

**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FAZLA KİLOLU VE OBEZ ÇOCUKLARDA
LEPTİN, ADİPONEKTİN, ADROPİN, ENDOTELİN-1
DÜZEYLERİ İNSÜLİN DİRENCİ
VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

**Hazırlayan
Dr. Muhittin BİTİRGEN**

ANKARA 2014

**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FAZLA KİLOLU VE OBEZ ÇOCUKLARDA
LEPTİN, ADİPONEKTİN, ADROPİN, ENDOTELİN-1
DÜZEYLERİ İNSÜLİN DİRENCİ
VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Muhittin BİTİRGEN**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Halil İbrahim AYDIN**

ANKARA 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık hayatına bizi hazırlayan, desteğini esirgemeyen, değerli bölüm başkanımız Prof. Dr. Fatma Müjgan Sönmez'e

Asistanlık denilen uzun ve zor yolculuğun sonunda, son gücüm tükendiğinde beni ve tezimi sırtlayan , bana gösterdiği sabır ve bana harcadığı emekle ihtisası bitirmemi sağlayan, tez danışmamın Doç Dr. Halil İbrahim Aydın'a

Tezimin hazırlanmasında bana sınırsız yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet Gündüz, Doç. Dr. Aslı Köktener, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Boyraz, Uzm Dr. Hüseyin Tuğrul Çelik, Uzm. Dr. Hüseyin Bilgin'e

Eğitimim sırasında bana sonsuz emekleri geçen başta Prof. Dr. Süleyman Kalman, Doç. Dr. Ayşe Esra Yılmaz, Doç Dr Emel Ürün, Yrd. Doç. Dr. Semra Kara, Yrd. Doç Dr Sancar Eminoğlu, Yrd. Doç Dr. Çiğdem Nükhet Yüksel olmak üzere tüm hocalarımıza

Hayatımın en zor yılında her zaman benim ve ailemin yanında olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim Prof.Dr. Uğur Fırat Ortaç'a, Prof. Dr. Emine Nilüfer Güler'e

Beni her zaman en iyi şekilde, en iyi şartlarda yetiştirmeye çalışan, güzel olan her şeyi öğrendiğim anneme ve babama,

Canım ablama,

Yaşama sevincim oğluma,

Ve biricik karıma, sen olmasan hiçbir şeyin anlamı olmazdı.

ÖZET

BİTİRGEN, M. Fazla Kilolu ve Obez Çocuklarda Leptin, Adiponektin, Adropin ve Endotelin-1 Düzeyleri, İnsülin Direnci ve Obezite ile İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi., Ankara, 2014.

Giriş ve Amaç: Çocuk sağlığı ve obezite günümüzde popüler iki konudur. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), çocukluk çağı obesitesini 21. yüzyılın en ciddi küresel sağlık sorunlarından birisi olarak ilan etmiştir. Obez çocuklarda ve ergenlerde pek çok sağlık sorununun ortaya çıkma riski artmıştır, ayrıca bu çocukların obez yetişkin olma olasılığı daha yüksektir. Yağ dokusu, insan vücudu için bir enerji deposu olmasının yanında insülin duyarlılığını ve glukoz homeostazını etkileyen ana adipositokinler olan adiponektin ve leptin için de bir kaynaktır. İnsülin duyarlılığını arttırdığı da bilinen bir anti-aterojenik, anti-enflamatuar adipokin olan adiponektin düzeyinin obezitede azaldığı bilinmektedir. Adiponektinin tersine obezitede leptin düzeyleri yükselmektedir. Obezite insülin direnci, proenflamatuar adipokinler ve serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan salınımını artırma gibi mekanizmalar yoluyla endotel disfonksiyon oluşturmaktadır. Vazokonstrüktör ve proaterojenik bir peptid olan Endotelin-1'in sentezinin ve etkinliğinin artışı obezite ile ilişkili endotelial disfonksiyonun ayırt edici bir özelliğidir. Enerji dengesinin devamlılığı, insülin duyarlılığı ve endotel fonksiyonu için gerekli bir peptid hormon olan adropinin obezitede azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı çocuklarla obez ya da fazla kilolu çocuklar arasında adiponektin, leptin, adropin ve endotelin-1 düzeylerini karşılaştırmak ve dolaşımdaki adipositokinlerle insülin direncinin arasındaki ilişkiyi tanımlamaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, her iki cinsiyetten (30 erkek 30 kız) yaşları 8 ile 16 arasında olan 30 fazla kilolu (VKİ aralığı: 25-30) ya da obez (VKİ aralığı: 30-44), yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden eşleştirilmiş 30 sağlıklı (VKİ aralığı 15-24) olmak üzere toplam 60 çocuk üzerinde yapılmıştır. Antropometrik ölçümler, açlık kan glukoz, insülin, trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri çalışıldı. Homa insülin direnci indeksi ve TG/HDL oranı, insülin direnci ve kardiyovasküler riski değerlendirmek için hesaplandı. Adipositokinlerin (leptin, adiponektin), adropin

ve endotelin-1'in açlık düzeyi ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Sağlıklı çocuklar ile fazla kilolu veya obez çocukları insülin direnci (açlık insülin, HDL, TG/HDL, oranları ve HOMA-IR), adipositokinler (leptin ve adiponektin), adropin ve endotelin-1 yönünden karşılaştırdık. Yine obez çocuklarda leptin adiponektin, adropin ve endotelin-1'in insülin direnci ve obezite belirteçleri (VKİ, bel çevresi) ve lipid profilleri ile ilişkilerini araştırdık.

Bulgular: Vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA indeksi, leptin, leptin/VKİ oranını ve adiponektin/leptin oranını obez grupta daha yüksek bulduk (hepsi için $p=0.001$). HDL değerleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p=0.012$). Trigliserid (TG)/HDL oranı, obez çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0.005$). Adropin düzeyleri obez çocuklarda kontrol gurubuna göre daha düşük bulundu ($p=0.003$). Leptinin vücut ağırlığı ($r=0.712$, $p=0.041$), VKİ ($r=0.817$, $p=0.021$), insülin ($r=0.881$, $p=0.012$) ve Homa İndeksi ile ($r=0.834$, $p=0.0021$) pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Adiponektin/leptin oranının obez grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu ($p=0.001$). Adropin ile hepatosteatoz sıklığı arasında bir ilişki bulunmadı. Erkekler ve kızlar arasında leptin ($p=0.66$), adiponektin ($p=0.740$), adropin ($p=0.382$), endotelin-1 ($p=0.355$) ve adiponektin/leptin oranında ($p=0.350$) anlamlı bir farklılık bulunmadı. Leptin/VKİ oranının kızlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bulundu ($p=0.022$).

Sonuç: Bu çalışma, obez ve sağlıklı çocuklarda leptin ve adropinin plazma düzeylerinin farklı olduğunu gösteren bulguları desteklemektedir. HDL kolestrol ve insülin direncinin arasındaki korelasyon, dislipidemi ve metabolik sendrom açısından risk taşıyan çocukların tanımlanmasında faydalı bir indeks olabilir. Obezitesi olan çocukların evaluasyonunda TG/HDL gibi lipid profilleri ve insülin direnci belirteçlerinin yanında adipositokinlerin de değerlendirmeye alınması, çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili sağlık problemlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk sağlığı, çocuk, obezite, insülin direnci, adipositokin, leptin, adiponektin, adropin, endotelin-1.

SUMMARY

BİTİRGEN M. The Levels and Relationships of Leptin, Adiponectin, Adropin and Endothelin-1 with Insulin Resistance in Children with Overweight and Obesity . Thesis in Pediatrics. Ankara, 2014.

Introduction and Purpose:Children's health and obesity are two popular topics around the world. The World Health Organization (WHO) declared childhood obesity one of the most serious global public health problem for the 21st century. Obese children and adolescents are at an increased risk of developing various health problems, and are also more likely to become obese adults. Adipose tissue, in addition to its role as a energy reservoir for the human body, is also a source of major adipocytokines adiponectin and leptin which affect insulin sensitivity and glucose homeostasis. The levels of adiponectin, which is known as an insulin-sensitizing, anti-inflammatory and antiatherogenic adipokine, are reduced in obesity. Contrary to adiponectin, increased levels of leptin are observed in obesity. Obesity is related to endothelial dysfunction through mechanisms such as insulin resistance, the production of proinflammatory adipokines and elevated levels of free fatty acids by adipose tissue. Abnormal production and activity of endothelin-1, which is a vasoconstrictor and proatherogenic peptide, is also a hallmark of the obesity associated endothelial dysfunction. Adropin, a peptide hormone which is required in the maintenance of energy homeostasis, insulin response and endothelial function is found decreased in obesity. The objective of this study was to compare the levels of adiponectin, leptin, adropin and endothelin-1 in healthy and obese or overweight children and determine the relationship between circulating adipocytokines and insulin resistance.

Material and Method:The study was performed in a group of 60 children and adolescents of both sexes (30 males, 30 females) aged 8-16 years: 30 overweight (BMI range: 25-30) or obese (BMI range: 30-44), 30 age and sex matched healthy children (BMI range: 15-24). Anthropometric measurements and determinations of fasting blood glucose, insulin, triglycerides, total cholesterol, and HDL cholesterol were performed. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index and TG/HDL ratio were calculated to assess insulin

resistance and cardiovascular risk. The fasting plasma levels of adipocytokines (leptin and adiponectin), adropin, and endothelin-1 were analyzed with ELISA. We compared healthy children group with overweight or obese children group for markers of insulin resistance (fasting insulin, HDL, TG/HDL ratio and HOMA-IR), adipocytokines (leptin and adiponectin), adropin and endothelin-1. We also evaluated interactions among leptin, adiponectin, adropin, endothelin-1, markers of insulin resistance, markers of adiposity (BMI, waist circumference) and lipid profiles in children with obesity.

Results: Body weight, BMI, waist circumference, insulin, HOMA index, leptin, leptin/BMI ratio and leptin/adiponectin ratio were higher in the obese group ($p=0.001$ for all). HDL levels were found lower in children with obesity than control group ($p=0.012$). Triglyceride (TG)/HDL ratio was higher in children with obesity than control group ($p=0.005$). Adropin levels were lower in children with obesity than control group ($p=0.003$). Leptin were positively correlated with body weight ($r=0.712$, $p=0.041$), BMI ($r=0.817$, $p=0.021$), insulin ($r=0.881$, $p=0.0012$) and Homa index ($r=0.834$, $p=0.0021$) and adiponectin were negatively correlated with BMI ($r=-0.759$, $p=0.003$). Adiponectin/leptin ratio was lower in obesity group than control group ($p=0.001$). We did not find any significant correlation between hepatosteatosis frequency and adropin. There were no significant difference between males and females for leptin ($p=0.66$), adiponectin ($p=0.740$), adropin ($p=0.382$), endothelin-1 ($p=0.355$) and adiponectin/leptin ratio ($p=0.350$). Females were found to have a higher leptin/BMI ratio than males ($p=0.022$).

Conclusion: This study supports evidence that plasma levels of leptin and adropin are significantly different in obese children compared to healthy controls. The correlation between HDL cholesterol and insulin resistance could be a useful index in identifying children at risk for dyslipidemia, and metabolic syndrome. The understanding of childhood obesity-related health problems is getting improved by the inclusion of adipocytokines in the evaluation of children with obesity in addition to markers of insulin resistance and lipid profiles like as HDL and TG/HDL.

Key Words: Child's health, child, obesity, insulin resistance, adipocytokines, leptin, adiponectin, endothelin-1

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. TANIMLAMA.....	3
1.1.1. Fazla Kiloluluk ve Obezite.....	3
1.1.2. Endojen Obesite	4
1.1.3. Eksojen Obesite	4
1.2 ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ	4
1.2.1 Epidemiyoloji	4
1.2.1.1. Dünyada Çocukluk Çağı Obesitesi	6
1.2.1.2. Türkiye’de Çocukluk Çağı Obesitesi.....	6
1.2.2 Etiyoloji.....	7
1.2.2.1 Endojen Obesite	7
1.2.2.2 Eksojen Obesite	8
1.2.2.2.1. Aile Özellikleri.....	9
1.2.2.2.2. Diyet Özellikleri.....	9
1.2.2.2.3. Egzersiz Özellikleri.....	10
1.2.2.2.4. İntrauterin Büyüme Geriliği.....	10
1.2.2.2.5. Diğer Çevresel Faktörler.....	11
1.2.3 Çocukluk Çağı Eksojen Obesitesinde Patofizyoloji	12
1.2.3.1 Enerji Dengesinin Düzenlenmesi.....	12
1.2.3.1.1. Afferent Sistem	13
1.2.3.1.2. Merkezi Sinir Sisteminin Entegrasyonu	13
1.2.3.1.3. Efferent Sistem.....	13

1.2.3.2	Ghrelin-Leptin yolağı.....	14
1.2.4	Çocukluk Çağı Obesitesine İkincil Gelişen Sağlık Sorunları	15
1.2.4.1.	Ortopedik Komplkasyonlar.....	15
1.2.4.2.	Solunum Sistemi ile İlgili Komplkasyonlar.....	15
1.2.4.3.	Hepatobilyer Komplkasyonlar.....	16
1.2.4.4.	Psikolojik Komplkasyonlar.....	16
1.2.4.5.	Dermatolojik Komplkasyonlar.....	17
1.2.4.6.	Nörololik Komplkasyonlar	17
1.2.4.7.	Kardiyovasküler Hastalıklar	17
1.2.4.8.	İnsülin Direnci ve Diyabetes Mellitus	18
1.2.4.9.	Diğer Endokronolojik Komplkasyonlar.....	19
1.2.5	Çocukluk Çağı Eksojen Obesitesinde Tanısal Yaklaşım.....	19
1.2.5.1	Öykü.....	19
1.2.5.1.1.	Aile Öyküsü.....	19
1.2.5.1.2.	Diyet Öyküsü.....	19
1.2.5.1.3.	Fiziksel Aktivite Öyküsü.....	20
1.2.5.2	Fizik Muayene	20
1.2.5.2.1.	Boya Göre Ağırlık Ölçümü	21
1.2.5.2.2.	Vücut Kütle İndeksi.....	21
1.2.5.2.3.	Deri Kıvrım Kalınlığı	22
1.2.5.2.3.	Bel Çevresi ve Kalça Çevresi Bel-Kalça Çevresi Oranı.....	22
1.2.5.3	Laboratuvar değerlendirme	23
1.2.5.3.1.	Karbonhidrat Metabolizmasının Değerlendirilmesi	23
1.2.5.3.1.1.	Açlık Kan şekeri	23
1.2.5.3.1.2.	İnsülin	23
1.2.5.3.1.3.	HOMA İndeksi	24
1.2.5.3.1.4.	HbA1c	24
1.2.5.3.2.	Tiroid Fonksiyon Testleri.....	24
1.2.5.3.3.	Karaciğer Transaminazları	25
1.2.5.3.4.	Kan Lipid Profili	25
1.2.5.3.4.1.	Total kolesterol.....	26

