

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

6- 16 YAŞ ARASI OBEZ OLGULARIN DEMİR PARAMETRELERİNİN
NORMAL KİLOLULARLA KARŞILAŞTIRILMASI
İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güzide DOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nesibe ANDIRAN

Ankara- 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2. Obezitenin Prevelansı	7
2.1.3. Obezitenin Etiyopatogenezi	9
2.1.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	15
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları	18
2.2. Demir Eksikliği	26
2.2.1. Demir	26
2.2.2. Ferritin	26
2.2.3. Hepsidin	27
2.2.4. Demir Metabolizması	29
2.2.5. Çocukluk Çağında Demir Eksikliği ve Nedenleri	33
2.2.6. Demir Eksikliği Evreleri	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Ölçümler	36
3.2. Biyokimyasal Testler	37
3.3. İstatistiksel Analizler	38
4. BULGULAR	39
4.1. Demografik Özellikler	39
4.2. Obezite ile Demir Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	40
4.3. Obezite ile İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	41
4.4. Obezite ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	43
4.5. İnsülin Direnci ile Demir Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	ixx
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Obezitenin Prevalansı.....	7
2.1.3. Obezitenin Etiyopatogenezi.....	9
2.1.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.5
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.1
2.1.6. Çocukluk Çağı Obezitesinde Tedavi Yöntemleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.2
2.2. Demir Eksikliği.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.5
2.2.1. Demir.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.5
2.2.2. Ferritin.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.6
2.2.3. Hepsidin.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.6
2.2.4. Demir Metabolizması.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.8
2.2.5. Çocukluk Çağında Demir Eksikliği ve Nedenleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.5
2.2.6. Demir Eksikliği Evreleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.8
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.0
3.1. Ölçümler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.0
3.2. Biyokimyasal Testler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.1
3.3. İstatistiksel Analizler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.2
4. BULGULAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.3
4.1. Demografik Özellikler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.3
4.2. Obezite ile demir parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.4
4.3. Obezite ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.5
4.4. Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.7
4.5. İnsülin direnci ile demir parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.8
5. TARTIŞMA.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.0
6. SONUÇLAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.5

7. KAYNAKLAR Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.7

TABLULAR

Tablo 1: Obezitenin Komplikasyonları.....	19
Tablo 2: Çocuklarda demir eksikliği anemisine yol açan nedenler.....	34
Tablo 3: Demir eksikliği gelişim evreleri.....	35
Tablo 4: Grupların demografik özellikleri.....	39
Tablo 5: Grupların demir parametreleri.....	41
Tablo 6: Grupların inflamatuvar belirteçleri.....	42
Tablo 7: CRP ile korelasyon gösteren parametreler.....	43
Tablo 8: Grupların insülin direnci göstergeleri.....	43
Tablo 9: İnsülin direnci durumuna göre demir parametreleri.....	45

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Grafik 1: 6- 18 yaş arası Türk erkek çocuklarının VKİ değerleri.....	17
Grafik 2: 6- 18 yaş arası Türk kız çocuklarının VKİ değerleri.....	17
Şekil 1: TfR aracılığı ile demirin hücreye girişi.....	33

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitiminde, eğitimime katkıda bulunan bütün Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlilerine, tezime verdiği büyük emek ve desteği için, kendisini her zaman örnek aldığım, sevgili tez danışmanı hocam Doç. Dr. Nesibe Andıran' a, çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Nurullah Çelik' e, büyük bir uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hastane çalışanlarına, asistanlık eğitimim boyunca her türlü maddi manevi desteği sağlayan başta eşim olmak üzere canım annem, babam ve kardeşime, tüm zorluklarına rağmen varlığıyla en büyük moral kaynağım olan oğluma da teşekkür ederim.

Dr. Güzide Doğan

2010

ÖZET

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere obezite sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Demir eksikliği de halen dünyada en sık görülen beslenme yetersizliğidir. Obezite ile demir eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıran değişik çalışmalar olmakla birlikte, çocuklarda bu konuda yapılan çalışmalar azdır. Çalışmalarda mekanizma net olmamakla beraber obez çocuklarda demir eksikliğinin daha sık olduğu saptanmıştır. Beslenme ile demir alımının düşük olması ve/veya obezite ile ilişkili inflamasyona bağlı olarak hepsidin konsantrasyonunun artması buna bağlı demirin biyoyararlanımının azalması olası mekanizmalar olarak düşünülmüştür. Literatürde obezitenin komplikasyonu olarak oluşabilen insülin direnci ile demir parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bu çalışmada obez çocuk ve adolesanların demir parametreleri, özellikle demir eksikliğinin erken ve hassas göstergesi olan sTfR düzeyleri de çalışılarak, normal kilolu kontrol grubu ile karşılaştırılmış, demir parametrelerinin insülin direnci, prohepsidin ve inflamatuvar sitokinlerden CRP ve IL- 6 ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya yaşları 6- 16 yıl arasında değişen, 50 basit obezite tanılı ve 60 sağlıklı çocuk ve adolesan olmak üzere toplam 110 olgu alındı. İki grup yaş ve cinsiyet açısından birbirine benzerdi. Tam kan sayımı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, sTfR, prohepsidin, CRP, IL- 6, insülin ve açlık kan şekeri düzeyleri çalışılan olguların hiçbirinde demir eksikliği saptanmadı. Obez çocukların serum demir ve TSİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük, RDW ve ferritin düzeylerinin ise anlamlı yüksek olduğu bulundu. sTfR ve prohepsidin ile demir parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Obez grubun CRP ve IL- 6 düzeylerin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, VKİ ile CRP arasında pozitif ilişki olduğu bulundu. CRP' nin serum demir ve TSİ ile negatif, RDW ile pozitif ilişkili, ayrıca inflamatuvar belirteçler olan IL- 6, ferritin, prohepsidin düzeyleri ile

pozitif ilişkili olduğu saptandı. CRP' nin insülin ve HOMA-IR değerleri ile de pozitif ilişkili olduğu bulundu. İnsülin direnci olan obezlerin serum demir düzeylerinin insülin direnci olmayanlara göre anlamlı düşük olduğu saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda demir eksikliği saptanmamasına rağmen obez çocuk ve adolesanların kontrol grubuna göre demir düzeylerinin daha düşük olduğu, insülin direncinin bu yatkınlığı arttırdığı bulundu. Çalışmamız obez çocuk ve adolesanlarda demir eksikliğini belirlemede sTfR' nin çalışıldığı 2., prohepsidin düzeylerinin bakıldığı ilk çalışma olması açısından önemlidir. Olgu sayısının artırılması ve daha düşük sosyoekonomik düzeydeki obezlerin de değerlendirilmesiyle demir parametreleri açısından daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, demir eksikliği, solubl transferin reseptörü, prohepsidin, çocuk.

ABSTRACT

The incidence of obesity is increasing all over the world primarily in the developed countries. On the other hand iron deficiency is still the most common nutritional disorder. There are several studies investigating the relation between iron deficiency and obesity but studies investigating this relation in children are quiet rare. Although the underlying mechanism is not clear, it is detected that iron deficiency is more common in obese children.

The possible mechanisms may be poor iron supplement with nutrition or decreasing bio-availability of iron resulting from increasing hepsidin concentration which is caused by chronic inflammation in obesity. There isn't any study in the literature investigating association between insulin resistance which may occur as a complication of obesity and iron parameters in the obese children yet.

In this study, we investigated and weighed iron parameters and especially sTFR levels which is an early and accurate indicator of iron deficiency, in children with obesity and compared them with normal weighed controls. The associations between iron parameters and insulin resistance, prohepcidin and inflammatory cytokines IL-6 and CRP were also searched.

A total of 110 cases, with 50 children with primary obesity whose ages were ranging in 6-16 years and 60 healthy children and adolescent, were enrolled in this study. The two groups were similar in respect to ages and sexes. Complete blood count, serum iron levels, iron binding capacity, ferritin levels, sTFR, prohepcidin, CRP, IL-6, insulin and blood glucose levels were studied. Iron deficiency was not seen in any of the cases. The serum iron and TSI levels were significantly low and RDW and ferritin levels were significantly high in obese children when compared to control group. An association between sTFR and prohepcidin and iron parameters cannot be detected. The CRP and IL-6 levels were significantly higher in the obese children and a positive relation was detected between BMI and CRP. A negative

correlation between CRP and serum iron and TSI, a positive correlation between CRP and RDW were detected. A positive correlation between CRP and inflammatory markers as IL-6, ferritin and prohepcidin levels were also defined. Between CRP, insulin and HOMA-IR levels positive correlations were also defined. Serum iron levels were significantly lower in obesities with insulin resistance when compared to the ones without insulin resistance.

As conclusion, although we didn't detect any case with iron deficiency in our study, the results reveal that children and adolescents with obesity have lower iron levels and insulin resistance enhances this predisposition. Our study is noteworthy because it was the second study which evaluated sTFR and the first study which evaluated prohepcidin levels to search the iron status in obese children. Future studies including greater number of cases in each groups and obese patients from lower socio-economical conditions may provide significant results about iron parameters.

Keywords: obesity, iron deficiency, soluble transferrin receptor, prohepcidin, child.

KISALTMALAR

CDC	: Centers for Disease Control.
CRP	: C- reaktif protein
DBK	: Demir bağlama kapasitesi
DE	: Demir eksikliği
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DMT	: Divalan metal taşıyıcı
ELISA	: Enzyme Linked Immunabsorbed
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HFA	: Hefaestin
HIF	: Hypoxia-inducible factor
HOMA-IR	: Homeostaz modeli değerlendirme insülin direnci indeksi
IL-6	: İnterlökin-6
IRP	: İron responsive protein
JAK	: Janus kinaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NCEP ATP-III	: National Education Program's Adult Treatment Panel III
POMC	: Protiomelanokortin
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
sTfR	: Solubl transferrin reseptörü
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin reseptörü
TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
TSİ	: Transferin saturasyon indeksi (yüzdesi)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuk ve adolosanlarda obezite sıklığı, gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada giderek artmaktadır (1, 2). Demir eksikliği de dünyada halen en sık görülen beslenme yetersizliği ve anemi sebebidir (3-5).

Aslında birer beslenme bozukluğu olan obezite ile demir eksikliği arasındaki ilişki değişik çalışmalarla araştırılmıştır. Fazla kilolu ve obez olan çocuklarda demir eksikliğinin normal kilolu çocuklara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (6-9). Çalışmalarda genellikle serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, serbest eritrosit protoporfirini ölçülmüştür. Yeni yayınlanan bir çalışmada obezlerde hepsidin salınımının demir düzeyine etkisi araştırılırken demir eksikliği için solubl transferin reseptörü (sTfR) de çalışılmıştır (8). Genetik etkileşimler, fiziksel aktivite azlığı, myoglobin yıkımının azalması nedeniyle kana salınan demirin azalması, dengesiz beslenme ve demirden zengin besin alımının kısıtlanması gibi çeşitli faktörlerle, obezite ve demir eksikliği arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır (5).

Obezite artık kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obez çocuklarda kronik inflamasyona bağlı CRP, IL- 6 gibi enflamatuvar belirteçlerin arttığı ve VKİ ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (10). İnflamasyona yanıt olarak serum demir düşüklüğü ve ferritin yüksekliliği oluşmaktadır. İnflamasyondaki serum demir düşüklüğü, aslında konakçının mikroorganizmalara karşı bir savunma mekanizmasıdır. Ana mekanizma IL- 6 gibi inflamatuvar sitokinlerce hepsidinin uyarılması ve bunun sonucu, barsaktan demir emiliminin ve makrofajlardan demir salınımının azalması ve demirden fakir eritropoez olmasıdır (11-13). Hepsidin karaciğerden ve yağ dokusundan

salınan peptid yapısında bir hormondur ve aynı zamanda bir akut faz reaktandır (14). Prohepsidin ise hepsidine dönüşen öncül peptid olarak bilinmektedir (15).

Obezlerin bir kısmında insülin direnci oluşmaktadır (16). İnsülin ile demir arasında da karşılıklı bir etkileşim vardır. İnsülin hem ferritin sentezini artırır; hem de hücre içindeki transferin reseptörünün hücre yüzeyindeki dağılımını artırıp, demirin geri emilimini sağlar (17). Diğer yandan demir insülinin aktivitesini engelleyerek hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda demir eksikliğinde insülin duyarlılığının arttığı, bazı çalışmalarda da artan hemoglobin, hematokrit değerlerinin insülin direncinin bir parçası olduğu savunulmuştur (18, 19).

Bu çalışmada obez çocuk ve adolesanların demir parametrelerinin, özellikle demir eksikliğinin erken ve hassas göstergesi olan sTfR düzeyinin de çalışarak, normal kilolu kontrol grubu ile karşılaştırılması, demir parametrelerinin insülin direnci, prohepsidin ve inflamatuvar sitokinlerden CRP ve IL- 6 ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite vücutta yağ dokusunun fazlalığı ile giden, oluşumunda genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerin rol oynadığı, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen, bir kronik enerji metabolizma bozukluğudur. (20, 21). Obezite başlama yaşına, yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne, vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna ve etiyolojik faktörlere göre sınıflandırılabilir (22, 23).

1. Başlama yaşına göre obezite:

Çocukluk yaş grubunda başlayan ve erişkin dönemde başlayan obezite olmak üzere ikiye ayrılır.

Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

Obez infantların özellikleri

İnfant obezitesi ileriki dönemlerde obezite gelişip gelişmeyeceğine karar vermek için iyi bir gösterge olmasa da, özellikle hayatın ikinci altı ayındaki kilo artışı ve obezite önemsenmelidir (24). Bebeklikte obezitenin en önemli nedeni erken dönemde anne sütünün kesilmesi, hızlı bir şekilde mama ve ek gıdalara geçilmesidir (25). Özellikle anne ve baba obez ise bebeğin fazla tartısı önemsenmelidir (26, 27).

Obez çocukların özellikleri

Çocukluk yaş grubunun ikinci dönemi olan 4- 11 yaşları arasında başlayan obezite, daha sonraki dönemde devam etme riskinin yüksek olması bakımından önemlidir. Önceleri çocukluk çağı obezitesinin erişkin obezitesi ile bağlantılı olmadığı düşünülmekte iken

daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle ikinci dekatta hızlı kilo alımı erişkin obezitesi için önemli olduğu bulunmuştur (24, 28).

