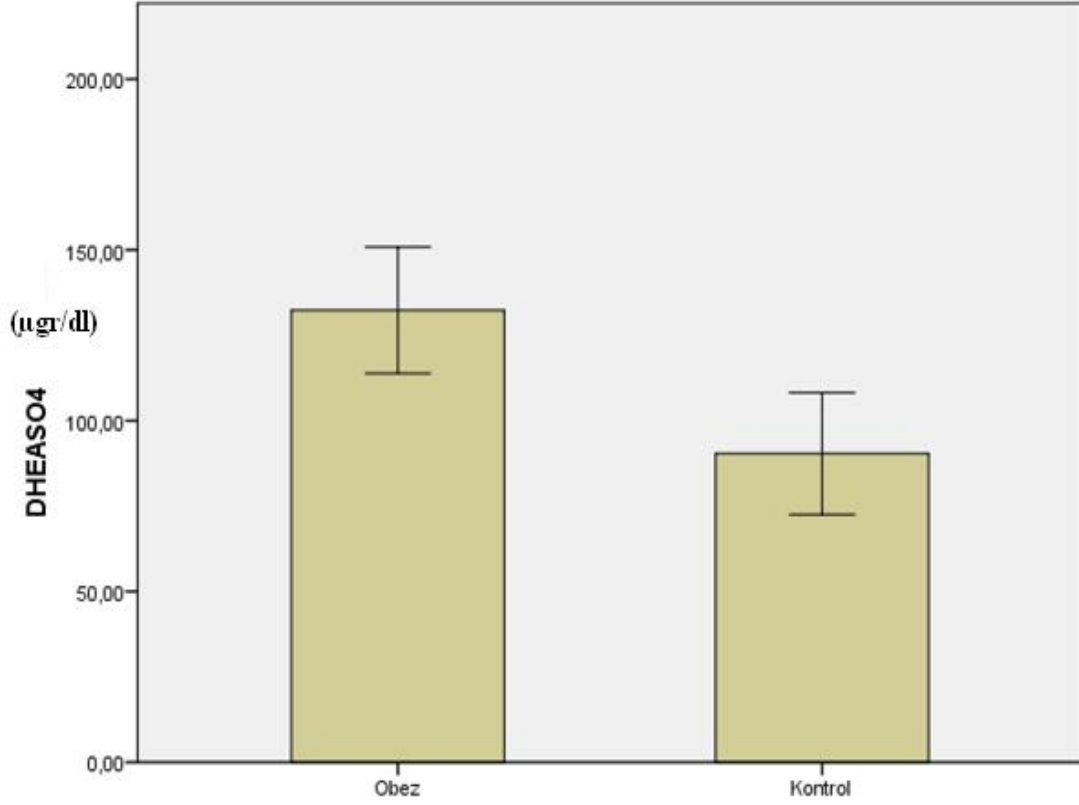
Obez grupta ortalama serum trigliserid ( $122,1 \pm 56,7$ mg/dl) değerleri kontrol grubundan ( $81,51 \pm 32,84$ ) yüksek tespit edilirken ( $p<0,001$ ), obez grupta ortalama HDL kolesterol değeri (obezlerde  $39,98 \pm 8,51$  mg/dl ve kontrollerde  $46,71 \pm 14,66$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p<0.001$ ) düşük tespit edildi. LDL kolesterol (obezlerde  $118,50 \pm 63,53$  mg/dl ve kontrollerde  $110,25 \pm 38,42$  mg/dl) ve trigliserid (obezlerde  $118,50 \pm 63,53$  mg/dl ve kontrollerde  $110,25 \pm 38,42$  mg/dl) ölçümlerinin ortalama değerleri için iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (sırası ile  $p=0.160$  ve  $0.139$ ). Obez olguların % 32'inde dislipidemi saptandı. Kontrol grubunda herhangi bir vakada dislipidemi tespit edilmedi. Obez olguların %15 vakada NAYKH saptandı.

Obez olguların sistolik ( $120,67 \pm 15,27$ mmHg) ve diyastolik ( $76,32 \pm 13,57$ mmHg) kan basıncı ortalama değerleri, kontrol grubundan (sırası ile  $108,45 \pm 7,9$  ve  $62,38 \pm 15,58$  mmHg) belirgin olarak yüksek olarak bulundu (tümü için  $p<0.001$ ). Obez grupta toplam 19 kişide (%19) hipertansiyon tespit edildi. Obez grupta 31 vakada (%31)

sistolik kan basıncı yüksekliği; 11 vakada (%11) diastolik kan basıncı yüksekliği saptanmış olup kontrol grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği saptanmadı.

Ana karotis arterden ölçülen KIMK değeri ortalaması da obez olgularda ( $0,103 \pm 0,013$ ) kontrol grubundan ( $0,05 \pm 0,013$ ) belirgin olarak yüksekti ( $p < 0,001$ ).

Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi ortalaması obez grupta  $132,33 \pm 93,09$  iken kontrol grubunda  $90,37 \pm 55,77$  olup obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $P=0,009$ )(Şekil 3).



Şekil 3: DHEAS düzeylerine göre grupların dağılımı

Obez ve kontrol gruplarının klinik, laboratuvar ve M-mode ekokardiyografik yöntem ile değerlendirilen parametrelerin özellikleri ile p değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3:** Obez ve kontrol gruplarının klinik, laboratuvar ve M-mode ekokardiyografik yöntem ile değerlendirilen parametrelerin özellikleri ile p değerleri

	<b>Obez grup</b>	<b>Kontrol grup</b>	<b>p-değeri<sup>a</sup></b>
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	93,1 ± 7,1	92,05 ± 9,3	0,730
İnsulin (mIU/ml)	15,7 ± 12,4	6,9 ± 3,8	<0.001
HOMA-IR	3,5 ± 2,89	1,5 ± 0,91	0,006
T. Kolesterol (mg/dl)	166,9 ± 27,39	158,4 ± 29,15	0,115
Trigliserid (mg/dl)	122,1 ± 56,7	81,51 ± 32,84	<0.001
HDL (mg/dl)	39,98 ± 8,51	49,01 ± 10,76	<0.001
LDL (mg/dl)	103,09 ± 27,61	93,6 ± 27,96	0,081
AST (U/L)	24,2 ± 11,79	21,11 ± 6,3	0,141
ALT (U/L)	25,45 ± 16,1	17,3 ± 5,3	0,003
ACTH	29,09 ± 18,8	28,21 ± 19,1	0,84
Kortizol	10,2 ± 5,2	10,4 ± 5,1	0,826
DHEAS	132,33 ± 93,09	90,37 ± 55,77	0,009
SKB (mmHg)	120,67 ± 15,27	108,45 ± 7,9	<0.001
DKB (mmHg)	76,32 ± 13,57	62,38 ± 15,58	<0.001
Ana karotis arter KIMK (cm)	0,103 ± 0,013	0,05 ± 0,013	<0.001