1.2.5.3.4.2.	Trigliserid.....	26
1.2.5.3.4.3.	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein.....	26
1.2.5.3.4.4.	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein ...	27
1.2.5.3.4.5.	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein.....	27
1.2.6.	Çocukluk Çağı Obesitesinde Tedavi Yaklaşımı	27
1.2.6.1.	Diyet.....	28
1.2.6.2.	Fiziksel Aktivite.....	28
1.2.6.3.	Davranış Paterninin Modifikasyonu ve Yaşam Stili Değişikliği	29
1.2.6.2	Farmakolojik Tedavi.....	31
1.2.6.3	Cerrahi Yaklaşım	32
1.2.6.4	Tedavi Sırasında Karşılaşılan Sorunlar.....	32
1.3	ADİPOKİNLER.....	32
1.3.1	Leptin	34
1.3.2	Adiponektin.....	35
1.4.	ADROPİN.....	37
1.5.	ENDOTELİN-1.....	38
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	40
2.1.	HASTA GRUBU	40
2.2.	ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	40
2.3.	GÜNLÜK DİYET ÖRÜNTÜSÜNÜN BELİRLENMESİ.....	40
2.4.	BİYOKİMYASAL TESTLER.....	41
2.5.	KARACİĞER ULTRASONOGRAFİSİ.....	42
2.6.	İSTATİKSEL ANALİZ	42
2.7.	ETİK KURUL ONAYI	43
3.	BULGULAR.....	44
4.	TARTIŞMA	51
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	60
6.	KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
AMP	Adenozin monofosfat
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CVH	Serebravasküler hastalık
DM	Diabetes mellitus
ET-1	Endotelin-1
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	İnsülin direnci homeostaz modeli
k-DA	Kilo dalton
KKH	Koroner kalp hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCP-1	Monosit kemoatraktan faktör-1
NAFLD	Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı
NHANES	Ulusal beslenme ve sağlık taramaları
NPY	Nöropeptid Y
PKOS	Polikistik over sendromu
POMC	Proopiomelanokortin
SGA	Gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı
TG	Trigliserid
TNF-alfa	Tümör nekroz edici faktör alfa
TSH	Tiroid stimulan hormon
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 1. Hepatosteatozun ultrasonografi ile değerlendirilmesi	42
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırması.....	44
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırması	45
Tablo 4. Hasta grubunda adipokinlerin karaciğer yağlanması ile ilişkisi	46
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun adipokin değerlerine göre karşılaştırılması	46
Tablo 6. Hasta grubunda cinsiyete göre adipokinlere karşılaştırılması	49
Tablo 7. Değişkenler arası ilişkiler	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 1. Karaciğer yağlanma düzeyinin dağılımı	45
Şekil 2. Plazma adropin düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı	47
Şekil 3. Plazma leptin düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı	47
Şekil 4. Leptin / VKİ oranının hasta ve kontrol grubunda dağılımı	48
Şekil 5. Trigliserid / HDL oranının hasta ve kontrol grubunda dağılımı	48
Şekil 6. Adiponektin/Leptin oranının hasta ve kontrol grubunda dağılımı	49

GİRİŞ VE AMAÇ

Vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanabilen obezite, genetik, çevresel, psikososyal, metabolik ve hormonal faktörlerle oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır. Obezite prevalansı, son yıllarda gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada belirgin şekilde artmış ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Obezite prevalansındaki bu dramatik artış, beraberinde önemli birtakım tıbbi sorunları da getirmiştir.

Çocukluk çağının da en sık görülen beslenme bozukluklarından birisi olan obezite, çocuklukta herhangi bir yaşta başlayabilmektedir. Çocukluk çağında başlayan obezitenin adölesan ve yetişkin yaşlarda da devam ettiği ve hayatın her döneminde morbidite ve mortalitede artışa neden olduğu bilinmektedir. Yetişkin yaşta obez olan kişilerin üçte birinin çocukluk yaşlarında da obez olduğu gösterilmiştir. Bugün obezitenin çocukluktan itibaren engellenmesinin gerektiği, obeziteye yatkınlık sağlayan faktörlerin saptanarak düzeltilmesi, sağlıklı beslenme ve yaşam tarzının çocuklukta yerleştirilmesinin önemi vurgulanmaktadır. Çocukluk çağı obezitesine yatkınlık oluşturan genetik ve çevresel faktörlerin ortaya çıkarılması, obezite ile ortaya çıkan patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması, obezite ve komplikasyonlarının önlenmesi için gereklidir.

Endokrin, genetik veya diğer nedenlerin etiyopatogenezde rol aldığı obezite, endojen obezite olarak adlandırılır; ancak obez çocukların çoğunluğunda altta belirlenmiş bir endokrinolojik ve genetik hastalık nedeni yoktur. Bu tür obezite, ekzojen obezite olarak adlandırılmaktadır ve genellikle alınan enerjinin harcanandan fazla olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu vakalarda kronik bir enerji dengesizliği söz konusudur.

Obezitede insülin direnci, tip 2 Diabetes Mellitüs (DM), hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda artış vardır. Aterosklerozun çocukluk çağında başladığı gösterilmiştir. Erken yaşlarda başlayan aterosklerotik süreçle beraber metabolik sendrom, hipertansiyon ve anormal lipit profili de hastalarda ileri yaşlarda mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Ateroskleroza neden olan insülin direnci, dislipidemi

ve hipertansiyon gibi bu faktörler, obezitesi olan çocuk ve adölesanlarda görülmektedir.

Yağ dokusu, aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir ve yağ asitlerinin yanında genel olarak adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen peptid hormonlar veya sitokinler de sekrete eder. Yağ dokusundan sentezlenen leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin obezite ile ilişkisi yoğun bir çalışma alanıdır. Obez bireylerin çoğunluğunda yağ kütlesinin fazlalılığı ile artmış leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Leptinin artması besin alımının azalmasına yol açar, metabolik hızı arttırarak ısı üretimi yoluyla enerji harcanmasını sağlar. Obez hastalarda ise belirgin leptin direnci geliştiği ve kilo kaybını sağlayıcı etkilerinin engellendiği gösterilmiştir. Yine yağ dokusundan sentezlenen adiponektin ise endotel üzerinde koruyucu özellikler göstermektedir, insülin sensitivitesini arttırmaktadır, enerji metabolizmasının kontrolünde önemli etkileri vardır; ancak obezitede ve metabolik sendromda adiponektinin serum düzeylerinin düştüğü bilinmektedir. Endotelden sentezlenen ve ciddi vazokonstriksiyon oluşturan endotelin-1 (ET-1) ile adiponektin düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu ve endotelin-1'in adiponektin sentezini baskıladığı gösterilmiştir.

Adropin son zamanlarda tanımlanan, vücudun enerji durumunu düzenleyen, insülin direncini ve vücut yağlanmasını önleyen, endotelial fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilen bir proteindir. Yapılan sınırlı sayıda erişkin çalışmada, adropinin vücut kütle indeksi (VKİ) ile negatif korelasyonu gösterilmiştir. Benzer şekilde VKİ ile negatif korelasyon gösteren, obesitede, metabolik sendromda serum düzeylerinin düştüğü gösterilen adiponektinin sentezinin de endotelin-1 tarafından baskılandığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada yetişkin obez hastalarda düzeylerinin düştüğü gösterilen adropin düzeylerinin obez çocuk hastalarda belirlenmesini amaçladık. Çocuk obez hastalarda serum adropin düzeylerinin belirlenmesinin yanında, obesitenin derecesi ve insülin direnci ile ilişkisinin araştırılması, leptin, adiponektin ve endotelin-1 ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlandı.

BİRİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1.TANIMLAMA

1.1.1. Fazla Kiloluluk ve Obezite

Latince’de obezite “obesiteus” sözcüğünden türemiş olup, “yemekten dolayı” anlamına gelmektedir. İngilizce’de ise; obezite şişmanlık, fazla yüklenme anlamına gelmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezite, sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır (2,3).

“Overweight” terimi fazla kiloyu ifade ederken, “obezite” aşırı yağ dokusuna işaret eder. Bununla birlikte günlük kullanımda vücut yağ miktarını doğrudan ölçen bir yöntem yoktur. Bu nedenle obezite, sıklıkla vücut yağ doku miktarının dolaylı göstergeleri ile değerlendirilmektedir (4). VKİ, iki yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için fazla kilo ve obezitenin ölçümünde yoğunlukla kullanılmaktadır (5). VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy (m) uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilir. Buna göre VKİ değeri 25-30 arasında olanlar fazla kilolu, VKİ değeri 30’dan fazla olanlar obez kabul edilir (6).

Yetişkinlerden farklı olarak çocuklarda ağırlık artışına ilaveten boy uzaması devam etmektedir. Bu nedenle yaşa ve cinsiyete bağlı olarak VKİ persentil çizelgeleri oluşturulmuştur. VKİ persentil değerinin 85-95 arasında olması aşırı kiloluluk, 95 persentil ve üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (7). Persentil eğri değerleri, genetik ve beslenme gibi çevresel faktörlere göre değiştiği için tek bir persentil eğrisi ile tüm dünyadaki çocukları değerlendirmek mümkün değildir. Her toplumun kendi persentil çizelgesini oluşturması önerilmektedir.

Adölesan ve yetişkinlerde VKİ değerinin 40’dan fazla olması, ciddi morbidite riski taşıyan aşırı obeziteye işaret etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) adölesanların yaklaşık olarak %4’ü bu grup içinde yer almaktadır ve bu grup, önemli ölçüde kardiyovasküler risk faktörleri ve yetişkin yaşta artmış obezite riski taşımaktadırlar (6).

Özellikle iki yaş altı çocuklarda boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı kullanılmaktadır. Ayrıca bölgesel yağ dağılımı (ör: bel çevresi, bel-kalça oranı) gibi diğer ölçümler de obezite değerlendirilmesi için kullanılmaktadır.

1.1.2.. Endojen Obesite

Endojen obezite ya da sekonder obezite olarak tanımlanan kavram vücutta obeziteye sebep olan hormonal dengesizlik, genetik bir sendrom ya da başka bir hastalığa bağlı olarak obez olma durumudur. Obesite ve komplikasyonları dışında mental ve motor retardasyon, kemik yaşı geriliği, patolojik boy kısalığı gibi başka patolojik durumlarda genellikle mevcuttur (8).

1.1.3. Ekzojen Obesite

Primer obezite olarak da isimlendirilen eksojen obezite ya da ise vücutta herhangi bir hastalık bulunmadan alınan ve harcanan enerji arasındaki dengesizliğin artması ile ortaya çıkan obez olma durumudur. Obesite ve komplikasyonları dışında başka bir patolojik bulguya genellikle rastlanmaz. Eksojen obezitede ebeveynlerde de obeziteye sıklıkla rastlanır, bu durum mutlaka herediter genetik bir sendromu göstermez (8).

1.2. Çocukluk Çağı Obezitesi

1.2.1. Epidemiyoloji

Dünyada eksojen obesite sıklığı genel olarak artmış olmasına karşın, gerek genetik ve gerekse beslenme alışkanlıkları gibi çevresel nedenlere bağlı olarak bazı toplumlarda daha sık görülmektedir. Örneğin ABD'de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramalarında (NHANES) Afro-Amerikanlar, Meksika kökenlilerde ve Amerikan yerlilerinde obezite prevalansı beyaz ırka göre daha yüksek bulunmuştur (1).

Obezite hemen hemen her toplumda görülmele beraber toplumların sosyoekonomik seviyesine göre de o toplumda etkilediği sınıf değişebilmektedir. Yüksek sosyoekonomik seviyeye ve refaha sahip İskandinav ırklarında obezite toplumun alt tabakalarını etkilerken, açlığın toplumsal bir sorun olarak devam ettiği sahra altı Afrika ırklarında toplumun üst sınıflarında gözükmemektedir (9,10).

Obezite her yaşta görülmekle birlikte, obezitenin gelişiminde özellikle önemli olan üç dönem vardır. Bu dönemler; doğum öncesi, 5-7 yaş arası ve ergenlik dönemidir (11). VKİ'nin yaşamın ilk yılında arttığı, daha sonraki dört yılda giderek azaldığı ve yaklaşık beş yaşından itibaren ise tekrar arttığı bilinmektedir. Beş yaşından itibaren VKİ'nin tekrar arttığı dönem "adipoz rebound dönemi" olarak adlandırılmaktadır (12). Bu dönem özellikle ergenlik ve yetişkinlikte gelişecek obezite üzerinde oldukça etkilidir. Bu yaşlarda hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığının daha geç yaşlarda kilo almaya başlayanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak da erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depolamaları öne sürülmüştür. Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik dönemdir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izlem çalışmaları, yetişkin obez kadınların %30'unun ergenliğin erken evrelerinde de obez olduklarını göstermektedir. Obez bebeklerin, normal tartılı bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2,5 kat fazladır (13).

Obezite sıklığı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Obezitenin başlama yaşının erken olması, bir risk faktörüdür ve sağlığı tehdit eden hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır (14).

