

T.C  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**‘PÜBERTAL VE PREPÜBERTAL OBEZ ÇOCUKLARDA YÜKSEK  
DANSİTELİLİ POPROTEİN (HDL-K) KOLESTEROL  
DÜŞÜKLÜĞÜNÜN KARACİĞER YAĞLANMASINA ETKİSİNİN  
DOPLER USG VE B-MOD ULTRASONOGRAFİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ’**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. BAYRAM ÖZHAN  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. BETÜL ERSOY

MANİSA - 2011

## TEŞEKKÜR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında sürdürdüğümyan dal eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan hocam sayın ProfDr. Betül ERSOY'aşükranlarımı sunar ve teşekkür ederim.

Pediatric asistanlığım, yan dal eğitimim ve diğer alanlarda beni sürekli destekleyen ve yardımcı olan eşim Zeynep RUA ÖZHAN'a, çocukluk dönemini pediatri asistanlığında, ergenlik dönemini yan dal eğitim döneminde geçirip yeterince zaman ayıramadığım kızım Nilüfer ÖZHAN'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>TÜRKÇE ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vii</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1.Obezitenin Tanımı.....	3
2.2. ObezitePrevalansı.....	3
2.3.Obezitenin Sınıflandırılması .....	4
2.4.Obezitede Belirleyici Faktörler .....	8
2.5.Obezitenin Etkileyen Risk Faktörleri.....	9
2.6. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri.....	11
2.7.Enerji Dengesinin Düzenlenmesi.....	14
2.8.Yağ Dokusu .....	19
2.9. Obezitenin Komplikasyonları .....	22
<b>3. HASTALAR VE METOD</b> .....	<b>33</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>54</b>

## KISALTMALAR

<b>NAFLD</b>	Non-alcoholic fatty liver disease
<b>NASH</b>	Nonalkolik steatohepatit
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>NHANES</b>	ulusal sağlık ve beslenme taraması
<b>VKI</b>	vücut kütle indeksi
<b>FA</b>	Fiziksel Aktivite
<b>HOMA-IR</b>	İnsülin Direnci (Homeostasis model of assessment)
<b>IGF-1</b>	İnsülin like growth factor-1
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>HDL</b>	High-density lipoprotein
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein
<b>VLDL</b>	Çok düşük dansiteli Lipoprotein
<b>NY</b>	Nöropeptid – Y
<b>VMH</b>	Ventromedial hipotalamus
<b>CRP</b>	C- Reaktif Protein
<b>OUA</b>	obstruktif uyku apnesi
<b>FFA</b>	serbest yağ asidi
<b>KY</b>	karaciğer yağlanması
<b>OGTT</b>	Oral glukoz tolerans testi
<b>PAI-1</b>	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>TG</b>	Trigliserid
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor-alfa

## ÖZET

**Amaç:**Prepubertal, pubertalobez çocuklarda karaciğer yağlanma sıklığını hem B- Mode hem de Dopler USG ile değerlendirip, her iki yöntemle saptanan karaciğer yağlanmasının antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkisini tespit etmektir.

**Metod:** Bu çalışmaya çocuk endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine ayaktan başvuran 97'siprepubertal (48 erkek, 49 kız) obez çocuk ile 114'üpubertalobezadolesan ( 63 kız, 51 erkek) dahil edildi. B-mod ve Dopler Ultrasonografi ile karaciğer yağlanması değerlendirildi. Hastalara oral glukoz tolerans testi yapıldı. Hastalardan trigliserid, aspartataminotransferaz, alaninaminotransferaz, yüksek dansiteli kolesterol, düşük dansiteli kolesterol, total kolesterol düzeyi çalışıldı.Hastalarınantropometrik ölçümleri ve biokimyasal değerlerinin B-ModveDopler USG ile korelasyonu incelendi.

**Bulgular**Prepubertal grubun yaş ortalaması 9, 20 ±1, 8, pubertal grubun yaş ortalaması12, 90±1, 75 olarak bulundu. Prepubertal grupta bulunan obez çocukların 50'sinde (%51, 5) B-Mod USG ile, 30'unda (%30, 9)Dopler USG ile karaciğer yağlanması saptandı. B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptananlarda, ağırlık SDS, VKİ, bel çevresi, ALT, AST ve trigliserit düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. İnsulin direnci ve HDL-K düzeyi düzeyine göre hastalar grublandığında B-Mod ve DoplerUSG'de fark saptanmadı. Prepubertalgrub'da B-Mod USG ileALT, AST, açlık insülini, HOMA-IR, bel çevresi arasında korelasyon saptandı.Dopler USG ile sadece ALT arasında korelasyon saptandı.Pubertalgrubta bulunan 114 obez hastanın B-Mod USG ile 75'inde (%65, 78), Dopler USG ile 43'ünde (%37, 71) karaciğer yağlanması saptandı.Pubertal grup B-mod USG ile değerlendirildiğinde ALT, AST, HDL, HOMA-IR, ağırlık, ağırlık SDS , VKİ, VKİ SDS'si, bel çevresi, kalça çevresi arasındaki gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu.Dopler USG ile akım patternanormaliği saptanan ve saptanmayanpubertalobezhastaların ALT, AST, açlık düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. Pubertalgrup B-mod USG ile değerlendirildiğinde ALT, açlık insülini, HOMA-IR, ağırlık, ağırlık SDS , VKİ, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi ile korelasyon saptandı

**Sonuç:** Obez çocuklarda ister prepübertal olsun, ister pübertal olsun karaciğer yağlanması saptanabilir. Karaciğer yağlanmasının kesin tanısı biyopsi ile olsa da, ultrasonografi yağlanmayı saptayan kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Karaciğer yağlanmasını saptamak için hem geleneksel B-mod USG, hem de hepatikvendeki akım hızı değişikliklerini belirleyen Dopler USG kullanılabilir. B-mod USG ile karaciğer yağlanması, Dopler USG'ye göre hem pübertal hem de prepübertalobez çocuklarda daha fazla oranda rastlanmaktadır. Ancak bu sonuç bize B-modUSG'nin Dopler USG'den karaciğer yağlanmasını göstermesi açısından daha duyarlı olduğunu göstermez.

## SUMMARY

**The aim:** to evaluate the frequency of asymptomatic fatty liver disease (FLD) using both Doppler and B-mode ultrasound (US) in obese prepubertal and adolescents patients; (2) to compare anthropometric indices and metabolic findings of obese patients assessed by two methods; and to evaluate metabolic predictors of FL shown by these methods.

**Patient Selection & Method:** Ninety-seven obese prepubertal (48 male, 49 female) and one hundred-fourteen adolescents (63 female, 51 male) were included in the study. B-mode and right hepatic vein Doppler ultrasonography (US) were performed and anthropometric indices, lipid profiles, and OGTT levels were evaluated in all obese patients. Correlation between biochemical findings with anthropometric indices and ultrasonographic method were evaluated.

**Findings:** The mean age of the prepubertal children was  $9, 20 \pm 1, 8$ . Hepatosteatosis was detected with B-Mode USG in 50 (%51, 5) prepubertal obese children and hepatosteatosis was detected with Doppler USG in 30 (%30, 9) prepubertal obese children. In prepubertal group, weight, weight SDS, BMI, waist circumference, alanine transferase, aspartat transaminase and trigliseride levels were significantly higher in hepatosteatosis group detected with B-Mode. When obese prepubertal patients were grouped according to insulin resistance and HDL-C level, there were no significant difference between groups in two types of radiologic method. ALT, AST, fasting insulin, HOMA-IR, waist circumference was correlated with fatty liver detected with B-Mode USG. Only alt level was correlated with fatty liver with Doppler USG.

The mean age of the adolescent children were  $12, 90 \pm 1, 75$ . Hepatosteatosis was detected with B-Mode USG in 75 (%65, 78) obese children and hepatosteatosis was detected with Doppler USG in 43 (%37, 71) pubertal obese children. In pubertal group, ALT, AST, HDL, HOMA-IR, weight, weight SDS, BMI, BMI SDS, waist circumference, hip circumference were significantly higher in hepatosteatosis group detected with B-Mode. ALT, AST, fasting insulin and HOMA-IR were higher in fatty liver group detected by doppler USG. When obese pubertal patients were grouped according to insulin resistance and HDL-C level, there were no significant difference

in two types of radiologic method. ALT, fasting insulin , HOMA-IR, waist and hip circumference, BMI, BMI SDS, weight and Weight SDS was correlated with fatty liver detected with B-Mode USG .

**Conclusion:** Fatty liver can be detected both pubertal and prepubertal obese children. Although biopsy is required for definitive diagnosis, USG is simple and non-invasive method that can detect hepatosteatosis. Conventional B-Mode USG and Doppler USG can be used to detect *hepatosteatosis*. Hepatosteatosis can be detected in high frequency in pubertal and prepubertal obese children by B-Mod USG when compared with Doppler USG. But this doesn't show us that B-Mod USG is more sensitive than Doppler USG to detect hepatosteatosis.



## 1.GİRİŞ

Çocukluk çağı obezitesi gelişmiş ülkelerde sıklıkla görülmekle birlikte bütün dünyada artan bir prevalansa sahiptir. Obeziteye bağlı problemlerin yanı sıra, çocukluk çağında obez olanların erişkin dönemde morbidite ve mortalitesi artmaktadır. Adolesan döneme obez giren çocukların % 50'sinin erişkin dönemde de obez olması, çocukluk çağı obezitesini önemli bir sağlık problemi yapmaktadır. Erişkin dönemde ki en önemli sağlık sorunlarının (Tip2 Diyabet, Hipertansiyon, Dislipidemi, Koroner Arter Hastalığı) çocukluk çağında başlayan obezite ile ilgili olduğu düşünüldüğünde, bu konunun toplum sağlığı için ne kadar önemli bir tehdit olduğu görülmektedir.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı 'NAFLD' (Non-alcoholic fatty liver disease), alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularını taşıyan bir karaciğer hastalığıdır. 1980'lerden sonra hastalığın tanımlanmasıyla birlikte dünyada görülme sıklığı hızla artmaktadır. Yetişkinleri ve çocukları etkileyen ve özellikle endüstrileşmekte olan ülkelerde artan prevalans gösteren metabolik bir hastalıktır. NAFLD, basit steatozdan (karaciğer yağ hücrelerinin trigliserit ile dolması) steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar ilerleyen geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. Yağlı karaciğer ve siroz gibi fibrotik karaciğer hastalıklarının altında yatan en önemli neden obezite ve insülin direncidir. Günümüzde çocuklarda obezite ve insülin direncinin prevalansı giderek artmaktadır. Bu durum da, NAFLD'yi çocuklarda potansiyel olarak en yaygın görülecek karaciğer hastalığı yapmaktadır.

Biz, daha önceki çalışmamızda pübertal obez çocuklarda hem B-Mod ultrasonografi (USG), hem de Dopler USG ile karaciğer yağlanması sıklığını belirledik. B-Mod USG ile saptanan karaciğer yağlanması sıklığının daha yüksek olduğunu belirledik. Vücut kütle indeksi (VKİ) arttıkça, B-Mode USG ile belirlenen karaciğer yağlanması sıklığının arttığını belirledik. Dopler USG ile karaciğer yağlanması, B-Mode USG ile karaciğer yağlanması belirlenen her hastada belirlenmiyordu. High density Lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin düşüklüğünün Dopler USG ile tesbit edilen karaciğer yağlanması için bir gösterge olduğunu belirledik. Bu çalışmanın amacı da hem prepübertal hem de pübertal obez çocuklarda karaciğer yağlanma sıklığını hem B- Mode hem de Dopler USG ile değerlendirip, her iki yöntemle saptanan karaciğer yağlanmasının antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkisini tespit etmektir. Çalışmamızı planlarken, daha önceki çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca dayanarak,

obez pberal ve prepberal hastaları HDL düzeylerine ve insülin direncinin varlığına göre ayırarak da değerlendirmemizi yaptık. Bu alışma ile obez hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan karaciğer yağlanmasını en erken zamanda hangi göstergeleri ve en iyi hangi yöntemi kullanarak belirleyebiliriz sorularına yanıt bulmaya çalıştık. Erken tanı ile bu komplikasyona karşı önlemlerimizi daha kolay alabileceğimizi düşündük.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Obezitenin Tanımı**

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerin etkisiyle oluşan ve sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezite vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (1, 2).

### **2.2.Çocukluk Çağında Obezite Prevalansı**

Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi, çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleri bu sıklığın ana nedenidir (3).

Son yüzyılda kilo fazlalığı olan yetişkinlerin sayısı dramatik olarak artış göstermekte ve 200 milyondan 300 milyona çıktığı bildirilmektedir (4). Erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve ergenlerde de kilo fazlalığı olan bireylerin sayısı yirminci yüzyılın son yarısında yaklaşık olarak %50 artmıştır (5, 6). Obeziteyi etkileyen demografik, sosyokültürel ve biyolojik faktörlerin etkisi ile dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde yaşayan çocuklardaki obezite sıklığı arasında büyük değişiklikler görülmektedir. Obezite gelişimi, gelişmiş ülkelerde nisbeten alt sosyal tabakalarda kötü beslenme alışkanlığı ve az fiziksel aktivite nedeniyle daha sık görülmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde yağ ve şeker oranı yüksek, düşük fiyata daha lezzetli yiyeceklerin bulunduğu batı tarzı beslenme nedeniyle daha çok orta ve üst tabakalarda görülmektedir (7). Amerika ve Avrupa'da 60 ve 90'lı yıllar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda obezite sıklığında 1-4 yaş arası % 70, 6-11 yaş arası %54, 12-17 yaş arasında ise %39 oranında artış görülmüştür (8).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda obezite prevalansı %9.1 ve %12.8 olarak bulunmuştur. İstanbul ilinde yapılan bir çalışmada fazla tartılı olma prevalansı kızlarda 12-13 yaşlarında %21, erkeklerde 11-12 yaş arasında %27 ile en yüksek düzeye çıktığı görülmüştür (9). Ankara merkezinde yapılan saha çalışmasında obezite prevalansı %7.5, fazla tartılı çocuk prevalansı %6, 3 olarak bulunmuştur. Manisa bölgesinde yapılan 14-18 yaş arasında adölesan dönemdeki orta öğrenim dönemindeki 680 çocuğun beslenme

durumlarının vücut antropometrik ölçülerle değerlendirildiği çalışmada obezite oranı % 16.8 olarak bulunmuştur (10).

### **2.3.Obezite Sınıflandırması**

Obezite yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine, başlama yaşına ve etyolojide rol oynayan faktörlere göre sınıflandırılabilir.

#### **Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre**

##### **Hipersellüler Obezite**

Yağ hücre sayısının artışı ile karakterizedir. Çocukluk çağındaki görülen obezite tipidir. Nadiren erişkin dönemde de ortaya çıkabilir (11).

##### **Hipertrofik obezite**

Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artışı ile karakterizedir. Yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir (11).

#### **Vücut Yağ dağılımına göre obezite**

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

b. Gynecoid tip obezite (gluteal/periferal): Yağ dokusu, kalça ve uylukta toplanmıştır. Daha çok kadınlarda görülür.

Yağ dağılımına göre obezite değerlendirildiğinde; abdominal obezite erişkinlerde insülin rezistansı, kardiyovasküler hastalıklar, insüline bağımlı olmayan diyabet ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından risk oluşturmaktadır (11).

#### **Etiyolojiye Göre**

a. Basit Obezite (Eksojen Obezite)

b. Sekonder obezite olarak ikiye ayrılır.

## **Basit Obezite (Ekzojen Obezite)**

Obez çocukların büyük bir kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit obezite, ekzojen obezite, primer obezite olarak adlandırılır. Bu gruptaki çocukların çoğunda klinik bir belirti yoktur. Çok az bir kısmında çabuk yorulma ve ekstremitelerde ağrıları olabilir. İştah genellikle iyidir. Beslenme öykülerinde çok miktarda şeker, şekerli gıda, yağlı gıda ve hazır gıda tükettikleri öğrenilir. Fiziksel aktiviteleri az, televizyon ve bilgisayar başında geçirdikleri süreler uzundur. Basit obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşlarına göre iridirler ve hızlı gelişim gösterirler (11).