SKB sistolik kan basıncı, DKB diyastolik kan basıncı, HOMA-IR homeostasis modelassessment-insulin resistance, HDL yüksek dansitelipoprotein, LDL düşük dansitelipoprotein. DHEAS Dehidroepiandrosteron Sülfat, KIMK intima-media kalınlığı <sup>a</sup> Student's t-testi

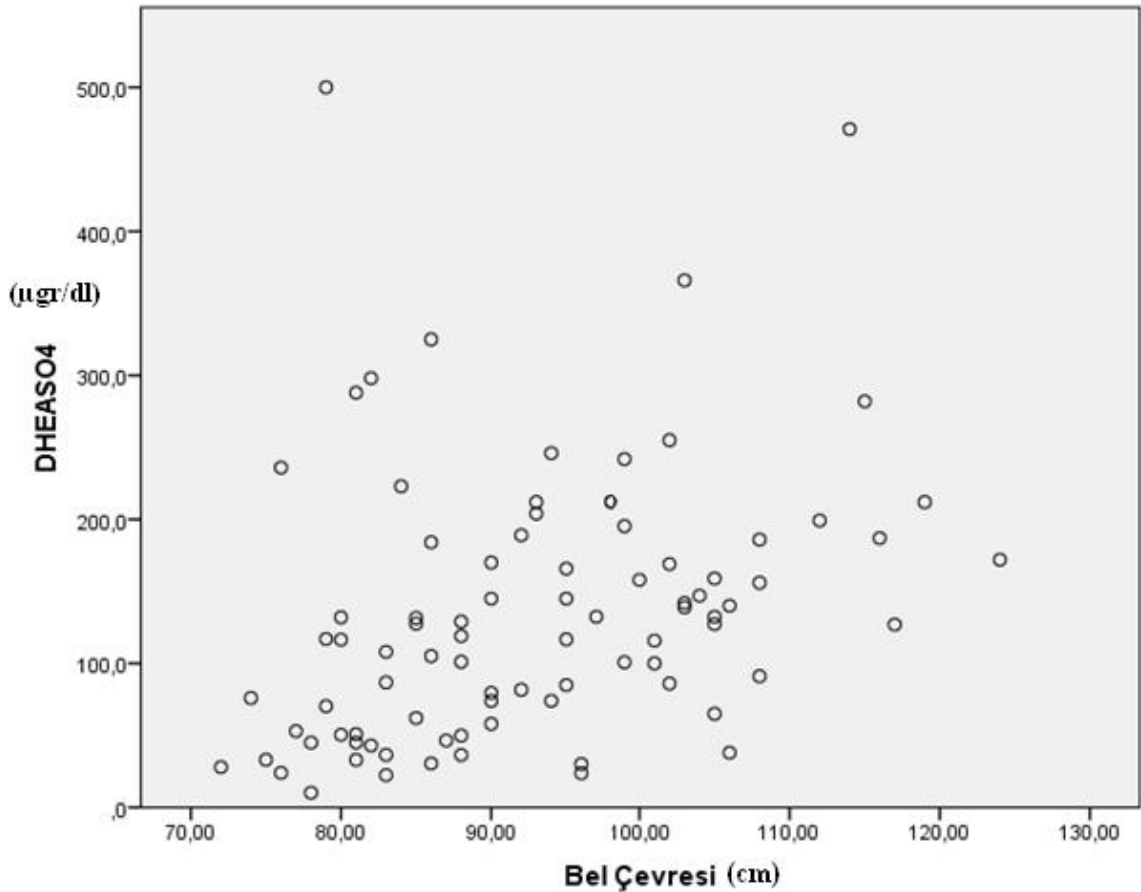
Obez grup prepubertal ve pubertal olarak 2 gruba ayrıldığında prepubertal DHEAS düzeyi ortalaması 86,5 ± 53,43, pubertal DHEAS düzeyi 146,8 ± 99,05 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,005). Cinsiyet olarak bakıldığında kız hastaların DHEAS düzeyi 127,97 ± 87,8 iken erkek hastaların ortalaması 137,20 ± 100,48 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,627).

Obez grup insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan şekilde 2 gruba ayrıldığında insülin direnci olan grubun DHEAS düzeyi 144,58 ± 96,59, insülin direnci

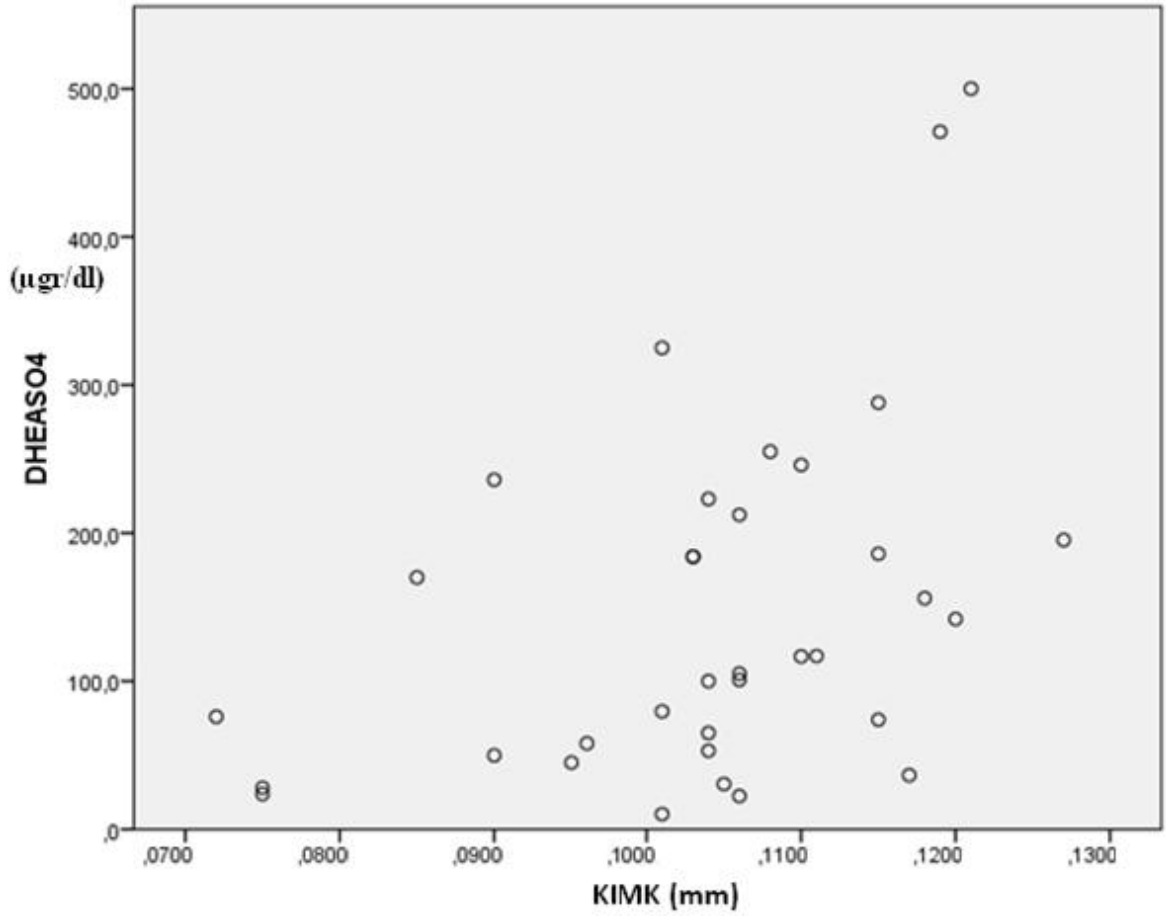
olmayan grubun DHEAS düzeyi  $127,87 \pm 92,97$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,398$ ).