Obezite sıklığı ve vücuttaki yağ dokusunun dağılımı cinsiyete göre de farklılık göstermektedir. Özellikle puberteden sonra kız çocuklarında yağ dokusu kalça ve bel bölgesinde toplanarak jinekoid tip obeziteyi oluşturur. ABD'de 2-11 yaş arası çocuklarda obezite prevalansı kızlarda %13,7 iken erkeklerde %11,7 dir (15). İstanbul'da yapılan bir çalışmada fazla tartılı olma prevalansının kızlarda 12-13 yaşlarında %21 oranında, erkeklerde ise 11-12 yaşlarında %27 oranı ile en yüksek düzeye çıktığı görülmüştür (16).

Yine NHANES verilerine göre 2003-2006 yıllarında 2-19 yaş grubu çocuklar ve adolesanların %16,3'ünün obez olduğu bildirilmiştir (1). Avrupa'da okul çağı çocuklarında fazla kilolu olma prevalansı en yüksek olan ülkeler İspanya (6-9 yaşta %35) ve Portekiz (7-9 yaşta %32), en düşük olan ülkeler ise Slovakya (7-9 yaşta %15), Fransa (7-9 yaşta %18), İsviçre (6-9 yaş %18) ve İzlanda (9 yaşta %18) olarak bulunmuştur (17,18). Kuzey Avrupa ülkelerinden Hollanda'da kız çocuklarında 2007 yılında %10.9 ve İsviçre'de 2003 yılında kız çocuklarında %2.8 ve erkeklerde %3.8

olarak bildirilmiştir. Uzak doğu ülkelerinden Çin'de okul çocuklarında obezite prevalansı 2002-2007 yılları arasına dayanan verilere göre %15 olarak belirlenmiştir. Japonya'da 2008 yılına ait verilerde ise obezite prevalansı erkeklerde %10-14.5 ve kızlarda %8.5-13 olarak bildirilmiştir (19,20).

1.2.1.1. Dünyada Çocukluk Çağı Obesitesi

Okul çağı çocuklarındaki (6-11 yaş) ve adölesanlardaki (12-19 yaş) obezite prevalansı, ABD'de 1980'li yıllardan günümüze kadar dramatik olarak artmıştır (21,22). Ogden ve arkadaşlarının 2004'te bu ülkede yaptığı bir çalışmada, çocuk ve adölesanların yaklaşık olarak %34'ü fazla kilolu-obez olarak saptanmıştır (1). Aynı çalışmada, okul öncesi çocuk yaş grubunda da obezitenin 1980-2004 yılları arası 3 kat artış gösterdiği bulunmuştur. İki-beş yaş arası çocukların %26'sı fazla kilolu-obez olarak değerlendirilmiştir (21,23).

Çocuklarda obezite prevalansı, diğer gelişmiş ülkelerde de benzer artışlar göstermiştir. Pek çok gelişmiş ülkede olduğu gibi İngiltere, Yunanistan, İtalya, İspanya gibi birçok Avrupa ülkesinde de obezitede artış söz konusudur (24). Chinn ve Rona'nın çalışmasında 1984-1994 yılları arasında hafif obez erkek çocukların oranı İngiltere'de %5 'ten %9'a, İskoçya'da %6'dan %10'a yükselmiştir. Kızlarda her iki bölgede de bu değerlere benzer artışlar gözlenmiştir (25). Bununla beraber, ülkelerin obeziteyi tanımlamada ve sınıflandırmada kendilerine özgü yöntemler kullanmaları nedeniyle obezite epidemiyolojisinin incelenmesi oldukça zordur (26).

1.2.1.2. Türkiyede Çocukluk Çağı Obesitesi

Ülkemizde büyük kentlerin okul çağındaki çocuk ve adölesanlarda obezite oranının %10-15 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir (27). Cinaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuk yaş grubundaki 12600 Türk çocuğunu kapsayan çalışmalarında Türkiye'de obezite prevalansı %13 olarak belirlenmiştir. Yine ülkemizde yapılan farklı çalışmaların verilerine göre obezite prevalansı % 10-20 arasında değişmektedir (28,29)

Türkiye'de obezite ile ilgili epidemiyolojik veriler kısıtlı olmakla birlikte 2000 yılına ait tüm ülkeyi kapsayan verilerde obezite prevalansı 20 yaş üstü erkeklerde %14.4 ve kadınlarda %24.6 olarak bildirilmiştir (30). Konya ilimize ait

2005 yılı verilerinde ise 20 yaş ve üstü gruplarda erkeklerde obezite prevalansı %14.1 kadınlarda ise %32.4 olarak bulunmuştur (31).

Kayseri'de 6-10 yaş grubunda 1032, 11-17 yaş grubunda 2671 olmak üzere toplam 3703 çocukta yürütülen bir çalışmada çocukların %10,6'sının fazla kilolu (VKİ 85-95 persentil) ve %1.6'sının obez (VKİ \geq 95 persentil) olduğu belirtilmiştir (32). İstanbul, Ankara ve İzmir illerinde 12-13 yaş grubunda 1044 adolesan üzerinde yapılan bir çalışmada ise çocukların %12'si fazla kilolu ve %2'si obez olarak saptanmıştır (31).

Muğla'da 6-15 yaş arasında 4260 çocuk obezite açısından değerlendirilmiş ve kızların %7,6'sinin, erkeklerin %9,1'inin obez olduğu saptanmıştır. Bu yaş grubunda obezitenin nedenleri uzun süre TV izleme, TV izlerken atıştırma, annenin çalışması ve okulda en az 1 öğün tatlı tüketimi olduğu belirlenmiştir (33). Samsun İli Merkez ilçesinde toplam 4120 ortaokul ve lise öğrencisi taranarak yapılan bir çalışmada obezite prevalansı kızlarda %7,3 ve erkeklerde %4 olmak üzere toplamda %5,5 saptanmıştır (34).

1.2.2.Etiyoloji

1.2.2.1. Endojen Obezite:

Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler % 10'dan daha az bir grubu oluşturmaktadır (35). Aşağıda çocuklarda endojen obezite nedenleri sıralanmıştır.

Endojen Obezite Nedenleri

Genetik Sendromlar

- Prader-Willi Sendromu
- Laurence-Moon-Biedl Sendrom
- Down Sendromu
- Cohen Sendromu
- Carpenter Sendromu
- Alström Sendromu
- Borseson-Forssmann-Lehmann Sendromu

- Beckwith-Wideman Sendromu
- Rothmund sendromu

Endokrin nedenler

- Cushing hastalığı
- Hiperinsülinizm
- Büyüme hormonu eksikliği
- Hipotiroidi
- Stein-Leventhal sendromu
- Psödohipoparatiroidizm
- Hipogonadal sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu)

Hipotalamik bozukluklar

- Tümörler (kraniofaringioma)
- Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)
- Travma
- İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)
- Fröhlich Sendromu
- Kleine-Levin sendromu

İlaçlar

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

1.2.2.2. Ekzojen Obezite

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

gruptaki çocukların çoğunda belirti yoktur. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve ekstremitelerde ağrıları mevcuttur. İştah, genellikle iyidir; ancak anormal artmış da değildir. Beslenme öykülerinde çok miktarda şeker, şekerli gıda, yağlı gıda ve hazır gıda tükettikleri öğrenilir. Genellikle eti, hamburger, sosis veya diğer hazır gıdaların içinde tüketirler (36). Aile özelliklerinden başlamak üzere, çocuğun beslenme şekli, egzersiz alışkanlıkları ve diğer çevresel etkenler eksojen obezitesinin gelişmesinde faktörlerdir (37).

1.2.2.2.1. Aile Özellikleri

Aile bir toplumda bireyin sahip olduğu ilk ve en temel sosyal topluluktur. Bununla beraber bireyin genetik mirasını aldığı ve diyet ve egzersiz alışkanlıklarından etkilendiği anne baba ailenin en temel öğeleridir. Bu nedenle genetik ve çevresel etkilenimin çok önemli olduğu obezitede ailenin yeri tartışılmazdır.

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocukları aşırı beslenme nedeniyle şişmanlarken, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocukları dengesiz beslenmeye bağlı şişmanlamaktadır.

Ebeveynlerinden biri obez olan olan çocuklarda obezite riski üç kat, her iki ebeveyni obez olan çocuklarda ise 10 kat artmıştır . Longitudinal çalışmalarda, obez anne ya da babaya sahip okul öncesi obez çocukların %25'inin, 6 yaşındaki obezlerin %50'sinin ve 10-14 yaşındakilerin %80'inin ileri yaşlarda obez kaldığı gösterilmiştir (38).

Monozigotik ikizler üzerinde deri kıvrım kalınlığı, yağ kitlesi ve yağ dağılımı açısından yapılan çalışmalarda da yüksek oranda benzerlik bulunmuştur. Bu verilerin ötesinde ebeveynleri ile hiçbir sosyal teması olmamış bireyler de obezite açısından ebeveynlerine benzemektedirler. Evlat edinilmiş kız çocuklarında vücut kitle indeksinin biyolojik anneleri ile uyum sağladığı bildirilmiştir (39).

1.2.2.2.2. Diyet Özellikleri

Yüksek kalorili doymamış yağlardan zengin gıdaların tüketilmesi ve karbonhidrat içeriği yüksek gıdaların alımı obezite sıklığının artışıdaki risk faktörleridir (40).

İntrauterin dönemden başlayarak çocukluk dönemindeki besin alım miktarı ve şekli, yaşamın daha sonraki dönemlerindeki beslenme alışkanlığını etkilemektedir. Süt çocukluğu döneminde karışık ya da yapay beslenme obezite riskini arttırırken, anne sütüyle beslenme obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir (41). Her ağlamadan sonra beslenme, tatlı ve unlu besinler verilmesi ve zamanından önce ek gıdalara geçilmesi obezite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Öğün sıklığı ve düzeni de vücut ağırlığını etkileyen önemli bir faktördür. Günde üç veya daha fazla öğün alan ve öğünlerini düzenli tüketen kişilerde günde bir veya iki kez düzensiz beslenenlerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır. Yanlış beslenme alışkanlıkları da obeziteye sebep olabilir. Hayatın ilk yıllarındaki beslenme şekli, çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler.

Yapılan çalışmalarda, süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemindeki kilo alımı ile adölesan ve yetişkin dönemdeki obezite arasında tutarlı ilişki gösterilmiştir (42). Bu gözlemler, obezitenin önlenmesinde erken müdahalenin önemini vurgulayarak; gebelikte, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde beslenmenin en iyi şekilde ayarlanmasını destekler.

1.2.2.2.3. Egzersiz Özellikleri

Düşük fiziksel aktivite obeziteye yol açan en önemli risk faktörlerinden birisidir. Obezite tedavisi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde kilo kaybı sağlamada egzersizin diyetle göre daha az etkin olduğu görülmektedir. Egzersiz diyet ile birleştirildiğinde yağ kaybını arttırmakta ve yağsız doku kitlesini korumaktadır (43). Obezite oluşmasında besin alımı kadar enerjinin harcanması da önemlidir. Endüstrinin makineleşmesi, ev işlerini kolaylaştıran aletlerinin çoğalması ve yaygınlaşması, ulaşım kolaylıkları, televizyon seyretmenin yaygınlaşması, bilgisayar başında geçirilen sürenin artması gibi egzersiz düzeyini azaltan durumlar enerji harcanmasının azalmasına neden olmakta ve dolayısıyla obezitenin gelişmesine yol açmaktadır (44).

1.2.2.2.4. İntrauterin Büyüme Geriliği

Anormal maternal, fetal veya plasental faktörler sonucu gestasyon haftasına göre düşük doğum tartılı (Small for gestational age-SGA) yenidoğan doğumlara yol

açan intrauterin büyüme geriliği, yenidoğan mortalite ve morbiditesini arttırmasının yanında uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar, artmış obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom riski ile de birliktedir (45, 46). İntrauterin büyüme geriliğine maruz kalan fetus, besin öğelerini alabilme ve kullanabilme kapasitesi arttırarak besin desteği ihtiyacını azaltan birçok metabolik adaptasyon geliştirir (47). Bu adaptasyonlardan biri de özellikle intrauterin büyümenin en hızlı olduğu geç gebelik döneminde beslenmede önemli düzenleyici etkileri olan adipokinler ve özellikle leptin ile ilişkilidir (48). Obezite (ob) geni tarafından kodlanan ve ana olarak adipositler tarafından sentezlenen leptinin gebelikte plasental trofoblastik hücrelerden de önemli miktarlarda salgılandığı gösterilmiş ve bu dönemde maternal, fetal ve umbilikal dolaşımında bulunduğu ve gebeliğin ikinci trimestrından itibaren giderek yükseldiği saptanmıştır (49, 50). Adipoz dokunun düzenlenmesi, iştah üzerinden enerji homeostazı üzerindeki etkilerinin yanında leptinin fetal gelişim üzerinde önemli etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Kord kanında düşük leptin düzeylerinin SGA yenidoğanlar için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (51).

1.2.2.2.5. Diğer Çevresel Faktörler

Hızlı yemek yeme, az çiğneme, karbonhidrat içeriği yüksek gıdaların alımı obezite sıklığının artışıdaki risk faktörleridir (40).

Televizyon izleme de obezite gelişiminde iyi bilinen çevresel etkenlerdendir. Televizyon seyretmede geçirilen sürenin miktarı, çocukluk ve adölesan dönemdeki obezite prevalansı ile doğrudan ilişkilidir (40, 52). Bu ilişki; fiziksel aktivitenin azalması, metabolik hızın düşmesi ve diyet kalitesinde düşme ile açıklanmıştır. Video oyunlarının kullanımı da benzer şekilde obezite ile ilişkili bulunmuştur (53).