## **Sekonder Obezite**

Obezite tanısı konan hastada altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar ekarte edilmelidir. Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığı sekonder obezite, endojen obeziteden sözedilmektedir. Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler % 1'den daha az bir grubu oluşturmaktadır. Obez olup kısa boylu hastalarda altta yatan hormonal veya genetik bir bozukluk akla gelmelidir (8). Hormonal yetmezliklerden, hipotiroidide enerji harcanımının azalması, büyüme hormonu eksikliğinde ise lipolitik etkinin olmaması obezite nedenidir. Cushing sendromu, glukokortikoid düzeylerinde artış sonucu obezite gelişen ve sıklıkla hipertansiyonun eşlik ettiği bir tablodur. Basit obeziteden ayırımında, yağ depolanmasının tipik olarak gövdede olması, boy kısalığı, idrar serbest kortizolün atılımının fazlalığı ve kortizol diurnal ritminin bozulması önemli kriterlerdir. Hipotalamik tümörler, kistler, infeksiyonlar ve infiltrasyonlarda obezite nedeni tokluk merkezinin tahrip olmasıdır. Prader-Willi ve psödohipoparatiroidizmde obeziteye neden olan patolojinin hipotalamustaki bozukluk olduğu düşünülmektedir. Prader-Willi sendromunda obezite 1-4 yaşları arasında başlar. Polifaji, hipotoni, gelişme geriliği, hipogonadizm ve kısa boyla karakterizedir (7). Laurence-Moon-Biedl sendromunda obezite 1-2 yaşlarında ortaya çıkar. Retinitis pigmentosa, hipogonadizm, zeka geriliği ve polidaktili görülür. Alström sendromunda obezite ile birlikte retinopati, sensorinöral işitme kaybı, insülin direnci, nöropati ve erkek cinsiyette hipogonadizm vardır (7).

## **Sekonder Obezite Nedenleri**

### **1-Genetik sendromlar (Mental Retardasyon ön plandadır)**

Prader-Willi Sendromu

Kısa boy

Hipogonadizm

Laurence-Moon-Biedl Sendrom

Polidaktili

Retinitis Pigmentoza

Hipogonadizm

Down Sendromu

Cohen Sendromu

Hipotoni

Mikrosefali

Maksiller hipoplazi

Belirgin kesici dişler

Carpenter Sendromu

Kraniosinoztozis,

Brakidaktili,

Polidaktili

Sindaktili,

Konjenital Kalp Hastalığı

Hipogonadizm

Alström Sendromu

Retinitis Pigmentoza

Sağırılık

Borseson-Forssmann-Lehmann Sendromu

Mikrosefali

Büyük kulak

Epilepsi,

Hipogonadizm

Beckwith-Wideman Sendromu

### **2-Endokrin nedenler (Boy kısalığı ön plandadır)**

Cushing Sendromu  
Hiperinsülinizm  
Büyüme hormonu eksikliği  
Hipotiroidi  
Psödohipoparatiroidizm  
Leptin Bozuklukları  
    Leptin eksikliği  
    Leptin Reseptör Bozukluğu  
    Leptin Direnci

### **3-Hipotalamik bozukluklar**

Tümörler (kraniofaringioma)  
Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)  
Travma  
İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)  
Fröhlich Sendromu

### **4-İlaçlar**

Glukokortikoidler  
Trisiklik antidepresanlar  
Siproheptadin  
Antitiroid ilaçlar  
Fenotiazin,  
sodyum valproat  
Östrojen,  
progesteron  
Lityum

### **5-Enerji Yolu Hastalıkları**

POMC mutasyonu( Kızıl saç)  
MC4R MUTASYONU  
MC3R  
SIM1  
PPAR $\gamma$ 2  
B3 Adrenerjik Reseptör Mutasyonu

## 2.4.Obezitede Belirleyici Faktörler

Çocukluk çağında %95 ve daha yüksek vücut kitle indeksine sahip adolesanların, yetişkin obez olma riskleri oldukça yüksektir. Adolesan obezitesi yetişkin obezitesi için primer risk faktörüdür (12).Uzun dönem çalışmalar bütün obez adolesanların %50 ile %75' inin obez yetişkinler olacağı ve vücut kitle indeksi (VKİ) 60 pörsantil ve üzerinde olan 18 yaşındaki bireylerin üçte birinden daha fazlasının fazla kilolu olacağını göstermiştir. VKİ %95 ve daha fazla olan çocuk ve adolesanların %62 ile 98'inin 35 yaşında obez olma riski vardır (13).

Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. İntrauterin dönemin ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle yağ dokusu artar. Doğumda yağ dokusu vücut ağırlığının %16'sını oluşturur. Yağ dokusu süt çocukluğu döneminde artarken, beş altı yaş arasında azalarak vücut ağırlığının %12.5-15.3 'üne iner. Daha sonra vücut yağı sabit bir hızla artar ve bu durum **adipoz rebound** olarak adlandırılır (11). Adipoz rebound yaşı yetişkin obezitesi için önemli bir göstergedir. Erken adipoz reboundu olan çocukların obez yetişkin olma riski beş kat artmıştır. Adipoz rebound döneminde zaten şişman olan çocukların riski ise normal olanlara kıyasla altı kat artmıştır (13). Aynı şekilde süt çocukluğunda aşırı beslenme obezite gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Birçok çalışmada biberonla beslenmenin obezite için risk faktörü olduğu, biberonla beslenen bebeklerin obez olma riskleri %4, 5 anne sütüyle beslenenlerde %2, 8 olarak bulunmuştur. Mamaların anne sütüyle karşılaştırıldığında hacim ve içerik farklılığı etyolojik faktör olarak ileri sürülmüştür (14).

Antenatal çevre ve fetal büyüme; obezitenin gelişiminde önemli risk faktörleri olarak görülmektedirler. Barker ve arkadaşları, antenatal stres veya plasental yetmezlik beta hücre fonksiyonunda veya insulin duyarlılığında yetişkin dönemde etkileyen metabolik değişikliklere sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Birçok çalışmada düşük doğum ağırlıklı çocuklar ile obezite gelişimi, kardiyovasküler komplikasyonlar, tip 2 diyabet arasında ilişki gösterilmiştir (15).



## **2.5.Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri**

### **Yaş**

Obezite her yaşta görülmektedir. Obezitenin gelişiminde özellikle önemli üç dönem vardır. Bu dönemler; doğum öncesi, beş-yedi yaş ve ergenliktir. Adipoz rebound dönemi ergenlik ve yetişkinlikteki şişmanlamada etkilidir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında, VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri altı-yedi yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depolamalarıdır. On-onbeş yaşlar arasında vücut yağ oranı erkeklerde % 17, 8'den % 11, 2'ye düşerken, kızlarda ise % 16, 6'dan % 23, 5'e yükselmektedir (8). Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik evredir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin obez kadınların % 30'unun ergenliğin erken evrelerinde de obez olduklarını göstermektedir.

### **Cinsiyet**

Obezite, her iki cinste de görülmekle birlikte kadınlarda görülme sıklığı fazladır. Kız adölesanlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Obezite kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülür (3).

### **Genetik Faktörler**

Obezite gelişmesinde pek çok gen bozukluğunun rol aldığı bilinmektedir (16). Obezite oluşumunda genetik yatkınlığın varlığı ve bazı ailelerde obeziteye eğilimin olduğu bilinmektedir (13). Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn-çocuk ilişkisi yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı % 80, sadece biri obez ise % 40, her ikisinde obez değilse % 14 oranında bulunmuştur (17). İkizlerde yapılan çalışmalarda, obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Tek yumurta ikizleri, kilo ve deri altı yağ kalınlığı yönünden değerlendirmeye tutulduklarında birbirine çift yumurta ikizlerinden daha çok benzerlik gösterirler ki bu da genetik etki ile uyumu göstermektedir. Monozigot ikizlerden biri

obez ise diğzerinin de obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımının ve VKİ'lerinin kendi ana-babalarına benzediği de gösterilmiştir (9).

### **Çevresel Faktörler**

Obezite gelişiminde ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları, çocuğunun aktivite derecesi ve televizyon seyretme süresi önemli risk faktörleridir. Annenin eğitim düzeyi düştükçe çocuklarında obezite görülme sıklığının artmaktadır (18). Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki vardır (19). Fizik aktivite ve beslenme alışkanlıklarında kültürel faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmekte ve obezlerin beslenme şeklinin, fazla yeme isteğinin ve sedanter yaşantısının aileden gelen alışkanlıklarının sonucu olabileceği bildirilmektedir (20). Çocukların yiyecek tercihleri, ailelerinin yeme davranışlarından ve yiyecek seğim tercihleri ile şekillenir (21). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde yiyeceğe kolay ulaşılması ve sedanter yaşam obezitenin yüksek oranda görülmesine yol açar. Uzun süre televizyon izlemek, video ve bilgisayar oyunları oynamak ve bu sırada yüksek kalorili gıdaları tüketmek obezite oluşumunu kolaylaştırır. Televizyon izlemekle geçirilen süre ile obezite arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir (21).

### **Diyet ve Yeme Alışkanlıkları**

Çocuklukta yanlış ve dengesiz beslenme alışkanlıkları sonucu ortaya çıkan sorunların başında şişmanlık gelmektedir. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. ocuk her ağladığında biberon ile süt vermek, muhallebi gibi kaloriden zengin besinlere erken başlamak ve bunları fazla miktarda vermek çocuklarda şişmanlığa yol açan yanlış uygulamalardır (16). Obezitede en önemli faktör hızlı ve fazla yeme davranışıdır. Esas problemin, diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki dengesizlikten kaynaklandığı ve beslenme bilgisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Aşırı kilolu çocukların diyetlerinde fazla enerjiyi yağdan aldıkları belirtilmektedir. Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir.

## **Fiziksel Aktivite (FA)**

Obezite sedanter yaşam biçiminin bir uzantısıdır. Obezite genellikle düşük FA ile beraberlik göstermektedir. Hareketsizlik, obezite nedeni olarak gözlenmekte, obezite ise hareket eksikliğine yol açarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (22). Televizyon izleme, video oyunları oynama ve bilgisayar kullanma gibi fiziksel aktiviteyi azaltan aktiviteler obezite ile yakından ilişkilidir.

## **Psikolojik Faktörler**

Aile içi olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek aşırı iştahsızlık yada fazla yeme davranışı doğurmaktadır. Obez çocuklarda özellikle ergenlik döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama çocuğu pasif hale getirmekte ve çocuğun obezite derecesini arttırmaktadır (22).

## **2.6.Obezitenin Ölçüm Yöntemleri**

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

### **Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü**

Vücut yağının direkt olarak ölçümüne olanak sağlayan yöntemlerin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın olarak klinik uygulamaya girmemiştir. Vücuttaki yağın direkt ölçümü aşağıdaki yöntemlerle yapılır.

a. Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması: “Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Uygulanması zordur (6).

b. Toplam vücut suyunun izotop dilasyonu ile saptanması: Hidrojen izotopu kullanılarak izotop dilasyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı sabit (% 72) kabul edilerek hesaplama yapılmaktadır (4).

c. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi: potasyum vücut yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir (4).

d. Nötron aktivasyonu: Bu yöntemde kişiler çok fazla radyasyona maruz kalmaktadır(4).

e. Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması: Biyoelektrik impedans analizi yönteminde; yağsız doku kitlesi ile yağ dokusunun elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir yöntemdir (23).

f. Bilgisayarlı tomografi: Pahalı bir yöntemdir (4).

g. Manyetik rezonans görüntüleme: Sinyal şiddeti incelenen dokulardaki su ve yağın derişim ve gevşeme özellikleri tarafından belirlenir. Cihaza ulaşabilme olanaklarının sınırlı olması, yüksek maliyet getirmesi ve analiz için fazla süre harcanması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (4).

h. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi: Radyasyonun düşük dozda olması sebebiyle bebek ve çocuklarda da kullanılabilir. Vücut bileşimi saptanmasında en güvenilir yöntemlerden biridir (24).

i. Ultrasonografi tekniği: Maliyeti düşük, yan etkisi yoktur. Ancak yöntemi kullanacak kişinin özel eğitilmiş olmasını gerektirmesi, kişinin bilgi ve beceri durumuna göre yöntemin hata payının değişkenlik göstermesi, dezavantaj oluşturmaktadır(25).

### **Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü (Antropometrik Ölçümler)**

Antropometrik ölçümler beslenme durumunun saptanmasında, protein ve yağ deposunun göstergeleri olmaları nedeniyle önemlidir. Tek bir ölçüm (yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy uzunluğu gibi) veya boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, deri kıvrım kalınlıkları ve/veya çevre ölçümleri birlikte kullanılarak değerlendirilmektedir. Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kütle indeksidir (Quetelet indeksi) (6) .

### **Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)**

Rölatif Ağırlık = Hastanın ölçülen ağırlığı/ Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı X 100

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken genellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her

ülkenin kendi standartları kullanılmaktadır. Boyunun 50. persentilde olduğu yaşı 50. persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır. Rölatif ağırlığın % 120'nin üzerinde olması obezite tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (26).

### **Çevre ölçümleri**

En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel, kalça ölçümleri ve bel/kalça oranı yağ dağılımını göstermede iyi bir yol göstericidir ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede diğer ölçümlerden daha değerli olarak görülmektedir. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen değer erkeklerde 1'i kızlarda ise 0, 8'i geçmemesi gerekir. VKİ sabit kalsa bile, bel/kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasını sağlayabilir. Bel/kalça oranı çocuklarda fazla kullanılmamakla birlikte 0, 8'in üstünde olması özellikle glikoz, insülin veya lipoprotein metabolizmasında dengesizliklere bağlı obezite göstergesidir. Bel/kalça oranı yüksek, üst kısmı obez olanlarda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı daha fazla sıklıkta görülmektedir (27).

### **Cilt Kıvrım Kalınlıkları**

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. En sık triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85. persentil üzerindeki ölçümler fazla kilolu, 95. persentil üzeri obezite olarak değerlendirilir. Pediatrik yaş grubunda triseps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Cilt altı yağ dokusu ile total vücut yağı arası %70--80 oranında korelasyon mevcuttur (4, 11).

### **Vücut Kütle İndeksi (Quetelet İndeksi)**

Vücut kütle indeksi obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve günümüzde en kabul gören metot olarak kabul edilmektedir.  $VKI = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$

VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ'in persentilleri belirlenmiştir. VKİ'i 85-95 persantil arasında olanlar fazla tartılı, 95. persentilin üzerinde olan olgular ise obez olarak değerlendirilmektedir (26).Her ülkenin kendi ülkesine ait vücut kitle indeksi persentil değerlerini kullanması uygundur.

## **2.7.ENERJİ DENGESİNİN DÜZENLENMESİ**

Bazal metabolizma hızının obezite etiopatogenezindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(51). Yağsız vücut kitlesi bazal metabolizma hızının en önemli belirleyicisi olmakla birlikte; ırk, yaş, genetik faktörler gibi ek faktörlerin varlığı da bazal metabolizma hızını etkilemektedir. Fizik aktivite total enerji harcanımının en önemli belirleyicisi olarak görülmektedir. Enerji alımını iştah arttırıcı (oreksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörler etkiler (28). Enerji alımını arttıran faktörler; noradrenalin, opiatlar (b endorfin, dinorfin, metenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptit-Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, aguti related protein (AGRP), oreksin, GABA, glutamat, norepinefrin  $\alpha$  reseptördür (28).Enerji alımını azaltan faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-I, alfa melanin stimüle edici hormon (MSH), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regülated transkript (CART), norepinefrin  $\beta$  reseptör, kalsitonin geni ilişkili peptit ve adrenomedülindir (Tablo1). Hipotalamusun nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip açlık ve tokluk duyusu oluşturan sinyalleri ileterek enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Enerji alımı ve harcanımı, çevresel sinyal gönderme ve efektör sistemler ile nöroendokrin sistemler arasındaki kompleks ilişkilerin etkisi altındadır (29). Enerji dengesini düzenleyen üç ana nöroendokrin komponent vardır.

## **AFFERENT SİSTEM**

Afferent sistem uzun süreli enerji depolama sinyaliyle birlikte kısa süreli tokluk ve açlık ve hacim sinyalinden oluşur. Bu sinyaller kısa/uzun süreli, açlık/tokluk, zayıflık/şişmanlık, periferik/santral olarak sınıflandırılabilir. Periferal açlık sinyalleri

glukoz, kortizol ve ghrelin iken periferel tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir (28).

## **Ghrelin**

Bir açlık uyarıcısı olup peptit yapısında büyüme hormonu salgılatıcı reseptör ligandır. Açlıkta, hipoglisemide mide mukozasından salınımı artar. Özellikle karbonhidrat ile beslenmede salınımı azalır. Sıçanlarda İV veya intraserebroventriküler ghrelin verilmesi ventromedial hipotalamustaki enerji denge merkezinde oreksijenik kolun (Nöropeptid Y ve Aguti ilişkili protein) aktivasyonuna yol açarak beslenme ve adipoz doku artışına yol açar (29, 30).

## **Peptid YY<sub>3-36</sub>**

İntestinal L hücreleri tarafından yemeğe cevap olarak salgılanır ve WMH da Y2 reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma merkezi entegrasyon ünitesi oreksijenik koldaki NPY mesajcı RNA' sını azaltır (7).

## **Leptin**

Leptin, obezite geni (ob geni) tarafından kodlanarak adipoz dokuda sentezlenen, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid hormondur. Adipoz dokuda sentezlenen leptin hipotalamusu “negatif feedback” ile etkileyerek iştahı azaltıcı ve enerji kullanımını artırıcı bir rol oynamaktadır. Açlıkta leptin sentez ve salınımı azalır (7).