Yapılan prospektif longitudinal çalışmalar, obez infantların % 10- 20' sinin obez çocuk, obez çocukların % 41' inin obez adölesan ve bu obez adölesanların % 70- 80' inin obez erişkin olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçta çocukluk çağındaki obezitenin erişkin obezitesi için son derece önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (28).

Obez adölesanların özellikleri

Obez çocuklarda puberte yaşlarına göre daha erken gelişebilir. Buldukları yaş döneminde yaşlarına göre daha uzun olmalarına karşın, bu çocukların erişkin boyları beklenenden azdır. Obez erkeklerde dış genital yapı pubik yağ dokusu nedeniyle vücuda oranla rölatif olarak küçük görünür. Obez kızlarda obez olmayanlara göre menarş yaşı erkendir (29).

Erişkin dönemde başlayan obezite

Bu grupta obezite çoğunlukla pubertal dönemin sonunda başlar. Kadınlar için gebelik dönemi önemlidir. Erkekler için ise sedanter hayat tarzına geçiş dönemi sıklıkla kilo alımının en belirgin olduğu dönemdir (21).

2. Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obezite

A. Hiperplastik tip (hipersellüler) obezite: Yağ hücre sayısının artışı ile seyreden obezitedir. Çocuklardaki obezite bu tiptedir.

B. Hipertrofik tip obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriği artmıştır, fakat yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir.

İlk yağ hücresi fetal hayatın 15. haftasında görülür ve sayısındaki hızlı artış nedeni ile yağ dokusu fetusta 25. haftaya kadar hızlı, 25. haftadan doğuma kadar yavaşlamış olarak devam eder. Yenidoğan bebeğin yağ dokusu annenin beslenme

durumuna ve gebelik süresine göre değişmektedir. Sağlıklı bir yenidoğan bebekte yağ dokusu vücut ağırlığının % 14' ü kadardır. Bu oran süt çocukluğu döneminde hızla artar ve 9-18. aylar arasında % 28' e yükselir. 10 yaşında erkek çocuklarda yağ dokusu tartınının % 23' ünü kızlarda ise % 28' ini oluşturur. 18 yaşında erkeklerde bu oran % 12' ye iner, kızlarda % 25 dolaylarında kalır (30).

Vücutta yağ dokusu adipositlerin sayıları ve büyüklükleri ile ilişkilidir. Yağ hücrelerinin sayısı alınan kalori ile bağımlı olarak özellikle intrauterin dönemde ve doğumu izleyen iki yılda artma gösterir. Bu artma ergenliğe kadar devam etmekle birlikte hücrelerin artış sayısı yaşla azalır. Obezitenin süt çocukluğu döneminde başladığı, obez çocuklarda yağ hücre hacimlerinin artmış ve hücre sayısının normal çocuklardan fazla olduğu saptanmıştır. Daha ileri yaşlarda başlayan obezitenin hücre sayısında önemli bir değişikliğe neden olmadığı kabul edilmektedir. Sonuç olarak obezite çocukluk veya adolesan dönemde başlarsa yağ hücre sayısı normalin 3- 5 katı artmaktadır (30).

3. Vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre obezite

A. Android tip obezite (abdominal/santral): Özellikle erkeklerde daha çok karın bölgesinde yağ toplanmaktadır (21). Çocuk ve adolesan yaş grubunda da santral yağ birikimi ile giden tipte obezite ile anormal glukoz- insülin homeostazı arasında ilişki gösterilmiştir.

B. Gynoid tip obezite (gluteal/periferal): Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır. Daha çok kadınlarda görülen obezite tipidir (21).

Obezitenin değerlendirilmesinde vücut yağ oranı ile birlikte yağ dağılımının da belirlenmesi metabolik sonuçlar ve risk faktörlerinin ortaya çıkması bakımından önem taşımaktadır. Bölgesel yağ dağılımının incelenmesi gövdede ve ekstremitelerde cilt

kıvrım kalınlığı ölçülerek veya bel ve kalça çevresi ölçülüp oranlanarak belirlenebilir (31-33).

Tomografi ve Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme ile abdominal ve omental yağ kitlesinin ölçümü ile ilgili çalışmalarda kızlar ve erkekler arasında belirgin farklılık olduğu gösterilmiştir (34, 35).

4. Etiyolojiye göre obezite

Basit obezite (ekzojen, idiopatik, primer obezite)

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup “basit obezite veya ekzojen obezite” olarak isimlendirilir.

Bu olgularda kronik bir enerji dengesizliği söz konusudur. Alınan enerji harcanandan fazladır. İştahları iyidir. Beslenme öykülerinde yağların, karbohidratların ve hazır gıdaların tüketiminin fazla olduğu, meyve ve sebzeye karşı isteksiz oldukları saptanmıştır (25). Obezitenin derecesine göre çabuk yorulma, nefes almada güçlük özellikle bacak ağrıları olabilir.

Yapılan çalışmalar basit obezitesi olan çocukların doğum ağırlığının diğer çocuklardan farklı olmadığını göstermiştir (22). Bununla birlikte doğumdan itibaren kilolu ve uzun boylu olan bir grup çocuk da mevcuttur. Basit obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşlarına göre uzundurlar. Ancak pubertenin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeniyle erişkin boyları ortalama veya altında olabilir. Anne-baba boylarının bilinmesi boy beklentisi konusunda bilgi verir (36).

Sekonder obezite (metabolik veya hormonal obezite)

Altta yatan bir hormonal veya metabolik bozukluk, ilaç kullanımı veya sendrom birlikteliği vardır.

Sekonder obezite nedenleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

A- Endokrin nedenler

- a) Hipotalamusa bağı sebepler
 - 1-Travma
 - 2-Tümör (Kraniofarengioma)
 - 3-Enfeksiyon sonrası (ensefalit)
 - 4-Frochlich Sendromu
- b) Cushing hastalığı ve sendromu
- c) Hipotiroidizm
- d) Büyüme hormonu eksikliği
- e) Psödohipoparatiroidi
- f) İnsülinoma, hiperinsülinizm
- g) Polikistik over sendromu

B-İlaçlara bağı obezite

- a) Glukokortikoidler
- b) Amitriptilin
- c) Siproheptadin
- d) Fenotiazin
- e) Östrojen
- f) Progesteron
- g) Lityum

2.1.2. Obezitenin Prevalansı

Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır Bunun temel nedenleri yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar başında uzun süreler kalmalarıdır (37).

Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) obezitenin endemik oranlara ulaştığı ve çocuk nüfusunun % 25' inin obezite kapsamına alınabileceği ifade edilmektedir. ABD' de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)" obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler

vermektedir. 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)' in çalışmasında 6-11 yaş arası obezite prevalansı % 16 olarak saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri' inde (ABD) yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 1960' lı yıllara göre 1990' lı yıllarda obezite sıklığında; 1 – 4 yaş arası % 70, 6 – 11 yaş arası % 54, 12- 21 yaş aralığında ise % 64 oranında artış olduğu gösterilmiştir. VKİ' i 95. persentil üzerinde olan 6–11 yaş çocukların oranı % 13, 7 ve 12– 17 yaş çocukların ise % 11, 5 olarak belirlenmiştir (2, 38).

ABD, İsrail ve 13 Avrupa ülkesinde 1997 ve 1998 yıllarında, adolesanlarda yürütülen okul tabanlı çalışmaların verilerine göre ABD, İrlanda, Yunanistan ve Portekiz fazla kilolu olma açısından en yüksek prevalansa sahiptir (39). Yine Avrupa ülkelerinde yürütülen çalışmalardan batı ve güney Avrupa' da fazla kilolu çocuk prevalansının daha yüksek olduğu ortaya çıkarmıştır. Akdeniz' e kıyısı olan ülkelerde fazla kilolu çocuk prevalansı % 20–40 iken, kuzey Avrupa bölgelerinde % 10–20 olarak bulunmuştur (40, 41). Obezite prevalansının gittikçe artmasını etkileyen en önemli faktörler yaş, cins ve ırk olmakla birlikte sosyokültürel düzey, ailede obez bireylerin varlığı ve beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve günlük enerji harcamasının azalmasının etkili olduğu bilinmektedir (42, 43).

Ülkemizde obezitenin prevalansı ile ilgili ulusal bir veri tabanı olmamakla birlikte değişik çalışmalar yapılmıştır. Hatemi ve arkadaşlarının (44) yürüttüğü, 20119 kişinin tarandığı kesitsel bir popülasyon çalışmasında toplum genelinde obezite prevalansı bayanlarda % 24, 6, erkeklerde % 14, 4 oranında bulunmuştur. Büyük kentlerimizde okul çağında ve adolesanlarda obezite prevalansının % 10–15 olduğu bildirilmiştir (39). Kocaoğlu ve arkadaşlarının (45) araştırmasında 11–15 yaş arasındaki adolesanlarda, yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocukların % 7, 4' ü, düşük

sosyoekonomik düzeydeki çocukların ise % 15, 3' ü obez olarak saptanmıştır. Kanbur ve arkadaşları (46) 2000 yılında 9- 16 yaşlarındaki 6462 adölesanda yaptığı bir araştırmada obezite sıklığını %2, 3 olarak bulmuştur. Soylu ve arkadaşları (47) 2002 yılında 1024 prepubertal ilkokul çağı çocuklarında yaptıkları bir taramada, yüksek gelirli aile çocuklarında obezite prevalansını % 1, 7, orta gelirli aile çocuklarında % 1, 9 ve dar gelirli aile çocuklarında % 0, 5 olarak bulmuştur. Ankarada yapılan bir çalışmada iki okulda toplam 2267 olgu çalışmaya alınmıştır. Obezite sosyokültürel düzeyi yüksek olan okulda % 19 sosyokültürel düzeyi düşük olan 6 okulda %4, ortalama %9 oranında saptanmıştır (48). Marmara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 2, 5– 18 yaş arası 1311 çocuk çalışmaya alınmış, obezite prevalansı kızlarda %16, 2 erkeklerde %21, 4 ve genel olarak %17, 6 olarak bulunmuştur (49).

2.1.3. Obezitenin Etiyopatogenezi

Obezitenin genelde ailesel bir yanı olmakla birlikte, genetik faktörlerin tek tek belirlenmesi zordur (50). İkizler ile yapılan çalışmalarda, farklı ortamlarda yetişen ikizlerde belirgin VKİ farkı olmaması, genetik etkiyi desteklemektedir (51) Termogenez (ısı oluşumu) enerji harcamasının önemli yollarından biri olup, obezite oluşumunda önemli bir faktördür. Aşırı kalori genelde termogenez arttırılarak yok edilir. Karaciğer başta olmak üzere, dokulardaki bazı kimyasal olaylar sırasında termogenez yoluyla kalori harcanır (52, 53).

Obezite patogenezinde, son zamanlarda adaptif termogenez bozukluklarının rol aldığı ileri sürülmüştür. Normal bireylerde aşırı yiyecek alımına, vücudun termik etki olarak adlandırılan bir cevabı olmakta ve kişi normal kilosunu koruyabilmektedir. Obezlerin bir kısmında bu termik yanıtın bozuk olduğu bazı araştırmacılar tarafından saptanmıştır (54).

Organizmanın kilo ve enerji dengesi kontrolünü hipotalamus yapmaktadır. Lateral hipotalamus beslenmeyi, ventromediyal hipotalamus (VMH) ise doymayı kontrol eder. Lateral Hipotalamus ve VMH hormonların, opioidlerin, katekolaminlerin, nöropeptid-Y (NY) gibi peptidlerin kontrolü altında çalışır. Beta endorfin ve dinorfin yağlı ve lezzetli gıdalara yönelmeyi uyarırlar. NY, karbonhidrat ağırlıklı olarak beslenmeyi uyarırken, opioid antagonistler beslenmeyi baskırlar. Yağ dokusu organizmanın temel enerji deposudur. Son yıllarda yağ dokusunun enerji metabolizması kontrolünde son derece aktif olduğu, adeta bir endokrin bez gibi adipokin denilen bazı peptidleri salgılayarak hipotalamusu etkileyip beslenmeyi kontrol ettiği gösterilmiştir. Arkuat nükleustaki nöronlar lateral hipotalamus ile etkileşir ve melanokortikotropin hormon ve oreksin salgılayarak serebral korteks üzerinden iştah ve yeme davranışını düzenlerler. Aynı nöronlar paraventriküler nükleuslarla etkileşerek, otonom sinir sistemi ve nöroendokrin sistem yoluyla enerji kullanımını etkiler (55).

Organizmada kalori alımı, alınan kalorinin harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde olmaktadır. Bu dengenin bozulması sonucu obezite oluşmaktadır. Obezitenin daha çok artmış alım ile ilgili olduğu, olguların büyük bir bölümünde altta yatan başka bir hastalığın olmadığı görülmektedir. Bu tip obeziteye daha önce de belirtildiği gibi basit ya da ekzojen obezite denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Ekzojen obezite etyolojisinde çeşitli faktörler vardır (56).

2.1.3.1. Genetik

Son zamanlarda özellikle gelişmiş ülkelerde gözlenen obezite epidemisinin, insan genomunun çok uzun zaman önce öğrendiği ve adapte olduğu şartların değişmesi; yani besin alımının fazla, fiziksel aktivitenin az olması şeklindeki çevre değişikliği sonucunda olduğu konusunda görüş birliği vardır (57, 58).

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 %40–50, her ikisi de obez değilse %7–9 oranındadır (59).

İkizlerde yapılan çalışmalar da obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğzerinin obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot ikizlerde VKİ neredeyse benzer olup, bu durum ağırlık kontrolünde genetiğin rolünü gösterir. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımının ve VKİ' lerinin kendi ana-babalarına benzediği de gösterilmiştir (59, 60).

İnsan genomu boyunca bağlantı analiz yöntemi kullanılarak obezite fenotipine neden olan lokuslar ve genler araştırılmaktadır. Bağlantı analizleri ile bu güne kadar obezite ile ilgili 40' ın üzerinde gen tanımlanmış olmakla birlikte bunların çok az bir kısmı farklı çalışmalar tarafından doğrulanmıştır. En önemlileri ve sık görülen tek gen mutasyonları; leptin, leptin reseptör, proopiomelanocortin (POMC), melanocortin4 (MC4) reseptör gen mutasyonlarıdır (61).