Yapılan çalışmalarda, kısa uyku süresi ve obezite arasında bir ilişki ileri sürülmüştür (54). Ruhsal stresin hipotalamik hipofizer adrenal aksta ve kortizol üretiminde etkisi olduğu ve obezite etiyojisinde rol oynayabileceğine dair bulgular bulunmaktadır (55). Psikosomatik stresin obeziteyi tetiklediğine savunan teori, obezitenin emosyonel uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkan aşırı yemeye bağlı olduğunu savunur. Öfke, korku ve endişe gibi uyarıcı durumlarda en sık gelişen yanıt iştah kaybıken, bazı bireylerin daha fazla yiyerek tepki verdikleri öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda kaygı içindeki bireylerin yüksek glisemik

indeksi olan doymamış yağ içeren yiyecekler yemeleri durumunda anksiyetelerinin azaldığı gözlemlenmiştir (56).

Sosyoekonomik ve kültürel düzey de obezite etyolojisinde önemli bir faktördür. ABD yapılan çalışmalara göre obezite prevalansı, eğitim düzeyi düşük bireylerde daha yüksek olarak saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde obezitenin yüksek sosyoekonomik sınıfta daha az görülmesinin nedeni bireylerin obezitenin sonuçları hakkındaki farkındalığının yüksek olmasıdır (57).

Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir. Ülkemizde obezitenin sosyoekonomik olarak orta düzeydeki ailelerde daha sık görülmesi, orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiğini düşündürmektedir.

Kalori alımı ve yaşam tarzını değiştirmeyen sedanter bir obez çocuğun yetişkin dönemde normal kiloda olması beklenmez (6,58).

1.2.3. Çocukluk Çağı Endojen Obezitesinde Patofizyoloji

1.2.3.1. Enerji Dengesinin Düzenlenmesi

Vücutta enerji dengesinin düzenlenmesindeki en önemli faktörler; bazal metabolizma hızı, termogenez ve fizik aktivitedir. Toplam enerji harcanımının %60-70'ini bazal metabolizma, %10'unu termogenez, %20-30'unu da fiziksel aktivite oluşturur (59-61). Yağsız vücut kitlesi, bazal metabolizma hızının en önemli belirleyicisi olmakla birlikte; ırk, yaş ve genetik gibi diğer faktörlerin varlığı da bazal metabolizma hızını etkilemektedir. Fizik aktivite, total enerji harcanımının en önemli belirleyicisi olarak görülmektedir (22, 61).

Yemek yeme hissine karşı beslenen haz olan iştahı, iştah arttırıcı (oreksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörler etkiler. Noradrenalin, opiyatlar (β -endorfin, metenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptid Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, oreksin, gama aminobütirik asit (GABA), glutamat ve norepinefrin α reseptörü iştahı arttırarak dolayısıyla enerji alımını arttırırlar (62,63). Enerji alımını azaltan faktörler ise insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptid-I, alfa melanin stimüle edici hormon (MSH), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler, dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin

salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regülatörlü transkript (CART), norepinefrin β reseptör, kalsitonin geni-ilişkili peptit ve adrenomedüllindir (64).

İştah merkezinin bulunduğu hipotalamus, obezitenin mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hipotalamusun nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip açlık ve tokluk sinyalleri ileterek enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. (22,62). Hipotalamusta ventro-medialde tokluk, lateralde ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu; ventro-medial hipotalamusun hasarına neden olan patolojilerde obezite geliştiği bilinmektedir (62).

Açlık ve tokluk uyarılarının üretilmesi dışında hipotalamusun otonom sinir sistemi ve hipofizer hormon salınımı yoluyla enerji harcanımını da etkilemektedir. Enerji alımı ve harcanımı, çevresel sinyal gönderme ve efektör sistemler ile nöroendokrin sistemler arasındaki karmaşık ilişkilerin etkisi altındadır (65).

Enerji dengesini düzenleyen üç ana nöroendokrin komponent vardır.

1.2.3.1.1. Aferent Sistem

Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşur. Bu sinyaller, kısa/uzun süreli, açlık/tokluk, zayıflık/şişmanlık, periferik/santral olarak sınıflandırılabilir (62,63).

1.2.3.1.2. Merkezi Sinir Sistemi 'nin Değerlendirme (Entegrasyon) Ünitesi

Periferik sinyallere ek olarak beynin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini açlık/tokluk hissi ve enerji alımı/harcanımını ayarlamak yoluyla koordine eder (22,62). Bu entegrasyon birimi, tokluk merkezi olan ventro-medial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve açlık merkezi olarak bilinen lateral hipotalamustan oluşmaktadır.

1.2.3.1.3. Eferent Sistem

Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Açlık ve tokluğun motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Otonom sinir sisteminin başlıca komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise depolanmasında rol alır. Kahverengi yağ dokusundaki β adrenerjik

reseptörün uyarılmasıyla uncoupling protein 1'in aktivasyonu sonucunda termogenez artar, dolayısıyla enerji harcanımı gerçekleşir. Parasempatik sistem ise, nervus vagus yolu ile insülin salınımını arttırarak enerji depolanmasına neden olur. Bu sistemlerin herhangi birindeki bozulma obezite ile sonuçlanır (60,62).

1.2.3.2. Ghrelin –Leptin Yolağı

Ghrelin hormonunun ismi “gelişim” anlamına gelen “ghre” ile “salgılatma” anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilmesiyle türetilmiştir. İştah hormonu olarak bilinmektedir (66,67). Ghrelin, 28 amino asitten oluşan peptid yapıda bir hormundur (68,69,70). Ghrelin asıl olarak midenin fundus mukozası olmak üzere gastrointestinal sistemde sentezlenmekle birlikte MSS, paratiroid bezler, tükürük bezleri, meme, böbrek, plasenta, pankreasın alfa hücreleri, akciğer ve nötrofiller, B ve T lenfositlerinde de sentezlendiğı gösterilmiştir (71-76). Ghrelinin iştahın düzenlenmesinde etkili olduğı ilk kez, büyüme hormonu salınımını incelemek üzere sağlıklı bireylere intravenöz ghrelin verildiğinde açlık oluşmasıyla rastlantısal olarak saptanmıştır (77). Ghrelinin salgılanması diurnal ve pulsatil özelliktedir, dolaşımdaki düzeyi açlıkta yükselmekte, toklukta ise azalmaktadır (75,77).

Leptin ise peptid yapılı bir hormon olup ismi, “ince” anlamına gelen Latince “leptos” sözcüğünden gelmektedir. Tokluk faktörü olarak da bilinen leptin, besin alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Leptin, NPY'nin sentez ve salınımını inhibe ederek iştahı azaltarak kilo alımını engeller, vücut ağırlığı ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar (79). Açlık ve kilo kaybı gibi plazma leptin ve insülin düzeylerinin düştüğü durumlarda NPY sentezi uyarılır, sempatik aktivite artar ve diğerkatabolik yolları inhibe edilir; böylelikle gıda alımı arttırılır ve enerji harcanımını ise azaltılır (79). Yüksek plazma leptin ve insülin düzeyleri ise melanokortin ve CRH salınımıyla gıda alımını azaltırken enerji harcanımını da arttırmaktadır (79).

Hipotalamusta ghrelin/leptin konsantrasyonları, feedback mekanizma kontrol edilir. Enerji metabolizması da bu yolla düzenlenmeye çalışılır. Gıda kısıtlaması leptin düzeylerini azaltmakta ve bu da ghrelin ve nöropeptid Y düzeyini arttırarak iştahın artmasına neden olmaktadır (80). Açlık sırasında ghrelin düzeyinin artması ve leptin düzeyinin azalması güçlü iştah açıcı etkiyi ortaya çıkarmaktadır (81,82).

Obezlerde leptin sinyalindeki bozukluğa ya da leptin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak serum leptin düzeyleri artmıştır. Obez kişilerde yüksek leptin ve düşük ghrelin düzeyleri saptanırken, açlık sonucu kilo kaybı olan kişilerde ise tersi söz konusudur (83). Açlık serum ghrelin düzeyleri ile vücut yağ kitlesi arasında negatif ilişki saptanmıştır (84). Obezitede, artmış leptin ve insülin sonucunda obeziteye fizyolojik bir adaptasyonun parçası olarak ghrelin düzeyinin düştüğü düşünülmektedir (85).

1.2.4. Çocukluk Çağı Obesitesine İkincil Gelişen Sağlık Sorunları

Obezite genel olarak yaşam süresini kısaltan bir durumdur (86). Obezite, kronik hastalıkların gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (87). Obeziteyi sadece bir görünüm sorunu olarak algılamak yanlıştır (88). Her yıl yaklaşık 300. 000 insanın obezitenin hazırladığı kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir (89). Obesiteye bağlı ikincil sağlık sorunları hemen hemen vücudun bütün sistemlerini ilgilendirmektedir.

1.2.4.1. Ortopedik Komplikasyonlar

Obez çocuklarda artan vücut kütlelerine bağlı olarak aksiyel iskelete binen yük artar; ilerleyen dönemlerde kemik deformiteleri ve birtakım ortopedik problemler görülebilir. Aşırı kilo, büyüme plağının zedelenmesine neden olabilir. Ayrıca, femurbaşı epifizinde kayma, genu valga, tibia vara (Blount's hastalığı), diz kapağı eklemine basınç ve ağrı, düztabanlık, skolyoz ve osteoartrit görülebilir (90). Osteoartrit özellikle vücut ağırlığının sebep olduğu travma ile ilgili olarak obezlerde artmıştır.

1.2.4.2. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obezlerde bozulan vücut morfolojisi ile birlikte akciğer kapasitesi düşer. Düşen akciğer kapasitesi ile birlikte wheezing ve nefes darlığı oluşur. Fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuvar rezerv hacim azalmıştır (91).

Obezite ve obstrüktif uyku apnesi arasında güçlü bir ilişki vardır. Obez çocuklar, normal kilodaki çocuklar ile kıyaslandığında obstrüktif uyku apnesinden 4-

6 kat daha fazla etkilenirler. Obezite ve astım arasındaki ilişki ise hala tartışmalıdır (92).

Obez kişiler hızlı ve yüzeysel solunum yaparlar. Obezitede ventilasyon ağırlıklı olarak üst loblarda olur. Ancak perfüzyon tam tersine alt loblarda baskın olduğundan bir ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemi söz konusu olur. Bununla beraber ciddi obezlerde ventilasyonda da azalma ortaya çıkabilir. Yine morbid obezlerde solunum problemleri nedeniyle anestezi riski, cerrahi sırasında ve postoperatif dönemde ani ölüm sıklığı yüksektir (93).

1.2.4.3. Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Obezlerde karaciğerin kolesterol salgılanmasının artması ile birlikte kolesterolün safra yollarına atılımı da artmaktadır; böylelikle safra taşı oluşumu kolaylaşmaktadır. Safra taşı olan çocuklarda obezite sıklığı %8-33 gibi değişik sıklıkta artmış olarak bulunmuştur. İleri derecede obezitesi olan çocukların %40-50'sinde steatohepatit görülmektedir; bu komplikasyon karaciğer fibrozisi ve sirozla sonuçlanabilmektedir.

1.2.4.4. Psikolojik Komplikasyonlar

Pediyatrik obezitenin en sık komplikasyonu psikolojik sorunlardır. Psikolojik sonuçlar daha çok toplumun obeziteye bakış açısıyla ilgilidir. Batı kültürlerinde obezite önemli bir kozmetik problemidir ve olumsuz imaj nedenidir. Obez çocuklar ve adölesanlar, psikososyal sorunlar ve sosyal uyumsuzluk problemleri ile karşı karşıya kalırlar. Bunun yanında obezlerde olumsuz alışkanlıklara yönelim de artmıştır. Obezite ile zayıf sosyal fonksiyonlar, düşük akademik başarı, düşük sağlık standartları arasında ilişki kurulmuştur. Obez çocuklar sıklıkla spor veya fiziksel yapılarını sergilemeye yol açabilecek herhangi bir aktiviteden uzak kalırlar. Bazı obezlerde, özellikle ergenlik çağındaki kızlarda depresyon, içe kapanma, kendini toplumdan soyutlama, sıklıkla, utangaçlık, sosyal ilişkilere girmekten kaçınma gibi ruhsal bozukluklar görülebilmektedir. Bütün bu olumsuzluklar ve motivasyon kaybı, fiziksel aktivitede azalma ve obezite probleminin artması ile sonuçlanır (94).

1.2.4.5. Dermatolojik Komplikasyonlar

İnsülin direnci de gelişen obez hastalarda görülen Akantozis Nigrigans, ekstansör yüzeylerde hiperpigmente ve hipertrofik deri bölgeleri şeklinde tanımlanmaktadır (95). En sık olarak boynun yan kısımlarında ve aksiller bölgede saptanmaktadır. Morbid obezitesi olup insülin direnci gelişen çocukların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkmaktadır.

1.2.4.6. Nörolojik Komplikasyonlar

Obezite ile birlikte başağrısı, görme problemleri, tinnitus ve 6. sinir paralizisi ile karakterize idiopatik intrakraniyal hipertansiyon ya da psödotümör serebri sıklığı artmıştır. Bu sıklık obezitenin derecesi ile doğru orantılıdır (96).

1.2.4.7. Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezitenin kardiyovasküler sistemle ilgili komplikasyonları koroner kalp hastalığı (KKH), hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, derin ven trombozu ve variköz venler olarak sayılabilir (97). Üç bin kişi üzerinde yapılan Framingham Çalışması'nda obezitenin cinsiyet farklılığı, yaş, kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı, sigara tiryakiliği, glukoz intoleransı ve sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız bir faktör olarak KKH ve konjestif kalp yetersizliği için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (98). Obez kişilerde hipertansiyon olmasa bile hem sol ventrikül kütlelerinde hem de işlevinde anormallikler saptanabiliyor olması önem taşımaktadır (99).