## **İnsülin**

Enerji metabolizmasında primer düzenleyici hormonlardan biri insülinidir. Hem afferent hemde efferent sistemin bir parçasıdır. İnsülinin etkisi esas olarak kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerindedir. Anabolik bir hormon olan insülin, enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini uyarır. Özellikle kaslarda ve yağ dokusunda hücre membranını etkileyerek glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artırır. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile trigliseridlere dönüşür. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipid seviyesini azaltıp, fazla

kalorinin depolanmasını sağlar. Kan glukozu düştüğünde insülin sekresyonu bazal düzeye iner. Glikojen glukoz oluşturmak üzere parçalanır (glikojenoliz), proteinler katabolize olur ve açığa çıkan aminoasitler glukozu çevrilir (glukoneogenezis), trigliseridler serbest yağ asitlerine, onlar da asetil CoA yolu ile glukozu ve ketoasitlere dönüştür (7).

### **Diğer Gastrointestinal Sinyaller**

Kısa dönem periferik doygunluk sinyalleri makronutrientlerin (özellikle proteinler) kendisi ile birlikte kolesistokinin, bombesin, glukagon, amilin ve glukagon like peptid 1 gibi hormonları da içerir (7).

## **SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDE ENTEGRASYON ÜNİTESİ, NÖROPEPTİDLER, NÖROTRANSMİTTERLER**

Periferik sinyallere ek olarak beynin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini açlık/tokluk, enerji alımı/harcanımını ayarlamak yoluyla koordine eder (28).

- a- Ventromedial hipotalamus (VMH): Ventromedia ve arkuat nükleusu içerir. Tokluk merkezidir
- b- Paraventricüler nükleus (PVN)
- c- Lateral hipotalamus: Açlık merkezidir.

### **Norepinefrin**

Özellikle VMH üzerine etkilidir. Yiyecek alımı üzerine etkisi paradoksaldır. Norepinefrinin İntrahipotalamik infüzyonu yiyecek alımını artırırken, santral infüzyonu yiyecek alımını azaltır (28).

### **Nöropeptid Y (NPY)**

Hipotalamus üzerinden beslenmenin başlaması, ergenlik düzenlenmesi, gonadotropin sekresyonu üzerine etkilidir. Açlık ve kilo kaybı NPY salınımını artırırken, leptin azaltır. NPY ayrıca enerji harcanımını azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasını artırır ve hiperfajiye sebep olur (31).



## **Serotonin (5-hidroksitriptamin)**

Serotoninin gıda alınımını inhibe edici, doyumunu artırıcı etkisi vardır. Serotonin doyumluk sinyali iletiminde hem santral hem periferik etkisi vardır (28).

## **Oreksinler**

Oreksijenik etkisini NPY salınımını stimüle ederek yapar (31).

## **Opioidler**

Opioidler oreksijenik sinyallerdendir.

## **Melanin Konsantrasyon Edici Hormon (MCH)**

Oreksijeniktir. Açlık halinde hipotalamustaki MCH genleri eksprese olur (7).

## **Melanokortin Reseptörleri**

MC3R vücut ağırlığının düzenlenmesi ve enerji harcanması ile ilgilidir. MC3R nakavt fareler hipofajik olmalarına rağmen obezlerdir, yağ dokuları fazladır. Obezlerde en sık görülen genetik defekt MC4R mutasyonlarıdır. MC4R enerji alınımını düzenlerken, MC3R ise enerji harcanmasını etkilemektedirler (28).

## **EFFERENT SİSTEM**

Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Açlık ve tokluğun motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Otonom sinir sisteminin başlıca komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise depolanmasında rol alır. Yağ dokusundaki  $\beta$  adrenerjik reseptörün uyarılmasıyla çiftlenmemiş protein 1'in aktivasyonu sonucunda termogenez artar dolayısıyla enerji harcanımı gerçekleşir. Parasempatik sistem ise nervus vagus yolu ile insülin salınımını arttırarak enerji depolanmasına neden olur (28).

## Enerji Dengesinde Rol Alan Önemli Faktörler

Obez çocuklarda hiperinsülinemiye rağmen normal glukoz düzeyleri insülin direncinin varlığını gösterir. Yağ hücre kütlelerinin büyümesi ve insülin gereksiniminin artmasına karşın reseptör sayısının azalması insülin direncine yol açmaktadır. NPY' nin sentez ve salınımını inhibe ederek kilo alınımını engelleyen leptin vücut ağırlığı ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Tokluk faktörü olarak leptin besin alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Leptin NPY sentezini ve salınımını azaltarak iştahı azaltmaktadır. Obezlerde leptin sinyalinde bir bozukluğa ya da leptin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak serum leptin düzeyleri artmıştır. Leptin ve insülin düşük plazma konsantrasyonları (örneğin açlık ve kilo kaybı süresince), NPY sentezini uyararak ve sempatik aktiviteyi ve diğer katabolik yolları inhibe ederek gıda alımını artırırken enerji harcanımını düşürmektedir. Yüksek leptin ve insülin konsantrasyonları melanokortik ve kortikotropin salgılayan hormon (CRH) salınımıyla, gıda alımını azaltmakta ve enerji harcanımını artırmaktadır. Enerji alımı ve harcanımı, çevresel sinyal gönderme ve efektör sistemler ile nöroendokrin sistemler arasındaki kompleks ilişkilerin etkisi altındadır (31).

Tablo1 Yiyecek Alımının Düzenlenmesi

İştahı Artıranlar(Oreksijenler)	İştahı Azaltanlar( Anoreksijenler)
Ghrelin	Leptin
Kolesistokinin	MSH ve POMC
Kortizol	İnsulin
Aguti ilişkili protein	Serotonin
Nöropeptid Y	Dopamin
Oreksin	PC-1
Melanin Con H	Beta adrenerjik
GABA	PYY
Alfa Adrenerjik	Glukagon Benzeri Peptid
Endokanabinoidler	Glukoz Bağımlı İnsulinotropik Peptid

## **2.8.Yağ Dokusu**

Yağ dokusunun dağılımı ve büyümesi kızlarda ve erkeklerde yaşın artması ile birlikte farklılıklar gösterir. Yağ dokusu kahverengi yağ ve beyaz yağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kahverengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri ve termoregülasyonda görev alır. Kahverengi yağ dokusunun termojenik etkisi yenidoğanın vücut sıcaklığının korunmasında önemli olup, sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Yaş artıkça, kahverengi yağ dokusunda daha çok lipid depolanacağı için ve morfolojik olarak beyaz yağ dokusundan ayrılamaz (7).

### **Yağ Dokusunun Metabolik Fonksiyonları**

Yağ dokusu; enerji alımı fazla olduğunda trigliseridleri depolayarak, enerji alımında yetersizlik olduğunda diğer hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak üzere serbest yağ asitleri ve gliserolu ortama serbestleştirerek vücut enerji dengesinde santral rol oynar. Yağ dokusu fazla miktarda androjeni estrone çevirmekte hedef dokularda estron, estradiole dönüşmektedir. Yaşın ve adipoz dokusunun artmasıyla birlikte bu aromatisasyon artmakta ve ileri yaşlarda görülen endometrial kanser patogeneğinde ve meme kanserinin gelişiminde bu aromatisasyonun önemi vurgulanmaktadır (32).

### **Yağ Dokusunun Endokrin Fonksiyonları**

Yağ dokusu, hormon ve faktörlerin fazla salgılanması obezite ile ilişkili olan insülin rezistansı, kardiyovasküler hastalık, kanser gibi hastalık durumlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunur (33). Adipoz doku sentez ürünleri, adiposit, preadiposit ve dokuda bulunan stromal vasküler hücreler tarafından üretilir. Üretilen faktörler depolanmaz, sürekli olarak sentez edilip salgılanırlar. Adiposit kökenli proteinlerin regülasyonunda transkripsiyon önemlidir (Şekil 1).

### **Leptin**

Leptin sentez ve salınımı kalori alımı, vücut kitlesindeki değişiklikler ve diğer metabolik hormonlar tarafından düzenlenir. Serum leptin düzeyi kilo kaybıyla azalırken, kilo alımı ile tekrar artar. Leptin lipolizi uyarmaktadır. Leptin besin alımını ve yağ

depolanmasını azaltır ve enerji sarfını da arttırarak obezite gelişmesine direnç sağlar. Obezite yüksek leptin düzeyleriyle birlikte. Leptin sentezinde veya reseptöründeki defekler farelerde morbid obeziteye yol açmıştır. İnsanlarda leptin sentez defekleri nadirdir ve obezitenin sık nedeni değildir (34).

### **TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$ 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde rolü vardır. TNF- $\alpha$  adipositlerin yetişkin hücreye farklılaşmalarını engeller ve yetişkin adipositlerin, daha az matur hücrelere veya farklılaşmamış hücrelere dönüşümüne yol açar (35).

### **IL-6**

Birçok hücre tarafından sentez edilen IL-6'nın serum düzeyi vücut kütle indeksi ile pozitif ilişkilidir (35).

### **IL-10**

Obezite ile beraber artış gösterir, düşüklüğünün metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğu görülmüştür (36).

### **C- Reaktif Protein (CRP)**

CRP, akut faz inflamatuvar proteindir ve insanlarda IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  dengesi sonucu üretilir. Dolaşımdaki miktarı VKİ'ine bağlı olarak artar, kilo kaybı ile azalır. İnsülin direncine yol açar. Adipoz doku kaynaklı CRP portal yolla hepatik CRP'ye katılır (36).

### **Adiponektin**

Diğer adipokinlerin aksine insülin rezistansı, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı riskinin arttığı obezite de serum adiponektin düzeyi azalır. Bu azalma hastalıkların ortaya çıkmasından önce meydana gelir. Metabolik sendrom gelişimi ve adiponektin düzeyi arasında risk ilişkisi vardır. Adiponektin anti-aterojenik ve anti-

inflamatuvar bir adipokindir. Adiponektin inflamasyonun baskılanmasında önemli role sahiptir (37).

### **Resistin**

İnsulin direncine ve glukoz intoleransına sebep olur. Serum rezistin düzeyi inflamasyon belirteçleri (C reaktif protein) ile pozitif ilişkili, oksidatif stres belirteçleri ile negatif ilişkilidir. Kronik düşük dereceli inflamasyona cevaben salgılanır (7).

### **Visfatin**

Visfatin ekspresyonu; insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir. Preadiposit hücre hattında matür adipositlere farklılaşmayı kolaylaştırır ve lipogenez ve glukoz transportu aktivasyonu ile yağ birikimini artırır (38).

### **Adipsin**

Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasında olası ilişkiyi sağlar (7).

### **Renin-Anjiyotensin**

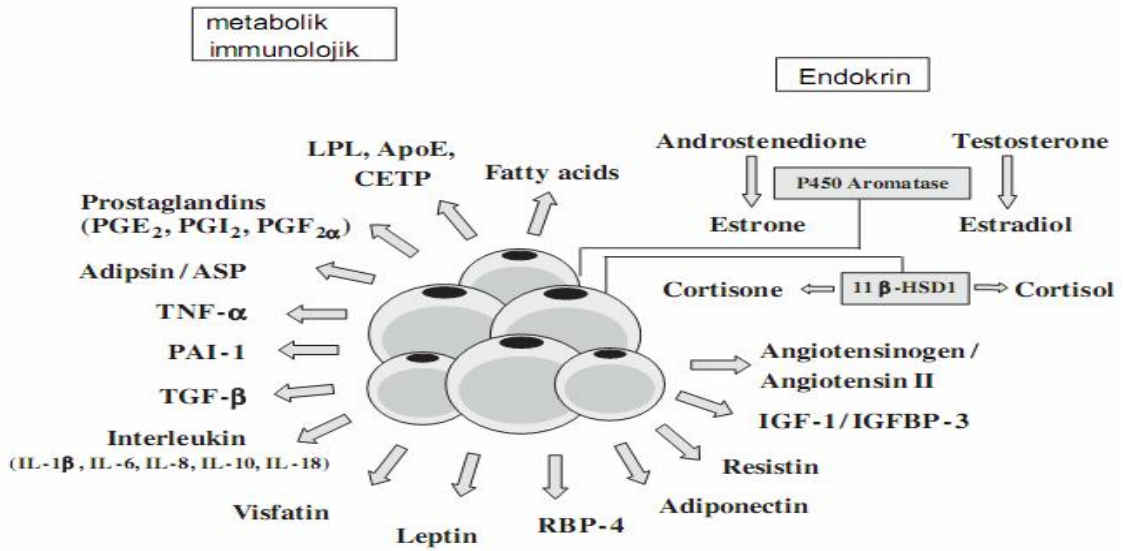
Anjiotensin ekspresyonu ve salgılanması adiposit olgunlaştıkça artar ve adiposit farklılaşmasının geç bir göstergesi olarak kabul edilir. Lokal renin-anjiotensin sisteminin adipoz doku kan akımı düzenlenmesinde, adipoz doku büyüme ve farklılaşmasında önemli bir rolü vardır (39).

### **Plazminojen Aktivatör İnhibitör-I (PAI-I)**

Yüksek konsantrasyonlarda bulunması tromboembolik olayların ortaya çıkmasına yardım eder. Obezitede kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının artması, artmış PAI-I ile ilişkilendirilmiştir (40).

## Transforming Büyüme Faktörü- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  pre-adipositlerin proliferasyonunu artırır. TGF- $\beta$  enjeksiyonları PAI-1 sentezini birçok hücrede stimüle eder (40). Şekil 1’de endokrin organ olarak adipoz doku gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Endokrin organ olarak adipoz doku. 100’den fazla adipoz kökenli ürün tanımlanmıştır. Adiposit öncül hücrelerinde erkek seks steroidleri (androstenedion, testesteron), dişi seks steroidlerine(estron, estradiol) dönüşür. Oluşan faktörler lokal veya sistemik etki gösterirler (41).

## 2.9.OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

### Renal Disfonksiyon

Obezitenin böbrekler üzerine olan etkisi glomerul filtrasyon hızı ve renal kan akımının artması renal hipertrofi ve proteinuriye yatkınlık şeklinde görülür. Ciddi obezitesi olan yetişkin ve adolesanlarda hipertansiyon yokluğunda bile proteinuria gelişebilir (42). Ciddi hipoalbuminemia ve nefrotik sendrom çok nadir görülmekle birlikte idrarla protein atılımı 2-4 gr/dl ye kadar çıkabilir. Obezite ilişkili gromerulopatinin patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Sistemik hipertansiyon, hiperinsulinemi (anjiotensin üretimini artırarak) plazma IGF-1, (glomerüler hipertrofi), hiperleptinemi (profibrinojenik tranforming büyüme faktörü beta 1), hiperlipidemi (direk podosit toksisitesi, artmış sitokin üretimi, oksidatif hücre zedelenmesi, makrofaj kemotaksisi) renal disfonksiyon gelişimine katkıda bulunurlar (42).

## **Psodotumör Serebri**

İdiopatik intrakranial hipertansiyon tanısı konulan 45 hastada yaş artıkça obezite prevalansı artmıştır. Patogenezi tam belli olmamakla birlikte artmış intraabdominal basınç, santral ve intratorasik basıncı artırarak intrakranial basınç artışına sebep olabilir (43).

## **Malignite**

Endometrial kanser, serviks kanseri, renal hücreli kanser prevalansı VKİ artıkça kadınlarda artmaktayken, erkeklerde ise VKİ artıkça karaciğer kanser riski artmaktadır. Artmış IGF-1 ve seks steroid düzeyleri artmış kanser riskine katkıda bulunan faktörlerdir. Çalışmalar adolesan dönemde obez olan yaşlı erkeklerde kolon kanseri riskinin artmış olduğu bulunmuştur (44).

## **Ortopedik Problemler**

Fazla kilo kas-iskelet sistemi üzerinde strese neden olur. Yetişkinlerde bu stres eklem protezini kadar gidebilecek osteoartrite sebep olabilir. Çocukluk çağındaki obeziteye bağlı en sık görülen komplikasyonlar femur başı epifiz kayması ile, tibia vara (Blount hastalığı)'dır. Bu bozukluklar, iskelet sistemi üzerine artmış ağırlığın etkisiyle oluşmaktadır. Tibia vara 9 yaşın üzerindeki, obez erkeklerde sık görülür. Femur başı epifiz kayması büyüme plağı hastalığıdır. Büyüme plağı dışı rotasyona uğrar. Bu kalça ve diz ağrısına sebep olur. Cerrahi tedavi gerektirir. Patofizyolojisinde artmış ağırlık haricinde, periostun ince ve daha az gergin olması etkindir. Vakaların % 30 u çift taraflı etkilenmiştir (45).