Obez grup dislipidemi olan ve dislipidemi olmayan şeklinde 2 gruba ayrıldığında dislipidemisi olan grubun DHEAS düzeyi  $134,79 \pm 90,5$ , dislipidemi olmayan grubun DHEAS düzeyi  $140,87 \pm 97,8$  bulundu ve fark ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,773$ ). Obez grup NAYKH olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrıldığında NAYKH olan grubun DHEAS düzeyi  $178,16 \pm 143,85$ , NAYKH olmayan grubun DHEAS düzeyi  $122,297 \pm 75,42$  bulundu ve fark ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P=0,031$ ).

DHEAS düzeyi ile bel çevresi (Şekil 4), bel/kalça çevresi ve KIMK (Şekil 5) arasında pozitif bir korelasyon mevcut idi (Tablo 4).



**Şekil 4:** DHEAS düzeyi ile bel çevresi arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 5:** DHEAS düzeyi ile KIMK arasındaki korelasyon grafiği

**Tablo 4:** Obez olgular içerisinde DHEAS düzeyi ile klinik veriler ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)

	<b>R</b>	<b>p</b>
Bel çevresi (cm)	0,318	0,003
BÇ/KÇ oranı	0,0449	<0,001
CKIMK(mm)	0,426	0,011



## 6. TARTIŞMA

Obezitenin sıklığı tüm dünyada hem erişkinlerde hem de çocuk ve ergen yaş gruplarında her geçen gün hızla artmaktadır (Lustin ve ark. 2004, Alemzadeh ve ark. 2007). Bu artış obezitenin çok çeşitli sağlık problemlerine, kardiyovasküler hastalık ve sonucunda da artmış mortalite veya morbiditeye yol açması nedeniyle toplum sağlığını tehdit etmektedir. Erişkin dönemdeki obezitenin büyük bir yüzdesini çocukluk döneminde oluşan ve erişkinliğe kadar devam eden obezite oluşturmaktadır (Lustin ve ark. 2004, Whitaker ve ark. 1997). Ayrıca, uzun dönem takipli yapılan çalışmalar, ergenlik dönemi obezitesinin erişkin dönem vücut ağırlığından bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını ortaya koymuştur (Kelley ve ark. 2011, Davis ve ark. 2001, Whitaker ve ark. 1997).

Obez çocuklarda dislipidemi, glukoz metabolizması bozukluğu, ID ve kardiyovasküler bozukluklar sık karşılaşılan komplikasyonlardandır. Obezite sırasında; hipertrigliseridemi, LDL kolesterolde artma, HDL kolesterolde azalma meydana gelebilmektedir. Bu tablo erken yaşta görülen kardiyovasküler hastalıklar açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte ID obezlerdeki bu tabloyu daha da kötüleştirir. Hiperinsülinemi ve ID karaciğerde çok düşük ağırlıklı lipoprotein sentezini artırır, çevre dokularda lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır (Becque 1988 ve ark). Ayrıca obezite sırasında LDL kolesterolün yapısı da değişmekte aterojenik olduğu bilinen daha yoğun ve küçük LDL kolesterol oluşmaktadır. Steinberg ve ark. yaptıkları çalışmada 82 obez çocuğu incelemiş ve dislipidemi ile obezite arasında kuvvetli bağ saptamışlardır (Steinberg ve ark. 1995). Literatürü destekler şekilde bizim çalışmamızda obez grupta %32 oranında dislipidemi saptandı. Böylece obez çocuklarda lipid profilinin değerlendirilmesi olası dislipidemini saptanması, izlemi ve tedavisi açısından önemlidir. Özellikle ailesel hiperlipidemi veya erken koroner kalp hastalığı hikâyesi varsa mutlaka değerlendirilmelidir.

Kardiyovasküler komplikasyonlar obezitenin uzun dönemde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan önemli sorunlarından birisidir. Günümüzde erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adolesanlarda da obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar önemli bir halk

sağlığı sorunu haline gelmiştir (Speiser ve ark 2005). Çocuk ve ergenlik dönemindeki en önemli kardiyovasküler risk faktörleri ID ve hiperinsülinemi, abdominal obezite, sigara kullanımı, dislipidemi, artmış kan basıncı ve azalmış fiziksel aktivite olarak bulunmuştur (Lustin ve ark. 2004, Alemzadeh ve ark. 2007, Speiser ve ark. 2005). Obezitenin neden olduğu metabolik değişikliklerin ve sonuçta ortaya çıkan ID' nin kardiyovasküler hastalıklara öncülük ettiği düşünülmektedir (Lustin ve ark. 2004, Alemzadeh ve ark. 2007, Speiser ve ark. 2005).

Obezite, bozulmuş insülin sinyalleşmesini, glukoz transportunun engellenmesini, yükselmiş intraportal yağ asitleri ile ilişkili olarak azalmış insülin klerensini ve artmış sistemik adiposit sitokinlerini içeren çok sayıda mekanizma yoluyla ID' ne neden olur (Kahn ve ark. 2000). Bogalusa araştırmacıları da obez ergenlerde sağlıklı yaşlılarına göre dislipideminin 7,1 kat ve ID' nin de 12,6 kat yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (Freedman ve ark. 1999). Biz de çalışmamızda obez çocukların %17' sinde ID tespit ettik.