2.1.3.2. Yaş

Obezite her yaşta görülmesine rağmen, obezitenin gelişiminde özellikle önemli olan üç dönem vardır. Bunlar ilk yaşın ikinci altı aylık dönemi, 5- 7 yaş ve ergenlik dönemidir. İlk yaşın ikinci altı aylık döneminde meydana gelen obezite ileriki dönemlerdeki obezite açısından önemlidir. Obez bebeklerin, normal ağırlıktaki bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2, 5 kat fazladır (62).

Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna yağlanmanın tekrarlandığı dönem denmektedir. Bu dönem ergenlik ve yetişkinlikteki obezitede etkilidir (62).

Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik dönemdir. Bu dönemde kızlarda yağ dokusu artarken erkeklerde azalır. Yağ dokusu kızlarda kalçada yoğunlaşırken, erkeklerde santral yerleşim gösterir. Adölesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir (62).

2.1.3.3. Cinsiyet

Genellikle kız çocuklarda erkek çocuklara göre sıklığın daha fazla olduğu bildirilmiştir (63). Kız adölesanlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Obezite kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülebilir (64). İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya’da kız çocuklarında obezite daha sık iken, İtalya ve Avusturya’da erkek çocuklarında oran daha yüksektir (65).

2.1.3.4. Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin üzerinde son yıllarda sık durulmaktadır. Anne sütü alan bebeklerle, formüle ile beslenen bebekler karşılaştırılmış anne sütü alanlarda obezite sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir (33). Yine bir büyük kohort çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerde ileride obezitenin daha az olduğu gösterilmiştir (25). Günde bir iki kez düzensiz öğünle beslenenlerde üç ve daha fazla kez düzenli öğünle beslenenlere göre obezite sıklığının arttığı gösterilmiştir (28).

Kahvaltı yapılmaması, akşam öğününe ağırlık verilmesi, hayvansal kökenli yağ ve protein içeren kalorisi yüksek yiyeceklerin tüketilmesi de obeziteye neden olabilen beslenme alışkanlıklarındandır (66).

Ayrıca diyetdeki yağ oranı ile vücudun yağ oranı arasında % 100’ e yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır, bu durum da yağların düşük termogenez etkisine bağlanmıştır. Ağız yoluyla alınan yağların % 3’ ü, proteinlerin % 8’ i ve karbohidratların % 25’ i termogenezde rol almaktadır. Bununla birlikte alınan

proteinlerin Insulin Like Growth Faktör-1'i (IGF-1) ve insülini arttırarak yağ depolanmasının artmasına ve matür adipositlerin proliferasyonuna neden oldukları saptanmıştır (53).

2.1.3.5. Fiziksel Aktivite

Yetersiz fiziksel aktivite obezitenin en önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Fakat aşırı kilo alımı ve azalmış fiziksel aktivite arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Vücut ağırlığında %7,5- 10' luk artış, total enerji harcamasının % 12- 15 arasında azalması ile paralellik göstermektedir (67). Yapılan çalışmalar değişik nedenlerden dolayı, çocukluk yaş grubunda obez çocuklarda, erişkinlere benzer şekilde sedanter yaşama eğiliminin arttığını göstermiştir (68).

Kentte çok katlı konutlarda yaşama, oyun alanlarının yetersizliği, okullarda artmış bilgi yükü ve ödevler, seçme sınavlarına hazırlanma, uzun süreli televizyon seyretme ve bilgisayar kullanımının, çocukların hareketlerini kısıtladığı gösterilmiştir (69). Özellikle televizyon izleme sırasında azalan enerji harcaması, artan atıştırma alışkanlıkları, televizyon reklamları ile yüksek kalorili yiyeceklere karşı yeme arzusunda artma obezite riskini arttıran faktörlerdir (70).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, çocukluk çağı ve adölesan dönemde televizyon izlemenin erken erişkinlik döneminde kilo alımı, sigara kullanımı ve kardiyorespiratuar hastalık risk artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (71).

2.1.3.6. Sosyoekonomik ve Kültürel Düzey

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan aile çocuklarının aşırı beslenme nedeniyle, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocuklarının ise dengesiz beslenme nedeni ile obez oldukları görülmüştür. Dengeli beslenme alışkanlığı kazanmamış

özellikle okul çağındaki çocukların ve gençlerin yağ ve seker içeriği yüksek, gıdalarla beslenmeye eğilimleri daha fazla olmaktadır (67).

Gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde obezite prevalansı artmasına karşın; gelişmekte olan ülkelerde yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde obezite prevalansının arttığı bildirilmektedir (72). Gelişmiş ülkelerde obezitenin yüksek sosyoekonomik sınıfta daha az görülmesinin nedenleri olarak, bireylerin eğitim ile beslenme ve aktivite açısından bilinçlenmesi ve yanlış değer yargılarını değiştirmeleri düşünülmektedir (73).

Ailenin eğitim durumu ve meslek sahibi olması ile obezite arasındaki ilişki için de farklı görüşler bildirilse de, zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obez olma ihtimalinin yüksek olduğu gösterilmiştir (73, 74).

Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir (75).

2.1.3.7. Psikolojik Etkiler

Aile içi problemler, okul başarısızlığı ve arkadaşlarla ilgili problemler çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilir (76). Obezitede psikosomatik görüs, obezitenin emosyonel uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan aşırı yemeye bağlı olduğudur. Öfke, korku ve endişe gibi uyarıcı durumlarda en sık gelişen yanıt iştah kaybıdır, bazı bireylerin daha fazla yiyerek tepki verdikleri öne sürülmektedir. Yeme, emosyonel durumu modifiye eder; örneğin anksiyeteyi azaltır.

Obez bireylerin aşırı yiyerek anksiyete ile baş etmeyi öğrendikleri ve bu bireylerin edilgen ve bağımlı özelliklerinin onları alternatif baş etme becerileri geliştirmekten alıkoyduğunu öne sürmektedir (77).

2.1.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır (78).

2.1.4.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

Vücuttaki yağın direkt ölçüm yöntemleri vücut dansitesinin hesaplanması, impedans ölçümü, toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, toplam vücut potasyumunun ölçülmesi, dual enerji absorpsiyonunun ölçümü (DEXA), iletkenliğin saptanması, nötron aktivasyonu ve görüntüleme yöntemleridir.

2.1.4.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

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

Boya göre ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA): Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp, çocuğun ağırlığı boyuna göre ideal ağırlığı ile karşılaştırılmaktadır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ideal ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşı 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır (78).

$$\text{Rölatif ağırlık} = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Boyuna göre ideal ağırlığı}} \times 100$$

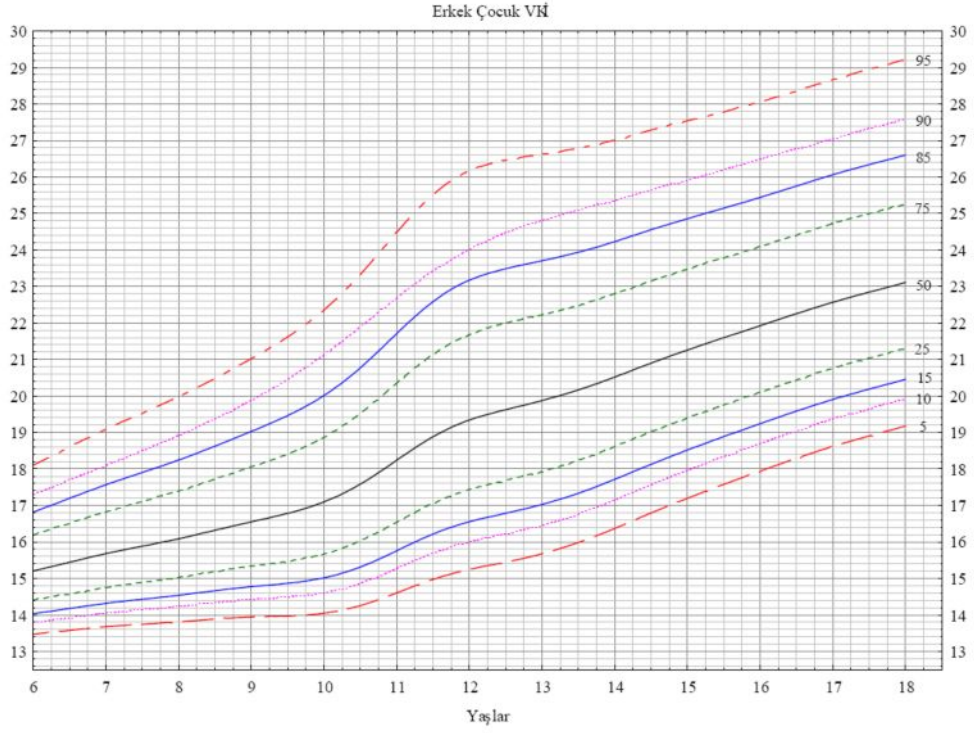
Rölatif ağırlığın %120 üzerinde olması obezite kabul edilmektedir. Uzun yıllar obezitenin epidemiyolojik çalışmalarında kullanılan rölatif ağırlık, bu parametrenin yağ dokusundaki artışı yansıtmaması nedeniyle ve ayrıca kemik-kas yapısı gelişmiş çocukları yanlış olarak obez değerlendirmesi nedeniyle eski önemini kaybetmiştir.

Çevre ölçümleri: Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır.

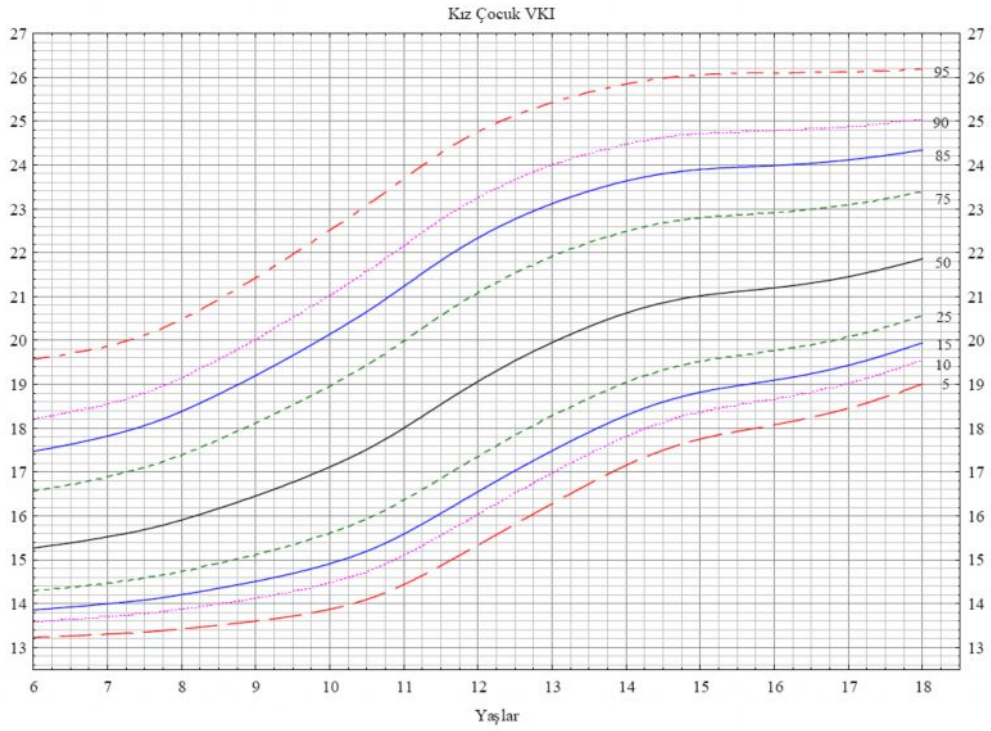
Deri kıvrım kalınlıkları: Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü, kaliper denen özel aletlerle yapılır. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps (yaygın kullanılan), biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir (78). Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulanması zordur (78, 79).

Vücut kitle indeksi (VKİ) : VKİ' nin obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik metodlardan biri olduğu kabul edilmektedir. VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır. İki yaşından büyük çocuklarda fazla kilolu ve obezlerin değerlendirildiği ölçümdür. Çocuklukta VKİ değerleri yaş, cinsiyet ve topluma özgü olarak değiştiğinden, bu değerlerin eğrilerinden elde edilen, her toplumun kendine özgü yüzde değerlerini kullanması tercih edilmektedir (80)(Grafik 1 ve 2). VKİ 85- 95 persentil arasında olanlar fazla kilolu, ≥ 95 persentil olanlar obez, ≥ 99 persentil olanlar morbid obez olarak tanımlanmaktadır (80, 81)

Grafik 1. 6- 18 yaş arası Türk erkek çocuklarının VKİ değerleri (80)



Grafik 2. 6- 18 yaş arası Türk kız çocuklarının VKİ değerleri (80)



2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir. Çocukluk ve adölesan dönem obezitesi erişkin dönem hastalıklarında önemli rol oynamaktadır. Organizmada obeziteden etkilenmeyen çok az sistem bulunmaktadır (82). Obezitenin komplikasyonları tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 1).

2.1.5.1. Endokrinolojik Komplikasyonları

Obeziteye bağlı endokrinolojik komplikasyonlar metabolik sendrom, insülin direnci ve yağ dokusundan salınan adipokinlere bağlı etkiler olarak gruplandırılabilir.

A. Metabolik Sendrom

Temelinde insülin direncinin bulunduğu, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve glukoz intoleransı- tip 2 diyabet bileşenlerinden oluşan patolojik bir durumdur. Çocuklarda metabolik sendrom tanısında kullanılacak kriterler tam tanımlanmamıştır. Boney ve arkadaşları (83) 6- 11 yaş arası obez çocuklarda metabolik sendrom tanı kriterlerini hipertansiyon, dislipidemi (HDL kolesterol düşüklüğü veya trigliserid yüksekliği) ve bozulmuş glukoz toleransı bulgularından ikisinin varlığı olarak tanımlamışlardır.