## **Solunum Sistemi**

Obezite ve obstruktif uyku apnesi yetişkinler ve çocuklarda birbiriyle sıkı ilişkilidir. Şiddetli obezitesi olan çocukların % 33 ünde obstruktif uyku apnesi (OUA) ile ilişkili semptomlar olurken, % 5 inde obstruktif uyku apnesi vardır (46). Obstruktif uyku apnesi akut ve kronik kardiyovasküler etkilenmelere sebep olur. Horlama, düzensiz nefes alma, uyku esnasında nefes almak güçlük, gündüzleri olan dalgınlık,

sınıfta uykuya dalmak, davranış değişikleri obstruktif uyku apnesinin klinik ipuçlarıdır. OUA devam eden kilo alımına sebep olup, obezitenin şiddetini gün içinde uyku süresini artırıp, yeme alışkanlığını ve zamanını değiştirip gece yemek yemeye kaydırarak artırır. OUA hipoksiye sebep olup akut dönemde pulmoner hipertansiyona, kronik dönemde ise sistemik hipertansiyon, artmış sağ ve sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna sebep olur (47).

Obezite ve astım arasında da ilişki vardır. Vücut kütle indeksi 85 persantilin üzerinde olan çocuklarda cinsiyet, sigara dumanına maruziyet, sosyoekonomik durumdan bağımsız artmış astım riski rapor edilmiştir. Obezitenin astım patogenezinde mi rol aldığı veya astımın şiddetini artırdığı açıklık kazanmamıştır (48).

### **Psikolojik Etkilenme**

Obezite nedeniyle tedavi almaya gelen obezlerde depresyon semptomları daha fazla tespit edilmiştir. Obezitenin şiddeti ile depresyonun şiddeti arasında ilişki olup olmadığı belirlenmemiştir. Ama depresyon anormal yeme ve egzersiz şekline sebep olarak obezite gelişimine katkıda bulunur (50).

### **İnsulin Direnci ve Tip 2 Diyabet**

Çocukluk çağı obezitesinin en ciddi metabolik komplikasyonu tip 2 diyabettir. Aile öyküsü olan obez bireylerde görülme sıklığı daha fazladır. Tip 2 diyabetin monozigot ikizlerde görülme sıklığının dizigotik ikizlere göre daha fazla olması genetik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Tip 2 diyabetin prevalansı yaşla birlikte artmakta, diabetik anne çocuklarında ve doğum yaşına göre küçük doğan çocuklarda, erken çocukluk döneminde hızlı büyüme ile birlikte yaşlılarını yakalayanlarda görülme riski artmaktadır (51, 52). Tip 2 diyabetin görülme sıklığı kızlarda erkeklere göre 1.7 kat daha fazladır. Bozulmuş glukoz tolerans testi ve tip 2 diyabet riski over kaynaklı hiperandrojenemisi veya PCOS olan hastalarda sırasıyla yaklaşık %35 ve %6 oranında bulunur (53).

Yetişkinlerde Tip 2 diyabet gelişiminde obezitenin kritik rolü gösterilmiş ve obezitenin diyabet gelişme riskini 40 kat artırdığı gösterilmiştir (54). Obezite, çocukların diyabet patogenezinde de aynı önemli role sahiptir. Tip 2 diyabetli çocukların çoğu obezdir (51, 52). Vücut yağının dağılımı insülin rezistansı ve bozulmuş

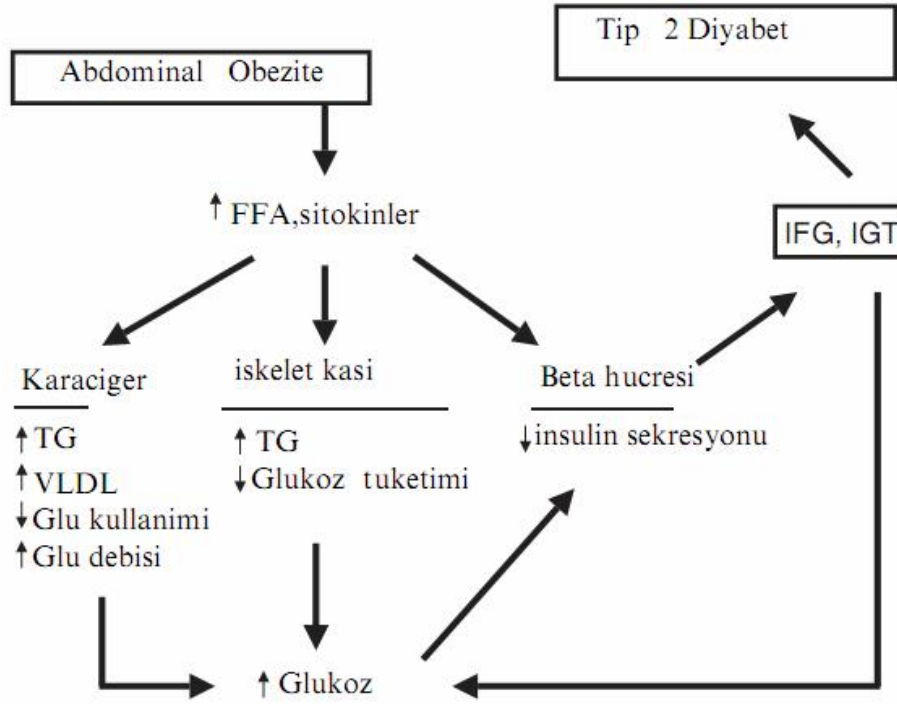


glukoz toleransı gelişiminde sorumlu olup, üst vücut yarısında ve intraabdominal yağ depolanması riski artırmaktadır. Yetişkinlerde ve hayvan deneylerinde abdominal yağ birikimi insülin rezistansına ve katekolamin duyarlılığında artışa eşlik eder. Yağ dokusunda serbest yağ asidi (FFA) ve glukoz alımı azalır, lipoliz hızı artar, trigliserid klirensi azalır, lipoprotein lipaz aktivitesi azalır. Bu değişikliklere artmış seks steroid ve büyüme hormonu üretiminin arttığı puberte de katkıda bulunur. Çocukluk çağındaki VKİ artışı, yetişkin (22-25 yaş arası) çağda görülen obezite, hipertansiyon, hiperinsülinemi, dislipidemi ile ilişkilidir (54).

İnsülin direnci; adiposit sitokinlerinin ekspresyonlarında ki değişikliklerle yönetilir (51, 55). TNF alfa ve rezistin insülin uyarımlı glukoz ve FFA alımını inhibe ederken, yağ dokusunda lipolizi uyararak FFA salımına sebep olur. Lipolitik etki lipoprotein lipazı inhibe eden IL-6 tarafından potansiyelize edilerek, yağ dokusunda TG depolanmasına neden olur. TNF-alfa ve IL-6 koruyucu olan adiponektin ekspresyonunu azaltır. Adiponektin düzeyleri VKİ, bel çevresi, abdominal yağ miktarı ile ters ilişkili olup bayanlarda erkeklerden fazladır. Adiponektin düzeyi insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (56, 57). Viseral yağ dokusundan köken alan FFA portal ven aracılığıyla direk karaciğere taşınıp trigliserit sentezinde kullanılır. Cilt altı yağ dokusundan kaynaklanan FFA ise sistemik dolaşıma katılıp iskelet kası, pankreatik beta hücresi ve kalp gibi hepatik olmayan dokular tarafından kullanılır. Periferik dokularda yağ birikimini normal şartlarda lipogenezi inhibe edip FFA oksidasyonunu sağlayan leptine karşı oluşan direnci kolaylaştırır (58). Glukoneogenezisin uyarılması ile oluşan hepatik glukoz üretimindeki artış, açlık glukozundaki artışa katkıda bulunarak pankreasdan insülin salınımına sebep olur. Hepatik TG üretimi kan düzeyini artırır. HDL klirensinin artması serum düzeyini düşürür. LDL partikülleri TG ile zenginleştirilerek hidrolize olup, daha yoğun LDL parçacıklarına dönüşür. Bu atorejenik olup, yetişkindeki koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. İnsülin sinyalizasyonundaki defektin kas hücresi içinde TG, uzun zincirli yağ açıl coA, diaçilgliserol, seramid, betahidroksibutirat birikimiyle olduğu düşünülmektedir (58, 59).

Obez bireylerde insülin direnci, glukoz intoleransı gelişmesini garantilemez. Glukoz intoleransı için beta hücre disfonksiyonu ile birlikte, glukoz bağımlı insülin sekresyonunun kaybı gereklidir. Kronik FFA yüksekliği, insülin direnci olan tip 2 diyabet geliştirmeye yatkın obez bireylerde beta hücre yetmezliğine katkıda bulunur. FFA yüksekliği, hiperglisemi, inflamatuvar sitokinler, beta hücresinde nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri üretimine katkıda bulunur. Bu olaylar apoptozisi aktive

ederek, insulin salınımını azaltırlar (60).Beta hücresinde nitrik oksit sentetaz ekspresyonunu azaltan leptin'e karşı oluşan rezistans lipotoksisite ve glukotoksisiteye katkıda bulunur. Şekil 2'de obez kişilerde insülin direncinin patogenezi gösterilmiştir.



**Şekil 2** Obez bireylerde glukoz intoleransı patogenezi. FFA, serbest yağ asidi; TG: trigliserit; VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein; Glu: glukoz, IFG: bozulmuş açlık glukozu, IGT: bozulmuş glukoz toleransı (61).

## Kardiyovaskuler Hastalıklar

Çocukluk çağında görülen obezite, insulin direnci ve tip 2 diyabet oluşturarak vasküler komplikasyonlar için risk yaratır (62, 63). Dokuz ile 11 yaş arasındaki ciddi obezite karotis arter sertliğinin artması ile ilişkili olup, çocukluk çağı obezitesi genç erişkinlikteki artmış karotis intima media kalınlığına zemin hazırlar. Bogalusa kalp çalışmasında 2-39 yaş arası otopsi yapılan vakaların aorta ve koroner arterlerinde fibroz ve yağlı plaklar araştırılmış ve bu bulguların yaş, VKİ Z skoru, serum kolesterol ve trigliserit ve kan basıncı ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (63). Doğal sebeplerden ölen 15-34 yaş arası 3000 den fazla vakanın postmortem incelemesinde adolesan ve genç erişkinlerin atöramatöz lezyonlarındaki ilerleme bozulmuş glukoz intoleransı ve obezite ile ilişkilidir (64).



## **Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması**

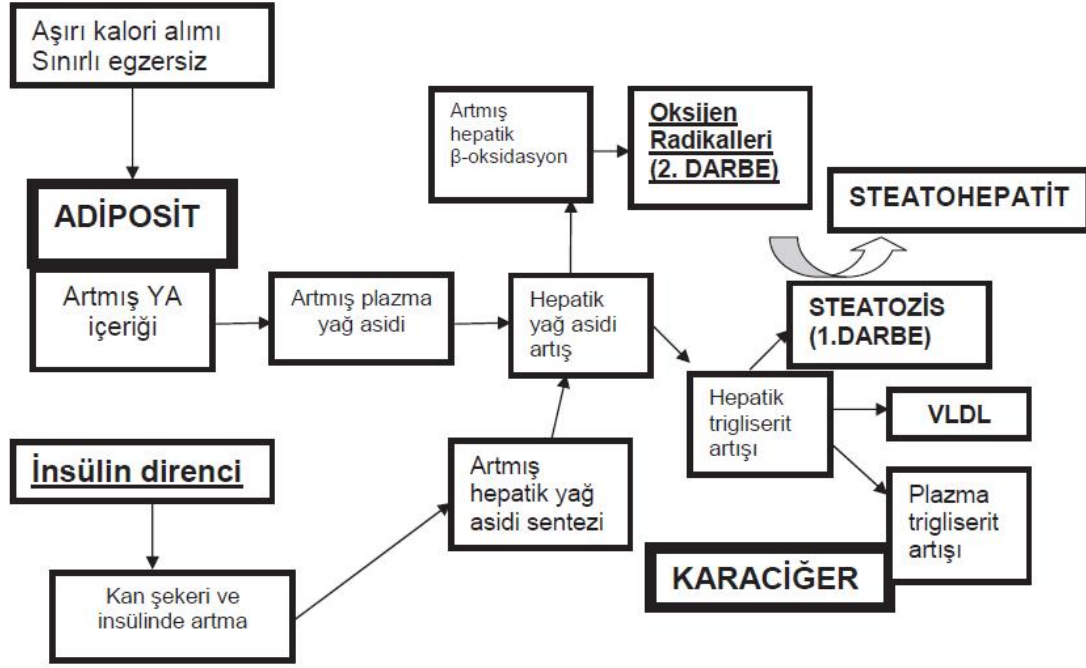
Çocuklarda karaciğer yağlanması (KY), karaciğeri etkileyen kalımsal metabolik hastalıkların tipik bir bulgusudur. Malnutrisyon, hepatitler, ilaç toksisitesi hepatosteatoza sebep olan diğer nedenlerdir. Kalımsal hastalığı olmayan veya özgün bir sebebi bulunamayan çocuklarda da KY sıklıkla görülebilmektedir. Nonalkolik steatohepatit (NASH) tanımı ilk olarak 1980 yılında, alkol kullanımı olmayan kişilerde alkolik hepatiti düşündüren karaciğer patolojisi için Ludwig tarafından kullanılmış ve aynı tablo çocuklarda 1983'de tanımlanmıştır (65, 66). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı terimi("nonalcoholic fatty liver disease", NAFLD) basit steatozisten (inflamasyon olmaksızın hepatositlerde yağ birikmesi) inflamasyon veya diğer hücrel hasar belirtilerinin eşlik ettiği yağlanmaya (NASH) kadar geniş spektrumlu histolojik bulguları tanımlar. NASH'da sirozu da içeren değişik derecelerde fibroz görülebilir. Son yıllarda çocukluk çağındaki obezite sıklığındaki artış, NAFLD sıklığının artmasına sebep olmuş ve bu tabloyu çocukluk çağı kronik karaciğer hastalığının en sık görülen nedeni yapmıştır. Karaciğer biopsisi tanı için altın standart olduğundan çocuklarda kesin prevalansını tespit etmek zordur. Yapılan çalışmalarda sıklığı %2, 6 ile 3, 2 arasında bulunmuş doğal nedenlerle ölmeyen çocuklarda yapılan otopsi çalışmalarında sıklığı %9.6 olarak tespit edilmiştir (67, 70).

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugün için halen kabul edilen görüş 1998 yılında Day ve James tarafından önerilen iki darbe hipotezidir (70). Birinci darbe karaciğerde yağ birikimidir. Obezite ve insulin direnci varlığında karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarı artar. Bu artan serbest yağ asidi hepatik insulin rezistansını indükler (71). Artan insülin, sterol reseptör bağlayıcı protein -1(SREBP-1c) ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR $\gamma$ ) transkripsiyonunu artırarak hepatik lipogenezi artırır (72). Aynı zamanda, artmış glukoz düzeyi de lipid sentezinin artmasına katkıda bulunur. Hiperinsulinemi apolipoprotein B sentezini azaltarak trigliseritlerin VLDL şeklinde karaciğerden uzaklaşmasını önler. Karaciğere serbest yağ asidi alımı ve artmış lipogenez miktarı, yağ asidi oksidasyon ve trigliserit sekresyonunu aşarak karaciğerde yağ depolanmasına sebep olur. Birinci darbeye esas rolü insulin direnci oynar. Karaciğerde yağ birikimi karaciğeri ikinci darbeye daha duyarlı hale getirir. Karaciğerde yağ birikimi mitokondrial yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezisi artırır. Mitokondrial ve peroksizomal oksidasyon, reaktif oksijen türlerinin ana kaynağı olup oksidatif stresi artırır. Yüksek beta oksidasyon hızı mitokondrial solunum

zincirine elektron teminini artırır. Ama bu olay obez insanlarda adipoz doku tarafından çok miktarda salgılan TNF alfanın etkisi altındadır. Şiddetli hepatosteatoz mitokondrial fonksiyonları bozar (73). NASH olan hastalarda mitokondriyal yapısal anormalliklerle birlikte şiddetli DNA eksikliğide olabilir. Mitokondriyal solunum zincirinin reaktif oksijen türleri üretimine yol açan aşırı yüklenmesi ve artmış lipid peroksidasyon ürünleri mitokondrial zedelenmenin nedenidir. Mitokondride önceden var olan anormallikler, aşırı reaktif oksijen türleri üretimine sebep olabilmektedir. Bu olay aynı derecede obezitesi veya insulin direnci olan bireylerin birinde neden sadece hepatosteatoz görülürken, diğerinde NASH ve siroz geliştiğini açıklamaktadır (74). Serbest yağ asitleri nukleer faktör kappa B yoluyla karaciğer kupfer hücrelerinden inflamatuvar araçların salınımına sebep olur (75). Reaktif oksijen türleride NASH de hücre ölümü inflamasyon ve fibrozis gibi farklı lezyonlarda rol alan TNF alfa, Fas ligand, IL-8 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Yağ dokusunda proinflamatuvar ve profibrojenik birçok adipokini sentezler ve bu adipokinler portal ven yoluyla direk karaciğere ulaşırlar. Bu adipokinlerin düzeyi hastalığın şiddeti ile koreledir (76). Fibrozisin ilerlemesi ve oluşumu inflamasyon, oksidatif stres ve hepatosellüler zedelenme ile ilişkilidir. İnflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres ilişkili moleküller hepatik stellate hücrelerinin miyofibroblasta dönüşümüne katkıda bulunurlar. Miyofibroblastlar kontraktil olup sitokin ve matriks parçaları üretirler (77).