Yoğun diyet modifikasyonu ve aerobik egzersiz rejiminin başlaması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin, yetişkinlerde Tip 2 DM ve MS riskinin azaltılmasındaki yararlı etkileri iyi bilindiğinden (Savoye ve ark. 2007) benzer programlar, obez çocuklara ve ailelerine verildiğinde de yararlı olabilir. Obezitede bir diğer sorun hipertansiyon gelişme riskidir. Obez çocuklarda normal çocuklara göre daha fazla hipertansiyon riski vardır. Çocukluk çağında görülen obezite ve hipertansiyonun erişkin dönemde de devam etme riski olduğu ve obez çocuklardaki hipertansiyon, ID, dislipidemi gibi klinik bulguların ve bunların koroner kalp hastalıklarının ortaya çıkmasındaki rolleri göz önüne alındığında hipertansiyon açısından riskli obez çocukların erken tanınabilmesi önemi ortaya çıkar (Kannel ve ark. 1996). ID ile esansiyel hipertansiyon arasında da bağlantılar mevcuttur. ID ve hiperinsülinemi varlığında sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması, böbreklerde proksimal tubulardan sodyum ve su reabsorpsiyonunun artması, düz kas hipertrofinin olması, vazodilatör etkili PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> sentezinin inhibe olması ve çeşitli membran iyon transport anormalliklerinden dolayı hipertansiyon gelişebilmektedir (Okan ve ark. 2000). Bogalusa Kalp Çalışmasında obez adolesanların erişkin dönemde hipertansif olma riskinin, diğerlerine oranla 8,5 kat arttığı gösterilmiştir (Van Italie 1985 ). The Strong Heart çalışma grubunun (Chinali ve ark. 2006) araştırmasında ise 460 adolösanda hipertansiyon sıklığı %5,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda obez grupta hem sistolik hem de diastolik kan

basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin Şekilde yüksek bulundu ve obezlerde % 19 oranında HT saptandı.

Obez ocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda, kontrol gruplarından yüksek saptanan antropometrik ölçümlerin kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesinde veya erken tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir. Birçok alıŐmada ID ile bel çevresinde artış arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Obeziteye bağlı risklerin belirlenmesinde bel çevresi ölçümü ön plana çıkmaktadır (Fredriks ve ark. 2005). Manson JE ve arkadaŐlarının yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarda, visseral obezite koroner kalp hastalığı mortalitesi için güçlü bir tahmin etkeni olarak bulunmuştur (Singhal A 2005). Yasları 6–11 arasında değişen toplam 3923 İtalyan ocuğun antropometrik ölçümleri ve kan basıncı değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmada bel çevresi ölçümünün, fazla kilolu ve obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır (Barba G ve ark. 2006). Mehta ve arkadaŐlarının yaptıkları çalışmada VKİ ve bel çevresi lmnn SVK ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Mehta ve ark. 2009). Diğer taraftan Di Bonito ve arkadaşları 111 obez ocuk üzerinde yaptıkları çalışmada bel/kalça çevresi oranının VKİ ile orantılı olduğunu saptanmıŐlardır (Di Bonito ve ark. 2008). Bizim alıŐmamızda, VKİ, kalça ve bel çevresi ile bel/kalça oranı obez vakalarımızda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Ana karotis arterin intima-media kalınlığının ölçümü semptomatik olmayan bireylerde ateroskleroz varlığını gösterme ve gelecekte olabilecek kardiyovasküler olayları belirlemede kullanılan invaziv olmayan bir metottur. Özellikle karotis arterdeki aterosklerotik değişikliklerin genel ateroskleroza yansıtığı ve koroner aterosklerozun bir göstergesi olduğu, ayrıca çocukluk döneminde saptanan yüksek KIMK değerlerinin de erişkin dönemde koroner kalp hastalıkları için risk olabileceği gösterilmiştir (Nambi ve ark. 2012, Freedman ve ark. 2008). Obez ocuk ve erişkinlerde KIMK ile ilgili yapılmıŐ alıŐmalar, KIMK' nin obez grupta kontrol gruplarından yüksek olduğunu göstermiştir (Hacihamdioglu ve ark. 2011, de Sousa ve ark. 2010, Demircioglu ve ark. 2008, Litwin ve Niemirska 2009). Bizim alıŐmamızda da obez grupta ana karotis arter KIMK değeri kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Obez hastalarda KIMK lm ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalıkların öngörüsünde faydalı olabilir.

Obez çocuklarda ve erişkinlerde NAYKH sıklığının yüksek olduğu ve giderek arttığı bildirilmektedir (Alisi ve ark. 2009, Cortez-Pinto H. 2004) İtalya’da bir toplum çalışmasında NAYKH sıklığı %16, şişmanlarda %76 olarak bulunmuştur (Cortez-Pinto H. 2004). Schwimmer ve arkadaşları (Schwimmer ve ark. 2003.) biyopsi ile NAYKH tanısı konan 43 çocuğun %88’ inin şişman olduğunu, Papandreou ve arkadaşları (Papandreou ve ark. 2008), şişman çocukların %42’ sinde USG ile steatoz saptadıklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde toplum temelinde çocuk ve erişkinlerde NAYKH sıklığı araştırılmamıştır. Şişman çocuklarda Ankara’da yapılan bir araştırmada %52’sinde USG ile hepatosteatoz ve %14’ünde yüksek ALT düzeyleri gösterilmiştir (Eminoğlu ve ark. 2008 ). Denizli’de 322 şişman çocuğun %47’ sinde ultrasonografi (USG) ile steatoz ve %8’ inde ALT yüksekliği saptanmıştır (Semiz ve ark. 2006 ). Araştırmamızda şişman çocuk ve ergenlerin %15’ inde USG ile hepatosteatoz saptanmıştır. Bizde çalışmamızda obez olguların %15’ inde NAYKH saptadık. Steatozu obez vakalar kronik karaciğer hastalığı yanında ID ve dislipidemi gibi özellikleri nedeniyle diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişmesi açısından risk altında olduklarından uygun diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerin yapılması gereklidir.