Obezite ve hipertansiyon erişkinlerde koroner kalp hastalığının en iyi bilinen risk faktörlerindedir. Puberteden sonra ve yaşamın üçüncü dekatında obezlerde hipertansiyon görülme oranı, normallerden iki kat fazladır. Vücut ağırlığı fazla olan çocukların % 30'nun kan basıncı değerleri, 90. persentilin üzerinde olup; vücut ağırlığı azaldığında normale dönmektedir. Obezlerde aşırı besin alımı, yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenmeyle sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmakta ve katekolaminlerin salınımı artmaktadır. Artmış katekolaminlerin doğrudan etkisi ile kan basıncında ve kalp tepe atımı hızında artış; dolaylı olarak da renin-angiotensin-aldosteron sistemini uyararak sodyum emiliminde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür. Ancak obezlere normal sodyum içeren zayıflatıcı diyet uygulandığında,

sodyumdan bağımsız olarak kan basıncında, plazma renin ve aldosteron düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Aristimuno ve arkadaşlarının, okul öncesi ve okul çağındaki toplam 5000 çocuk üzerinde yaptıkları Bogalusa kalp çalışmasında, obezlerin obez olmayanlara göre kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (100).

Son 10 yılda çocuklarda kalp-damar hastalıklarının görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu görülmüştür. Bu artışta aile öyküsü, obezite, yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, HDL ve LDL düzeylerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağında başlayan obeziteye bağlı olarak serum TG, kolesterol, LDL ve VLDL düzeyinde artma, HDL düzeyinde azalma, sistolik veya diyastolik kan basıncında yükselmenin erişkin dönemde görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimini için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ve erişkin yaşlardaki KVH'ın çocukluk çağında başladığı ileri sürülmüştür (100,101). Abdominal obezitede visceral yağ dokusunda belirgin artış varken, jinekoid tip obezitede deri altı yağ dokusunda daha belirgin artış vardır. Abdominal obezitenin KVH için ek risk getirdiği gösterilmiştir. Abdominal obezite, hem erişkinlerde hem de çocuklarda KVH için daha risklidir (100,101). Ayrıca çocukluk çağında görülen obezite ve hipertansiyonun erişkin dönemde de devam etme riski vardır (102). ABD'de 1963-1980 yılları arasında çocuk ve ergen obez sayısındaki artış, hipertansiyondaki artış ile uyumlu bulunmuştur. Hipertansiyon ve İskemik kalp hastalığı obezitenin en önemli komplikasyonudur ve genellikle 15-20 yıl süre ile aşırı kilolu olanlarda ortaya çıkar (103,104).

1.2.4.8. İnsülin Direnci ve Diyabetes Mellitus

Obezite insülin direnci, hiperinsülinemi ve tip 2 diyabetes mellitus ile yakından ilişkilidir. Bu komplikasyonların gelişimi, obezitenin derecesi ve süresi ile doğru orantılıdır. Obezitede yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitleri, Tümör Nekroz edici faktör-alfa (TNF alfa), interlökin-6 ve adipokinler, insülin reseptörü düzeyinde ve reseptör sonrasında sinyal iletiminde bozulmaya ve periferik dokularda glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan moleküllerin azalmasına neden olurlar. Obezitede bu etkiler sonucu insülin hücre düzeyinde etkisi azalır ve insülin direnci gelişir. İnsülin direncinin diyabet ile sonuçlanıp sonuçlanmamasında beta hücresi

fonksiyon kaybı ve bunun giderilmesi rol oynar. Metabolik sendrom aşamasında insülin salgılanmasındaki erken faz etkilenmiştir. Bu hastalardaki obezite düzeltilmez ise sonuç tip 2 DM olabilir (105). Obezite, tip 2 DM için de önemli bir belirleyicilerden birisidir. Tüm obezlerde tip 2 DM olmasa bile tip 2 DM'li hastaların büyük çoğunluğu obezdir (106).

1.2.4.9. Diğer Endokrinolojik Komplikasyonlar

Obezitenin yağ dokusunda da üretimi gerçekleşen seks hormonları üzerine etkisi vardır. Obezite ve insülin direnci, oligomenore veya amenore, hirsütizm, akne, akantozis nigrikans ve polikistik over sendromunu (PKOS) oluşumunda önemlidir (107). Obez erkeklerde, obezitenin derecesi ile ilişkili olarak total serum testosteron düzeylerinde azalma, estradiol ve estron düzeylerinde artma görülmektedir. Testosteron düzeyinde azalma seks hormon bağlayıcı proteindeki azalmaya bağlıdır (87). Büyümede hızlanma ve kemik yaşında ilerleme, obezite ile birlikte görülen diğer endokrinolojik sorunlardır (108).

1.2.5. Çocukluk Çağı Obesitesine Tanısal Yaklaşım

1.2.5.1 Öykü

1.2.5.1.1 Aile Öyküsü

Çocukluk çağı obezitesinin tanısında aile öyküsü çok önemlidir. Başta anne baba ve kardeşler olmak üzere ailede başka obez birey olup olmadığı, ailede tip 2 DM, hipertansiyon gibi hastalıklar sorgulanmalıdır. Özellikle ebeveynlerin hastanın yaşında ikenki ve mevcut vücut ağırlığı, hastanın geleceği hakkında fikir verebilir. Bazı genetik sendromların özellikle de leptin, leptin reseptör, POMC salgılanmasından sorumlu genlerdeki mutasyonların herediter obezite sendromlarına sebep olabileceği unutulmamalıdır (109,110).

1.2.5.1.2 Diyet Öyküsü

Obez çocukların diyet öyküleri alınırken en az üç günlük diyet öyküleri alınmalıdır. Hastalar, obez çocuklarda sıklıkla görülen düşük öz güven duygusu ve artmış utanma hissi nedeni ile diyet listeleri hakkında kolaylıkla yalan söyleyebilirler.

Mümkünse çocuk diyet listesini sağlık kuruluşunda ve yazılı olarak ebeveyninden ayrı bir odada hazırlamalıdır. Çocuğun rızası yoksa ebeveynin diyet listesini görmesine izin verilmemelidir. Bu şekilde çocuğun aldığı gıdalar hakkında daha doğru bilgi vermesi sağlanabilir.

Çocukların diyet öyküsü vermek sırasında sırasında önemsemeyecekleri yüksek miktarda şeker veya yağ içeren içecek bisküvi, şeker, çikolata, cips gibi yiyecekler özellikle sorgulanmalıdır (111,112).

1.2.5.1.3. Fiziksel Aktivite Öyküsü

Obez çocuklardan fiziksel aktivite öyküsü alırken dikkatli olunmalıdır. Hastanın hangi fiziksel aktiviteyi ne kadar yaptığı sorgulanmalı, gün içerisinde okula yürüyerek gitmek gibi rutin olarak yapılan fiziksel bir aktivite olup olmadığı araştırılmalıdır. Gerekirse hastalara adım ölçer benzeri cihazlar kullandırılarak günlük fiziksel aktivite hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Fiziksel aktivitenin süresinin yanında yoğunluğu da belirlenmelidir. Bu hastaların pek çoğuna ebeveynleri tarafından gerçekçi olmayan diyet ve fiziksel aktivite hedefleri konduğu, bu hedefleri yakalayamadıkları zaman aileleri tarafından tenkit edilecekleri unutulmamalıdır. Hastaların fiziksel aktiviteleri de aynı hastaların diyet örüntüleri gibi hastaya maksimum güven verilerek ebeveyni tarafından zorlanmasına izin vermeden, mahremiyetine saygı duyularak alınmalıdır (113).

1.2.5.2. Fizik Muayene

Obezlerde fizik muayene tam sistemik muayene şeklinde ve özellikle hastanın sahip olabileceği komorbiditelere yoğunlaşarak, dikkatlice yapılmalı, antropometrik ölçümlerin doğruluğundan emin olunmalıdır.

Cildin sistemik muayenesinde görülen akantozis nigrans insülin direncini düşündürürken, hirsutizm PKOS belirtici olabilir. Hipertansiyon olup olmadığının saptanması ve varlığında uzun süreli takipte kullanılacağından kan basıncı ölçümü özellikle çok önemlidir. Çocukluk yaş grubu olmasından dolayı uygun manşon kullanılmasına dikkat edilmelidir. Hastanın puberte muayenesi yapılmalıdır. Kız

çocuklarında Tanner sınıflamasına göre meme gelişiminin önde olması puberte prekoksü düşündürebilir. Obez erkek çocuklarda seks hormon bağlayıcı proteindeki azalma sonucu total serum testosteron düzeyi düşmektedir ve bu nedenle puberte evresine göre testisler beklenenden daha küçük bulunabilmektedir (88). Batın muayenesinde hepatosteatoza bağlı karaciğerde büyüme saptanabilir. İleri obezlerin ekstremitelerinde muayenesinde skolyoz ve düztabanlık gibi sorunlar gözlemlenebilir (86). Obezlerin göz dibi muayenesinde görülebilen papil ödemi, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon hatta psödotümör serebrinin sonucu olabilir (96). Göğüs muayenesinde obez hastalarda hışıltı duyulabilir, bunun nedeni obezlerde vücut morfolojisinde bozulma ile birlikte akciğer kapasitesinin düşmesi, fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuvar rezerv hacmin azalmasıdır (88). Obez ve kısa boyunlu hastalarda obstrüktif uyku apnesi olabileceği unutulmamalıdır. Obez çocuklar normal kilodaki çocuklar ile kıyaslandığında obstrüktif uyku apnesinden 4-6 kat daha fazla etkilendiği bilinmelidir (114).

1.2.5.2.1. Boya Göre Ağırlık Ölçümü

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken boy uzunluğu da göz önünde tutulmalıdır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur.

Bireyin boy uzunluğunun 50 persentilde olduğu yaşa bakılarak boy yaşı bulunur. Daha sonra bu yaşın 50 persentildeki vücut ağırlığı bulunur. Bu ağırlık o bireyin boyuna göre olması gereken ideal ağırlığıdır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarını kullanması önerilmektedir. İdeal ağırlığın çocuğun ölçülen ağırlığına oranlanması ile boya göre ağırlık (rölatif ağırlık) hesaplanır. Boya göre ağırlığın %120'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilmektedir (115).

1.2.5.2.2. Vücut Kütle İndeksi

Vücut kitle indeksinin belirlenmesi obezitenin araştırılmasında kullanılan en kullanışlı yöntemdir (6). Vücut kitle indeksi (VKİ)=Ağırlık(kg)/[Boy(m)]² formülü ile hesaplanır (6). Çocuklarda vücut kitle indeksinin yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş standartların %85-94 arasında olması fazla kiloluluk, %95 üzerinde olması ise obezite olarak tanımlanır. Vücut kitle indeksi, obezite tanısında oldukça

spesifik bir ölçek olmasının yanında obezite ile ilişkili hastalıkların belirlenmesine de yardımcıdır (116).

1.2.5.2.3. Deri Kıvrım Kalınlıkları

Obezitede deri altına yağ depolanması artar. Deri altı yağ dokusunu belirlemek için deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Deri kıvrım kalınlığı kaliper denen özel aletlerle değerlendirilir. Deri kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden milimetre olarak okunur. En sık triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85. persentil üzeri ölçümler fazla tartılı, 95. persentil üzeri obezite olarak değerlendirilmektedir. Yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişiklikler gösteren deri altı kıvrım değerleri ile VKİ arasındaki korelasyon oldukça yüksektir (116).

1.2.5.2.4. Bel çevresi, Kalça Çevresi, Bel-Kalça Çevresi Oranı

Obezitede bozulan makroskobik vücut morfolojisi ile birlikte vücuttaki bel kalça gibi bölgelerin çevrelerinde de artışlar olur. En sık olarak üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel, kalça ölçümleri ve bel/kalça oranı yağ dağılımını belirleyen ölçütlerden biridir. Özellikle obezite tiplendirilmesinde kullanılmaktadır.

Bel çevresi, ayakta durur pozisyonda kostalar ve iliak kanat arasındaki en uzun horizontal ölçüm olarak alınır. Kalça çevresi ise ayakta durur pozisyonda trokanter majörler üzerindeki en geniş çap olarak alınır (117).

Obeziteye eşlik eden hastalıkların belirlenmesinde vücuttaki toplam yağ kitlesinden çok yağın vücuttaki dağılımı önemlidir. Bel/kalça oranının artması, bireyde abdominal obezite olduğunu düşündürür. Yağ kitlesinin abdominal bölgede toplanması insülin direncinde artışa neden olmakta ve diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi yaygın morbidite ve mortalite sebebi olan hastalıklara yol açmaktadır.

VKİ sabit kalsa bile, bel/kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasını sağlayabilir. Bel/kalça oranı çocuklarda fazla kullanılmamakla birlikte 0.8'in üstünde olması özellikle glikoz, insülin veya lipoprotein metabolizmasında dengesizlikleri gösterir (118). Bu nedenle diyabet ve ateroskleroz başta olmak üzere

obeziteye bağlı risklerin belirlenmesinde bel çevresi ölçümü ön plana çıkmaktadır (116,119). Bel/kalça oranı ülkelere, yaşam stiline ve kültürel özelliklere göre farklılık gösterir (120,121). Bu nedenle her topluma özgü eğrilerin kullanılması gerekmektedir.

1.2.5.3. Laboratuvar Değerlendirme

1.2.5.3.1. Karbonhidrat Metabolizmasının Değerlendirilmesi

1.2.5.3.1.1. Açlık Kan Şekeri

Açlık kan glukoz düzeyinin sekiz saat açlıktan sonra 126 mg/dl'yi geçmesi diyabetes mellitus tanısını koydurur. Açlık kan glukoz düzeyinin 110 mg/dl'yi geçtiği durumlarda hastanın metabolik sendrom yönünden evaluasyonu önerilmektedir (122).