Obezite, yağlı karaciğer ve NAFLD oluşumunda, öncelikle direncinin mi karaciğer yağlanmasına yol açtığı ya da karaciğerdeki yağlanmanın hepatik ve periferik insulin direncine yol açtığı kesinlik kazanmamıştır (78). Şekil-4 de alkolik olmayan karaciğer hastalığının patogeneze şeması gösterilmiştir.

Hastalardaki karaciğer zedelenmesinin derecesini saptamada radyolojik incelemeler (ultrasonografi, tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme) kullanılabilir. Ultrasonografide hepatik steatozis ile uyumlu değişiklikler gözlenebilir. Steatozis ile uyumlu olarak ekojenitede yaygın ve homojen bir artış görülür. Ultrasonografi (USG) invaziv değildir, ancak, hafif ve orta dereceli fibrozisi saptayamaz. Okul çağındaki çocukları kapsayan geniş bir çalışmada, ultrasonografi ile saptanan yağlı karaciğer prevalansı ile obezite indeksleri arasında kuvvetli pozitif bir uyumun olduğu bildirilmiştir (79). USG ile karaciğer yağlanmasının saptanmasında B-Mod ve Dopler USG kullanılabilir. Dopler USG ile hepatik vende akım hızları ölçülür (80).



Şekil 4 Alkolik olmayan karaciğer hastalığı patogenezi (81)

### NASH de prognoz

Basit NAFLD'nın doğal gidişi göreceli olarak benignidir. Fakat NASH'de görüldüğü gibi bazen karaciğer transplantasyonunu gerektirecek kadar ilerleyici fibrozis, siroz ve sirozun bütün komplikasyonları gelişebilir. Klinik olarak NAFLD'li hangi hastanın ilerleyici fibrozis geliştireceğini ve hangi hastanın benign bir gidişe sahip olacağını tahmin etmek zordur. Erişkinlerde yapılmış bazı çalışmalarda ileri yaş, obezite derecesi (vücut kitle indeksinin 28'in üzerinde olması), diyabet, AST/ALT oranının 1'den büyük olması, hipertansiyon, insülin direnci indeksinin yüksek olması ve hipertrigliseridemi NASH'li vakalarda karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (82).

Obez gençlerde görülen karaciğer yağlanması sadece karaciğer hastalığının bulgusu değildir. Karaciğer yağlanması aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkilidir. Obezite, insülin direnci, glukoz ve lipid metabolizmasındaki değişimlerin yağlı karaciğer ile sıkı ilişkisi nedeniyle NAFLD, Metabolik Sendromun (MS) hepatik komponenti olarak düşünülmektedir.

MS patogenezinde anahtar rolü insülin direnci oynar. İnsülin direncinde birincil patolojinin karaciğer, yağ hücresi, pankreas ve özellikle obez bireylerin iskelet kaslarında serbest yağ asitlerinin birikmesi ve bu birikimin normal insülin sinyalizasyon

yolağını bozduğu bilinmektedir. Serbest yağ asitlerinin karaciğer’de birikimi glukoz üretimini karaciğerde baskılayan insülin hormon direncine yol açar. Bu direnç karaciğeri yağ üreten bir fabrikaya dönüştürür. Yağ dokusundaki direnç ise plazma lipidlerinin artmasıyla sonuçlanan lipolizisi hızlandırır (83). Pankreas insülin direncini yenmek ve normoglisemiyi sağlamak için daha fazla insülin salgılar. Bu durum serbest yağ asidi birikimine, insülin direncinin şiddetlenmesine sebep olarak kısır bir döngü oluşturur.

Çocuklarda metabolik sendrom; şiddetli obezite (bel çevresinin yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış cetvellerde 90.p’den fazla olması), dislipidemi (trigliserit düzeyinde artış, HDL düzeyinde azalma), hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması (açlık hiperglisemisi veya bozulmuş glukoz tolerans testi) bulgularından üç veya daha fazlasının görülmesi olarak tanımlanmaktadır (56, 84-86). Uluslararası Diyabet Federasyonu, farklı tanımlamaların üstesinden gelebilmek için klinikte kullanımı kolay bir tanımlama önermiştir (Tablo2) (87). Farklı tanımlamaların kullanılması çocukluk çağı metabolik sendrom epidemiyolojisini takibinde güçlükler sebeb olmaktadır. Farklı tanımlamaların kullanılması aynı hasta topluluğunda %15 ile %50 arasında değişen farklı prevalans değerlerinin hesaplanmasına yol açmaktadır (88). Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda metabolik sendrom sıklığı %27-28, 1 olarak rapor edilmiştir (89, 90) .

Hangi tanımlama kullanılırsa kullanılsın MS bileşenlerinin çocukluk çağında erken tespiti, yetişkin hayatta kardiyovasküler ve metabolik problemlerle yüzyüze gelecek olan çocukların tedavisine yol gösterici olacaktır.

**Tablo 2.** Uluslararası Diyabet Fedarasyonu Metabolik Sendrom tanı kriterleri. Metabolik sendrom tanısı santral obezitenin yanında diğer dört faktörden 2 veya üçünün varlığında konulur (87).

Yaş	Obezite(Bel çevresi)	Trigliserit	HDL-C	Kan Basıncı	Glukoz
6-<10	≥90.p				
10-<16	≥90.p	≥150mg/dl	<40mg/dl	Sistolik kan basıncı ≥130mm/hg yada diyastolik kanbasıncı ≥85mm/Hg	Açlık kan şekeri≥100mg/dl veya bozulmuş glukoz tolerans testi veya Tip ‘ 2 Diyabet
16+ (Yetişkin kriterleri)	≥94cm(erkek) ≥80cm (kadın)	≥150mg/dl	<40mg/dl(erkek) <50mg/dl(kadın)	Sistolik kan basıncı ≥130mm/hg yada diyastolik kanbasıncı ≥85mm/Hg	Açlık kan şekeri≥100mg/dl üzeri veya bozulmuş glukoz tolerans testi veya Tip ‘ 2 Diyabet



### **3. HASTALAR VE METODLAR**

#### **Hasta Seçimi ve Çalışmanın Düzenlenmesi**

Bu çalışmaya çocuk endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine ayaktan başvuran yaş ortalaması 9, 20±1, 9 olan 97 prepubertal (48 erkek, 49 kız ) obez çocuk ve yaş ortalaması 12, 99±1, 73 olan 114 pubertal obez adolesan ( 63 kız, 51 erkek) dahil edildi. Çocuk endokrinoloji polikliniğe başvuran ilk laboratuvar ve antropometrik incelemeleri yapılan, günlük ortalama 20 gram ve üzeri alkol kullanım öyküsü olmayan, klinik ve biokimyasal olarak kronik karaciğer hastalığı dışlanan ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek ilaç alım öyküsü olmayan obez çocuklarda B-mod ve Dopler Ultrasonografi ile karaciğer yağlanması değerlendirildi. Hastalara oral glukoz tolerans testi planlandı. Üç gün karbonhidrattan zengin beslenmeleri önerilen obez çocuklara 10-12 saatlik açlık sonrası 1.75gram/kg (maksimum 75 gr) glukoz olacak şekilde hazırlanmış olan solusyon içirilip 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. Test başlangıcında alınan örnekten serum trigliserid(TG), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), yüksek dansiteli kolesterol (HDL-K), düşük dansiteli kolesterol (LDL-K) and total kolesterol (Total-K) düzeyi çalışıldı. 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda alınan örneklerden glukoz ve insulin düzeyi çalışıldı. Çalışmadaki bütün çocukların tiroid fonksiyon testleri, diurnal kortizol düzeyleri hipotiroidizm ve hiperkortizolizmi dışlamak için çalışıldı. Bu çalışmadaki hastaların hepsine puberte muayenesi yapılarak çocuklar pubertal ve prepubertal olarak ayrıldı. Puberte evrelemesi Marshall and Tanner evrelerine göre yapıldı (91) Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi etik komitesi tarafından onaylandı.

#### **Tanımlamalar**

Hastalar HDL-K düzeyine göre iki gruba ayrıldı. Uluslararası diyabet federasyonu metabolic sendrom tanı kriterlerine göre HDL-C düzeyi 40 mg/dl ve altı olanlar ile üzerinde olanlar karaciğer yağlanması açısından değerlendirildi (87). Oral glukoz tolerans testinde toplam insulin düzeyi 300 µIU/ml ve üzerinde olması insulin direnci olarak değerlendirildi (92, 93).

## **Antropometrik Ölçümler**

Ağırlık 50 gram hassasiyette ölçüm yapabilen mekanik terazi ile, boy ölçümü 0, 1 cm'lik ölçüm yapabilen duvara monte boy ölçer ile yapıldı. Vücut kütle indeksi (VKİ ;kg/m<sup>2</sup>) obezite indeksi olarak kullanıldı. VKİ yaş ve cinse göre 95 pörsantil ve üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi

## **Ultrasonografik Değerlendirme**

B-mod ve duplex Doppler sonographic inceleme aynı radyolog tarafından iki renkli Doppler scanners (General Electric/Logio 3 Expert / Korea) ve 3.5 MHz konveks transduserli ( Siemens Sonoline G 50 / Italy) USG cihazıyla yapıldı. B mod USG'de yağlanmanın varlığı veya yokluğu 0'dan 3 'e kadar numaralandırılarak ( yok=0, hafif=1, orta=2, ağır=3 ) derecelendirildi.

## **Hepatik Ven Dopler USG**

Hepatik venin morfolojik görüntüsü değerlendirildi.Sağ, orta ve sol hepatic ven akım paterni trifazik, bifazik, monofazik olarak sınıflandırıldı. Karaciğerin bütün segmentleri dikkatlice taranarak yer işgal eden lezyonlar ve vasküler malformasyonlar dışlandı. İnterkostal aralıktan hepatic venin inferior vana kava ile birleşim yerinin 3-6 cm mesafesinden dopler akım sinyalleri elde edildi. Hastalara beş saniye süreyle nefeslerini tutmaları söylenerek spektral hepatic ven akım analizleri yapıldı. Sağ hepatic ven akım hızı trifazik, bifazik, monofazik olarak sınıflandı. Dalgaboyu sınıflaması (bifazik veya monofazik), kardiyak ritme uyan dalga amplitunda fazik osilasyonların varlığı veya yokluğuna göre yapıldı.Monofazik akım normal fazik dalgalanmamanın olmaması olarak tanımlandı

## **Biyokimyasal Değerlendirme**

Hastaların kan tahlilleri 10 saatlik açlık sonrası yapıldı. Serum glukoz, TG, AST, ALT, HDL-C, and Total-C düzeyleri orijinal ticari kitlerle çalışıldı (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue, Galway, Ireland, UniCel Dx C 800 Synchron Clinical System, Fullerton, CA, USA). Düşük dansiteli kolesterol düzeyi Friedwald ve Frederickson

formülü ile hesaplandı. Serum insulin düzeyi ICMA metoduyla çalışıldı (Siemens IMMULITE 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics Limited Llanberis, United Kingdom). İnsulin direnci göstergesi olan HOMA-IR (homeostasis model assessment)= [açlık insulin (mIU/mL) × açlık glukoz (mg/dL)/22.5] (mg/dL = mmol/L × 18.182) formülü kullanarak hesaplandı

### **İstatiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 11.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler için betimleyici istatistikler (ortalama, std. hata, frekanslar) hesaplandı. **Univariate** analizler için t testi, ilişki analizlerinde ise pearson korelasyon ve ki-kare testi kullanıldı. Değişken ortalamaları arasındaki farklar ve ilişkiler için %95 güven düzeyinde çalışıldı. (p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.)

#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda 97'si prepübertal, 114'ü pübertal olan toplam 211 obez çocuk değerlendirildi. Prepübertal çocukların 49' u kız (%50, 5), 48 tanesi (% 49, 5) erkekti. Pübertal grubu oluşturan obez çocukların 63'ü kız(%55, 2), 51'i erkekti(%44, 8).

Prepübertal grubun yaş ortalaması 9, 20 ±1, 8 pübertal grubun yaş ortalaması12, 90±1, 75 olarak bulundu.

Pübertal ve prepübertal çocukların antropometrik özellikleri Tablo3, biyokimyasal özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Prepübertalve Pübertal hastaların antropometrik bulguları

Antropometrik Özellikler	Prepübertal (n:97) Ortalama±SD	Pübertal (n:114) Ortalama±SD
Yaş	9, 20±1, 9	12, 90±1, 75
Boy SDS	0, 95±1, 21	0, 6±1, 19
Ağırlık (kg)	48, 59±10, 40	75, 43±16, 11
Ağırlık SDS	3.46±1, 66	3, 57±1, 60
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25, 48±4, 00	29, 92±4, 38
Vücut kitle indeksi SDS	2, 78±0, 61	2, 80±0, 67
Bel Çevresi (cm )	82, 76±7, 5	97, 22±12, 65
Kalça çevresi (cm)	86, 74±8, 1	105, 00±12, 41
Bel/kalça oranı	0, 95±0, 051	0, 92±0, 06

**Tablo 4:** Prepübertalve Pubertal hastaların hastaların biokimyasal bulguları

Biokimyasal Özellikler	Prepübertal (n:97) Ortalama±SD	Pübertal(n:114) Ortalama±SD
ALT U/l	29, 50±16, 29	33, 06±28, 83
AST düzey U/l	30, 40±9, 29	31, 86±17, 75
Trigliserit (mg/dl)	107, 14±58, 09	119, 52±78, 21
Kolesterol (mg/dl)	164, 65±28, 63	166, 30±32, 39
LDL- kolesterol (mg/dl)	104, 15±27, 17	102, 51±26, 80
HDL-kolesterol (mg/dl)	40, 49±9, 70	38, 92±10, 61
Açlık kan Şekeri	83, 20±8, 21	81, 56±9, 11
Açlık İnsulin	12, 49±7, 80	20, 14±11, 82
HOMA-IR	2, 58±1, 81	4, 07±2, 55

Prepubertal grupta bulunan obez çocukların 50'sinde (%51, 5) B-Mod USG ile, Dopler USG ile 30'unda (%30, 9) karaciğer yağlanması saptandı. Bu hastalardan 24 tanesi her iki USG yöntemiyle tespit edilirken, Dopler USG metoduyla B-Mod USG'de saptanmayan 6 farklı hastada yağlanma saptandı. B-Mod USG'de ise Dopler USG ile saptanmayan 26 farklı hastada yağlanma tespit edildi.