Tablo 1: Obezitenin Komplikasyonları

Sistem	Komplikasyonları
Endokrinolojik	Hiperinsülinemi ve insülin direnci Tip 2 Diabetes Mellitus Kadınlarda: ·Fertilitede azalma ·Erken menarş ·Erken menopoz ·Menstrüel bozukluklar ·Polikistik over hastalığı Erkeklerde: ·Azalmış testosteron ·Artmış estradiol ve estron ·Oligospermi
Kardiyovasküler	Hipertansiyon Hiperkolesterolemi Hipertrigliseridemi LDL ve VLDL yüksekliği HDL düşüklüğü
Pulmoner	Obstriktif uyku apnesi Primer alveoler hipoventilasyon Pulmoner fonksiyon bozukluğu Kanser Pickwick Sendromu
Gastrointestinal	Kolelitiazis Hepatik steatozis
İmmünolojik	Azalmış hücre sel immunité
Dermatolojik	Akantozis nigricans
Nörolojik	Psödötümör serebri
Kas iskelet sistemi	Gut Osteoartrit Kapital femoral epifiz kayması Blount hastalığı
Neoplastik	Kadınlarda meme, endometrium, serviks, safra kesesi, over kanseri Erkeklerde kolon, rektum, prostat kanseri
Obstetrik	Hipertansiyon Uzamış eylem
Artmış mortalite	Serebrovasküler hastalık Koroner kalp hastalığı DM

B. İnsülin Direnci

İskelet kası ve yağ dokusunda normal seviyedeki insülin ile uyarılan glukoz transportunun ve metabolizmasının azalması, hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salınım mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşur. Bu durum insülin direncinin en göze çarpan özelliğidir. Glukozun insülin ile uyarılan karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç (insülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta rol oynamaktadır (16).

İnsülin direncinin etyolojisi ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde santral obezitenin ön plana çıktığı görülmektedir (84). Obezitenin insülin direncine nasıl yol açtığına dair iki tanımlayıcı görüş mevcuttur:

1. Adipoz doku aşırı derecede büyüdüğünde depo kapasitesini doygunluğa ulaştıran bir eşik değere ulaşılır. Sonuçta yağ dokusu daha fazla yağ biriktirme özelliğini yitirir. Bu evreye ulaşıldığında fazla yağ karaciğer, pankreas veya kas gibi diğer organ ve dokularda birikmeye başlar. Bu organlarda lipid birikimi toksik olabilir ve lipotoksisite olarak bilinen bir fenomen olan insülin direncine neden olur.

2. Adipoz dokuda yağın aşırı birikimi adipokin olarak da bilinen ve adipositlere spesifik olarak sekrete edilen moleküllerin kaynağını değiştirir. Adipokinlerden bazıları sadece adipoz dokuda değil, aynı zamanda karaciğer ve kaslar gibi metabolik olarak ilişkili diğer organlarda da insülin duyarlılığını değiştirir. Adipokinlere örnek olarak adiponektin, leptin, IL-6 ve TNF- α verilebilir. Bu yüzden adipoz dokunun, yağın depolanması için özelleşmiş bir organ olduğu kadar lokal ve sistemik olarak insülin duyarlılığını değiştirebilen hormonların sentez ve sekresyon yeteneğine sahip en büyük endokrin bez olduğu düşünülmektedir (85).

Yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkmasında serbet yağ asitleri (SYA), TNF- α ve leptin önem kazanmaktadır (82). İnsülin direnci ile ilişkili olan visseral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL- 2 ve IL- 6 gibi akut faz proteinlerinde de bir artış olur (86).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipositlerde triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmektedir. Uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonunun diğer dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (86). Bazal lipoliz hızı, yağ kitlesi arttıkça yükselir, ancak altta yatan mekanizma bilinmemektedir. Yüksek SYA düzeylerinin glukoz-yağ asidi döngüsü yoluyla, karaciğer ve kasta insülin duyarsızlığını uyurabileceği düşünülmektedir (87).

Kasta SYA oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Sonuç olarak ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyararak, glukoz metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonu artar ve insülinin etkisine karşı koyar. Ayrıca artmış SYA konsantrasyonları insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini engelleyerek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır.

İnsülin Direncinin Ölçüm Metodları

İndirekt metodlar açlık insülin düzeyi, insülin, glukoz, C-peptid oranlarına göre insülin direnci ve OGTT' de 1. saat insülin düzeyidir.

Direkt metodlar hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemptekniği, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) formülü ve glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)'dır

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin düzeyi } (\mu\text{U} / \text{ml}) \times \text{açlık glukozu } (\text{mg} / \text{dl}) / 405$$

C. Adipokinlere bağlı etkiler

Adipoz dokudan salınan ve metabolik olarak önemli olan çok sayıdaki proteinlere adipokin denir (88). Bu adipokinlerden bazıları özellikle santral (visseral) obezite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlarda ve insülin direncinde önemli rol oynamaktadır (89).

1. Leptin

Leptin 167 aminoasit içeren, molekül ağırlığı 16 kDA olan bir hormondur. Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamustaki reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve harcanması arasındaki dengeyi düzenler (90).

Leptin besin alımını azaltarak ve enerji harcanmasını arttırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) etki göstermektedir (91). Bu etkisini birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptid-Y' nin salınımı baskılayarak yapmaktadır.

Leptin eksikliğinin ve direncinin obezite ile sonuçlandığı bilinmektedir. Obez insanlarda da serum leptin konsantrasyonlarının VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif korelasyon göstermesi leptin direnci ile açıklanmaktadır. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verilmesi ile tekrar azalır (90).

Leptin ile ilişkili olan en önemli hormonlardan biri insülinidir. Serum leptin, insülin ve C-peptid düzeyleri arasında pozitif korelasyon söz konusudur. İnsanlarda akut

hiperinsülineminin leptin düzeyine etkisi olmaz iken, uzun süreli hiperinsülinemide leptin düzeyleri artmıştır. Hiperinsülinemili ve obez olan tip 2 diyabetli hastaların serum leptin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda obeziteden bağımsız olarak insülin direnci, yüksek leptin düzeyleri ile paralellik göstermektedir (92).

2. Adiponektin

Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür. Artmış adipoz doku, proinflamatuvar sitokin olan TNF- α salınımını arttırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Bu iki molekül NF-kB adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonistik olarak hareket ederler. TNF- α aracılıklı NF-kB indüksiyonu sonucu oksidatif stres özellikle de LDL oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF-kB'nin TNF- α tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki inflamatuvar etkisini baskılar (93).

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve SYA düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta TG üretimini azaltırken yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını arttırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında azalır (94). Yapılan çalışmalar adiponektinin insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırdığını göstermiştir (95).

Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür. Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (93). Adiponektinin plazma konsantrasyonu VKİ, vücut yağ yüzdesi, açlık insülin konsantrasyonu, TG ve LDL düzeyleri ile negatif, plazma HDL konsantrasyonu ile pozitif koreledir (94).

3. TNF- α

TNF- α proinflatuar bir adipokindir. Anti-inflatuar olan adiponektinin sekresyonu ve ortamda kalması TNF- α yanıtında bir azalma yaparken leptin ve IL-6 dahil diğer inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonunda primer bir rol oynar (88).

TNF- α başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenir. Bunlar mononükleer hücreler, aktif T ve B lenfositleri, endotel hücreleri ve düz kas hücreleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir. Obezitede TNF- α seviyesinin arttığı bilinmektedir. VKİ ve adipoz doku TNF- α mRNA seviyesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kilo kaybı adipoz dokuda azalmış TNF- α mRNA ekspresyonu ile ilişkilidir (110). Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezitenin artmış TNF- α düzeyleri ile ilişkili olduğu ve artmış fiziksel aktivitenin, kas kütesini arttırdığı ve yağ miktarını ve TNF- α düzeyini azalttığı düşünülmektedir (96).

4. İnterlökin-6

Obezlerde IL-6 düzeylerinin artmış olması yağ dokusunun IL-6 üretilip salgılayabilme özelliğine bağlanabilir. Ancak obez bireylerdeki adipozitlerden IL-6 üretiminin mekanizması tam anlaşılammıştır (97). Bastard ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada açlık serum IL-6 konsantrasyonları tüm insülin direnci parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. IL-6 düzeylerinin TNF- α ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnci ile daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yağ dokusundan salgılanan ve insülin direncinde rol alan IL-6 yemeklerden sonra da yükselmektedir (98).

Başka bir çalışmada VKİ > 30 kg/ m² olan obezlerde IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuş; bu da insülin duyarlılığında azalmayla ilişkilendirilmiştir (99). Yine bu

çalışmada yaş ve VKİ aynı olan hastalarda ölçülen yüksek IL-6 plazma düzeyinin, insülin direncinden bağımsız olarak obeziteyi etkilediği de gösterilmiştir (99).

5. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, akut faz inflamatuvar proteindir ve insanlarda IL-6, IL-1 ve TNF- α dengesi sonucu üretilir. Son zamanlarda, CRP serum konsantrasyonunun bazal durumda yağ dokusu IL-6 sekresyonu tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (100). IL-6 ve CRP serum konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipotezle paraleldir. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde, zayıflamanın CRP düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (101). Bununla birlikte obezite ve CRP düzeyleri arasındaki bağlantının doğrudan yağ dokusu fazlalığından mı, yoksa obeziteye bağlı metabolik değişikliklerden mi kaynaklandığı açık değildir. Örneğin insülin direncinin kilo kaybı ile azaldığı bilinmektedir (102). Bu bağlamda obezite ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda plazma CRP düzeyi ve açlık insülin düzeyi arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir (100). İnsülin direncinin insülin duyarlılığını arttıran ajanlarla azaltılmasıyla kilo kaybının olmadığı durumlarda bile CRP düzeylerinde düşme saptanmıştır (103).

2.2. Demir Eksikliği

2.2.1. Demir

Demir tüm memeli hücreleri için esansiyel bir element olup, elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşımada (hemoglobin ve myoglobin), enerji yapımındaki birçok enzimin katalizlenmesinde (örn. sitokromlar), bağışıklık sisteminde (nikotinamid adenin dinükleotid, fosfat oksidaz, laktoferrin), deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezi gibi yaşamsal öneme sahip olaylarda rol alır. Kolay değişebilen redoks özellikleri ve oksijenle girdiği etkileşimler, demirin hem yaşamsal öneme sahip olmasına, hem de proteinlere bağlanmadan serbest olarak bulunması durumunda hücre zedelenmesi yapabilmesine neden olmaktadır (104).

Erişkinde vücutta ortalama 4- 5 gr kadar demir bulunmaktadır ve bu miktar diyetdeki demir alımı ve kayıplar arasındaki hassas bir denge ile sağlanmaktadır. Vücuttaki demir havuzunun büyük çoğunluğu (yaklaşık 2, 7 gr) kemik iliği eritroid öncüllerinde ve dolaşımdaki eritrositlerde bulunmaktadır. Günlük eritrosit yapımı için gerekli demir miktarı 25 mg' dır. Besinlerle alınan demirin 1- 2 mg/gün kadarı bağırsaklardan absorbe edilmektedir. Bağırsaklardan emilen miktarın azlığı göstermektedir ki eritropoez için gerekli olan demirin önemli bir kısmı var olan demir depolarından sağlanmaktadır. Yenidoğan ve ergenlik dönemi gibi büyüme hızının yüksek olduğu dönemlerde demir gereksinimi artmaktadır (105).

2.2.2. Ferritin

Ferritin demirin intraselüler depolanan formudur. Ferritin 440 kDA moleküler ağırlığında, 24 alt birimi olan bir proteindir ve hafif (light, L ferritin, 20 kD, geni 19. kromozomda) ve ağır (heavy, H ferritin, 21 kD, geni 11. kromozomda) olmak üzere iki

tipi vardır. Ferritin 4500 demir atomunu bağlayabilir. H ferritinin ferrokسيداز aktivitesi vardır. Böylece Fe⁺², Fe⁺³' e dönüşebilir. Farklı organlarda değişik oranlarda H veya L izoferritinleri içerirler. Karaciğer ve dalak daha çok L zincirinden zenginken, kalpte H zinciri daha fazladır. H zinciri daha çok demir kullanımı için, L zinciri ise daha çok depo demiri için kullanılır (106).

Ferritin tüm hücrelerde ve bütün doku sıvılarında bulunmasına rağmen en çok kemik iliğindeki eritroid ana hücrelerde, makrofajlarda ve hepatositlerde bulunur. Hücre içindeki ferritin düz endoplazmik retikulumda sentez edilir. Plazma ferritini ise granüllü endoplazmik retikulumda sentez edilerek, golgi cisimciğinde glikolizlenir. Plazma ferritin düzeyi depo demirini, indirekt olarak gösteren önemli bir göstergedir. Ayrıca plazma ferritin düzeyi ile hücrel ferritin düzeyi doğru orantılıdır (106). Plazmadaki 1 mcg ferritin, 8–10 mg depo demirine eşdeğerdir (107).

Hemosiderin, monosit-makrofaj (kemik iliği, dalak, karaciğer) içindedir. Ferritinden daha fazla demir içerir. Fakat hemosiderin içindeki demir oldukça yavaş çözünür (108, 109). Ferritin yıkımı sonucu açığa çıkan demir ya vücut tarafından yeniden kullanılır ya da hemosiderin şeklinde depolanır (110, 111).

2.2.3. Hepsidin

Vücut demir depoları ve dengesinin düzenlenmesi hepsidin isimli bir peptid hormon tarafından kontrol edilmektedir. Hepsidin (Liver-expressed antimicrobial protein, LEAP- 1), karaciğerde ve adipoz dokuda sentezlenen bir akut faz reaktanı protein olup, 25 aminoasitten oluşur ve antimikrobial özellikleri de bulunur. Hepsidin intestinal epitelden, hepatositlerden ve makrofajlardan demirin alınımı etkileyerek demir dengesinin kontrolünü sağlar. İntestinal bazolateral yüzdeki ferroportin proteini sadece demirin dolaşıma alınmasında rol almaz, aynı zamanda kendisini regüle eden hepsidinin

de reseptörüdür. Hepsidin intestinal bazolateral membrandaki ferroportine bağlanarak ferroportinin intraselüler halkasında bulunan aminoasitleri fosforile ederek, hepsidin-ferroportin kompleksinin hücre içine alınmasına yol açar. Hücre içine alınan her iki protein de lizozomal yıkıma gider, ferroportinin hücre yüzeyinden kaybı demirin hücreden plazmaya geçişini engeller sonuçta intestinal demir emilimi azalır. Hepsidin arttığında makrofajlardaki demir ekspresyonu azalmakta ve dolaşıma makrofajlardan demir salınımı azalmakta ve demir makrofajlar içinde tutulmaktadır. Enterosit ve makrofaj aracılığı ile hepsidin vücut demir dengesinin negatif regülasyonunu sağlamaktadır (112). Hepsidin tam eksikliği demir emiliminde artış ve aşırı demir depolanması görülen juvenil hemakromatozis hastalığına yol açmaktadır. Hepsidin aşırı salınımında ise yüksek ya da normal demir içeren diyet alınmasına rağmen, demir emilimi azaldığı için ağır demir eksikliği anemisi (DEA) görülmektedir.