Son zamanlarda yapılan geniş erişkin ve hayvan model çalışmalarının sonucunda DHEAS düzeyleri ile obezite (Nestler ve ark. 1988), diyabet (Barrett-Connor ve ark. 1996), hiperlipidemi, ateroskleroz (Herrington ve ark.1995) ve kardiyovasküler (Ebeling ve ark.1994, Trivedi ve ark. 2001) hastalıklar arasındaki ilişkili araştırılmaktadır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda adipositlerde 11b-HSD1 aracılı intraselüler glukokortikoid amplifikasyonu santral obeziteye ve dolayısıyla metabolik bozukluklara neden olmaktadır (Masuzaki ve ark. 2001, Kannisto ve ark. 2004). DHEAS’ ın 11b-HSD1 in nonkompetatif inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Gordon ve ark. 1986, Lea-Currie ve ark. 1998). Farklı çalışmalarda DHEAS uygulamasının obezite ilişkili hastalıklardaki pozitif etkisini; tip 2 diyabetik hastalarda glukoz metabolizmasını düzenleyerek, kardiyovasküler hastalık riskini azaltarak, yağ kütlelerini düşürerek, adiposit diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu önleyerek yaptığı gösterilmiştir (Kawano ve ark. 2003, Lea-Currie ve ark. 1997). Bizde çalışmamızda yaşları 8–16 arasında değişen 100 obez çocukta ve 40 sağlam çocukta serum DHEAS düzeylerini ve kardiyovasküler ve metabolik parametrelerle olan ilişkisini inceledik. Literatür incelendiğinde çocukluk çağında yapılan çok az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada normal doğum ağırlığına sahip, okul

çağındaki obez çocuklarda, DHEAS düzeyleri ile obezite derecesi korele bulunmuştur (Corvalán ve ark. 2013). Bizde çalışmamızda obez çocuk ve adölesanlarda DHEAS düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk.

DHEAS seviyesi yaşamın ilk yılında hızla düşme eğilimindedir. 6-7 yaşından sonra önemli artış göstererek kadında 24, erkekte 30 yaşında maksimum seviyelerine ulaşır (Murray ve ark. 2004). Çalışmamızda obez grup prepubertal ve pubertal olarak 2 gruba ayrıldığında literatürü destekler şekilde pubertal grubun DHEAS düzeyi ortalaması prepubertal gruba göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızda obez hasta grubunda DHEAS düzeyi ile bel çevresi, bel/kalça çevresi ve KIMK arasında pozitif bir korelasyon tespit ettik. Bel çevresi, bel/kalça çevresi, KIMK ölçümlerindeki artışla DHEAS düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunması çocukluk çağındaki obezitede ateroskleroz riskinin belirlenmesinde DHEAS' ın önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Erişkin obez vakalarda DHEAS düzeyi NAYKH gelişen vakalarda ve özellikle ALT yüksekliği olan vakalarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Koga ve ark. 2011). Fakat başka bir çalışmada NAYKH olan bilhassa ileri evre fibrozisi olan obez erişkin vakalarda ise düşük bulunmuştur (Charlton ve ark. 2008, Sumida ve ark. 2010). Bu durum DHEAS düzeylerinin başlangıçta hepatik hasarı önlemek için yükselişi olarak yorumlanmıştır. Obez vakalarda NAYKH' nin bir komponenti olduğu düşünülen DHEAS düzeylerinin takibi önerilmiştir (Koga ve ark. 2011). Çalışmamızda obez hasta grubu NAYKH olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrıldığında NAYKH olan grubun DHEAS düzeyleri NAYKH olmayan grubun DHEAS düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durum literatürde belirtildiği gibi DHEAS düzeylerinin hepatik hasarı önlemek için yükselişi olarak yorumlanabilir (Koga ve ark. 2011).

Bizler verilerimiz ve literatür bilgileri ışığında DHEAS ile obeziteye bağlı metabolik ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında yakın ancak karmaşık birliktelikler olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmanın daha geniş serilerde, daha uzun takip sürelerine sahip hastalarda yapılması obezite ve metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi daha net şekilde ortaya koyacak ve belki de yeni tedavi yöntemlerinin erken dönemlerde uygulanabilmesine olanak sağlayacaktır.

Erişkinlerde DHEAS düzeylerini hedef alan çok sayıda çalışmada bu tedavi yaklaşımlarının obezite, ID, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık oranlarında azalma

gösterilmiştir. Gelecekte çocuklardaki obezite, ID ve bununla ilişkili durumların tedavisinde DHEAS' ı hedef alan tedavi modaliteleri seçenekler arasında olabilir. Ancak çocuk hasta gruplarında randomize büyük vaka sayıları ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

## 7. SONUÇLAR

Çalışmamızda 100 obez ve 40 sağlıklı kontrol çocuk dahil edildi ve vakalar çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı.

- Obez ve kontrol gruplarının ortalama yaşları sırası ile  $11,59 \pm 2,63$  ve  $11,97 \pm 2,66$  yıl olarak saptandı ve iki grup arasında yaş ortalamaları açısından herhangi bir istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p=0,439$ ).
- Obezlerin 54' ü (%54) kız, 46' sı (%46) erkek iken kontrol grubunun 19' u (%47,5) kız, 21'i (%52,5) erkekti ( $p=0,519$ ).
- Obezlerin %75 pubertal, %25' i prepubertal olup, kontrol grubunun %82,5 pubertal, %17,5' u prepubertal idi.
- Obez grubun ağırlık ortalaması  $66,22 \pm 18,48$  kg iken kontrol grubunun  $36,18 \pm 9,2$  kg idi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).
- Vücut kitle indeksi (obezlerde  $28,54 \pm 4,4$   $\text{kg/m}^2$  ve kontrollerde  $17,75 \pm 2,6$   $\text{kg/m}^2$ ), VKİ-SDS değeri (obezlerde  $2,12 \pm 0,32$  ve kontrollerde ise  $-0,19 \pm 1,08$ ) obez grupta belirgin olarak yüksek bulundu (tümü için  $p<0,001$ ).
- Obezlerin ölçülen bel ( $92,83 \pm 11,84$  cm) ve kalça çevreleri ortalamaları ( $100,2 \pm 12,35$ ) ile bunların birbirine oranlanması ile elde edilen bel/kalça çevresi oranı ortalaması ( $0,93 \pm 0,14$ ) da kontrol grubunda elde edilen ortalama değerlerden (sırası ile  $61,9 \pm 7,19$ cm,  $76,01 \pm 8,18$ cm ve  $0,81 \pm 0,083$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (tümü için  $p<0,001$ ).
- Ortalama açlık plazma insülini ( $15,7 \pm 12,4$  mcIU/ml) ve HOMA-IR değeri ( $3,5 \pm 2,89$ ) obez grupta kontrol grubundan ( $6,9 \pm 3,8$ mcIU/ml ve  $1,5 \pm 0,91$ ) belirgin olarak yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ , $p=0,006$ ). Obez grupta 17 kişide (%17) ID olduğu saptandı.
- Obez grupta ortalama serum trigliserid ( $122,1 \pm 56,7$ mg/dl) değerleri kontrol grubundan ( $81,51 \pm 32,84$ ) yüksek tespit edilirken ( $p<0,001$ ), obez grupta ortalama HDL kolesterol değeri (obezlerde  $39,98 \pm 8,51$  mg/dl ve kontrollerde  $46,7 \pm 14,66$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ( $p<0,001$ ).
- Obez olguların % 32' inde dislipidemi saptandı. Obez olguların %15 vakada NAYKH saptandı.