B-Mod USG'de karaciğer yağlanması saptanan hastaların 20 tanesi kız(%40 ), 30 tanesi (%60 ) erkekti. Prepubertal erkeklerde karaciğer yağlanması istatistiksel anlamlı olarak yüksek idi. (p=0.033)

B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan ve saptanmayan prepubertal obez çocukların antropometrik özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Karaciğer yağlanması olanlarda, ağırlık SDS, VKİ, bel çevresi yağlanma olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu(sırasıyla p=0, 025, p=0, 020, p=0, 008)

**Tablo 5:** Prepubertal B-Mod USG ile karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastaların antropometrik bulgularının karşılaştırılması

Antropometrik Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:50) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:47) Ortalama±SD	P değeri
Yaş	9.24±2.2	9.16±1.25	0.832
Boy SDS	139.6 ±11.54	137.51± 9.35	0.471
Ağırlık (kg)	50.34 ±11.28	46.74 ±9.75	0.089
Ağırlık SDS	3.77± 1.69	3.14 ±1.60	<b>0.025<sup>x</sup></b>
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26.39± 4.92	24.52 ±2.41	<b>0.020<sup>x</sup></b>
Vücut kitle indeksi SDS	2.89±0.59	2.68±0.63	0.094
Bel Çevresi (cm )	84.79±7.28	80.59±7.21	<b>0.008<sup>x</sup></b>
Kalça çevresi (cm)	88.08±8.83	85.33 7.28	0.114
Bel/kalça oranı	0.96±0.06	0.94±0.04	0.051

<sup>x</sup>p≤0, 05 anlamlı

B-mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan prepubertal çocuklarda ALT, AST ve trigliserit düzeyleri anlamlı yüksek saptandı.(sırasıyla p=0.002, p=0.015 ve 0.003) (Tablo 6)

**Tablo 6:** Prepubertal B-Mod USG ile karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastaların biokimyasal bulgularının Karşılaştırılması

Biokimyasal Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:50) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:47) Ortalama±SD	P değeri
ALT U/l	34.28 20.70	24.43 6.81	<b>0,002<sup>x</sup></b>
AST düzeyi U/l	32.58 ±11.05	28.09 ±6.29	<b>0,015<sup>x</sup></b>
Trigliserit (mg/dl)	123.90 ±66.95	89.32± 40.48	<b>0.003<sup>x</sup></b>
Kolesterol (mg/dl)	165.86 3±0.93	163.38 ±26.24	0.673
LDL- kolesterol (mg/dl)	100.76± 29.48	107.77 ±24.28	0.206
HDL-kolesterol (mg/dl)	39.66 8.99	41.38 10.43	0,385
Açlık kan Şekeri(mg/dl)	84.30 ±9.15	82.04 ±6.99	0.178
Açlık İnsulin (uU/ml)	13.69± 9.02	11.23± 6.18	0.124
HOMA-IR	2.89 ±2.19	2.26 ±1.26	0.087
Toplam İnsulin düzeyi uU/ml	289.84 ±204.82	267.61± 140.14	0.535

<sup>x</sup>p≤0,05 anlamlı

Dopler USG metodu ile karaciğerde yağlanması saptanan ve saptanmayan hastalar arasında vücut kütle indeksi SDS dışında diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.(p=0,027) (Tablo 7)

**Tablo 7:** Prepubertal obez çocuklarda Dopler USG akım paterni anormalliği olan ve olmayan hastaların antropometrik bulgularının karşılaştırılması

Antropometrik ve Biokimyasal Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:30) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:67) Ortalama±SD	P değeri
Yaş	9,38±2,27	9,11±1,85	0,249
Boy SDS	0,89±1,39	0,98±1,13	0,232
Ağırlık (kg)	50,11±12,40	47,91±9,4	0,060
Ağırlık SDS	3,5±1,5	3,43±1,73	0,512
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,69±5,99	24,94±5,99	0,09
Vücut kitle indeksi SDS	2,78±0,42	2,78±0,68	<b>0,027<sup>x</sup></b>
Bel Çevresi (cm)	83,50±7,9	82,45±7,34	0,87
Kalça çevresi (cm)	87,86±8,7	86,28±7,9	0,698
Bel/kalça oranı	0,94±	0,95±	0,758

<sup>x</sup>p≤0,05 anlamlı

Dopler USG metodu ile karaciğerde yağlanması saptanan ve saptanmayan hastalar arasında ALT düzeyi, açlık insülin düzeyi, toplam insülin düzeyi, HOMA-IR arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu.(sırasıylap=0, 001, p=0.024, p=0.000, p=0.011)(Tablo8)

**Tablo 8 :** Prepubertal Obez Çocuklarda Dopler USG akım Paterni Anormalliği Olan ve Olmayan hastaların antropometrik ve biokimyasal bulgularının Karşılaştırılması

Biokimyasal Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:30) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:67) Ortalama±SD	P değeri
ALT U/l	35, 40 ±24, 30	26, 85±10, 18	<b>0, 001<sup>x</sup></b>
AST düzey U/L	31, 70±11, 78	29, 82±7, 96	0, 138
Trigliserit (mg/dL)	128, 73±55, 53	97, 47±56, 98	0, 540
Kolesterol (mg/dL)	173, 73±25, 95	160, 59±29, 02	0, 345
LDL- kolesterol (mg/dL)	107, 50±25, 99	102, 65±27, 74	0, 703
HDL-kolesterol (mg/dL)	39, 30±9, 58	41, 02±9, 78	0, 942
Açlık Kan Şekeri(mg/dL)	84, 26±8, 60	82, 73±8, 05	0, 828
Açlık İnsulin (uU/mL)	15, 351±0, 93	11, 22±5, 59	<b>0, 024<sup>x</sup></b>
HOMA-IR	3, 23±2, 65	2, 29±1, 19	<b>0, 011<sup>x</sup></b>
Toplam İnsulin düzeyi uU/mL	325, 44±244, 33	258, 84±133, 00	<b>0, 000<sup>x</sup></b>

<sup>x</sup>p≤0, 05 anlamlı

Prepubertal hastalar HDL-C düzeyleri 40mg/dl ve üzeri olanlar ve altı olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında cinsiyet(p=0, 104), B-mod USG' de karaciğer yağlanması (p=0, 733), Dopler USG' de akım patern anormalliği (p=0, 452) tespiti dikkate alındığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. HDL-K düzeyi 40mg/dl ve altında olan 43 hastanın 23tanesinde (%53, 5) karaciğerde yağlanma tespit edildi. Bu grubdaki diğer 20 hastada (%46, 5) yağlanma tespit edilmedi. HDL-K düzeyi 40mg/dl'nin üzerinde olan toplam 54 hastanın 27 tanesinde (%50) karaciğer yağlanması tespit edilirken diğer 27 hastada ise (%50) karaciğer yağlanması tespit edilmedi.

Prepubertal hastalar insülin rezistansı olanlar (OGTT'de toplam insülin düzeyleri ≥300 mIU/ml) ve insülin rezistansı olmayanlar (OGTT'de toplam insülin düzeyi ≤300 mIU/ml olanlar) olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında cinsiyet (p=0, 653), B-Mod'da karaciğer yağlanması, Dopler USG'de akım değişiklikleri ile yağlanma tespiti arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Pübertal grupta bulunan 114 obez hastanın B-Mod USG ile 75'inde (%65, 78), Dopler USG ile 43'ünde (%37, 71) karaciğer yağlanması saptandı. Bu hastalardan 37 tanesinde her iki USG yöntemiyle anormallik tespit edilirken, Dopler USG metoduyla B-Mod USG'de saptanmayan 6 farklı hastada yağlanma saptanmış, B-Mod USG'de ise Dopler USG ile saptanmayan 38 farklı hastada yağlanma tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0, 000)

Pubertal grubda B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan hastaların 37 tanesi kız (%49, 33), 38 tanesi (%50, 67) erkekti. Karaciğer yağlanması saptanan hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p:0, 077)

B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan ve saptanmayan pübertal obez çocukların antropometrik özellikleri Tablo 9 de gösterilmiştir. Karaciğer yağlanması olan obez çocukların, ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı yağlanma olmayanlara oranla yüksek bulundu. (sırasıyla p=0.000, p=0, 025, p=0.000, p=0.000, p=0.000, p=0.009, p=0.037)

**Tablo9:** pübertal B-Mod USG ile karaciğer yağlanması olan ve olmayan obez hastaların antropometrik bulgularının Karşılaştırılması

Antropometrik ve Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:75) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:39) Ortalama±SD	P değeri
Yaş	13, 06±1, 64	12, 85±1, 97	0, 544
Boy SDS	0, 61±1, 23	0, 60±1, 15	0, 960
Ağırlık (kg)	79, 09±16, 69	68, 40±12, 34	<b>0, 000<sup>x</sup></b>
Ağırlık SDS	3, 82±1, 61	3, 11±1, 50	<b>0, 025<sup>x</sup></b>
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	31, 04±4, 41	27, 78±3, 49	<b>0, 000<sup>x</sup></b>
Vücut kitle indeksi SDS	2, 97±0, 68	2, 48±0, 54	<b>0, 000<sup>x</sup></b>
Bel Çevresi (cm )	100, 3±0012, 80	91, 09±9, 93	<b>0, 000<sup>x</sup></b>
Kalça çevresi (cm)	107, 21±12, 91	100, 59±10, 15	<b>0, 009<sup>x</sup></b>
Bel/kalça oranı	0, 93±0, 07	0, 90±0, 07	<b>0, 037<sup>x</sup></b>

<sup>x</sup>p≤0, 05 anlamlı

B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan ve saptanmayan pübertal obez çocukların biokimyasal özelliklerinin karşılaştırılmasında ALT, AST, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p=0.001, p=0.000, p=0.01, p=0.013)(Tablo10)



**Tablo10:** pübertal B-Mod USG ile Karaciğer yağlanması olan ve olmayan obez hastaların biokimyasal bulgularının Karşılaştırılması

Biokimyasal Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:75) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:39) Ortalama±SD	P değeri
ALT U/l	38, 32±33, 45	22, 95±11, 61	<b>0, 001<sup>x</sup></b>
AST düzey U/l	35, 25±20, 74	25, 36±5, 75	<b>0, 000<sup>x</sup></b>
Trigliserit (mg/dl)	123, 36±76, 28	112, 15±82, 32	0, 470
Kolesterol (mg/dl)	167, 88±31, 70	163, 28±33, 91	0, 475
LDL- kolesterol (mg/dl)	104, 24±26, 73	99, 23±27	0, 347
HDL-kolesterol (mg/dl)	37, 61±10, 70	41, 46±10, 11	0, 066
Açlık kan Şekeri(mg/dl)	82, 61±9, 30	79, 54±8, 50	0, 087
Açlık İnsulin (uU/ml)	22, 18±11, 43	16, 24±11, 72	<b>0, 010<sup>x</sup></b>
HOMA-IR	4, 51±2, 44	3, 26±2, 60	<b>0, 013<sup>x</sup></b>
Toplam İnsulin düzeyi uU/ml	414, 50±246, 07	357, 74±216, 77	0, 227

<sup>x</sup>p≤0, 05 anlamlı

Pubertal grupta Dopler USG ile akım örneği anormaliği saptanan ve saptanmayan obez hastaların antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel fark saptanmadı.(Tablo11)

**Tablo 11:** Pübertal Obez Çocuklarda Dopler USG akım örneği anormalliği olan ve olmayan hastaların antropometrik Karşılaştırılması

Antropometrik Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:43) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:71) Ortalama±SD	P değeri
Yaş	12, 97±1, 78	12, 99±1, 74	0, 616
Boy SDS	0, 53±1, 25	0, 64±1, 17	0, 670
Ağırlık (kg)	75, 21±16, 61	75, 56±15, 91	0, 985
Ağırlık SDS	3, 49±1, 72	3, 62±1, 53	0, 953
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30, 04±4, 52	29, 84±4, 32	0, 665
Vücut kitle indeksi SDS	2, 89±0, 85	2, 74±0, 54	0, 194
Bel Çevresi (cm )	97, 72±13, 14	96, 92±12, 43	0, 994
Kalça çevresi (cm)	104, 78±13, 47	105, 13±11, 81	0, 886
Bel/kalça oranı	0, 92	0, 91	0, 847

<sup>x</sup>p≤0, 05 anlamlı

Dopler USG ile akım pattern anormalliği saptanan ve saptanmayan pubertal obez hastaların ALT, AST, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı.(p=0.01, p=0.031, p=0.011, p=0, 009)(Tablo12)

**Tablo 12:** Pübertal Obez Çocuklarda Dopler USG akım Paterni anormalliği olan ve olmayan hastaların biokimyasal bulgularının

Biokimyasal Özellikler	Karaciğer Yağlanması olan Hastalar (n:43) Ortalama±SD	Karaciğer Yağlanması olmayan Hastalar (n:71) Ortalama±SD	P değeri
ALT U/l	42, 58±41, 75	35, 06±25, 32	<b>0, 01<sup>x</sup></b>
AST düzey U/l	35, 06±25, 32	29, 92±10, 66	<b>0, 031<sup>x</sup></b>
Trigliserit (mg/dl)	120, 25±77, 30	119, 08±79, 30	0, 760
Kolesterol (mg/dl)	167, 88±32, 98	165, 35±32, 22	0, 885
LDL- kolesterol (mg/dl)	104, 02±24, 34	101, 61±28, 29	0, 197
HDL-kolesterol (mg/dl)	39, 13±11, 41	38, 80±10, 18	0, 425
Açlık Şekeri(mg/dl)	82, 27±10, 18	81, 12±8, 44	0, 403
Açlık İnsulin (uU/ml)	23, 22±13, 48	18, 28±10, 35	<b>0, 011<sup>x</sup></b>
HOMA-IR	4, 74±2, 99	3, 67±2, 16	<b>0, 009<sup>x</sup></b>
Toplam İnsulin düzeyi uU/ml	435, 00±248, 24	370, 90±228, 36	0, 605

<sup>x</sup>p≤0, 05 anlamlı

Pübertal hastalar HDL-C düzeyleri 40mg/dl ve altı olanlar ile üzerinde olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında B-mod USG’ de karaciğer yağlanması (p=0, 051), Dopler USG’de akım patern anormalliği (p=0, 318) tespitinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. HDL-K düzeyi 40mg/dl ve altında olan 64 hastanın 47tanesinde (%73, 4) karaciğerde yağlanma tespit edildi. Bu grubdaki diğer 17 hastada (%26, 6) yağlanma tespit edilmedi. HDL-K düzeyi 40mg/dl’nin üzerinde olan toplam 50 hastanın 28 tanesinde (%56) karaciğer yağlanması tespit edilirken diğer 22 hastada ise (%44) karaciğer yağlanması tespit edilmedi.

Pübertal hastalar insülin rezistansı olanlar ve insülin rezistansı olmayanlar olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında cinsiyet (p=0, 653), B-Mod’da karaciğer yağlanması, Dopler USG’de akım değişiklikleri ile yağlanma tespiti arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

B-Mod USG ve Dopler USG’de karaciğer yağlanması tespit edilen obez çocukların değişkenler ile ilişkileri incelendi.

Prepubertal grup dikkate alındığında B-Mod USG nin ALT ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,002$ ,  $r=0,312$ ), AST ile pozitif düşük şiddette ( $p=0,021$ ,  $r=0,233$ ), trigliserit ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,002$ ,  $r=0,318$ ), açlık insülini ile arasında pozitif yönde düşük şiddette ( $p=0,014$ ,  $r=0,249$ ), HOMA-IR ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,008$ ,  $r=0,267$ ), bel çevresi ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,002$ ,  $r=0,317$ ) ilişki saptandı. VKİ SDS, LDL, HDL-K, Kolesterol, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 13)

**Tablo13** Prepubertal hastalarda B-Mod USG’de dekeojenite artışı ile biyokimyasal ve antropometrik parametreler arasındaki ilişkiler

		VKİ	ALT	AST	Trigliserit	HDL-C	Açlık Kan Şekeri	HOMA-IR	Bel Çevresi
	P	<b>0,04</b>	<b>0,002</b>	<b>0,021</b>	<b>0,002</b>	0,307	0,241	0,008	<b>0,02</b>
	R	0,286	0,312	0,233	-0,105	-0,362	0,120	0,267	0,317

Prepubertal grup Dopler USG ile değerlendirildiğinde ALT ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,004$ ,  $r=0,289$ ) ilişki saptandı. Kan lipid düzeyleri, VKİ SDS, bel çevresi, açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR arasında ilişki saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo14** Prepubertal hastalarda Dopler USG’de karaciğer yağlanması varlığı ile biyokimyasal ve antropometrik parametreler arasındaki ilişkiler

		VKİ	ALT	AST	Trigliserit	HDL-C	Açlık Kan Şekeri	HOMA-IR	Bel Çevresi
	P	0,071	<b>0,004</b>	0,175	<b>0,026</b>	0,411	0,240	0,167	0,235
	R	0,184	0,289	0,139	0,221	-0,084	0,120	0,102	0,127

Pübertal grub B-mod USG ile değerlendirildiğinde, ALT ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,000$ ,  $r=0,322$ ), AST ile pozitif orta şiddette ( $p=0,000$ ,  $r=0,335$ ), HDL ile arasında negatif yönde orta şiddette ( $p=0,004$ ,  $r=-0,266$ ), açlık insülini ile pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,002$ ,  $r=0,291$ ), HOMA-IR ile arasında pozitif yönde

orta şiddette ( $p=0,003$ ,  $r=0,276$ ), ağırlık ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,000$ ,  $r=0,398$ ), ağırlık SDS ile arasında pozitif yönde zayıf şiddette ( $p=0,015$ ,  $r=0,228$ ), VKİ ile pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,000$ ,  $r=0,408$ ), VKİ SDS'si ile pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,000$ ,  $r=0,386$ ), bel çevresi ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,000$ ,  $r=0,425$ ), kalça çevresi ile arasında pozitif yönde orta şiddette ( $p=0,001$ ,  $r=0,311$ ) ilişki saptandı (Tablo 15).

Bu grubda B mod USG ile trigliserit, LDL, kolesterol, açlık kan şekeri arasında ilişki saptanmadı.