1.2.5.3.1.2. İnsülin

İnsülin 51 aminoasitten oluşan bir polipeptid hormondur ve dolaşımdaki glukoz, serbest yağ asidi ve aminoasitlerin uyarılması ile pankreasın beta hücrelerinde sentezlenir. Beslenme ve kan şekeri regülasyonunda rol alan önemli bir anabolik hormondur. Besin alımı, glukozun kullanılması, lipid ve protein sentezinin artırılması gibi etkilerinin yanı sıra, insülin benzeri büyüme faktörlerinin de Emilimini artırarak büyüme ve gelişme üzerine de etki etmektedir (123). İnsülin kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artırır. İnsülin santral olarak iştah arttırıcı bir hormondur ve salınımı vücut yağ kütlesi ile orantılıdır. Ventromedial hipotalamus nöronlarında insülin reseptörleri mevcuttur. İnsülinin özel bir taşıma sistemi ile kan-beyin bariyerinden geçtiği ve bu şekilde vücut ağırlığı ve iştahın düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Hem bazal hem de glukoz ile uyarılmış insülin salınımı, yağ dokusu ile orantılı olduğu için obez bireylerde hem bazal hem de uyarılmış insülin salınımı zayıf bireylere kıyasla artmıştır. Kilo alımı ile birlikte normal glukoz dengesini sağlamak için insülin salınımı artar ve hiperinsülinemi gelişir. Obez hastalarda hiperinsülinemi ile genellikle eş zamanlı olarak gelişen diğer bir sorun da insülin direncidir. İnsülin direnci, organizmada fizyolojik düzeylerde alınan insülin yanıtının daha yüksek insülin düzeyleri ile sağlanabilmesidir. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık,

hiperlipidemi ve hipertansiyon riskini arttırmaktadır. Ayrıca hiperandrojeneminin sıklıkla hiperinsülinemiye eşlik ettiği ve hirsutizme neden olduğu gösterilmiştir (124).

1.2.5.3.1.3. Homa İndeks

İnsülin sensitivite indeksin (homeostasis model assesment indeks, HOMA indeks) amacı açlık insülin duyarlılığının değerlendirilmesidir. İnsülin sensitivite indeksi, açlık kan glikozunun (AKŞ) (mg/dl) açlık insülin düzeyine (mIU/ml) bölünmesi ile hesaplanmakta ve bu oranın 6'nın üzerinde olması beklenmektedir (125).

HOMA insülin resistans (IR) ise $AKŞ \text{ (mg/dl)} \times \text{Açlık insülin (mIU/ml)} / 405$ formülüyle hesaplanmakta ve oranın erişkinlerde 2.5'un, adölesan ve çocuklarda ise 3.16'nın üzerinde olması ise insülin direnci lehine yorumlanmaktadır (125).

1.2.5.3.1.4. Hemoglobin A1c

Yetişkinlerde total hemoglobinin %97'sini oluşturan HbA1'in kromatografik analizi sonucu ortaya çıkan ve HbA1a, HbA1b ve HbA1c olarak isimlendirilen minör hemoglobinlerden glikohemoglobinler diye söz edilir. HbA1c ise bu glikoproteinin %80 ini oluşturmaktadır.

Glikozile hemoglobin sentezi geri dönüşümsüzdür ve glukohemoglobin düzeyi eritrositlerin yaşam süresi ve uzun dönemdeki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır; ancak son dönemlerdeki glukoz değerleri önceki değerlere göre daha fazla katkıda bulunmaktadır (126). HbA1c'nin yarılanma ömrü 35 gündür ve özellikle DM'li hastaların uzun dönemde kan Glukoz düzeyinin değerlendirilmesi ve komplikasyonların gelişimindeki riskin belirlenmesinde kullanılır (127).

1.2.5.3.2. Tiroid Fonksiyon Testleri

Obezlerde tiroid fonksiyonları normal olabilir. Bazı çalışmalarda T3 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yüksekliğin periferik dokularda ve yağ dokusunda T4'ün T3'e dönüşümü nedeni ile olabileceği belirtilmektedir. T3 düzeyinin artışında hipofizer direncin söz konusudur ve bazal Tiroid stimulan hormon(TSH) düzeyi genellikle normal bulunmaktadır. Tiroid Relasing hormona

TSH yanıtı artmış, azalmış veya normal olabilmektedir. TSH yüksek bulunan hastalarda hipotiroidi dışlanmalıdır (128).

1.2.5.3.3. Karaciğer Transaminazları

Obez çocukların %20-25'inde hepatosteatoza bağlı olarak karaciğer transaminazları yüksek bulunabilmektedir. Yine obez çocuklarda kolelitiazise bağlı olarak gamma glutamil transaminaz (GGT) yüksekliği de görülebilmektedir. Erişkinlerde de normal vücut ağırlığı olan bireylerde bile insülin rezistansı varsa steatozis ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği saptanmıştır (129). Serum ALT düzeylerinde yüksekliğin tip 2 diyabet gelişiminin bir habercisi olduğu da ileri sürülmüştür (130).

1.2.5.3.4. Kan Lipid Profili

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubunda total kolesterol düzeyi yüksekliği %19-36 dolaylarında bildirilmiştir (131,132). Ortadoğuda yapılan bir çalışmada yaşları 9-12 arasındaki çocuklarda total kolesterol % 32,7, LDL % 33,1, TG %34,1 oranında yüksek bulunmuştur (133). Cruz ve arkadaşlarının 128 obez çocukla yapmış olduğu çalışmada hipertrigliseridemi %26, düşük HDL düzeyi ise %67 oranında saptanmıştır (134).

Obezite sıklığının artması, genellikle doymuş yağ ve kolesterol tüketiminin artması ile birliktedir. Diyetteki doymuş yağ oranının artmasıyla total kolesterol düzeyinde de artış görülmektedir (135). Diyetin yağ içeriğini değiştirmeden sadece yağ miktarını azaltarak kolesterolü azaltmanın, erken KVH ve serebro vasküler hastalık (CVH) riskini azaltmadığı bildirilmektedir (135).

Karbohidrat ağırlıklı ve özellikle de fruktozdan zengin beslenmenin hiperlipidemi ve karaciğer yağlanması yönünden daha riskli olduğu bilinmektedir. Son yıllarda fruktozdan zengin mısır şurubunun tüketiminin artışının hem yetişkin hem de çocuklukta obezite, hiperlipidemi ve karaciğer yağlanmasında daha fazla sorumlu olduğu belirtilmektedir. Daha erken yaşlardan itibaren fruktozdan zengin beslenmenin uzun dönemde daha ciddi olumsuz etkilerle sonuçlandığı gösterilmiştir; bu nedenle özellikle çocuklukta sukroz ve özellikle de fruktozdan zengin gıdalardan uzak kalınması özellikle önerilmektedir (136). Çocukluk döneminde gelişen bu

olumsuz tablo düzeltilmediği takdirde obezite yaşamın ileriki yıllarına da taşınmakta ve buna bağlı sağlık sorunları giderek artmaktadır.

Yapılan pek çok çalışmada serum lipid düzeyleri üzerine egzersizin pozitif yönde düzenleyici etkisi bildirilmiş ve her yaş grubunda günlük orta derecede egzersiz (en azından 30 dakika hızlı yürüme) önerilmiştir. Yapılan egzersizler LDL kolesterolü düşürürken, HDL kolesterolü yükseltmektedir (137).

1.2.5.3.4.1. Total Kolesterol

Kan kolesterol düzeyi, karaciğerde sentezlenen ve diyetle alınan kolesterole dayanır. Kan total kolesterol düzeyi 140-150 mg/dl'ı aşınca KVH ve CVH hastalık riski ortaya çıkmakta, bu düzey 200 mg/dl'ı aşınca risk yüksek oranlara ulaşmaktadır (135,138).

1.2.5.3.1.2. Trigliserid

Obezite, insülin direnci ve diyabetes mellitusta özellikle trigliserid düzeylerinde artış sık görülür. TG düzeyleri, obez olanlarda obez olmayanlara kıyasla belirgin yüksek bulunmuştur. Ekzojen obesitede özellikle de sukroz ve fruktoz olmak üzere karbohidrat alımı fazla olan hastalarda hipertrigliseridemi belirgindir. Fruktozun diyetle alımı sonrasında portal dolaşımdan geçerken glukozaya göre karaciğerde tutulumu daha fazladır. Bu nedenle karaciğerde lipid sentezini arttırarak karaciğer yağlanması, VLDL ve trigliserid artışına neden olur. Obezite, insülin direnci ve diyabetes mellitusta trigliserid artışının belirgin olmasına karşın beraberinde total kolesterol, LDL ve VLDL düzeylerinde artış, HDL kolesterol düzeylerinde ise azalma eşlik eder (135,138).

1.2.5.3.1.3. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında başlıca rolü üstlenir. Bu nedenle aterosklerozdan korunmada etkili bir faktör olarak kabul edilmektedir. HDL artışı, damarlardan kolesterol çekimine yardımcı olarak kronik kalp hastalığı riskini azaltır. Obezite, sigara, diyabetes mellitus, renal yetmezlik gibi faktörler HDL düzeyini düşürürken, egzersiz ise HDL düzeyini yükseltmektedir (138).

1.2.5.3.4.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'in görevi, kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımak ve bu bölgede yeniden kolesterol sentezini düzenlemektedir. LDL'nin artması, kronik kalp hastalığı riskini artırır. Bunun yanında HDL'nin artması, damarlardan kolesterol çekimine yardımcı olarak kronik kalp hastalığı riskini azaltır. LDL/HDL oranının üç'ün altında olması, HDL/total kolesterol oranının mümkün oldukça yüksek tutulması önerilmektedir. Egzersiz, total kolesterolü ve LDL'yi düşürmekte, HDL'yi arttırarak LDL/HDL oranını düşürmektedir (138).

1.2.5.3.4.5. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Karaciğerden yağ asitlerinden veya karbonhidratlardan sentez edilen trigliseridlerden zengindir Obezlerde gelişen insülin direnci, karbohidrat, özellikle de sukroz ve fruktoz alımının fazlalığı karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezinin artmasına yol açar. Artmış VLDL ve LDL düzeyleri, özellikle koroner arter hastalığı olanlarda çok sık görülen bir durumdur (135,138).

1.2.6. Çocukluk Çağı Obezitesinde Tedavi Yaklaşımı

Obezite tedavisinde temel yaklaşım, harcanan enerjinin artırılarak vücuda alınan toplam kaloringin azaltılmasıdır. Obez ve fazla kilolu kişilerin tedavi ekibinde klinisyenlerin yanı sıra beslenme uzmanlarının, egzersiz fizyologlarının ve psikiyatristlerin bulunması önerilmektedir. Vücut ağırlığında % 10 kadar bir azalma bile obeziteyle ilişkili risk faktörlerinde çok önemli oranda azalma sağlamaktadır. Bu nedenle güncel tedavi önerileri, hastada % 10'luk kilo kaybına odaklanmıştır. Gerçekçi bir hedef olarak ilk altı ayda % 5-10 kilo kaybı amaçlanmalıdır (139). Aynı zamanda amaçlardan biri de kilo kaybının uzun süre idamesinin sağlanmasıdır. Bu nedenle hastanın obeziteye yatkınlık sağlayan yaşam stiline değiştirilmesi, kalıcı bir etki sağlanabilmesi için gereklidir.

1.2.6.1. Diyet

Bugün obezite tedavisinde kullanılan diyet tedavileri, kalori alımının dengelenmesi, yağ alımının azaltılması ve yeme alışkanlıklarının yeniden doğru olarak düzenlenmesine dayanmaktadır (140). Temel amaç; hastanın ideal vücut ağırlığına ulaşmasının sağlanması ve sonrasında da hayatı boyunca ideal vücut ağırlığının korunmasıdır (141).

Tedavinin ilk on günü hızlı bir kilo kaybı olurken, daha sonra kilo kaybı oranı azalmaktadır. Kilo kaybının düşmesinde vücudun enerji alımının azalmasına karşı geliştirdiği bir adaptasyon mekanizması olarak metabolik hızın düşürülmesi de katkıda bulunur (142).

Çocuklara verilecek diyetler, çocuğun yaş ve cinsiyetine uygun kalori içeren, kalori içeriğinin dengeli olarak % 30 yağ, % 50-55 oranında kompleks karbonhidrat ve % 15 oranında proteinden oluşmalıdır. Ancak ileri derece obez çocuklarda günlük kalori miktarı hesaplanırken ideal kiloya göre alınması gereken kaloringin % 80'ine inilebilir Bu oranların bozulmuş olduğu kısa vadede hızlı kilo verdiren diyetler (tam açlık, çok düşük kalorili diyet, düşük karbonhidratlı diyet, protein koruyucu diyet ve yüksek proteinli diyetler) sağlık açısından tehlikelidir (143,144).

Diyet ile yavaş bir biçimde kilo verilmesi, kilo kazanımı olmaksızın boy uzamasının sürdürülmesi, diyet, egzersiz ve yeme davranışlarının değiştirilmesi, ailenin tedavi sürecine katılımı ve obezitenin yinelenmesinin önlenmesi sağlanmalıdır (143).

1.2.6.2. Fiziksel Aktivite

Fizik aktivite ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Tek başına egzersizin VKİ'ni % 2-3 oranında azalttığı belirtilmektedir (145,146). Ekzojen obezitesi olan kişiler genellikle sedanter bir yaşam tarzı sürdürürler ve bu nedenle obezitenin en önemli nedenlerinden birisi fiziksel aktivitenin azlığıdır. Fiziksel aktivite azlığı, obeziteye yatkınlığı sağlamlasının yanında obezite tedavisinin de ayrılmaz bir parçası olmak zorundadır. Egzersiz kalori kullanımını gerektirir ve orta dereceli bir egzersiz bile hareketsizlikten iyidir. Egzersiz yapan çocuklarda yapmayanlara göre belirgin olarak daha az viseral yağ dokusu depolanması gösterilmiştir (147).

Diyete ilaveten egzersiz programı uygulanan obez hastalarda sadece diyet verilenler ile karşılaştırıldığında daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir ve aynı zamanda egzersiz kilo kaybının uzun süreli olmasına da katkıda bulunmaktadır (148). Obezite tedavisinde egzersiz bir alışkanlık haline getirilmelidir. Bu sağlanabilirse hem hastanın kilo vermesinde, hem verilen kilonun korunmasında, hem de komplikasyon riskinin azalmasını sağlar. Egzersiz ile yağ kaybı artarken, yağsız doku kitlesi korunmaktadır. Böylece egzersiz uzun süreli kilo kontrolünde etkili olup, obezitenin relapsını azaltır (145,147). Ancak çok kısıtlı diyetlerle hızlı kilo verdirirken ağır egzersiz yaptırmak doğru değildir. Bu dönemde hastanın yaşına, yaşantısına, birlikteki diğer hastalıklar ve fizik durumuna uygun egzersizler önerilmelidir.