- Obez olguların sistolik ( $120,67 \pm 15,27$ mmHg) ve diyastolik ( $76,32 \pm 13,57$ mmHg) kan basıncı ortalama değerleri, kontrol grubundan (sırası ile  $108,45 \pm 7,9$  ve  $62,38 \pm 15,58$  mmHg) belirgin olarak yüksek olarak bulundu (tümü için  $p<0.001$ ).
- Obez grupta toplam 19 kişide (%19) hipertansiyon tespit edildi. Obez grupta 31 vakada (%31) sistolik kan basıncı yüksekliği; 11 vakada (%11) diastolik kan basıncı yüksekliği saptandı.
- KIMK değeri ortalaması da obez olgularda ( $0,103 \pm 0,013$ ) kontrol grubundan ( $0,05 \pm 0,013$ ) belirgin olarak yüksekti ( $p<0.001$ ).
- Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi ortalaması obez grupta  $132,33 \pm 93,09$  iken kontrol grubunda  $90,37 \pm 55,77$  olup obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- Obez grup NAYKH olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrıldığında NAYKH olan grubun DHEAS düzeyi  $178,16 \pm 143,85$ , NAYKH olmayan grubun DHEAS düzeyi  $122,297 \pm 75,42$  bulundu ve fark ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P=0,031$ ).
- DHEAS düzeyi ile bel çevresi, bel/kalça çevresi, KIMK arasında pozitif bir korelasyon mevcut idi.



## 8. KAYNAKLAR

Acacio ve ark. Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. *Fertil Steril* 2004;81:595–604.

Akçay A. Çocukluk çağı obezitesinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin ekokardiyografik ve elektrokardiyografik yöntemlerle değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Çocuk Kliniği, İstanbul, 2008.

Akış N, Pala K, İrgil E, Aydın N, Aksu H. Bursa ili Orhangazi ilçesi 6 merkez ilköğretim okulunda 6–14 yaş grubu öğrencilerde kilo fazlalığı ve obezite. *Uludağ Üniv. Tıp. Fak. Dergi.* 2003;29(3): 17–20.

Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood Obesity. In: Marcel Dekker, Lifshitz F(eds). *Pediatric Endocrinology* (4<sup>th</sup> ed). New York, 2003; 823–858.

Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in children. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. Volume 1. 5th edition. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 1-56.

Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(3):240-5.

Alikaşifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4): 475–597.

Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J Pediatr* 2009; 155(4): 469-74.

Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci.* 2001;321(4):225-36.

Altman J. Weight in the balance. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 131-136 52. Loos RJ, Bouchard C. Obesity-is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254:401-425.

Apostolova G, Schweizer RA, Balazs Z, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E957–64.

Arslan M. Obezite. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara 1996; 775-87.

Aycan Z, Berberoğlu M, Ocal G, Evliyaoglu O, Adiyaman P, Deda G, Caksen H, Akar N, Karahan C, Cinas P, Bideci A. Relationship between plasma leptin, insulin and tumor necrosis factor alpha in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Mar;18(3):275–84.

Aydın A, Koca F, Fıccıoğlu C, Cam H, Mıkla Ş. Çocukluk çağı obezitesi: İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi 1995; 30: 66-72.

Atabek, M. Pirgon, O. & Kurtoglu, S. (2006) Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 72, 315–321.

Barba G, Troiano E, Russo P, Strazzullo P, Siani A. Body mass, fat distribution and blood pressure in Southern Italian children: results of the ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 239–248.

Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1992 117 807–811.

Barrett-Connor E, Ferrara A. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist-hip ratio, and noninsulin-dependent diabetes in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:59–64.

Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev*. 1990; 18: 193–224.

Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk insidance of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics*. 1988; 81: 605–612

Bereket A, Atay Z Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4(1): 1-7.

Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to long term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322, 1477-1482.

Bucolo ve ark. Neuroactive steroids protect retinal pigment epithelium against oxidative stress. *Neuroreport* 2005;16:1203-7.

Chakraborti A, Gulati K, Ray A. Involvement of nitric oxide in the protective effects of dehydroepiandrosterone sulphate on stress induced neurobehavioral suppression and brain oxidative injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2011;652:55-9.

Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26: 2442-2450. Review.

Charlton M, Angulo P, Chalasani N, et al. Low circulating of dehydroepiandrosterone in histological advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 47: 484-492, 2008.

Charney E, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 1976; 295: 6-9.

Chen MJ, Chen CD, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang WS, Yang YS. High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2011 Jan;26(1):227-34.

Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2267-73.

Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 725-729.

Cinaz P, Bideci A. Obezite. İçinde: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S, (yazarlar). *Pediyatrik Endokrinoloji*. Ankara: Kalkan matbaacılık, 2003; 487-505.

Cleary MP, Shepherd A, Jenks B. Effect of dehydroepiandrosterone on growth in lean and obese Zucker rats. *J Nutr* 1984;114:1242–51.

Cleary MP, Zisk JF. Anti-obesity effect of two different levels of dehydroepiandrosterone in lean and obese middle-aged female Zucker rats. *Int J Obes* 1986;10:193–204.

Coleman DL, Leiter EH, Schwizer RW. Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes* 1982;31:830–3.

Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arc Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.

Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practise & Research Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1089-104.

Corvalán C, Uauy R, Mericq V. Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight. *Am J Clin Nutr*. 2013 Feb;97(2):318-25.

Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, Ippisch HM, Kimball TR. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr*. 2011;158(5):709-14.

Çetin E, Aydın A. İstanbul’da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansı ve anemilerin morfolojik dağılımı: Çocukların, yaş, cinsiyet ve beslenme durumu ile anne babaların ekonomik ve öğrenim durumunun anemi prevalansı üzerine etkileri. *Türk Ped. Arş.* 1999;34: 29–38.

Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, Robinson TN, Scott BJ, St Jeor S, Williams CL. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005; 111: 1999-2012. Review.

Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(19):1907-11.

Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642–53.

Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104(23):2815-9.

De Sousa G, Brodoswki C, Kleber M, Wunsch R, Reinehr T. Association between androgens, intima-media thickness and the metabolic syndrome in obese adolescent girls. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2010;72(6):770-4

Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Cakmakçı H, Hizli S, Sedat AT. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1):68-75.

Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity. (Silver Spring)* 2011;19(1):128-33.

Di Bonito P, Capaldo B, Forziato C, Sanguigno E, Di Fraia T, Scilla C, et al. Central adiposity and left ventricular mass in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(9):613-7.