**Tablo15** Pübertal hastalarda B-Mod USG'de ekojenite artışı ile biyokimyasal ve antropometrik parametreler arasındaki ilişkiler

		VKİ	ALT	AST	Trigliserit	HDL-C	Açlık Kan Şekeri	HOMA-IR	Bel Çevresi
	P	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,094	<b>0,04</b>	0,112	<b>0,03</b>	<b>0,000</b>
	R	0,408	0,322	0,325	0,319	-0,266	0,237	0,276	0,425

Pübertal grup Dopler USG ile değerlendirildiğinde ALT ile arasında pozitif yönde zayıf şiddette ( $p=0,027$ ,  $r=0,208$ ), bel çevresi ile pozitif yönde kuvvetli ilişki saptandı ( $p=0,018$ ,  $r=0,859$ ). Kan lipid düzeyleri, VKİ SDS, bel çevresi, açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR, arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo16** Pübertal hastalarda Dopler USG'de Akım paterni anormalliği ile VKİ, AST, ALT Trigliserit, HDL-C, Kan şekeri, HOMA-IR, bel çevresi arasındaki korelasyon düzeyleri

		VKİ	ALT	AST	Trigliserit	HDL-C	Açlık Kan Şekeri	HOMA-IR	Bel Çevresi
	P	0,998	<b>0,027</b>	0,343	0,992	0,704	0,553	0,171	<b>0,018</b>
	R	0,000	0,208	0,090	0,001	0,306	0,056	0,129	0,859

## 5. TARTIŞMA

Obez çocuklar uzun dönemde, adipoziteye ikincil gelişen artmış morbidite ve mortalite riski altındadırlar (94). Çocukluk çağı obezitesinde ki artışa paralel olarak alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve alkolik olmayan steatohepatit sıklığı artmaktadır. Yağlı karaciğer hastalığı; alkol tüketimi olmaksızın hepatosit içinde makrovezikuler yağ depolanması ile karakterizedir. Basit steatozis'in prognozu iyi olmakla birlikte, NASH siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilmektedir (94, 95). Yapılan otopsi çalışmalarında sıklığı %2, 6-%9.6 arasında tespit edilmiştir. Toplumda NAFLD sıklığı yaşla birlikte artmakta en önemli artış erken puberte dönemine denk gelmektedir (74). Obez ve fazla kilolu bireylerdeki prevalansı %12 ile %80 arasında değişmektedir (95).

Karaciğer yağlanma tanısında biopsi altın standarttır. Kabul edilebilir özgünlük ve duyarlılık yüzdelerine rağmen ultrasonografi, MRI, kompute tomografi gibi görüntüleme metodlarının hiçbiri biopsinin yerini tamamen alamamıştır (95). USG nin sensitivitesini 89% spesifitesinin 93% olduğunu rapor eden çalışmalar vardır (95, 96). Bir çalışmada karaciğer histolojik bulguları ve ultrasonografi arasında korelasyona araştırılmış, makrovezikuler steatoz ile USG arasında pozitif güçlü ilişki görülürken, mikroveziküler steatoz ile daha zayıf ilişki saptanmıştır (97). Son zamanlarda karaciğer yağlanmasını tespit etmek için Dopler Hepatik ven akım patternini değerlendiren çalışmalarda yapılmıştır (98). D'Adamo ve arkadaşları 100 prepubertal obez çocuğu incelemiş ve Dopler USG ile NAFLD sıklığını %52 olarak bulmuşlardır (99). Özkol ve arkadaşları obez pubertal grupta yaptıkları çalışmada karaciğer yağlanma sıklığını B-Mod USG ile %51 aynı hasta grubunda Dopler USG ile %35 olarak tespit etmişlerdir (80). Uzun ve arkadaşları 12-17 yaş arası çocukların B- Mod USG ile %71'inde, DoplerUSG ile %52, 5'inde karaciğerde yağlanma tespit etmişlerdir (96).Bizim çalışmamıza baktığımızda, prepübertal grupta bulunan 97 obez hastanın B-Mod USG ile 50 tanesinde (%51, 5), Dopler USG ile vakaların 30 tanesinde (%30, 9) karaciğer yağlanması saptandı. Pübertal grupta bulunan 114 obez hastanın B-Mod USG ile 75'inde (%65, 78), Dopler USG ile 43'ünde (%37, 71) karaciğer yağlanması saptandı. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi B-Mod USG ile her iki grupta da Dopler USG'ye göre daha fazla karaciğer yağlanması tesbit edilmiştir. Diğer taraftan, Dopler USG ile karaciğer yağlanması saptanan tüm hastalarda B-Mod ile karaciğer yağlanması tesbit edip etmeyeceğimizi belirleyen verileri istatistiksel olarak

değerlendirmedik. Çalışmamızın bir başka sonucu da obez çocuklarda karaciğer yağlanması sıklığının yaşla birlikte artış göstermesidir. Karaciğer yağlanmasının prepübertal dönemde bile oldukça yüksek oranda görülmesi ilgi çekicidir. Ancak, püberteden sonra görülen artışta çeşitli metabolik özelliklerin değiştiği püberte ile birlikte değiştiğinin önemli bir göstergesidir. Prepübertal dönemde karaciğer yağlanma prevalansının düşük olması obezite süresinin kısalığı ile birlikte ergenlik hormonlarının etkisinin yokluğuna bağlıdır.

Çalışmamızda prepübertal dönemde karaciğer yağlanması saptanan erkeklerin kızlara oranı 3:2 idi. Pubertal dönem için bu oran 1:1 olarak bulundu. Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda karaciğer yağlanması oranı obez erkeklerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (100-101). Bununla birlikte Tominaga ve ark. ile Franzese ve ark. obez erkek ve kızlarda yağlı karaciğer prevalansının farklı olmadığını göstermişlerdir (102-103). Bizim çalışmamızda prepübertal hasta grubunda literatürle uyumlu olarak erkek hastalarda yağlanma oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Pübertal gruptaki obez erkeklerin %74'ünde, kızların % 50 sinde karaciğerde yağlanma tespit edilmiş olmasına rağmen kız ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Estetik kaygılar nedeniyle kız hastaların adolesan dönemde daha fazla kliniğimize başvurmuş olabileceği ve adolesan kız hasta sayısının bu çalışmada fazla olmasının bu sonucun elde edilmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür.

Özkol ve arkadaşları B-Mod ve Dopler USG ile yağlı karaciğeri saptamada vücut kütle indeksinin en önemli belirleyici olduğunu rapor etmişler ve VKİ ile radyolojik karaciğer yağlanması arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Chan ve arkadaşları, inceledikleri 84 obez çocuğun %77'sinde hepatosteatoz saptayıp, hepatosteatoz derecesi ile VKİ arasında pozitif ilişki saptamışlardır(105). Adamo ve arkadaşları, prepübertal grubda karaciğer yağlanması olan ve olmayan çocuklar arasında VKİ-SDS'leri arasında istatistiksel fark bulamamışlardır(99). Ko ve arkadaşları karaciğer biopsisi ile yağlanma tespit ettikleri 80 hastanın histolojik bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada, hastaların % 22 'sinde basit steatoz, %34'ünde tip 1 steatohepatit, %44'ünde tip 2 steatohepatit tespit etmişlerdir(95). Steatohepatitin altgrupları ve cinsiyet arasında bir ilişki saptamayıp, steatohepatiti olan obez çocukların vücut kütle indeksinin, basit steatozu olan çocuklardan daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Uzun ve arkadaşları, obez çocuk hasta grubunda VKİ ile B-Mod USG'de yağlanma arasında pozitif ilişki saptamışlar, aynı hasta grubunda Dopler USG ile karaciğer yağlanması arasında ilişki saptamamışlardır. Bizde çalışmamızda prepübertal çocuklarda

B-Mod USG ile VKİ ve ağırlık arasında, pübortal çocuklarda ise VKİ, VKİ SDS, ağırlık ve ağırlık SDS arasında pozitif yönde ilişki saptadık. Dopler USG ile hem pübortal, hemde prepübortal obez hasta grubunda yağlanma ve antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Prepübortal grupta vücut kitle indeksi, ağırlık ile hepatostatoz arasında ilişkinin tespit edilip, SDS'ler ile ve hepatostatoz arasındaki ilişkinin bulunmaması, bu grupta tek başına obezitenin karaciğer yağlanmasını etkilemediğine, bulunan bu korelasyonun yaş büyüdükçe VKİ ve ağırlık artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgular karaciğer yağlanması prevalansının VKİ artıkça arttığını göstermektedir.

Karaciğer yağlanması, metabolik sendromun hepatik bileşeni olarak düşünülmektedir. Metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve karaciğer yağlanmasını birbirine bağlar. Yetişkin hastalarda insülin direnci yağlı karaciğer hastalığının önemli bir bulgusudur (104). Çocuk obezlerde de insülin direnci ve karaciğer yağlanması arasında ilişki bulunmuştur (105). Prepübortal obez çocuklarda karaciğer yağlanması olan ve olmayanlar arasında, açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Bununla birlikte pübortal grupta karaciğer yağlanması olan ve olmayan obezler arasında HOMA-IR düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ciba ve arkadaşları, karaciğer yağlanması saptanmış 20 obez çocuğu, yağlanma saptanmayan yaş ve cinsiyet olarak eş 20 obez çocukla karşılaştırıp, yağlanma olan grupta HOMA-IR ile % 81'inde, yağlanma olmayan obez grupta ise % 69 oranında insülin direnci saptamışlar ve aradaki farkı istatistiksel anlamlı bulmuşlardır (104). Bu sonuçlar bize prepübortal obez çocuklarda, karaciğer yağlanmasına karşın, insülin direncinin oluşmadığını düşündürür. Ancak burada insülin direncinin varlığına veya yokluğuna göre değerlendirme yapılmadı. Özkol ve arkadaşları karaciğer yağlanması olan ve olmayanlar obez adolesanlarda insülin direncinin göstergelerinden biri olan HOMA-IR düzeyleri arasında fark bulamamışlar ve inceledikleri hasta grubunda karaciğer yağlanmasına rağmen insülin direncinin henüz gelişmediğini ileri sürmüşlerdir (80). Ancak, bu çalışmada da insülin direnci varlığına ve yokluğuna göre değerlendirme yapılmamıştır. Her iki grupta obez olduğu için HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu çalışma da biz her iki grupta da insülin direncini OGTT'de toplam insülin düzeylerine göre de değerlendirdik. OGTT'de toplam insülin düzeyleri 300 µU/mL ve üzeri ise insülin direnci olan grupta, 300µU/mL'nin altında ise insülin direnci olmayan

grup olarak ikiye ayrıldı (92, 93). Bu ayırıma göre, çalışmamızda prepubertal tüm obez çocuklarda insülin direnci %28, tüm pübortal obez grupta % 60 olarak saptandı. Bu yöneme göre saptanan insülin direncine göre pübortal obez hastalar da insülin direnci prepubertallere göre daha fazladır. İnsülin direncini saptamada altın standart öglisemik-hiperglisemik klamp testidir (108). İnsülin direncini gösterme de bunu yerine geçecek indeksler kullanılması insülin direncininin olduğundan daha fazla tahmin edilmesine yol açabilmektedir (109). Bizim çalışmamızda obez hastalarda insülin direnci oranının literatüre kıyasla düşük çıkmasının sebebinin kullanılan farklı metoda bağlı olabileceği düşünülmüştür. İnsülin direnci olan obez hastalarda, insülin direnci olmayanlara kıyasla hem dopler USG, hemde B-mod USG’de sayısal olarak daha fazla yağlanma tespit edilmesine rağmen, bu fark hem prepübortal ve hemde pübortal grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Farklılığın istatistiksel anlamlı çıkmaması, incelenen hasta grubunun küçüklüğüne bağlı olabileceği gibi, karaciğer yağlanmasına etki eden adiponektin, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve genetik farklılıkların etkisinin olabileceği düşünülmüştür (110). Bu sonucun diğer bir nedeni de bu yöntemin çocuklarda insülin direncini tam olarak göstermemesi olabilir.

Hepatosteatoz gelişiminde vücut yağ dağılımı, vücut toplam yağ kütesinden daha önemlidir. Fazla miktarda visseral (abdominal) yağlanması olan bireyler metabolik sendrom açısından riskli grubu oluştururlar. Bel çevresi abdominal yağ kütesi ile ilişkilidir. Bel çevresi ölçerek visseral yağlanmayı tespit eden klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda VKİ ve total vücut yağından bağımsız karaciğer yağ miktarı ile abdominal yağ miktarı arasında direk ilişki bulmuşlardır (111). İntraabdominal yağ birikimi, yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde hem insülin direncine sebep olarak hemde serbest yağ asit kaynağı gibi davranarak anahtar rol oynar (112).Yapılan çalışmalarda abdominal obezitenin, obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom ve insülin direncini tahmin etmek için kuvvetli bir gösterge olduğu ve santral adipoziteyi tespit edip metabolik riskleri değerlendirmek için bel çevresi ölçmenin kolay bir metod olduğu vurgulanmıştır (113). Bizim çalışmamızda, B-Mod USG ile prepübortal ve pübortal obezlerde saptanan karaciğer yağlanması ve bel çevresi arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmesine rağmen Dopler USG’de bu farklılık bulunamamıştır. Bu sonuç bize B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptanmasının viseral obezite için daha iyi bir gösterge olduğunu düşündürür.

Abdominal obezite ve adipoz doku insülin direnci, metabolik sendrom patofizyolojisinde önemli yer tutar. İnsülin direncin varlığında insülin lipolizisi



baskılamada yetersiz kalacağından depolanmış adipoz doku trigliseridlerinden serbest yağ asit mobilizasyonu hızlanır (114). Karaciğer lipid metabolizmasında majör rolü oynar ve normal fizyolojik şartlar altında insülin trigliserit biosentezinde gerekli olan enzimlerin gen ekspresyonlarını artırırken aynı zamanda VLDL trigliserit ve apolipoprotein B sentez ve sekresyonunu azaltır. İnsulin direnci durumlarında trigliserit sentez ve depolanması artar ve fazla trigliserit VLDL olarak dolaşıma verilir. İnsulin direncinde görülen dislipidemi karaciğer tarafından artmış VLDL sekresyonu ile ilişkilidir. VLDL'den lipaz enzimi yardımıyla LDL oluşur. VLDL-trigliserit düzeyi LDL boyutunun en önemli belirleyicisidir. VLDL-trigliserit düzeyi arttıkça küçük-yoğun LDL düzeyi artmakta ve aterom plaklarının gelişimine sebep olmaktadır. VLDL'nin yapısında bulunan trigliserit aynı zamanda kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipazın etkisiyle HDL'ye transfer olur. Bu işlem daha küçük ve yoğun HDL parçacıklarının oluşumuna sebep olarak HDL'nin dolaşımdan temizlenmesine sebep olur (115). Bizim çalışmamızda prepubertal grubda B-mod ve dopler USG ile karaciğer yağlanması saptanan ve saptanmayan hastaların trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Bu hastaların kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Pubertal grup değerlendirildiğinde ise karaciğer yağlanması olan grup ile olmayan grup arasında Trigliserit, LDL-K, HDL-K düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Genel olarak hastalar değerlendirildiğinde B-mod ve Dopler USG' de karaciğer yağlanması tespiti ile kan trigliserit düzeyi arasında anlamlı bir ilişkili bulundu. Aterosklerozdan koruyucu olan HDL-K ile karaciğer yağlanması arasında negatif yönde bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan trigliserit düzeyiyle HDL-K arasında negatif yönde ilişki saptandı. Bu bulgu karaciğer yağlanmasında esas patolojinin insülin direncinin sebep olduğu trigliserit depolanması olduğu ile uyumlu idi.

Daha önceki çalışmamızda özellikle Dopler USG ile karaciğer yağlanması saptanmasında düşük HDL düzeylerinin önemli olduğunu göstermiştik (80). Bu nedenle hastaları metabolik sendrom kriterlerine göre HDL-K düzeyi 40 mg/dl altında olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdık (87). Hem pübertal hem de prepübertal obez hastalarda hem Dopler hemde B-mod USG ile bu iki grup arasında karaciğer yağlanması açısından anlamlı fark bulamadık. Bu sonuca göre 40 mg/dl sınırının obez çocuklar için uygun bir sınır olmadığını düşündük.