Ağırlık kaldırma, kısa süreli hızlı koşma gibi kısa süre ile aşırı bir kuvvet harcanmasını gerektiren anaerobik egzersiz yerine uzun mesafe yürüyüş, yüzme, merdiven çıkma, dans etme, step yapma, bisiklete binme gibi aerobik egzersizler tercih edilmelidir. Aerobik egzersizde sadece kastaki depolanmış enerji kullanılmaz, vücudun diğer enerji kaynakları da (yağ dokusundaki yağ ve karaciğer glikojeni) kullanılmaktadır. Yürüme, tüm toplumlar için kabul edilebilir bir egzersizdir. En az 30 dakika boyunca uygulandığında kilo kaybına yol açabilir; daha önemlisi kilo idame edici programlarda önemle üzerinde durulmalıdır. Egzersiz, haftada en az 3 kez, 30 dakika süresince ter atacak kadar yapılmalıdır. Egzersiz yoğunluğu ve süresi yavaş yavaş artırılmalıdır (79,149).

Bu aktiviteler yaşam tarzı haline getirilirse kilo kaybı sağlanır, kilonun geri alınmasını önler, yağ kitlesinin kaybını artırır, enerji tüketim ve alımını dengeler, plazma insülin düzeyini ve yağ dokusunda üretilen leptin miktarını düşürür (141,150,151).

1.2.6.3. Davranış Paterninin Modifikasyonu ve Yaşam Stili Değişikliği

Yaklaşık son 30 yıldır obezite tedavisinde davranışları modifiye etmeye yönelik yöntemler etkili olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda yaşam tarzında değişim sağlayacak yeme ve egzersiz değişikliğinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Hastanın yaşam stiline değiştirilebilmesi kolay bir yaklaşım değildir ve diyet tedavisi ile fiziksel aktivite artışının yanında kalıcı etki sağlanabilmesi için davranış terapileri de gerektirebilmektedir (139). Bu yöntemlerden diyet tedavisi, egzersiz

tedavisi ve davranış değişikliği tedavisinin aynı anda kullanılması, başarı oranını arttırmaktadır. Tüm tedavilerin amacı, hastaya uygun olan kiloya erişildikten sonra o kilonun uzun süre korunabilmesi ve yeniden ağırlık kazanımının önlenmesidir (140).

Obez bireylerde gıda alma alışkanlıkları değiştirilmelidir. Öncelikle gıda alımı yavaşlatılmalıdır. Yavaş yemek yemeye çalışılmalıdır. Enerjiden zengin gıdalar elimine edilmelidir. Yorgun, sıkılmış ve stres altındayken yeme dürtülerini kontrol edebilme yetisi kazandırılmaya çalışılmalı, yolları öğretilmelidir (141,152).

Davranış değişikliği tedavisinde, Kendi kendini gözlemlene, tedavinin temelidir ve kişinin obeziteye neden olan ve değiştirilmesi gereken hatalı davranışlarının farkına varması

sağlanmış olur (152).

Obezitenin tedavisi ve uzun dönem kontrolünün sağlanmasında önerilen standart davranışçı tedavi şu aşamaları içermelidir:

- Hastanın yaşına uygun kalori/günlük diyetin uygulanması,
- Yapabiliyorsa hasta tarafından veya velisi tarafından tüketilen yiyeceklerin düzenli bir şekilde kayıt edilmesi,
- Vücut ağırlığının hastayı izleyen hekim tarafından haftalık olarak ölçülerek takibi,
- Yemeklerin evde yenilmesini sağlamak ve bu sırada TV izlemek, internette veya medyada vakit geçirmek, radyo dinlemek veya kitap okumak gibi dikkati başka yöne çeken uyaranların bulunmaması,
- Öğünler arasında atıştırmayı yasaklama,
- Akşam yemeğinden sonra (20.00-21.00'den sonra) yiyecek yenilmemesi,
- Yenilmesi yasak olan gıdaların evde bulundurulmaması,
- Fiziksel aktivitenin artırılması,
- Kilo kaybettikçe ödül ile motivasyon (79).

Obezitenin tedavisinde hastanın uyumu şarttır; bu nedenle motivasyon çok önemlidir. Fakat çocukluk yaş grubundaki hastaların büyük kısmı sadece ailelerinin isteği üzerine doktora geldikleri için fazla kiloyu kendi sorunları olarak algılamamakta ve bu nedenle motive olmamaktadırlar. Bunun yanında ailelerin de

bilinçli bir şekilde tedaviye katılımını sağlamak gereklidir. Özellikle puberte başlangıcı ve sonrasında hastaların sorunlarını sahiplendikleri ve kilo vermek için daha fazla motive oldukları dikkati çekmektedir. Tedavi için başvuran çocuk ve gençlere empatik, destekleyici, açıklayıcı, gerçekçi ve yol gösterici bir şekilde empatiyle yaklaşılması tedaviye uyumu arttırmaktadır.

Diğer tüm sosyal faaliyetler gibi yemek yeme de bir alışkanlıktır. Kısa sürede çok kalori almaya bağlı yemek yemenin değiştirilmesi de obezite tedavisinde çok önemlidir. Bunun için önce hızlı yemek yemenin terk edilmesi gereklidir. Normalde yemeğe başlanmasından itibaren doyma hissinin beyine ulaşması ortalama 20 dk sonra olmaktadır. Hızlı bir şekilde yemek yenildiğinde doyma hissine erişilmeden, gerekenden fazla kalori alınmış olmaktadır.

Öğünlerin zamanında alınması ve öğün atlanmaması da sağlıklı beslenmek için çok önemlidir. Devamı birşeyler atıştırma şeklinde sık veya öğün sayısının azaltılması gibi seyrek yemenin terk edilmesi gereklidir. Günde bir veya iki defa, fakat fazla miktarlarda yemek de obezite gelişmesi bakımından risklidir.

Sağlıklı beslenmek için yemek yedikten sonra ne yapıldığı da önemlidir. Gece yatmadan önce yüksek kalorili yiyecekler alınmamalıdır (118,144,153).

1.2.6.2. Farmakolojik Tedavi

İlaç tedavisin obezitedeki etkinliği daha çok erişkinler üzerinde araştırılmıştır; ancak morbid obezite bulguları olan ve tüm standart tedavilere yanıt vermeyen çocuk ve ergenlerde denenmesi öngörülmüştür. Bu tür hastalarda önerilen ve tercih edilen, hastanın bu edavilere özgün kliniklerde yatırılarak, yakın izlem ile ilaç tedavisinin uygulanmasıdır (153).

Özellikle hiperinsülinemi ve insülin direnci olan obez çocuklarda karaciğer glukoz üretimini bloke eden ve dokuların insüline duyarlılığını arttıran bir ajan olan metformin tedavisiyle başarılı sonuçlar alınmıştır (154-156). Metformin kullanımı sırasında bulantı, ishal, vitamin B12 eksikliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve laktik asidoz gibi yan etkiler tarif edilmiştir. Özellikle laktik asidoza neden olması nedeniyle karaciğer, böbrek, kalp ve solunum sistemi hastalığı olanlarda kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir(157).

1.2.6.3. Cerrahi Yaklaşım

Çocuk ve ergen obezitesinde cerrahi tedavi, obezite tedavisinde kullanılan tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı, morbid obez semptomlarının olduğu seçilmiş hastalarla sınırlandırılmalıdır (158).

1.2.6.4. Tedavi Sırasında Karşılaşılan Sorunlar

Tedavi sırasında en çok karşılaşılan sorun tedaviye uyumsuzluktur. Yılların birikimi sonucu ortaya çıkan yemek yeme ve egzersize karşı olan direnç gibi alışkanlıklarının kısa bir sürede değişmesi çok zordur. Bunun için hastaya süre tanımak, küçük ulaşabileceği hedefler koyarak egzersizi ve diyet yapmasını teşvik etmek çok önemlidir.

Hastalarda ani kilo verme ve protein kaybına bağlı olarak kollajen bağlarda zayıflamalar, ayakta düztabanlık gelişebilir (159). Yine ani kilo verilmesinde kolelitiazis, hiperürisemi, hipotansiyon, ishal, serum proteinlerinde azalma gibi komplikasyonlar gelişebilir (160).

Obeziteye diyabetes mellitus eşlik ediyorsa hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Farmakolojik tedavi olarak metformin kullananlarda daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilmektedir. Trombosit agregasyonunu artırarak varsa diyabette vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Senkoba yol açabilir hasta okulda evde yada açık alanda kaza geçirebilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilir (161).

Cerrahi yöntemlerle tedavi edilen obezlerde barsak obstrüksiyonları, pulmoner emboliler, ülserler, eser element eksiklikleri gözükabilir (162).

1.3. ADİPOKİNLER

Yağ dokusu çoğunlukla adipositlerden oluşur ancak beraberinde endotelial hücreler, fibroblastlar, lökositler ve makrofajlar da içerir. Yağ dokusu, aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir ve yağ asitlerinin yanında genel olarak adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen peptid hormonlar veya sitokinler de

sekrete eder. Adipokinler ve fonksiyonel özelliklerinin araştırılması, yağ dokusunun seks hormonu metabolizmasında önemli olduğunun anlaşılması ve hayvan deneylerinde obezite ile negatif korelasyon gösterdiği bilinen adipsinin yağ dokusunda sentezlendiğinin anlaşılması ile yoğunlaşmıştır(163). Eksikliği ve reseptör direnci hiperfaji ile sonuçlanan leptinin keşfi, obezite tedavisinde adipokinlerin potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği fikrini geliştirmiştir (109).

Adipokinler genel olarak başta beyin, karaciğer, kas, vasküler sistem ve pankreatik beta hücreleri olmak üzere birçok dokuda inflamatuvar mediatör, anjiogenik ve metabolik düzenleyici etki gösterirler. Bu adipokinlerin bir kısmı (leptin, adiponektin, resistin gibi) ana olarak hemen hemen tamamen yağ dokusundan sekrete edilirken diğerleri (TNF-alfa, Monosit kemoatraktan faktör-1 gibi) diğer dokulardan da sentezlenebilmektedir. Hem parakrin ve hem de endokrin etkileri olan adipokinlerin glukoz ve yağ asidi metabolizması, insülin duyarlılığı ve adiposit farklılaşması gibi birçok etkisinin olduğu bilinmektedir ve bugün oldukça geniş bir araştırma alanıdır. Bu biyolojik etkilerinin yanında adipokinler obezite, inflamasyon, bağışıklık ve diğer obezite ilişkili hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir (164). En iyi bilenleri leptin ve adiponektin olan adipokinlerinin sayısı yüzlerle ifade edilmektedir (165).

Bu moleküllerin immün yanıtta (örneğin; adipsin, Serum Amilod A3, İnterlökin-17D), inflamasyonda (İnterökin-6-8-10, C- Reaktif Protein, MCP-1, osteopontin, progranulin, chemerin), glukoz metabolizmasında (örneğin; leptin, adiponektin, Dipeptidil peptidaz-4, resistin, vspin), insülin duyarlılığında (örneğin; leptin, adiponektin, chemerin), hipertansiyonda (örneğin; anjiotensinojen), hücre adezyonunda (örneğin; Plasminojen Aktivitör İnhibitör-1), vasküler büyümede (örneğin; Vasküler endotelyal büyüme faktörü), adipogenez ve kemik morfogenezinde (örneğin; Kemik morfojenik proteini-7), büyümede (örneğin; İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, tümör büyüme faktörü- β , fibronectin), lipid metabolizmasında (örneğin; Yağ asit translokaz-1), iştah ve doyumluğun düzenlenmesinde (örneğin; leptin, vspin) ve diğer birçok biyolojik fonksiyonda görev görmektedirler. Yeni tanımlanan adipokinlerin sayısının hızla artmaktadır ve bu yeni moleküllerin fonksiyonlarının tanımlanması ve obezite ve metabolik

hastalıklarda klinik ilişkisinin belirlenebilmesi giderek artan bir ihtiyaç haline gelmiştir (164).

1.3.1. Leptin

Besin alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan leptin, 167 aminoasit uzunluğunda ve 16 k-Da molekül ağırlığında peptid yapılı bir hormondur ve insanlarda 7q31.3 kromozom bölgesinde lokalize LEP geni tarafından kodlanmaktadır (166,167). Başta hipotalamus olmak üzere kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrekler, plasenta, dalak, timus, prostat, testisler, over, ince barsak ve kolonda reseptörleri gösterilen leptinin sadece enerji regülasyonunda rol almadığı, immünite, inflamasyon, hematopoez, kemik mineralizasyonu, beyin gelişimi, anjiogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir (168,169,170).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine etkisiyle gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Vücut yağ içeriği ve leptin konsantrasyonları arasında belirgin bir ilişki vardır. Yağ hücreleri sayıca ve hacimce arttığında leptin üretmeye başlayıp dolaşıma vermektedir. Leptin Merkezi Sinir Sistemine'ne girdikten sonra başlıca hipotalamusta bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır ve enerji denge yolunu aktive eder. Leptinin artması besin alımının azalmasına yol açar, metabolik hızı arttırarak ısı üretimi yoluyla enerji harcanmasını sağlar. Hipotalamusta ventromedial nükleusun beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve leptinin hedef merkezi olduğu düşünülmektedir. Leptinin azalması ise yağ hücrelerinde depolanmayı arttırır (169-171).

Leptin eksikliği (LEP geninde mutasyon) veya leptin reseptörü (LEPR) eksikliğinde erken başlangıçlı ve şiddetli obezite gelişmektedir. Bu genetik hastalıklar oldukça nadir görülmektedir ancak; obez bireylerin %5'inde de leptin düzeyi düşük bulunmuştur (172,173). Konjenital leptin veya leptin reseptör eksikliği olan bebeklerin doğumda kilolarının normal olmasına karşın doğumdan sonra hızla kilo almaları leptinin intrauterin dönemden çok postnatal kilo alımı üzerinde daha etkili olduğunu düşündürmektedir (172,173).