Dietz W, Bandini L, Morelli J, et al. 1994. effects of Sedantary Activities on Resting Metabolic Rate. *Am. J. Clin. Nutr.* 59: 556-559.

Dietz WH: Childhood obesity. McMillian JA, DeAngelis CD, Feigin RA, Warshaw JB (eds): *Oski's Pediatrics*, Houston. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1784-1787.

Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to asses obesity in children. *Am J Clin Nutr*. 1999;70: 123–125.

Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1994;343:1479–81.

Eminoğlu TF, Camurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgıç B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19; 85-91.

Falcone T, Finegood DT, Fantus IG & Morris D. Androgen response to endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 71 1653–1657.

Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010;7(5):278-83.

Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O’Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999; 341: 879– 884.

Friberg P, Allansdotter-Johnsson A, Ambring A, Ahl R, Arheden H, Framme J, et al. Increased left ventricular mass in obese adolescents. *Eur Heart J.* 2004;25(11):987-92.

Fox RA, Majer DJ. Obesity: Diagnostic and measurement issues. In Rotatori AF, Fox RA (eds), *Obesity in Children and Youth Measurement Characteristic, Causes and treatment*, Charles C Thomas Publisher; Springfield. 1989: 3–18.

Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005; 164: 216–222.

Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents; The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999; 103: 1175–1182

Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes. (Lond).* 2008;32(5):749-56.

Gnavi R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. *Eur J Epidemiol* 2000;16:797-803.

Gordon GB, Newitt JA, Shantz LM, et al. Inhibition of the conversion of 3T3 fibroblast clones to adipocytes by dehydroepiandrosterone and related anticarcinogenic steroids. *Cancer Res* 1986;46:3389–95.

Gunoz H. 2001. ÇOCUK ve Adolesanlarda Obezite. *Aktuel Tıp*, cilt: 6, sayı, 2: 58-62.

Hacıhamdioğlu B, Okutan V, Yozgat Y, Yildirim D, Kocaoğlu M, Lenk MK, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in obese children. *Turk J Pediatr*. 2011;53(1):48-54.

Haffner SM, Mykkaˆnen L, Valdez RA & Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993 77 1610–1615.

Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 2002; 11: 1-16.

Hee Poh ve ark. Toxicological and antioxidant effects of short-term dehydroepiandrosterone injection in young rats fed diets deficient or adequate in vitamin E. *Food and chemical toxicology* 1999;37:503–8.

Hering E, Pritsker I, Gonchar L, Pillar G. Obesity in children is associated with increased health care use. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48(8): 812-8.

Herrington DM. Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:271–80.

Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999; 282: 1568–1575.

- Hofbauer KG, Molecular pathways to obesity. *Int J Obesity* 2002;26(Suppl):s 18-27.
- Imai K, Kudo N, Koyama M, Kawashima Y. Effects of dehydroepiandrosterone on oleic acid accumulation in rat liver. *Biochem Pharmacol* 2003;65:1583–91.
- Jakubowicz DJ, Beer NA, Beer RM, Nestler JE. Disparate effects of weight reduction by diet on serum dehydroepiandrosterone-sulfate levels in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3373–3376.
- Jia C, Chen X, Li X, et al. The effect of DHEA treatment on the oxidative stress and myocardial fibrosis induced by Keshan disease pathogenic factors. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25:154–9.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–481.
- Kannel WB. Blood pressure as cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996; 275: 1571–1576.
- Kannisto K, Pietilainen KH, Ehrenborg E, et al. Overexpression of 11bhydroxysteroid dehydrogenase-1 in adipose tissue is associated with acquired obesity and features of insulin resistance: studies in young adult monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4414–21.
- Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, Hirai N, Yoshida T, Soejima H, Miyamoto S, Nakano M, Ogawa H. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3190–5.
- Kelley RE, Dasmahapatra P, Wang J, Chen W, Srinivasan SR, Fernandez C, et al. Prevalence of atherosclerotic plaque in young and middle-aged asymptomatic individuals: the Bogalusa heart study. *South Med J*. 2011;104(12):803-8.
- Keskin M, Kurtoğlu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazıcı C. Homeostasis model assesment is more reliable than the fasting glucose/insuline ratio and quantative insuline sensitivity check index for assessing insuline resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 500–503.



Kinik ST, Varan B, Yildirim SV, Tokel K. The effect of obesity on echocardiographic and metabolic parameters in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(8):1007-14.

Koga M, Saito H, Mukai M, Saibara T, Kasayama S. Serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med.* 2011;50(16):1657-61.

Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68.

Kristensen ST. Social and cultural perspectives on hunger, appetite and satiety. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 473–478.

Kroboth ve ark. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999;39:327–48.

Lea-Currie YR, Wen P, McIntosh MK. Dehydroepiandrosterone reduces proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;248:497–504.

Lea-Currie YR, Wen P, McIntosh MK. Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) reduces adipocyte hyperplasia associated with feeding rats a high-fat diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1058–64.

Leskiewicz ve ark. Effects of neurosteroids on hydrogen peroxide- and staurosporine-induced damage of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Neurosci Res* 2008;86:1361–70.

Levent E, Gökşen D, Ozyürek AR, Darcan S, Coker M. Usefulness of the myocardial performance index (MPI) for assessing ventricular function in obese pediatric patients. *Turk J Pediatr.* 2005;47(1):34-8.

Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(4):707-19.

Livingstone MBE. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Europe J Pediatrics* 2000;159:14-34.

Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness. *Hum Biol.* 1981; 53: 181–225.

Lurbe E, Alvarez V, Redon J. Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *J Clin Hypertens.* (Greenwich) 2001;3(6):362-7.

Lustin HR, Preeyasombat C, Velasquez-Mieyer PA. Childhood obesity. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric endocrinology: Mechanisms, manifestations, and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 682-714.

Manco M, Bottazzo G, De Vito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008; 27:667-76.

Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science* 2003; 299: 846-849

Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166–70.

Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science.* 2001; 294: 2166–2170.

McMinn JE, Baskin DG, Schwartz MW. Neuroendocrine mechanisms regulating food intake and body weight. *Obes Rev.* 2000; 1: 37–46.

Mehta SK, Holliday C, Hayduk L, Wiersma L, Richards N, Younoszai A. Comparison of myocardial function in children with body mass indexes  $\geq 25$  versus those  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1567-9.

Mehta SK, Richards N, Lorber R, Rosenthal GL. Abdominal obesity, waist circumference, body mass index, and echocardiographic measures in children and adolescents. *Congenit Heart Dis.* 2009;4(5):338-47.

Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation.* 2000;101(8):899-907  
Montanini V, Simoni M, Chiossi G, et al. Age-related changes in plasma

dehydroepiandrosterone sulphate, cortisol, testosterone and free testosterone circadian rhythms in adult men. *Horm Res* 1988;29:1–6.