Normal sınırlar 0-40 U/L olarak alındığında, B-mod usg ile saptanan karaciğer yağlanması olan prepubertal olgularımızın % 18'inde, pubertal olgularımızın ise

%28'inde yüksek ALT saptandı. ALT yüksekliği ve Dopler USG akım paterni anormalliği ile birlikte değerlendirildiğinde prepubertal olguların % 11, 9'unda, pubertal olguların ise %14, 1'inde yüksek bulunmuştur. Vajro ve arkadaşları yüksek ALT sıklığını % 10, Tazawa ve arkadaşları ise % 24 olarak bildirmiştir (116, 117). Asemptomatik kilolu ve obez bireylerde yağlı karaciğer taramasında yüksek ALT düzeyi tarama testi olarak kullanılması önerilmiştir.(118) Yüksek ALT düzeylerinin yetişkinlerde yapılan çalışmalarda tip'2 diyabet gelişimi açısından gösterge olduğu öne sürülmüştür(119. Nadeau ve arkadaşları Tip 2 diyabetli çocuklarda yaş, VKİ ve glisemik indeksle ilişkisiz yüksek ALTdüzeylerinin olduğunu rapor etmişlerdir(120). Burget ve arkadaşları ALT düzeyindeki artışa paralel insülin duyarlılığında azalma, trigliserit ve serbest yağ asidi düzeylerinde artış saptamışlardır(121).Bizde çalışmamızda ALT düzeyi ile trigliserit ve insülin direnç göstergesi olan HOMA-IR arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Mevcut çalışmada insülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında karaciğer yağlanma açısından fark tespit edilememekle birlikte, yağlanma saptanan ve saptanmayan grubda trigliserit düzeyi ve HOMA-IR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Burget ve arkadaşları karaciğer yağlanması ile ALT arasında anlamlı bir ilişki tespit etmelerine rağmen yağlanma saptanan hastaların sadece yarısında anormal ALT değerinin olması, bugün için normal kabul edilen ALT değerlerinin dikkate alındığı tarama programlarında karaciğer yağlanmasını gözden kaçırabileceğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda karaciğer yağlanması altın standart olan biopsi ile değerlendirilememiş, operatör bağımlı görüntüleme yöntemiyle değerlendirilmiştir. İki ayrı görüntüleme metoduyla yapılan değerlendirmede prepubertal çocuklardan başlamak üzere yağlanmanın ilk dekatta başlayıp, sıklığının pubertal hormonlar ve obezite süresinin artmasına bağlı olarak adolesan dönemde arttığı görülmüştür. Ultrasonografi ile yağlanma tespiti için %30 ve daha fazla yağ depolanması gerektiğinden hastalarımızda yağlanma sıklığının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Obezitenin erken yaşta tespit edilerek, önlemlerin alınması komplikasyonların gelişmesini önlemek için gereklidir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Obez çocuklarda ister prepübertal olsun, ister pübertal olsun karaciğer yağlanması saptanabilir. Karaciğer yağlanmasının kesin tanısı biyopsi ile olsa da, ultrasonografi yağlanmayı saptayan kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Karaciğer yağlanmasını saptamak için hem geleneksel B-mod USG, hem de hepatik vendeki akım hızı değişikliklerini belirleyen Dopler USG kullanılabilir. B-mod USG ile karaciğer yağlanması, Dopler USG'ye göre hem pübertal hem de prepübertal obez çocuklarda daha fazla oranda rastlanmaktadır. Ancak bu sonuç bize B-mod USG'nin Dopler USG'den karaciğer yağlanmasını göstermesi açısından daha duyarlı olduğunu göstermez.

Diğer yandan pübertal obez çocuklarda hem B-mod hem de Dopler USG ile belirlenen karaciğer yağlanması sıklığının prepübertal çocuklarda yaşla ve püberte ile birlikte karaciğer yağlanması olasılığının daha da arttığının göstergesidir. Prepübertal çocuklar içinde B-mod USG ile karaciğer yağlanması olanlar hem yaşlarına göre daha ağır, hem de bel çevresi daha fazla olan obez çocuklardır. Ayrıca bel çevresi artışının karaciğer yağlanma oranını pozitif yönde arttırması, bel çevresinin visseral yağlanma için gösterge olduğunu düşünürsek, B-mod USG'nin prepübertal obez çocuklarda visseral yağlanmanın iyi bir göstergesi olduğunu düşünebiliriz. Dopler USG ile karaciğer yağlanması saptanan çocuklar, yağlanma olmayanlara göre daha yüksek VKİ'ne sahip olmalarına karşın, Dopler USG ile karaciğer yağlanması saptanması VKİ ile ilişkili değildi. VKİ çok yüksek olan çocuklarda Dopler USG ile karaciğer yağlanması belirlenebilir, ancak her zaman yağlanma saptanması olası değildir. Pübertal çocuklarda bel çevresi artışı hem Dopler hem de B-mod USG ile karaciğer yağlanması oranını arttıran önemli bir göstergedir.

Prepübertal obez çocuklarda özellikle B-mod USG ile saptanan karaciğer yağlanmasının erkek çocuklarda daha fazla olduğunu belirledik. Dopler USG ile saptanan karaciğer yağlanması sıklığı kızlarda ve erkeklerde değişmiyordu. Pübertal obez çocuklarda ise hem Dopler hem B-mod USG ile kızlarda ve erkeklerde eşit oranda karaciğer yağlanması saptandı. Püberterde cinsiyet farkı yoktu.

HDL-K düzeylerinin metabolik sendrom kriterlerine göre 40 mg/dl altında olması hem B-mod hem de Dopler USG ile saptanan karaciğer yağlanması oranını hem pübertal hem de prepübertal çocuklarda arttırmaz. Ancak pübertal obez çocuklarda B-mod USG ile karaciğer yağlanması saptananlarda HDL-K düzeyleri daha düşük ve

karaciğer yağlanması ile HDL-K düzeyleri arasında negatif ilişki olması yine de pubertal dönemde HDL-K düzeyi düşüklüğünün karaciğer yağlanmasının göstergesi olarak önemini düşündürmektedir. Prepubertal obez çocuklarda ise hem B-mod hem Dopler USG ile karaciğer yağlanması saptananlarda HDL-K ile ilgili bir değişiklik veya yağlanma ile arasında ilişki saptanmaması prepubertal dönemde, pubertal döneme göre HDL-K düzeylerinin karaciğer yağlanmasının varlığı açısından çok önemli bir gösterge olmadığını düşündürür.

ALT düzeylerinin yüksekliği her iki yöntemle karaciğer yağlanmasının saptanmasında ve her yaş grubunda önemli bulunmuştur. Karaciğer yağlanması saptanan çocuklar ALT düzeyleri yüksek çocuklardır. ALT düzeyi yükseldikçe yağlanma olasılığı ve şiddetinde artış göstermektedir. Bu nedenle, ALT düzeylerinin yükselmesi obez çocuklarda karaciğer yağlanmasını göstermesi açısından uyarıcıdır.

Her yaşta ve her iki yöntemle karaciğer yağlanması saptanan hastalarda yüksek HOMA-IR düzeyleri saptandı. Özellikle pubertal obezlerde, B-mod USG ile karaciğer yağlanması saptanması yüksek HOMA-IR düzeyleri ile ilişkili bulundu. HOMA-IR yüksekliği insülin direncinin göstergesi olması insülin direnci arttıkça karaciğer yağlanması oranının arttığını düşündürür.

## ÖNERİLER

Karaciğer yağlanması obez çocuklarda önemli bir sorundur. Yaşla artmasına rağmen küçük çocuklarda da görülebilir.

USG, karaciğer yağlanmasını belirleyen kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Geleneksel B-mod USG veya hepatik ven akım değişiklikleri ile yağlanmayı gösteren Dopler USG şeklinde uygulanabilir. B-mod USG ile daha yüksek oranda karaciğer yağlanması tesbit edilir.

VKi arttıkça puberte öncesi ve sonrasında hem Dopler hem B-mod USG ile karaciğer yağlanması olasılığı artar. Bel çevresi artışı özellikle pubertal obez çocuklarda karaciğer yağlanmasının önemli bir göstergesi olarak ele alınmalıdır.

Obez çocuklarda hangi yaşta olursa olsun ALT düzeyinin yüksekliği bize karaciğer yağlanmasının varlığını düşündürmelidir.

HDL-K düzeyinin 40 mg/dl altında olması karaciğer yağlanması sıklığını arttırmasa da düşük HDL düzeyleri varlığında karaciğer yağlanması açısından dikkatli olmak gerekir.

Karaciğer yağlanması'nın erken tespiti, obeziteye daha agresif yaklaşılmasını gerektirir. Eğer farmakolojik yaklaşım yapılarak tedbir alınmasını gerektirir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1- 253.
2. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl 2): 51S- 209S.
3. P Cinaz, A Bideci, H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtoğlu (Ed.), *Pediatric Endokrinoloji*, 1.Basım, *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1. 2003; 487– 505.
4. P. Cinaz. *Obezite.Güncel Çocuk Sağlığı* 2008;1(3):289-303
5. Slyper AH The pediatric obesity epidemic: causes and controversies .*J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2540-7
6. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz .*Obesity in Children* . In: Lifshitz F (ed): *Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Hypoglycemia*. Informa Healthcare USA, Inc., New York;2007:1-37
7. Lustig HR, Preyasombat C, Velasquez-Mieyer P.A. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology* Pescovitz H.O, Eugster A.E (ed), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 682–715.
8. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance.*Pediatr Clin North Am.* 2001 Aug;48(4):823-54.
9. Günöz H. Çocuk ve adolesanlarda obezite. *Aktüel tıp dergisi* 2001;658-62.
10. Özgüven I, Ersoy B, Aykan A.A, Erbay P.D. Evaluation of Nutritional Status in Turkish Adolescents as Related to Gender and Socioeconomic Status.*J Clin Res Ped Endo* 2010;2(3):111-116.
11. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology* Lifshitz F.(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823–858
12. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998 Mar;101(3 Pt 2):518-25.
13. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2002 Sep;76(3):653-8.

14. Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, Von Kries R. Overweight and obesity in 6- to 14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breast-feeding. *J Pediatr*. 2002 Dec;141(6):764-9.
15. Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children. *Diabetes Care*. 2001Dec;24(12):2035-42
16. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159:
17. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(6):1308-13.
18. Baughcum AE, Chamberlin LA, Deeks CM. Maternal perceptions of overweight preschool children. *Pediatric* 2000; 106: 1380- 1386.
19. Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 954- 961
20. Hood MY, Moore LL, Sundarajan-Ramamurti A. Parental eating attitudes and the development of obesity in children. The Framingham Children's Study. *International Journal of Obesity* 2000; 24: 1319- 1325
21. Yalçın S, Tugrul B, Nacar N, Tuncer M, Yurdakök K. Factors that affect television viewing time in preschool and primary schoolchildren. *Pediatr Int* 2002; 44: 622- 627
22. Durukan, P. (2001) Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara
23. Guo SM, Roche AF, Houtkooper L. Fat-free mass in children and young adults predicted from bioelectric impedance and anthropometric variables. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:435–443.
24. Ellis KJ. Measuring body fatness in children and young adults: comparison of bioelectric impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:866–873.
25. Czinner A, Varady M. Quantitative determination of fatty tissue on body surface in obese children by ultrasound method. *Pediatr Pathol* 1992; 27:7–10.
26. Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jul;70(1):123S-5S

27. Garnett SP, Baur LA, Srinivasan S, Lee JW, Cowell CT. Body mass index and waist circumference in midchildhood and adverse cardiovascular disease risk clustering in adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):549-55.
28. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 909- 930.
29. Willesen MG, Kristensen P, Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology.* 1999 Nov;70(5):306-16
30. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology.* 2000 Dec;141(12):4797-800
31. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377 (6549): 530- 532.
32. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res.* 1995;34(1):53-70
33. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001 Aug;60(3):349-56. Review
34. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High- fat meals reduce 24- h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48: 334- 41.
35. Hube F, Hauner H. The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res.* 1999 Dec;31(12):626-31
36. Aristimuno G, Foster TA, Voors AW. Influence of Persistent Obesity in Children on Cardiovascular Risk Factors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation,* 1984; 69: 895- 904.
37. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW . Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans . *Endocrinology* 2004 ; 145 : 2273 – 2282
38. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science,* 2005; 307, 426–430
39. Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):656-60



40. Birgel M, Gottschling-Zeller H, Röhrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jun;20(6):1682-7
41. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm Metab Res.* 2007 May;39(5):314-21
42. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, et al. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001;138:481–5.
43. Balce LJ, Liu GT, Forman S, et al. Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurol* 1999;52:870–2.
44. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
45. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes(Lond).* 2009 Apr;33 Suppl 1:S60-5
46. Rhodes SK, Shimoda KC, Waid LR, O'Neil PM, Oexmann MJ, Collop NA et al. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995; 127: 741–744.
47. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2005; 95: 801–804.
48. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:269–275.
49. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, Lamertz C, Herpertz-Dahlmann BM, Remschmidt H, Wittchen HU, Hebebrand J. Rates of psychiatric disorders in a clinical studygroup of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Dec;24(12):1707-14
50. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 2001; 107: 1049–1056.

51. Freemark M. Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3–13.
52. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care* 2004;27:1798–811.
53. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, et al. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000;21:671–96.
54. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790–7.
55. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511–25.
56. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362–74.
57. Bacha F, Saad R, Gungor N, et al. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27:547–52.
58. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003;144:5159–65.
59. Weiss R, Dufour S, Taksall SE, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003;362:951–65.
60. Fridlyand LE, Philipson LH. Does the glucose-dependent insulin secretion mechanism itself cause oxidative stress in pancreatic beta cells? *Diabetes* 2004;53:1942–8.
61. Artz E, Haqq A, Freemark M. Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Sep;34(3):643–58.
62. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, et al. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 year of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults Study. *Int J Obes* 2003;27:1383–90.
63. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650–6.

64. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712–8.
65. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–8.
66. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Grene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983;78:374–7.
67. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002–2009
68. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046–1051
69. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–1393
70. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998;114:842–845
71. Lam TK, van de Werve G, Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E281–E290
72. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1139–1142
73. Quash G, Fournet G, Reichert U. Anaplerotic reactions in tumour proliferation and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2003;66:365–370
74. Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab* 2004;30:121–138
75. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11:183–190
76. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412–421

77. Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, Town T, Badou A, Flavell RA, et al. Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cellchemotaxis via toll-like receptor 9. *Hepatology* 2007;46:1509– 1518
78. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*2006;91:4753–4761
79. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
80. M. Ozkol, B. Ersoy, E. Kasirga, F. Taneli, I. Esen Bostanci, B. Ozhan. Metabolic predictors for early identification of fatty liver using doppler and B-mode ultrasonography in overweightand obese adolescents. *Eur J Pediatr* (2010) 169:1345–1352: 23-7.
81. Demircioğlu F, Arslan N. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 339-346
82. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100
83. McGarry JD. Banting lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7–18.
84. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndromephenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821–7.
85. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:108–13.
86. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, et al. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004;145:445–51.
87. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*2007;8:299–306

88. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent risk factors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
89. Çizmecioglu, Etiler N, Erdönmez D, Hamzaoglu O, Hatun S. Prevalence of metabolic syndrome in schoolchildren in Turkey: A population based study. ESPE 45th Annual Meeting, Rotterdam, June- July 2006.
90. Atabek ME, Pirgon O, Kurtolu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:315-321.
91. Marshall WA, Tanner JM (1970) Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45:13–23
92. Maruhama Y, Abe R. A familial form of obesity without hyperinsulinism at the outset. *Diabetes.* 1981;30:14–18
93. Zannolli R, Rebeggiani A, Chiarelli F, Morgese G. Hyperinsulinism as a marker in obese children. *Am J Dis Child.* 1993;147:837–841
94. Artz E, Haqq A, Freemark M. Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Sep;34(3):643-58
95. Ko JS, Yoon JM, Yang HR, Myung JK, Kim HR, Kang GH, Cheon JE, Seo JK. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci.* 2009 Oct;54(10):2225-30.
96. Joseph AE, Saverymuttu SH, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26–31
97. Fishbein M, Castro F, Cheruku S et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619–625.
98. Uzun H, Yazici B, Erdogmus B, Kocabay K, Buyukkaya R, Buyukkaya A, Yazgan O. Doppler waveforms of the hepatic veins in children with diffuse fatty infiltration of the liver. *Eur J Radiol.* 2009 Sep;71(3):552-6
99. D'Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, Loredana Marcovecchio M, Masuccio FG, Chiarelli F, Mohn AA. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Mar;16(3):677-83
100. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–1393

101. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561–e565
102. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-9.
103. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
104. Ciba I, Widhalm K. The association between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in 20 obese children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2007 Jan;96(1):109-12
105. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, Nelson EA. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Oct;28(10):1257-63
106. Maruhama Y, Abe R. A familial form of obesity without hyperinsulinism at the outset. *Diabetes.* 1981;30:14–18
107. Zannolli R, Rebggiani A, Chiarelli F, Morgese G. Hyperinsulinism as a marker in obese children. *Am J Dis Child.* 1993;147:837–841
108. Sinaiko AR, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Leupker R, Rocchini AP, Prineas RJ. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr* 2001;139:700–707,
109. Heinze E, Holl RW. Test of  $\beta$ -cell function in childhood and adolescence. In: Ranke MB (ed). *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents.* Karger: Basel, Switzerland, 2003 pp 318–388).
110. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4753-61
111. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Calí AM, Goodman TR, Papademetris X, Burgert TS, Pierpont BM, Savoye M, Shaw M, Seyal AA, Weiss R. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes.* 2008 Feb;57(2):367-71

112. Fan JG, Farrell GC. VAT fat is bad for the liver, SAT fat is not! *JGastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;23(6):829-32
113. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen H. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3023-8
114. Mager DR, Ling S, Roberts EA. Anthropometric and metabolic characteristics in children with clinically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Paediatr Child Health.* 2008 Feb;13(2):111-7
115. Therond P. Catabolism of lipoproteins and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Jul;12(4):366-71
116. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistance, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem* 2003; 36:421–429.
117. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 25: 239-41.
118. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997; 86: 238-41.
119. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, Constable RT, Weiss R, Tamborlane WV, Savoye M, Seyal AA, Caprio S. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4287-94
120. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA 2002 High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 51:1889–1895
121. Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler P 2005 Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41:94–98