Hepsidin antimikrobiyal etkisini mikroorganizma membranında hasar yaparak ve inflamasyonda serum demirini düşürüp mikroorganizmalara uygunsuz bir çevre oluşturarak göstermektedir.

İnflamasyon, ister akut ister kronik olsun hipoferremi ile sonuçlanır. Bu duruma sebep olan en önemli faktör akut faz proteini de olan hepsidindir. IL- 6' nın hepsidin yapımını arttırdığı gösterilmiştir. IL- 6 ve IL- 6 reseptörü ilişkisi sonrası hücre içi sinyal iletimi faaliyete geçmekte, bu sistemde görevli protein kinazlardan önce janus kinaz (JAK), ardından 'signal transducer and activator of transcription' (STAT) fosforile olarak aktive olmakta, özellikle STAT 3 HAMP geninin promotor bölgesini uyararak hepsidin üretimini artırmaktadır. STAT 3 artışı IL- 6 artışı olmadan da hepsidin düzeyini arttırmaktadır. STAT 3' ün baskılandığı durumlarda hepsidin sentezi gerçekleşmemektedir. Bazı malign hastalıklarda IL- 6 artışı olmadan STAT 3

aktivasyonu olmakta, bu da hepsidini arttırarak bu hastalarda anemiye neden olmaktadır. Fare hepatositlerinde yapılan deneyler IL- 6' nın direk hepsidin düzenleyicisi olduğunu göstermiştir (113).

İnflamasyonda normal demir depolarına karşın orta şiddetle normokrom normositer anemi ve serum demir düşüklüğü, ferritin yüküklüğü görülmektedir. İnflamasyondaki serum demir düşüklüğü aslında konakçının mikroorganizmalara karşı bir savunma mekanizmasıdır. Ana mekanizma hepsidinin IL- 6 gibi inflamatuvar sitokinlerce uyarılması sonucunda hepsidin ilişkili ferroportin yıkımının artması, buna sekonder barsaktan demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımının azalması ve demirden fakir eritropoez olmasıdır. İnflamasyon anemisi olan hastalarda inflamatuvar sitokinlerin (IL- 1, TNF- α , IL- 6, IFN- γ) hepsidinden bağımsız olarak eritropoetini baskıladığı veya doğrudan kemik iliği üzerinden eritropoezi etkileyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca hepsidinin eritroid öncü hücrelerinin çoğalmalarını ve yaşam süresini azalttığı ve eritropoezi bozduğu da gösterilmiştir (113).

2.2.4. Demir Metabolizması

Demirin Emilimi

Demir emilimi temelde duodenum ve proksimal jejunumdan olur. Mideden de eser miktarda demir emilimi olmaktadır. Demir emilimi; hem ferrik ve hem de ferröz şekilde olur. Demirin emilimi, diyetteki demirin miktarına, değerliğine, kullanılabilirliğine, diyetin içeriğine ve organizmanın gastrointestinal faktörlerine bağlıdır. Besinlerle alınan demir, hem demiri (Fe+2) ve non hem (Fe+3) demiri şeklindedir. Ancak diyetteki demirin büyük bölümü ferrik formdadır. Hem demiri emilimi, intraluminal emilimi azaltıcı (fitat, tannat, kalsiyum fosfat) ve arttırıcı faktörlerden (aminoasit, askorbik asit, laktat, süksinat, fruktoz, sistein) daha az etkilenir (114). Hem demirinin emilimi gastrik

sıvıdan bağımsızdır. Hem demirinin %30' u emilirken, non-hem demirinin %5'i emilir (108).

Demir taşınmasında görev alan proteinlerin sentez hızını ayarlayan stoplazmadaki proteinlere “demir düzenleyici protein (IRP)” denir. Demir düzenleyici proteinler demir hemostazını ferritin, transferrin, divalent metal transporter (DMT1) gibi proteinlerin DNA' larının promotorlerindeki IRP motiflerine bağlanarak yapar. IRP' lerin en bilinenleri mobilferrin, integrin, paraferitin, hephaestin, ferroportindir. Özellikle ferröz formun hücre içi zarar verici etkisi olduğu için taşınmasında bu proteinlerin önemi artmaktadır. (115). Hem demirinin doğrudan hücre içine geçtiği yol, mobilferrin-β3-integrin- paraferitin yolu (IMP) ve divalent metal transporter, Nramp 2 yolu (DMT1) olmak üzere demir emilimi üç yolla olmaktadır.

Demir Emilimini Düzenleyen Mekanizmalar:

1. Diyet ile alınan demirin oranına bağlı olarak enterositlerde direnç gelişir. Buna ‘mukozal blok’ denir. Özellikle hücre içi demir birikimine bağlı olarak demir emilimini ayarlanır (110).

2. Toplam vücut demiri ile diyet yoluyla alınan demir arasındaki dengeye bağlıdır. Buna ‘depo düzenlenmesi’ denir . Demir emilimi kapasitesi, demir eksikliğinde 2–3 kat artar (116). Depo düzenlenmesi, duodenum mukozal hücre düzeyinde gerçekleşir. Moleküler düzeyde mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak Tf^β inin demir saturasyonuna göre ayarlandığı düşünülmektedir. Apikal düzeydeki demirin taşınmasında DMT1 sorumlu olup, demir eksikliğinde, demirden zayıf diyetle enterositlerde DMT1 artmaktadır (117).

3. Eritropoetik düzenlemedir. Bağırsak demir emiliminde, eritropoez demir depolarından bağımsız olarak intestinal demir emilimini etkilemektedir (112).

Eritropoetik regülatörler, hemopoetik kemik iliğinden duedonuma sinyal göndererek intestinal demir emilimini artırırlar. Talasemi, konjenital diseritropoetik anemi, sideroblastik anemi gibi inefektif eritropoezde intestinal demir emilimi artar. Fakat orak hücreli anemi, herediter sferositoz, otoimmün hemolitik anemi gibi hastalıklarda demir emilimi artmaz.

Sonuç olarak demir emilimini belirleyen en önemli etkenler; vücut demir depoları, eritropoez hızı, alınan demirin biyoyararlanımı olarak sıralanabilir.

Demirin Taşınması ve Hücreye Girişi:

Enterositlerce emilen demirin büyük bir kısmı plazmadaki bir glikoprotein olan Transferine (Tf) bağlı Fe⁺³ olarak taşınır. Serbest demir eritrosite geçemez. Tf, eritrosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak demiri eritrosite verir. Demir depolarının azalması ile Tf üretimi artar, demir depolarının artması ile Tf üretimi azalır (118).

Transferrin Reseptörü ve Serum Solubl Transferrin Reseptörü:

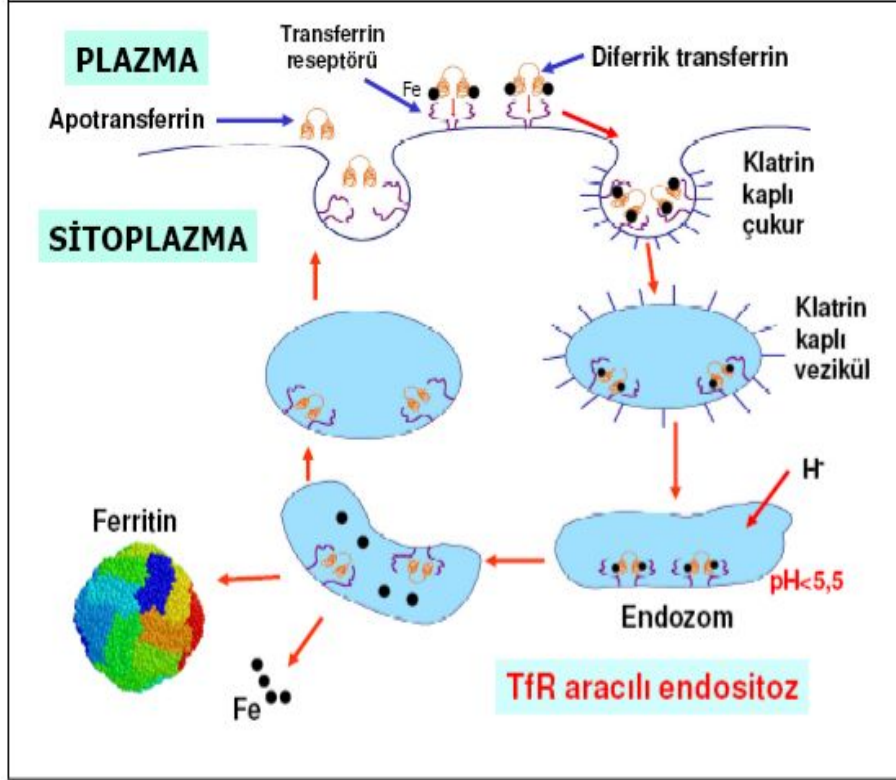
Hücreler, Tf nin getirdiği demiri iki yolla alırlar. İlki; düşük affiniteli yüksek kapasiteli transferrin reseptöründen bağımsız yol, diğeri yüksek affiniteli düşük kapasiteli transferin reseptörüne bağımlı endositik yoldur (119).

Transferrin reseptörü (TfR), hücre içine demir alımını düzenleyen, her biri 95 KD' luk iki eş subünitden oluşan, bir transmembran glikoproteindir. Geni 3. kromozom üzerindedir. Görevi Tf' ye bağlanarak, reseptör bağımlı endositoz ile demiri hücre içine almaktır. Vücuttaki demirin % 80' inden daha fazlası eritropoezis için kullanıldığından, vücuttaki total TfR' nün % 75- 80' i kemik iliği eritroid serisinde bulunmaktadır (114). Hücre yüzeyindeki TfR sayısı demir ihtiyacını belirler. Transferin reseptör sayısı hücrenin büyüme hızına ve demir ihtiyacına göre değişir. Transferrin'in, TfR ile oluşturduğu kompleks endositozla hücre içine alınır, Tf- TfR kompleksi sitozolde

duvarı klatrin ile kaplı vezikül içinde bulunur. Bu vezikül endozoma yapışır. Daha sonra ATP bağımlı protein pompası ile endozom içi pH düşer ve demir Tf'den ayrılarak stoplazmaya geçer. Transferrin ve transferrin reseptörü endozomda yıkıma uğramaz (Şekil 2). Tf- TfR kompleksi, hücre yüzeyine geri döner Tf, yeniden demir atomu bağlamak üzere dolaşımında serbest kalır (111). Hücre yüzeyine transferin reseptörleri eksprese olmaktadır. Bu yapıya solubl transferrin reseptörü (sTfR) adı verilmektedir (120). Eritroid proliferasyonunun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Demir eksikliği anemisinde sTfR sayısı artar (120). Preanemik dönemde subklinik demir eksikliğinin tanımlanmasında ve eritroblastlar tarafından güçlü bir şekilde eksprese edildiğinden eritropoetik fonksiyonun tespitinde kullanılmaktadır. DEA' da sTfR düzeyinin artması özellikle serum ferritin düzeyi ile gösterilebilen vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir. Biyokimyasal demir eksikliği döneminde sTfR düzeyleri normalin 1, 3 katına kadar artabilmekte iken, derin anemide bu artış 1, 3- 5, 8 kat olabilmektedir. DEA' nde oral demir tedavisine yanıt olarak TfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır (121).

Demirin atılımı:

Demirin normal diyetle günlük emilimi 1 mg iken, günlük demir kaybı da hemen hemen buna eşittir. Demir esas olarak dışkı ile atılır. Kan kaybı olmadığı sürece, demir ancak tırnak, saç ve dökülen epitel hücreleri ile kaybedilir. Çocuklarda demir kayıplarının üçte ikisi barsak mukozasından hücre yenilenmesi, geri kalanı da dökülen deri ve üriner sistem hücreleriyle olur. Normal süt çocuğunda demir kaybı ortalama 20µg/kg/gün'dür. Buna karşılık gastrointestinal sistemden gizli kanama sonucu kayıplar 1-2 mg/gün olabilir. Kanamalar, ishallerde ve inek sütü alımında ortaya çıkabilir (122).



Şekil 1: TFR aracılığı ile demirin hücreye girişi

2.2.5. Çocukluk Çağında Demir Eksikliği Nedenleri

Çocuklarda DE ve DEA nedenleri diyetle yetersiz demir alımı, hızlı büyüme nedeni ile ihtiyacın artması, demirin emiliminin yetersiz olması ve kan kayıplarıdır (110). Tablo 2’ de DEA’ ya yol açan nedenler gösterilmiştir.

Tablo 2: Çocuklarda demir eksikliği anemisine yol açan nedenler

Yetersiz demir alımı	Diyete bağlı yetersiz alım
Artmış demir ihtiyacı	Düşük doğum ağırlıklı bebekler Artmış büyüme hızı Doğumda düşük hemoglobin düzeyi Siyanotik kalp hastalıkları, kronik hipoksi Adolesan evresi Süt çocukluğu evresi
Artmış demir kaybı	Prenatal, perinatal kan kayıpları Plesanta previa Fetomaternal kanama Umbilikal kord rüptürü Plesantal kanamalar Postnatal kan kayıpları Gastrointestinal kan kayıpları Henoch-Schönlein purpurası Paraziter enfeksiyonlar NSAİİ' ye bağlı gastritler Akciğerlerden kan kayıpları Pulmoner hemosiderozis Goodpasture sendromu Böbreklerden kan kayıpları Hematüri Nefrotik, nefritik sendrom Hemolitik anemi Burun kanamaları Menstruel kanamalar İatrojenik
Azalmış emilim	Malabsorbsiyon sendromları Çölyak hastalığı Uzun süreli ishaller Gastrektomi İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

2.2.6. Demir Eksikliği Evreleri

Demir eksikliğinde birbirini izleyen üç evre görülür.

1- Prelatent demir eksikliği: Demir depoları azalmış, serum demir konsantrasyonu, Hb ve hematokrit normaldir. Kemik iliği depo demirinde azalma veya yokluğun gösterilmesi ve serum ferritininin düşük olması ile demir eksikliğinin bu evresi tanınır.