Montanini V, Simoni M, Chiossi G, et al. Age-related changes in plasma dehydroepiandrosterone sulphate, cortisol, testosterone and free testosterone circadian rhythms in adult men. *Horm Res* 1988;29:1–6.

Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA*. 2004;291(17):2107-13.

Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., 2004, Harper Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri, istanbul, 928 s.

Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 839–846

Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J*. 2012;33(2):183-90.

National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3):495-501

Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:57–61.

Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN & Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 74 362–367.

O'Brien SH, Holubkov R, Reis EC. Identification, evaluation, and management of obesity in an academic primary care center. *Pediatrics* 2004; 114(2): 154-9.

Okan V, Araz M. Primer hipertansiyon ve insulin direnci. Arşiv 2000;9: 181–191.

Onat T., Emerk K.,Sözmen E.Y., 2006, \_nsan Biyokimyası, Palme yayıncılık, Ankara, 813 s.

Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. Curr Opin Lipidol. 2003; 14: 561–566.

Ozdemir O, Hizli S, Abaci A, Agladioglu K, Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. Pediatr Cardiol. 2010;31(6):853-60.

Papandreou D, Rousso I, Malindretos P, et al. Are saturated fatty acids and insulin resistance associated with fatty liver in obese children? Clin Nutr 2008; 27(2): 33-40.

Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int.J.Obes 1999; 23: 1-107.

Pehlivanürk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 574–58

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(5):968-76.

Poskitt C, E.M.E. 1980. obese from infancy. A- Revaluation. Topics in Pediatrics, 2: 81-89.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Bernardi M, Pratelli L et al. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996 81 1173–1178.

Rossner S. Childhood obesity and adulthood consequences. Acta Paediatrica 1998: 87; 1-5.

Savastano S, Belfiore A, Guida B, Angrisani L, Orio F Jr, Cascella T, Milone F, Micanti F, Saldalamacchia G, Lombardi G et al. Role of dehydroepiandrosterone sulfate levels on body composition after laparoscopic adjustable gastric banding in premenopausal morbidly obese women. *J Endocrinol Invest* 2005;28:509–515.

Savoie M, Shaw M, Dziura J, et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA* 2007; 297: 2697–2704

Saygılı F. Obezite Komplikasyonları. Ed: Yılmaz C, Obezite ve Tedavisi, İstanbul, 1999: 41-57.

Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 593- 600.

Schwartz MW, Morton GJ. Keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418: 595-597  
Stewart PM, Krozowski ZS. 11b-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm* 1999;57:249–324.

Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 500-5.

Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al; Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1871-87.

Simsek E, Balta H, Balta Z, Dallar Y. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *Turk J Pediatr*. 2010;52(6):602-11.

Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proceedings of the Nutrition Society* (2005), 64: 15–22.

Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemark M, Gruters A, HersHKovitz E, Iughetti L, Krude H, Latzer Y, Lustig RH, Pescovitz OH, Pinhas-Hamiel O, Rogol AD, Shalitin S, Sultan C, Stein D, Vardi P,

Werther GA, Zadik Z, Zuckerman-Levin N, Hochberg Z. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1871–1887.

Steinberg J, Moorehead C, Katch V. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*. 1995; 126: 690–695.

Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, et al. Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepato Res* 40: 901-910, 2010.

Süzek H, Arı Z, Uyanık B. Muğla’ da yaşayan 6–15 yaş okul çocuklarında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. *Türk Biyokimya Dergisi* 2005; 30: 290–295.

Semiz S, Bican M, Sabir N, Semiz E. Çocukluk çağı obezitesinde karaciğer yağlanması vucut yağı ve metabolik risk faktorleri ile ilişkisi. Milli pediatri kongresi Fin-Türk pediatri gunleri. 8-12 kasım 2006 Antalya. [www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-217.htm](http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-217.htm).

Tarım Ö. Pediatrik obeziteye genel bakış. *Güncel Pediatri Dergisi* 2006; 4(Özel Sayı1): 28-31.

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 years. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 490–495.

Tchernof A, Labrie F, Bélanger A, Bouchard C, Prud’homme D, Moorjani S et al. Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997 133 235–244.

Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. *Nelson Textbook*. 17th ed. New York: Elsevier Science, 2004.

Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev* 2007; 8:41-44.

Trivedi DP, Khaw KT. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4171–7.

Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.

Tunçbilek E. Obezite genetik bir hastalık mıdır? Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi.2008(16);20-27.

Tuzun M. Obezite ve Tedavisi. İstanbul. 1999:1-19.

Türkkahraman D, Bircan İ, Tosun Ö, Saka O, Alptekin M. Antalya il merkezindeki ilköğretim ve lise öğrencilerinde obezite prevalansı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi Özet kitabı s.225, Malatya, 2004.

Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: A practical guide. *Int J Obes.* 1993; 17: 187–196.

Van Italie TB: Health imolications of overweight and obesity in the United States. *Ann Int Med* 1985; 103: 983–988.

Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2243–8.

Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E. Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000; 478: 29–39.

Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity; cross sectional study. *BMJ* 1999; 319: 147-150.

Yanovski JA. İntensive therapies for pediatric Obesity. *Ped Clin North America* 2001; 48: 1041–1053.

Yensel CS, Preud'homme D, Curry DM. Childhood obesity and insulin-resistant syndrome. *J Pediatr Nurs* 2004; 19: 238–246.

Yoneda M, Wada K, Katayama K, et al. A novel therapy for acute hepatitis utilizing dehydroepiandrosterone in the murine model of hepatitis. *Biochem Pharmacol* 68: 2283-2289, 2004.

Yılmaz C. Obezite ve tedavisi. İstanbul.1999;1-19.

Zeybek C, Celebi A, Aktuglu-Zeybek C, Onal H, Yalcin Y, Erdem A, et al. The effect of low-carbohydrate diet on left ventricular diastolic function in obese children. *Pediatr Int.* 2010;52(2):218-23.

Zeybek C, Aktuglu-Zeybek C, Onal H, Altay S, Erdem A, Celebi A. Right ventricular subclinical diastolic dysfunction in obese children: the effect of weight reduction with a low-carbohydrate diet. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(7):946-53.

Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-5.

Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997;337(13):869-73.

Williams LJ, Lyons V, MacLeod I, et al. C/EBP regulates hepatic transcription of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. A novel mechanism for cross-talk between the C/EBP and glucocorticoid signaling pathways. *J Biol Chem* 2000;275:30232-9.

Wong C, Marwick TH. Alterations in myocardial characteristics associated with obesity: detection, mechanisms, and implications. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(1):1-5.

Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS (2004). Effects of diet and exercise in obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 109: 1981-1986.



Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*. 2002; 51: 1876- 1883.