2- Latent demir eksikliği devresi: Depo demirine ek olarak serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmış, serum demir bağlama kapasitesi ve serbest eritrosit protoporfirin seviyesi artmıştır. Hb ve hematokrit miktarları normaldir.

3- Demir eksikliği anemisi devresi: Depo demir, serum demiri, transferrin saturasyonunun yanı sıra Hb ve htc değerleri de azalmış, eritrosit protoporfirini artmıştır. Aneminin ortaya çıktığı evredir. Bu devrede eritrositlerde mikrositoz ve hipokrominin görüldüğü belirgin demir eksikliği anemisi gelişir (123) .

Tablo 3: Demir eksikliğinin gelişim evreleri (123)

	Normal Dönem	Prelatent Demir Eksikliği	Latent Demir Eksikliği	Demir Eksikliği Anemisi	
				Erken dönem	Geç dönem
Kemik İliği Demiri	N	N,↓	↓	↓↓	↓↓↓
Serum Ferritin	N	↓	<12	<12	<12
TSI	N	N	<16	<16	<16
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N,↓	↓
sTFR	N	↑	↑	↑↑	↑↑↑

N: Normal

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2009- Aralık 2009 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine müracaat eden, 6-16 yaş arasında basit obezite tanısı alan 50 olgu (obez grup) ve aynı yaş grubunda sağlıklı ve obez olmayan, polikliniğe kontrol amacıyla gelen 60 olgu (kontrol grubu) alındı. Sekonder obezitesi olan, son 4 hafta içinde ateşli hastalık geçiren, bilinen kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. İlk değerlendirmede çocukların ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Çocuklarda VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre 95 persentil ve üzerinde olması obezite olarak tanımlandı. Obezite değerlendirilmesinde Bundak ve ark.'nın (80) kriterleri kullanıldı.

Çalışma Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 23.06.2009 tarih ve 17. Etik Kurul kararıyla onay aldı ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak çalışıldı.

3.1. Ölçümler

Her çocuğun ağırlığı 100 grama duyarlı elektronik tartı ile ölçüldü. Ölçümü yapılan çocuğun ayakkabıları ve üst giysileri çıkarıldı. Her çocuğun boyu duvara tespit edilmiş standart boy ölçme cetveli kullanılarak ölçüldü. Boy ölçümü öncesinde ayakkabılar çıkartılıp, saç tokaları gibi başındaki aksesuarları alındı. Düz bir duvara baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi sağlanarak ölçüm yapıldı. Bel çevresi ölçümleri, ayakta durur pozisyonda kostalar ve iliak kanat arasındaki en uzun horizontal ölçüm olarak alındı. Olguların tartı ve boy ölçerle ölçümleri yapıldıktan sonra “*Vücut Kitle İndeksi=Vücut Ağırlığı(kg)/Boy(m)2*” formülü ile hesaplandı.

3.2. Biyokimyasal Testler

Çalışmaya katılan tüm çocuklardan en az 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00- 09.00 saatleri arasında kan örneği alındı. Tam kan sayımı için EDTA' lı tüpe 2 ml, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, sTfR, prohepsidin, CRP, IL-6, insülin, açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri için düz polistren tüpe 5 ml venöz kan örneği alındı. Tam kan sayımı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, AKŞ, insülin, CRP, IL-6 düzeyleri kanın alındığı gün çalışıldı. sTfR ve prohepsidin için düz tüpe alınan kan 1500 devirde santrifüj edilip, ayrılan serumları -80 °C' de analiz yapılıncaya kadar saklandı.

Tam kan sayımı otomatik flowsitometreyle (Beckman-Coulter Hmx), serum demir düzeyi kolorimetrik yöntemle (Roche-Cobas İntegra 800), serum demir bağlama kapasitesi ferrozine ile direkt ölçüm yöntemiyle (Roche-Cobas İntegra 800), ferritin düzeyi elektrokemilüminesans yöntemiyle (Roche-E170), transferin ve CRP düzeyleri nefelometre yöntemiyle (Beckman-Coulter İmmage), IL- 6 düzeyi enzim immunoassay yöntemi ile (Immulate one), insülin düzeyi elektrokemilüminesans yöntemiyle (Roche-E170) çalışıldı. Serum prohepcidin düzeyi Solid faz Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle 'DRG hepcidin prohormone ELİSA (EIA- 4644) ' kiti kullanılarak (DRG Instruments, Marbug, Germany), sTfR düzeyi Sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile sTfR kiti kullanılarak (Biovendor Laboratory Medicine, Inc.) ölçüldü. Prohepsidin düzeyinin 59- 158 ng/ml arasındaki, sTfR düzeyinin 0,9- 3,3 µg/ml arasındaki değerleri normal olarak kabul edildi.

İnsülin duyarlılığı indeksi olarak, Homeostaz modeli değerlendirme (Homeostasis Model Assesment) insülin direnç indeksi (HOMA-IR) kullanıldı.

$$\text{HOMA-IR: } \frac{\text{Glikoz (mg/dl)} \times \text{İnsülin } \mu\text{U/ml}}{405}$$

formülü ile belirlendi. İnsulin direnci için sınır HOMA-IR değeri, kontrol hasta grubu verilerinden hesaplanan 4.07 olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS 16 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Tüm sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. İkili verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov Smirnov" normallik testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenler için parametrik test (Student t testi), normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için non-parametrik test (Mann Whitney U testi) uygulandı. Değişkenlerin birbirleri ile korelasyonu normal dağılımlarda "Pearson korelasyon katsayısı", normal dağılmayanlarda "Spearman korelasyon katsayısı" ile incelendi. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 6- 16 yıl arasında, basit obezite tanılı 50 obez ve 60 sağlıklı çocuk ve adolosan olmak üzere toplam 110 olgu alındı. Obez hastaların 28' i (%56) kız, 22' si (%44) erkek, kontrol grubunun ise 29' u (%48,3) kız, 31' i (%51,7) erkekti. Obez grubun ortalama yaşı $10,8 \pm 2,6$ yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı $10,4 \pm 3,0$ yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,51$ ve $p=0,44$). Obez çocukların ağırlık ortalaması $63,2 \pm 19,9$ kg, kontrol grubunun $36,7 \pm 13,1$ kg, yine obez grubun boy ortalaması $147,9 \pm 13,8$ cm, kontrol grubunun ise $141,7 \pm 16,9$ cm bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,043$). Obezlerin vücut kitle indeksi ortalaması $28,2 \pm 5,6$ kg/m² iken, kontrol grubunun $17,6 \pm 3,0$ kg/m² idi ($p<0,001$)(Tablo 3)

Tablo 4: Grupların demografik özellikleri

	Obez (n=50)	Kontrol (n=60)	p değeri
Yaş (yıl)	$10,8 \pm 2,6$	$10,4 \pm 3,0$	0,51
Cinsiyet (K/E)	28/22	29/31	0,44
Ağırlık (kg) *	$63,2 \pm 19,9$	$36,7 \pm 13,1$	<0,001
Boy (cm) *	$147,9 \pm 13,8$	$141,7 \pm 16,9$	0,043
VKİ (kg/m²) *	$28,2 \pm 5,6$	$17,6 \pm 3,0$	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi

* iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ($p<0,05$)

4.2. Obezite ile demir parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan olguların demir parametreleri Tablo 4’ te gösterilmiştir. Obez olguların Hb, Hct ve MCV değerleri kontrol grubu ile benzerdi. Yine iki grubun demir bağlama kapasiteleri arasında da fark yoktu. Obez olguların RDW değeri $13,3 \pm 0,8$ idi ve kontrol grubundan ($12,7 \pm 0,6$) anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Demir düzeyi ve transferin saturasyon indeksi (TSİ) sırasıyla $74,1 \pm 26,3$ $\mu\text{g/dl}$ ve $\% 24,3 \pm 12,5$ idi ve kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p=0,021$ ve $p=0,033$). Obez grubun ferritin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($38,4 \pm 21,6$ ve $30,3 \pm 12,7$ $p=0,049$). İki grup arasında sTfR ve prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

VKİ ve demir parametreleri arasında korelasyon analizi sonuçlarında VKİ ile demir düzeyi ve TSI arasında negatif ilişki (sırasıyla $r = -0,252$, $p= 0,008$ ve $r = -0,280$ $p= 0,003$), VKİ ile RDW değeri arasında pozitif ilişki ($r = 0,412$, $p < 0,001$) bulundu.

Tablo 5: Grupların Demir Parametreleri

	Obez (n=50) Ort ± SD (Min – max)	Kontrol (n=60) Ort ± SD (Min – max)	p değeri
Hb (g/dl)	13,6 ± 0,7 (11,9 - 15,3)	13,8 ± 1,0 (11,6 -16,0)	0,226
Hct (%)	41,2 ± 2,0 (37,0 - 46,0)	41,0 ± 2,8 (35,0 - 47,0)	0,570
MCV (fl)	82,4 ± 3,0 (74 - 88)	81,8 ± 11,4 (73 - 93)	0,731
RDW (%) *	13,3 ± 0,8 (12,0 - 15,5)	12,7 ± 0,6 (10,9 - 14,8)	<0,001
Serum Demiri (µg/dl) *	74,1 ± 26,3 (29,0 - 151,0)	88,6 ± 36,7 (30,0 - 219,0)	0,021
DBK (µg/dl)	323,5 ± 55,8 (185,0 - 433,0)	308,9 ± 51,8 (158,0 - 428,0)	0,158
TSI (%) *	24,3 ± 12,5 (6,2 - 81,6)	29,9 ± 15,7 (8,5 - 89,5)	0,033
Ferritin (ng/ml) *	38,4 ± 21,6 (13,4 – 118,0)	30,3 ± 12,7 (10,0 - 59,8)	0,049
sTfR (µg/ml)	4,4 ± 1,8 (1,0- 7,0)	4,4 ± 1,6 (1,0-6,0)	0,993
Prohepsidin (ng/ml)	100,3 ± 31,9 (47,0 – 220,0)	92,2 ± 22,5 (54,0 – 155,0)	0,132

Hb: Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi **RDW:** Eritrosit Dağılım Genişliği **DBK:** Demir Bağlama Kapasitesi **TSI:** Transferin Saturasyon İndeksi **sTfR:** Soluble Transferin Reseptörü * **p<0, 05**

4.3. Obezite ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan olguların inflamatuvar belirteçleri Tablo 5’ te gösterilmiştir. Obez olguların CRP değeri 5, 6 ± 5, 8, IL- 6 değeri 1, 7 ± 1, 2, ferritin düzeyi 38, 4 ± 21, 6 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (1,3 ± 1,4, 1,3 ± 0,9 ve 30,3 ± 12,7) CRP, IL- 6 ve ferritin düzeyinin obezlerde daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (sırasıyla p<0,001 p=0,027 p=0,049). Prohepsidin düzeyi obezlerde kontrol

grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,132$).

Tablo 6: Grupların İnflamatuvar Belirteçleri

	Obez (n=50)	Kontrol (n=60)	p değeri
CRP (mg/L) *	5,6 ± 5,8	1,3 ± 1,4	<0,001
IL-6 (pg/ml) *	1,7 ± 1,2	1,3 ± 0,9	0,027
Prohepsidin (ng/ml)	100,3 ± 31,9	92,2 ± 22,5	0,132
Ferritin (ng/ml) *	38,4 ± 21,6	30,3 ± 12,7	0,049

CRP: C-reaktif protein IL-6: Interlökin-6 * $p<0,05$

VKİ ve inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon analizi sonuçlarında VKİ ile CRP değeri arasında pozitif ilişki bulundu ($r = 0,568$, $p<0,001$). IL- 6, prohepsidin ve ferritin arasında pozitif ilişki görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

CRP ve diğer inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon analizi sonuçlarında CRP ile IL- 6 ($r = 0,193$ $p= 0,043$), ferritin ($r = 0,188$ $p= 0,049$), prohepsidin ($r = 0,204$ $p= 0,033$) düzeyleri arasında pozitif anlamlı ilişki bulundu.

CRP ve demir parametreleri arasında korelasyon analizi sonuçlarında CRP ile demir düzeyi ($r = -0,376$ $p<0,001$) ve Transferin Saturasyon İndeksi ($r = -0,356$ $p<0,001$) arasında negatif ilişki, CRP ile RDW ($r = 0,358$ $p<0,001$) arasında pozitif ilişki bulundu.

Yine korelasyon analizi sonucunda CRP ile İnsülin ve HOMAIR değerleri arasında da pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r = 0,318$ $p=0,001$ $r = 0,301$ $p<0,001$).

Tablo 7: CRP ile Korelasyon Gösteren Parametreler

	r	p
VKİ	0,568	<0,001
IL- 6	0,193	0,043
Ferritin	0,188	0,049
Prohepsidin	0,204	0,033
RDW	0,358	<0,001
Demir	-0,376	<0,001
TSİ	-0,358	<0,001

4.4. Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Obez grubun açlık kan şekeri $91,5 \pm 7,8$ mg/dl, insülin düzeyi $18,4 \pm 11,1$ μ Iu/ml, HOMA-IR değeri $4,2 \pm 2,8$ olarak bulundu. Her iki grubun açlık kan şekerleri arasında anlamlı farklılık yokken, beklenildiği gibi obez grupta insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri anlamlı olarak yüksek bulundu (her ikisi için $p < 0,001$).

VKİ ile insülin ve HOMA-IR arasındaki korelasyon analizi sonuçlarında da pozitif anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $r = 0,705$ $p < 0,001$, $r = 0,653$ $p < 0,001$).

Tablo 8: Grupların İnsülin Direnci Göstergeleri

	Obez (n=50)	Kontrol (n=60)	p değeri
AKŞ (mg/dl)	$91,5 \pm 7,8$	$94,1 \pm 9,4$	0,136
İnsülin (μIu/ml) *	$18,4 \pm 11,1$	$9,5 \pm 9,2$	<0,001
HOMA-IR*	$4,2 \pm 2,8$	$2,1 \pm 2,0$	<0,001

AKŞ: Açlık Kan Şekeri **HOMAIR:** Homeostasis Model Assessment * $p < 0, 05$

4.5. İnsülin direnci ile demir parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Kontrol grubu hastalarımızdan elde edilen ortalama HOMA-IR değeri olan 4,07 sınır “cut-off” alınarak obez olgular insülin direnci olan [IR (+)] (n=23) ve olmayan [IR (-)] (n=27) olarak iki gruba ayrıldı.

IR (+) ve IR (-) obez olguların demir parametreleri Tablo 9’ de gösterilmiştir. İnsülin direnci olan obez olguların Hb, Hct, MCV, RDW, DBK, sTfR, prohepsidin düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi. IR (+) olguların demir düzeyi $66,4 \pm 16,2$ idi; IR (-) obez çocukların demir düzeyine göre ($81,1 \pm 31,7$) daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,044). TSİ IR (+) obez çocuklarda düşük bulunmasına rağmen anlamlı değildi (p=0,087). Ferritin ve prohepsidin değerleri de IR (+) obez çocuklarda daha yüksekti; fakat anlamlı değildi (p=0,854 p=0,457).

IR (+) obez çocuklarda VKİ ve demir parametreleri arasında korelasyon bakıldığında RDW değerinin VKİ ile pozitif ilişkili olduğu bulundu ($r = 0,450$ p=0,020).

Tablo 9: İnsülin Direnci ** Durumuna Göre Demir Parametreleri

	Obez IR (+) (n=23)	Obez IR (-) (n=27)	p değeri
Hb (g/dl)	13, 7 ± 0, 6	13,5 ± 0,8	0,320
Hct (%)	41,4 ± 1,8	41,1 ± 2,3	0,598
MCV (fl)	82,6 ± 3,1	82,2 ± 3,4	0,668
RDW (%)	13,2 ± 0,8	13,4 ± 0,8	0,507
Serum Demiri (µg/dl) *	66,4 ± 16,2	81,1 ± 31,7	0,044
DBK (µg/dl)	329,5 ± 51,9	318,3 ± 59,6	0,499
TSI (%)	20,8 ± 6,3	27,7 ± 15,7	0,087
Ferritin (ng/ml)	40,4 ± 24,5	36,5 ± 18,9	0,854
sTfR (µg/ml)	4,1 ± 1,9	4,7 ± 1,6	0,252
Prohepsidin (ng/ml)	103,7 ± 32,3	97,2 ± 31,9	0,475

Hb: Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi **RDW:** Eritrosit Dağılım Genişliği **DBK:** Demir Bağlama Kapasitesi **TSI:** Transferin Saturasyon İndeksi **sTfR:** Soluble Transferin Reseptörü * **p<0, 05,**

** İnsülin Direnci HOMA-IR > **4,07**

5. TARTIŞMA

Obezite, dünyada prevalansı hızla artmakta olan ve yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir (1, 124). Dünya Sağlık Örgütü bu durumun “epidemik bir hastalığın küresel artışı” olarak tanımlamıştır. Gelecek yıllarda obeziteye bağlı morbidite ve mortalite oranlarında da epidemik düzeylere varan bir artış olabileceği tahmin edilmektedir (56).

Demir eksikliği dünyada halen en sık görülen beslenme yetersizliği ve anemi sebebidir (3-5). Obezitenin de bir beslenme bozukluğu olması nedeni ile obezite ile demir eksikliği arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. İlk çalışmalar 1960’ lı yılların başında yapılmıştır. Wenzel ve ark. (6) 1962 yılında 162 erkek, 192 kız olmak üzere toplam 354 kişi ile 11- 19 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada, erkeklerin % 15, 3’ ünün fazla kilolu olduğunu, kızların % 18, 7’ sinin fazla kilolu olduğunu bulmuşlar; fazla kilolu olan grubun demir düzeylerinin, normal kilolu olan gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Seltzer ve ark. (9) 1963 yılında 160’ ı erkek, 162’ si kız, 11- 21 yaş arasındaki katılımcılar arasında yaptıkları çalışmada, erkeklerin % 15, 6’ sının, kızların % 19, 9’ unun fazla kilolu olduğunu, bu grupların demir düzeylerinin normal kilolu çocuklara göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Pinhas-Hamiel ve ark. da (125) 2003 yılında fazla kilolu ve obez çocuklarda tam kan sayımı ve serum demiri bakarak demir eksikliği sıklığını araştırmışlar. Demir eksikliğini normal kilolu çocuklarda % 4, 4, fazla kilolu çocuklarda % 12, 1, obez çocuklarda % 38, 8 bulmuşlardır. Nead ve ark. (7) TSİ, eritrosit protoporfirini ve ferritin değerlerini kullanarak obez çocuklarda demir parametrelerini değerlendirmişler obez grupta 12- 16 yaş arasında demir eksikliğini en sık olduğunu

bulmuşlardır. Ülkemizde çocuk ve adölesanlarda demir eksikliği prevalansı değişik bölgelerde % 9,5 ile % 90 arasında değişen oranlar tespit edilmiştir (126). Sivas'ta Berçem ve ark (127) tarafından yapılan çalışmada DE prevalansı 12– 18 yaş grubu çocuklarda % 30, 7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda obez ve kontrol grubun tümü incelendiğinde demir eksikliği anemisi olan olgumuz yoktu. Obez gruptaki bir olguda serum demiri ve TSİ düşüklüğü ve sTfR yüksekliği (latent demir eksikliği) saptandı (% 2). Yine obez grupta sTfR düzeyi normal sınırın üstünde ($> 3,3 \mu\text{g/ml}$) olan 36 olgu vardı (% 72). Bu obezlerin biri hariç serum demir düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Kontrol grubundaki 45 hastanın da (% 75) sTfR düzeyleri normalin üstünde saptandı. Bu olguların da serum demir düzeyi normal sınırlar arasındaydı. Obez olguların serum demir düzeyi kontrol grubuna göre düşüktü (sırası ile $74,1 \pm 26,3$, $88,6 \pm 36,7$ $p=0,021$). Ayrıca IR (+) olan obezlerin serum demir düzeyi de IR (-) olanlara göre daha düşük bulundu ($p=0,044$). Dolayısıyla hem obezlerde hem de IR (+) olan obezlerde kontrol grubuna göre demir düzeyi düşüklüğü saptandı. Çalışmamızda bir olgu hariç diğer olgularda demir eksikliğinin bulunmaması, hastaların yüksek sosyoekonomik düzeylere sahip olmasına ve olgu sayısındaki yetersizliğe bağlandı.

Solubl transferin reseptörü (sTfR) preanemik dönemde subklinik demir eksikliğinin tanımlanmasında kullanılan, en güvenilir kabul edilen tetkiktir. Hastalarımızda demir eksikliğini saptayabilmek için tam kan sayımı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritine ilave olarak sTfR düzeyi de çalışıldı; ama hastalarımızda demir eksikliği saptanmadığı için sTfR düzeyinde de anlamlı farklılık bulunamadı. Ayrıca hastalarımızın Hb, Hct, MCV değerlerinde iki grup arasında beklenildiği gibi fark bulamazken, RDW' nin obezlerde kontrol grubu ile

kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğunu saptadık ($p<0,001$). Bu dikkat çekici ilişkiden daha önce literatürde bahsedilmemektedir.

Obez çocuklarda inflamasyona bağlı ferritinin yüksek olabileceği, demir eksikliğini tespit etmede tek başına ferritinin yeterli olmayacağı söylenmiştir (128). Çalışmamızda obezlerde serum demiri daha düşük olmasına rağmen, ferritin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Obezlerde kronik inflamasyona bağlı akut faz reaktanı olarak ferritin yüksek olabileceğini, demir eksikliği tanısında ferritini tek başına değerlendirilmenin doğru olmayacağını, literatür ile benzer şekilde söyleyebiliriz (128).

Obezitenin demir eksikliği riskini arttırdığı bilinmekle beraber mekanizması belli değildir. Beslenme ile demir alımının düşük olması ve/veya demirin biyoyararlanımının düşük olması olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir (7). Ayrıca obezite ile ilişkili inflamasyona bağlı olarak hepsidin konsantrasyonunun artması ve demirin biyoyararlanımının azalması da diğer olası mekanizmadır. Hepsidin IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerce uyarılıp, barsaktan demir emiliminin ve makrofajlardan demir salınımının azalmasına, demirden fakir eritropoez oluşmasına neden olmaktadır (11). Kasım 2009' da yayınlanan, hepsidin demir metabolizması üstündeki etkisinin araştırıldığı ve demir durumunu değerlendirmede sTfR' nin kullanıldığı ilk çalışmada (8) normal kilolu ve obez hastaların demir alımları arasında fark olmadığı halde obezlerin demir düzeyleri düşük, hepsidin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Demir düzeyini belirleyen en önemli inflamatuvar belirteçlerin hepsidin olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda prohepsidin ile demir düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdık; ancak prohepsidin düzeylerini obezlerde yüksek bulmamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı

fark bulamadık. Olgu sayısının arttırılması ile veya prohepsidin yerine hepsidin ölçümünün kullanılması ile daha doğru sonuçlara ulaşılabilceğini düşünüyoruz.

İnflamatuvar belirteçlerden diğeri olan CRP' nin de büyük kısmı hepatositler tarafından üretilmektedir. CRP' nin üretimi IL- 1, IL- 6, TNF- α gibi sitokinler tarafından kontrol edilmektedir. İnflamasyonda görevli bir diğeri protein interlökin- 6' dir; immün düzenleyici sitokin olarak fonksiyon yapmaktadır. Hiura ve ark. (129) yaş ortalamaları 11, 2 yıl olan 86 obez ve 58 normal kilolu erkek çocukta CRP ile obezite ilişkisini araştırmış ve obez çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP düzeyleri bulmuşlardır. Weiss ve ark.'ın (130) yapmış olduğu çalışmada da obezitenin derecesi ile hem CRP hem de IL- 6 düzeylerinin arttığı ve bu iki inflamatuvar belirteç arasında da anlamlı ilişki olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda IL- 6' nın obezite ile kuvvetli bir beraberliğinin olduğu gösterilmiştir (10). Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında obez grubun CRP ve IL- 6 düzeylerinin yüksek ve anlamlı olduğu bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,027$).

İnsülin direnci, iskelet kası ve yağ dokusunda normal seviyedeki insülin ile uyarılan glukoz transportunun ve metabolizmasının azalması, karaciğerden glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır.

İnsülin direnci düzeyinin belirlenmesinde sıklıkla HOMA-IR kullanılmaktadır (131). Çocukluk yaş grubunda sınır "cut-off" HOMA-IR değeri ile ilgili net bir değer henüz yoktur. Keskin ve ark. (131) Türk çocuklarında insülin direnci için 3, 16 değerini belirlemişler; Alikashiöglu ve ark. (132) da yaptıkları çalışmada kendi hastalarının cut-off değeri olan 4, 17 değerini kabul etmişlerdir. Biz de çalışmamızda insülin direnci için HOMA-IR " cut-off " değerini kontrol grubundaki hastalarımızdan elde edilen 4, 07 olarak aldık.

İnsülin, insülin direnci ile demir parametreleri arasındaki ilişki oldukça karışık ve net değildir. İnsülin hem ferritin sentezini arttırır; hem de hücre içindeki transferin reseptörünün hücre yüzeyindeki dağılımını arttırıp demirin geri emilimini sağlar (133). İnsülin tarafından demir geri emiliminin düzenlenmesi, glukoz transportundaki etkisi ile paralellik göstermektedir (17). İnsülin, transkripsiyon faktör ve “hypoxia-inducible factor- 1 α (HIF- 1 α)” yı arttırarak ve retikülosit gelişimini etkileyen büyüme faktörü olarak görev yapmakta, eritropoezin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (134). Diğer yandan demir de insülin aktivitesini etkilemektedir. Demir insülinin aktivitesini ve internalizasyonunu engelleyerek hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olmaktadır (135). Demirin fazla alımı ile birlikte en çok görülen durum hepatik insülin direncidir (136).

Borel ve ark. (137) 1993 yılında ratlarda yaptıkları çalışmada demir eksikliğinde glukoz kullanımının artmış olduğunu, bu artışın da primer olarak artmış insülin cevabına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Barbieri ve ark. (138) insülin direnç sendromunun bir parçası olarak, hb ve hct değerlerinin yükseldiğini, bu durumun insülinin eritropoetin sentezini uyarıcı etkisinden kaynaklandığını söylemişlerdir. Bazı çalışmalarda da demir eksikliği durumunda, insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (18, 134, 137, 139, 140)

Özdemir ve ark (133) insülin ve demir metabolizmasıyla ilgili bildirilen mekanizmalardan farklı olarak, diyabetik olmayan premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin düzeltilmesiyle insülin direncinin azaldığını göstermişlerdir. Genç kadınlarda fazla enerji tüketiminin, insülin direncinin azalmasında bir faktör olabileceğini söylemişlerdir.

Literatürde obez çocuklarda insülin direnci ile demir parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma henüz yoktur. Çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan obez hastalarda demir parametrelerini karşılaştırdığımızda IR (+) obez hastaların demir düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu bulduk (sırası ile $66,4 \pm 16,2$ ve $81,1 \pm 31,7$ $\mu\text{g/dl}$, $p=0,044$). Çocuk ve adolesanlarda insülin direnci ve demir metabolizması arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için olgu sayısının da daha fazla olduğu farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız obez çocuk ve adolesanlarda demir durumunu belirlemede, sTfR ve prohepsidin düzeylerinin birlikte çalışıldığı ilk çalışma olduğu için önem taşımaktadır. Demirden zengin gıdalarla beslenen, sosyoekonomik düzeyi yüksek hasta popülasyonundan oluşan olgular nedeniyle çalışmamızda demir eksikliği saptanamasa da, obez olguların serum demir düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Olgu sayılarının artırılması ve daha düşük sosyoekonomik düzeydeki obezlerin de değerlendirilmesiyle demir parametreleri açısından daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Obezlerde vücut ağırlığı, boy ortalaması ve vücut kitle indeksi, beklenildiği gibi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.
- 2- Obezlerde kontrol grubuna göre serum demiri ve TSİ değerleri anlamlı düşük, RDW değeri anlamlı yüksek saptandı. sTfR, Hb, Hct, MCV ve DBK değerleri iki grupta benzerdi.
- 3- VKİ ile serum demir düzeyi ve TSİ arasında negatif ilişki, VKİ ile RDW değeri arasında pozitif ilişki saptandı.
- 4- Obezlerde ferritin, CRP ve IL- 6 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Prohepsidin düzeyi obezlerde kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak fark bulunmadı.
- 5- VKİ ile CRP değeri arasında pozitif ilişki vardı.
- 6- CRP ile IL- 6, ferritin, prohepsidin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı.
- 7- CRP ile demir düzeyi ve Transferin Saturasyon İndeksi arasında negatif ilişki, CRP ile RDW arasında pozitif ilişki bulundu.
- 8- VKİ ve CRP değerlerinin İnsülin ve HOMA-IR değerleriyle arasında pozitif ilişki vardı.
- 9- IR (+) obez olguların demir düzeyi IR (-) obez olguların demir düzeyine göre anlamlı düşük bulundu.
- 10- Obez çocuk ve adolosanların kontrol grubuna göre demir düzeylerinin daha düşük olduğu, insülin direncinin bu yatkınlığı daha da arttırdığı gösterildi.

11- Olgu sayılarının arttırılması ve daha düşük sosyo ekonomik düzeydeki obezlerin de değerlendirilmesiyle, demir parametreleri açısından daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünöldü.

7. KAYNAKLAR

1. Speiser P, W.Rudolf, M. C., Anhalt, H., Camacho-Hubner, C., Chiarelli, F., Eliakim, A., Freemark, M., Gruters, A., HersHKovitz, E., Iughetti LK, H. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1871- 87.
2. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288(14):1728-32.
3. Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization/World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America. *Nutr Rev* 1997;55(6):183-8.
4. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev* 2002;23(5):171-8.
5. Dallman P. Nutrition clinics. *Aust Fam Physician* 1993;22(10):1738-9.
6. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962;2(7251):327-8.
7. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004;114(1):104-8.
8. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(10):1111-7.
9. Seltzer CC, Mayer J. Serum Iron and Iron-Binding Capacity in Adolescents. Ii. Comparison of Obese and Nonobese Subjects. *Am J Clin Nutr* 1963;13:354-61.
10. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96(9):939-49.
11. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22(12):1978-83.
12. Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by

- ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(5):1324-8.
13. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6.
 14. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101(7):2461-3.
 15. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806-10.
 16. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996;45(12):1684-93.
 17. Tanner LI, Lienhard GE. Localization of transferrin receptors and insulin-like growth factor II receptors in vesicles from 3T3-L1 adipocytes that contain intracellular glucose transporters. *J Cell Biol* 1989;108(4):1537-45.
 18. Klempa KL, Willis WT, Chengson R, Dallman PR, Brooks GA. Iron deficiency decreases gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes. *J Appl Physiol* 1989;67(5):1868-72.
 19. Hua NW, Stoohs RA, Facchini FS. Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians. *Br J Nutr* 2001;86(4):515-9.
 20. Alikasifoğlu A, Yordan N. Obezitenin tanımı ve prevalansı *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:475-81.
 21. Bray GA, Ryan DH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine* 2000;13(2):167-86.
 22. Poskitt EM. Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr* 1995;84(8):961-3.
 23. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000 21:500-6.
 24. Ekelund U, Ong KK, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, et al. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):98-103.

25. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E. Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Adv Exp Med Biol* 2000;478:29-39.
26. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989;50(6):1308-13.
27. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72(3):315-21.
28. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev* 2005;6(2):143-54.
29. de Onis M, Blossner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 2000;72(4):1032-9.
30. Gorpe U. Obezlerde vücut yağ dağılımı ve dislipidemi ilişkisi. *Aktüel Tıp Dergisi Obezite Özel Sayısı* 2001;6:40-1.
31. Ross R, Fortier L, Hudson R. Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care* 1996;19(12):1404-11.
32. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69(2):308-17.
33. Alemzadeh R LFI. Childhood Obesity. . *Pediatric Endocrinology* (4 th ed.) New York 2003:823-58.
34. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):490-5.
35. Bigaard J, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sorensen TI. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obes Res* 2003;11(7):895-903.
36. Locard E, Mamelie N, Billette A, Miginiac M, Munoz F, Rey S. Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(10):721-9.

37. Molnar D, Livingstone B. Physical activity in relation to overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 1:S45-55.
38. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(4):823-54, vii.
39. Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, Due P, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(1):27-33.
40. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003;4(4):195-200.
41. Lobstein TJ, James WP, Cole TJ. Increasing levels of excess weight among children in England. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(9):1136-8.
42. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3(1):73-9.
43. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 2003;327(7406):61-2.
44. Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arik N. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord* 2003;1(4):285-90.
45. Kocaoglu B, Köksal O. Sosyo-Ekonomik Koşulların Adölesanlarda Büyüme, Gelişme ve Şişmanlık Üzerine Etkisi. . *Beslenme ve Diet Dergisi*, 1985;14:25–37
46. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2002;14(1):61-5.
47. Soylu A, Kavukcu S, Turkmen M, Cabuk N, Duman M. Effect of socioeconomic status on the blood pressure in children living in a developing country. *Pediatr Int* 2000;42(1):37-42.
48. Berberoglu M, Evliyaoğlu O, Akar N. İki farklı sosyokültürel düzeye sahip okulda obezite taraması. VIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Erzurum. 2003:233.
49. Turan S, Bereket A. Sosyoekonomik durum ve yaşın obeziteye etkileri. 48. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı, Samsun. 2004:213.
50. Arslan M. Obezite. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, Koloğlu S (ed). Medical Network. Nobel Ankara. 1996:775–87.

51. West DB. Genetics of obesity in humans and animal models. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(4):801-13.
52. Swinburn BA, Ravussin E. Energy and macronutrient metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8(3):527-48.
53. Cooney GJ, Storlien LH. Insulin action, thermogenesis and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8(3):481-507.
54. Geiselman PJ. Control of food intake. A physiologically complex, motivated behavioral system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(4):815-29.
55. Duran Paola M, Kramer, Robert E. *Pediatric Obesity: Concerns and Controversies*. Lippincot Williams& Wilkins, 2002;7:168–79.
56. Kiess W, Reich A, Muller G, Meyer K, Galler A, Bennek J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence--diagnosis, treatment and prevention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 Suppl 1:S75-9.
57. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404(6778):644-51.
58. Farooqi IS, O'Rahilly S. Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch Dis Child* 2000;83(1):31-4.
59. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337(13):869-73.
60. Ronnema T, Koskenvuo M, Marniemi J, Koivunen T, Sajantila A, Rissanen A, et al. Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):383-7.
61. Tuncbilek E. Obezite genetik bir hastalık mıdır? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48(2):101-08
62. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23 Suppl 8:S1-107.
63. Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Muller MJ. Determinants of the prevalence and incidence of overweight in children and adolescents. *Public Health Nutr*:1-12.

64. Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod* 1997;12 Suppl 1:1-5.
65. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(4):871-85.
66. Maffei C, Provera S, Filippi L, Sidoti G, Schena S, Pinelli L, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(1):75-80.
67. Ozenoglu A, Sabuncu T, Ünüvar E. Eksojen Obezitesi Olan Adölesanların Günlük Dietlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı. *Endokrinolojide Yönelişler* 2000;9(1):38-42.
68. Dietz WH, Jr., Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985;75(5):807-12.
69. Blair NJ, Thompson JM, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Han DY, et al. Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child* 2007;92(10):866-71.
70. Coon KA, Tucker KL. Television and children's consumption patterns. A review of the literature. *Minerva Pediatr* 2002;54(5):423-36.
71. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet* 2004;364(9430):257-62.
72. Uskun E, Öztürk M, Kişioğlu A, Kırbıyık S, Demirel R. İlköğretim öğrencilerinde obezite gelişimini etkileyen risk faktörleri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;12(2):19-25.
73. Gnavi R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. *Eur J Epidemiol* 2000;16(9):797-803.
74. Martorell R, Kettel Khan L, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(8):959-67.
75. Cinaz P, Bideci A. Obezite. *Pediyatrik Endokrinoloji*. Editör: Prf. Dr. Gündüz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S 1. Basım Ekim Ankara 2003(12).

76. Babaoğlu K, Hatun S. Çocukluk Çağında Obezite. *sted* 2002;11(1):8.
77. Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism* 2004;53(11):1503-11.
78. Alikasifoglu A, Yordam, N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005;21:475- 81.
79. Thompson DL, Thompson WR, Prestridge TJ, Bailey JG, Bean MH, Brown SP, et al. Effects of hydration and dehydration on body composition analysis: a comparative study of bioelectric impedance analysis and hydrodensitometry. *J Sports Med Phys Fitness* 1991;31(4):565-70.
80. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95(2):194-8.
81. Arslanoglu I. Çocuk ve ergenlerde şişmanlık sorunu ve yaklaşım. *Türk Pediatri Arşivi* 2009;44:115-9.
82. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999;159(18):2177-83.
83. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3):e290-6.
84. Gerstein HC, Haynes, RB. . Evidence-Based Diabetes Care. BC. Decker Inc. Hamilton. 2001.
85. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-9; quiz 20.
86. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999;52(5):465-77.
87. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46(1):3-10.
88. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330(6):280-9.

89. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4-12.
90. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1(11):1155-61.
91. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1(12):1311-4.
92. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, de Courten M, Moore J, et al. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *BMJ* 1996;313(7063):965-9.
93. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl* 2005;6(2):7-14.
94. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68(11):975-81.
95. Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. *Endocr J* 2006;53(2):247-54.
96. Polonsky KS. Lilly Lecture 1994. The beta-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995;44(6):705-17.
97. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4196-200.
98. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3338-42.
99. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T, Endert E, Klein S, Bakker PJ, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995;268(5 Pt 1):E813-9.

100. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999;99(16):2221-2.
101. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999;42(11):1367-74.
102. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998;182(1-2):169-75.
103. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
104. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998;35 (Pt 6):693-708.
105. Andrews N, Ullrich, CK. ,Fleming, MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. . Nathan DG, Orkin SH, eds: *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 2009:521-70.
106. Baynes RD. Refining the assessment of body iron status. *Am J Clin Nutr* 1996;64(5):793-4.
107. Longfils P, Heang UK, Soeng H, Sinuon M. Weekly iron and folic acid supplementation as a tool to reduce anemia among primary school children in Cambodia. *Nutr Rev* 2005;63(12 Pt 2):S139-45.
108. Deiss A. Iron metabolism in reticuloendothelial cells. *Semin Hematol* 1983;20(2):81-90.
109. Hersko C. Storage iron regulation. . *Prog Hematol* 1997 1967;10:105-21.
110. Gumruk F, Altay, Ç. . Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;3:265-72.
111. Kınık S, Altay, Ç. . Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (edt). *Pediatric Gelişmeler Ankara* 1999:745-65.
112. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. *Clin Physiol Biochem* 1986;4(1):5-10.

113. Yeh KY, Yeh M, Glass J. Hepcidin regulation of ferroportin 1 expression in the liver and intestine of the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286(3):G385-94.
114. Breuer W, Ermers MJ, Pootrakul P, Abramov A, Hershko C, Cabantchik ZI. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy. *Blood* 2001;97(3):792-8.
115. Eisenstein RS, Ross KL. Novel roles for iron regulatory proteins in the adaptive response to iron deficiency. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl 1):1510S-6S.
116. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989;226(5):349-55.
117. Simovich M, Hainsworth LN, Fields PA, Umbreit JN, Conrad ME. Localization of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT-1 in the duodenum: the surprising role of mucin. *Am J Hematol* 2003;74(1):32-45.
118. Forth W, Rummel W. Iron absorption. *Physiol Rev* 1973;53(3):724-92.
119. Conrad ME, Umbreit JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):336-55.
120. Aron A. Does plasma transferrin regulate iron absorption? . *Scandinavian Journal of Haematology* 1985;35:451-4.
121. Flynn MM, Reppun TS, Bhagavan NV. Limitations of red blood cell distribution width (RDW) in evaluation of microcytosis. *Am J Clin Pathol* 1986;85(4):445-9.
122. Formon SJ, Ziegler, EE. Cow milk feeding in infancy: Gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. . *J Pediatr* 1991;98:540-52. 123. Chen W, Lesperance, L., Bernstein, H. Screening for iron deficiency. *Pediatrics inReview*. 2002;23:171-8.
124. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
125. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(3):416-8.

126. Cetin E. İstanbulda yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Uzmanlık Tezi, İstanbul 1997. .
127. Berçem İ İD, Cevit Ö, Ergür AT Sivas'ta 12–18 yaş grubu adolesanlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. T Klin J Pediatr 1999;8(1):15-20.
128. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, Sebring NG, McHugh T, Remaley AT, et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferremia of obesity. Int J Obes (Lond) 2007;31(9):1412-9.
129. Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, Uchiyama M. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. Hypertens Res 2003;26(7):541-6.
130. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350(23):2362-74.
131. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics 2005;115(4):e500-3.
132. Alikasifoglu A, Gonc, E. N., Ozon, A., Sen, Y., Kandemir, N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. J Clin Res Ped Endo 2009;1(5):233-339.
133. Ozdemir A, Sevinc C, Selamet U, Kamaci B, Atalay S. Age- and body mass index-dependent relationship between correction of iron deficiency anemia and insulin resistance in non-diabetic premenopausal women. Ann Saudi Med 2007;27(5):356-61.
134. McCarty MF. Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorption by up-regulating activity of hypoxia-inducible factor-1alpha. Med Hypotheses 2003;61(5-6):567-73.
135. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. Diabetes 2002;51(8):2348-54.

136. Dandona P, Hussain MA, Varghese Z, Politis D, Flynn DM, Hoffbrand AV. Insulin resistance and iron overload. *Ann Clin Biochem* 1983;20 Pt 2:77-9.
137. Borel MJ, Beard JL, Farrell PA. Hepatic glucose production and insulin sensitivity and responsiveness in iron-deficient anemic rats. *Am J Physiol* 1993;264(3 Pt 1):E380-90.
138. Barbieri M, Ragno E, Benvenuti E, Zito GA, Corsi A, Ferrucci L, et al. New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on haematological parameters. *Diabetologia* 2001;44(10):1232-7.
139. Brooks GA, Henderson SA, Dallman PR. Increased glucose dependence in resting, iron-deficient rats. *Am J Physiol* 1987;253(4 Pt 1):E461-6.
140. Henderson SA, Dallman PR, Brooks GA. Glucose turnover and oxidation are increased in the iron-deficient anemic rat. *Am J Physiol* 1986;250(4 Pt 1):E414-21.