Çocuklarda ve erişkinlerde total vücut yağ kütesinden bağımsız bir şekilde cilt altı yağ dokusunun serum leptin düzeyleri ile kuvvetli pozitif, abdominal

yağlanma ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (174). Prepubertal dönemdeki çocuklarda erişkinlere göre serum leptin düzeylerinin daha yüksek bulunmasının puberte dönemindeki pozitif enerji ihtiyaçları için rölatif bir leptin direncinin gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (169). Obez bireylerin çoğunluğunda yağ kütlesinin fazlalılığı ile artmış leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyonun saptanması, obezitenin “leptin direnci” ile oluştuğunu düşündürmektedir. Obezlerde leptinin beyin dokusuna taşınma kapasitesinin ve BOS/plazma leptin oranının sağlıklı bireylere göre düşük olduğu saptanmıştır. Leptin direncinde bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serum leptin düzeyinin 2.5-3 ng/ml düzeyindeki eşik değerinin üzerinde leptin direnci geliştiği belirtilmektedir (175).

1.3.2. Adiponektin

Adiponektin 30 kDA büyüklüğünde, 244 amino asitten oluşan kollajen benzeri bir plazma proteini olup APM1 geni tarafından kodlanmaktadır. Yağ dokusunda sentezlenip salgılanmaktadır. Çizgili kaslarda eksprese olan AdipoR1 ve karaciğerde eksprese olan AdipoR2 olmak üzere iki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır (176).

Adiponektin, insülin sensitivitesi, anti-inflamasyon ve anti-aterojenite ile yakından ilişkilidir. Adiponektinin ana etkisi yağ ve glukoz metabolizması üzerinedir. Besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. En iyi bilinen etkilerinden birisi insülin duyarlılığını arttırmasıdır. Karaciğerde glukoneogezde görevli enzimleri inhibe ederek endojen glukoz üretimini sınırlamakta, insülinin hepatik etkilerini ve dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Kas dokusunda glukoz transportunu ve yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırmaktadır. Adiponektin eksikliğinin kardiyovasküler ve metabolik disfonksiyona neden olduğu ve yüksekliğinin de koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bir diğer önemli etkisi kronik inflamasyona karşı koruyucu özelliğidir. Vasküler endotel dokusunda aktivasyonunu baskılayarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü azaltmakta, vasküler düz kas proliferasyonunu baskılamakta ve aterosjenik plak oluşumunu azaltmaktadır (177).

Adiponektin, kan basıncı, LDL-kolesterol ve TG'ler gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ters bir korelasyon göstermektedir (178). Pischon ve arkadaşları, adiponektinin kardiyovasküler hastalıklar için kuvvetli ve ters bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (179). Adiponektin, vücut ağırlığı, total kolesterol, trigliserid, açlık insülin, insülin direnci, VKİ ve kan basıncı ile negatif korelasyon gösterirken, HDL-kolesterol ile pozitif bir korelasyon göstermektedir (180). Adiponektinin koruyucu özelliği, sadece metabolik sendrom komponentleri ile test ilişkisinden değil aynı zamanda TNF-alfa etkisini antagonize edici özelliğinden de kaynaklanmaktadır (181).

Adipositlerden adiponektin sentezi ve salınımı, insülin direnci ve obezite gibi bazı olumsuz metabolik durumlarda azalmaktadır ve bu durum hipoadiponektinemi olarak isimlendirilen serum adiponektin düzeylerinin azalması ile sonuçlanmaktadır (182). Hipoadiponektineminin yağ kitlesinden bağımsız olarak insülin direnci, hiperinsülinemi ve Tip2 DM gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (183). Adipositlerden adiponektin sentezi ve sunumu, insülin direncinden sorumlu moleküllerden biri olan TNF-alfa tarafından belirgin olarak inhibe edilmektedir. TNF-alfa'nın bu etkisini İnterlökin-6 üretimini arttırarak oluşturduğu ileri sürülmektedir (184). İnsülinin adiponektin düzeylerini doz ve zaman bağımlı olarak azalttığı, ayrıca β -adrenerjik agonistler ve glukokortikoidlerin de adiponektin gen ekspresyonu ve sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Mide kaynaklı peptit ghrelin de adiponektin gen ekspresyonunu inhibe etmektedir (185).

Periferik etkilerinin yanısıra adiponektin, santral sinir sisteminde enerji tüketimini arttırıcı ve sonuçta kilo vermeyi sağlayan etkilere de neden olmaktadır (186).

Obez bireylerde adiponektin düzeylerinde azalmaya eğilim vardır. Plazma adiponektin konsantrasyonu ile VKİ, açlık plazma glikozu, insülin, HOMA-IR ve trigliserid ile negatif, fakat HDL ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (187,188). Obezitenin tersine, adiponektin düzeyi kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fiziksel egzersiz, diyet ve davranış terapisi ile zayıflatılan obez çocuklarda bir yıl sonra plazma adiponektin düzeyi artmış olarak bulunmuştur (189). Hipoadiponektinemi ile Tip 2 DM gelişimi arasında da bir ilişki saptanmış ve kilo kaybı ile adiponektin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir.

Azalmış adiponektin düzeylerinin obezite, Tip 2 DM, koroner kalp hastalığı gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (176).

1.4. ADROPİN

Adropin ilk kez 2008 yılında tanımlanmış 76 amino asitten oluşan peptid yapılı bir hormondur ve enerji homeostazı ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Karaciğer ve beyinde “Enerji Homeostazı Düzenleme (Enho) Geni” tarafından sentezlenmektedir (190). Genel olarak vücudun enerji durumunu düzenlenmesinde rol oynadığı, insülin direncini ve vücut yağlanmasını önlediği, endotelial fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Açlık tokluk arasında plazma düzeylerinde değişikliklerin olması metabolik bir sinyal düzenleyici olduğunu düşündürmektedir (191).

Adropin ve obezite ile ilgili çok az sayıda insanlarda yapılmış çalışma vardır. Erişkinlerde plazma adropin düzeylerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (192). Ülkemizde alkolik olmayan karaciğer hastalığı NAFLD olan obez yetişkinlerde yapılan bir çalışmada karaciğer yağlanması olan obez hastalarda adropin düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada yağlanma olsun veya olmasın hastalarda adropin düzeylerinin sağlıklı yetişkinlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, adropin düzeylerinin düşüklüğünü NAFLD için bağımsız bir risk faktörü olarak ileri sürmüşlerdir (193).

Adropin ile ilgili çocukluk yaş gruplarında yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Uyku apne sendromu olan çocuklarda adropin düzeyinin düştüğü ve bu hastalarda adenotonsillektomi sonrası adropin düzeylerinin yeniden yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmada bu bulgunun endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (194). Yine adropinin kardiovasküler sistemle de sıkı bir bağlantısı olduğu da gösterilmiştir. Anjiogenez, kan akımının düzenlenmesi, kapiller geçirgenlik üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir. Kalp yetmezliği olan yetişkin hastalarda plazma düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (191).

Karaciğer dışında merkezi sinir sisteminden de sentezlenmesi nedeniyle bir nöropeptid sayılan adropinin periferik dokulardaki otkrin/parakrin etkilerinin de olduğu belirtilmektedir (195).

1.5. ENDOTELİN-1:

Genel olarak endotelin olarak isimlendirilen endotelin-1 (ET-1), endotelin-2 (ET-2) ve endotelin-3 (ET-3), her biri 21 amino asitten oluşan peptid yapıda moleküllerdir. Endotelinler, farklı kromozomlarda yerleşmiş üç farklı endotelin geni tarafından kodlanmaktadır ve dolaşımında çok küçük konsantrasyonlarda (nanomolar/pikomolar) bulunurlar (196,197,198).

ETA ve ETB olmak üzere iki tip reseptörü vardır (196,197,198). Endotelin reseptörleri, çoğunlukla kan damarlarında, beyin hücrelerinde ve periferik sinirler olmak üzere tüm vücutta yayılmış olarak bulunur (199). Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki denge, bir yanda endotelinler ve diğer vazokonstriktörler ile diğer yanda nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatatörler sayesinde korunur.

Endotelinler çoğunlukla endotelde olmak üzere kalp, beyin, böbrek ve bazı diğer hücrelerde de sentez edilmektedir. ET-2 esas olarak böbrek ve bağırsakta, ET-3 ise nöronal hücrelerde ve beyinde sentez edilir (200). Büyük çoğunlukta vasküler endotelden sentezlenen ET-1 ise vasküler sistemde en fazla miktarda bulunan endotelindir ve bugüne kadar bilinen en vazokonstriktör peptiddir. ET-1 inotropik, kemotaktik ve mitojenik etkilere de sahiptir. İlaveten renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, vazopressin, natriüretik peptid üzerindeki etkileriyle su ve tuz homeostazını etkiler ve sempatik sinir sistemini uyarır.

ET-1 plazma konsantrasyonu hastalık durumlarında alttı yatan patolojiye göre değişkenlik göstermektedir. Hipertansiyon, kardiyojenik şok, pulmoner ve renal klerens plazma ET-1 düzeyini etkilemektedir (201). Akciğerlerde ET-1 atılımı aynı zamanda üretimi mevcuttur. Hipertansiyon, ateroskleroz, astım, akut böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kafa travması, serebral vazospazm, konjestif kalp yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi değişik sistemleri ilgilendiren durumlarda plazma ET-1 düzeyinde yükselme olduğu bildirilmiştir (202).

Yapılan çalışmalarda ET-1'in adipositlerin farklılaşmasını azalttığı, lipoprotein lipaz aktivitesini düşürdüğü, hücre içerisine insülinle uyarılan glukoz alımını azalttığı gösterilmiştir (203-205). Birinci derece akrabalarında Tip 2 DM olan sağlıklı bireylerde, bozulmuş glukoz toleransı olan ya da HOMA indeksine göre rölatif hiperinsülinemisi olan kişilerde ET-1 düzeylerinin, aile öyküsü olmayan sağlıklı kontrollere göre anlamlı yükseldiği gösterilmiştir (206).

Mather ve arkadaşları, fazla kilolu ve obez hastalarda ET-1 yüksekliğinin bağımsız bir kardivasküler risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (207).

Çocukluk yaş gruplarında ET-1 ile yapılmış çalışmalar kısıtlı olmakla beraber obez diyabetik ya da hipertansif olan çocuk ve ergenlerde ET-1'in seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada VKİ, lipid parametreleri ve sistolik kan basıncının ET-1 ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (208). Obez çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada ise adiponektin düzeyinde düşme ile ET-1 düzeyinde yükselmenin arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (209).

İKİNCİ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. HASTA GRUBU

Bu çalışma, temmuz 2013 ve mart 2014 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne herhangi bir sebeple başvuran 8-16 yaş arası hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma grubu, VKİ'i 25'in üzerinde olan "fazla kilolu veya obez" 30 hastadan oluşan "hasta grubu" ve hasta grubuna benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 30 sağlıklı gönüllüden oluşan "kontrol grubu"ndan oluşturuldu.

Tanı konulmuş diyabetes mellitus, hipertansiyon, hipotiroidi, hipertiroidi gibi herhangi bir kronik hastalık tanısı izlenen ve daha önce ekzojen obezite tanısı ile izlenmiş olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

2.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Vücut ağırlığı 100 grama duyarlı elektronik tartı ile ölçüldü. Ölçüm öncesi 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. VKİ'i, elde edilen vücut ağırlığı ve boy ölçümleri kullanılarak "Vücut Kitle İndeksi=[Vücut Ağırlığı (kg)]/[Boy(m)]²" formülü ile hesaplandı.

2.3. GÜNLÜK DİYET ÖRÜNTÜSÜNÜN BELİRLENMESİ

Hastaların son üç günde aldıkları diyetin örüntüsü çıkarıldı. Hastaların tükettikleri protein ve karbonhidratların 1 gramı için 4 kilokalori, yağın 1 gramı için 9 kilokalori olarak hesaplandı. Hastaların hazır şekilde tükettiği ürünler varsa bunlar da Türk Gıda Kodeksinin tebliğine uygun şekilde belirtilmiş kalori değerleri göz önünde

bulunarak hesaplandı (210). Üç günlük diyet örüntüsü belirlendikten sonra yaşında ve cinsiyetine uygun beslenme önerilerinde bulunuldu. (211).

2.4. BİYOKİMYASAL TESTLER

Glukoz, insülin, hemoglobin A1c (HbA1c), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), endotelin-1, leptin, adiponektin ve adropin ölçümleri için en az 12 saat açlıktan sonra sabah 08.00-11.00 saatleri arasında 4 cc lik EDTA'lı tüplere ön kol antekübital fossadan kan örnekleri alındı. Kan örnekleri, 4000 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri eppendorf tüplerine alınarak çalışma zamanına kadar -80° C'de dondurularak saklandı.

Glukoz, insülin, total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, TG düzeyleri Cobas 6000 Roche (Almanya) Diagnostic cihazı kullanılarak enzimatik ve kalorimetrik yöntemle, HbA1c düzeyi Shimadzu (Japonya) cihazı kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü. Endotelin-1, leptin, adiponektin, adropin düzeylerinin ölçümlerinde kullanılacak olan kan örnekleri, NF 1200R marka santrifüjde 4000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı 1 cc'lik eppendorf tüplerine alınarak -80 °C derecede Sanyo Ultralow (Japonya) marka dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı. En uzun süre saklanan örnek, 36 hafta en kısa süre saklanan örnek ise 2 hafta saklandı.

Çalışma günü plazma kan örnekleri derin dondurucudan alınarak oda ısısında çözdürüldü. Çalışma günü kontrol ve çalışma grubuna ait plazma kan örnekleri adiponektin için Boster (Kaliforniya, A.B.D.İntra assay C.V.%3.6 İnter assay %6.6), leptin için Boster (Kaliforniya, A.B.D.İntra assay C.V.%3.5 İnter assay %4.4), endotelin-1 için Elabscience (Pekin, Çin İnter Assay C.V %10 İnter assay C.V.%12) ve adropin için Eastbiopharm (Hangzhou, Çin İnter Assay C.V %9 İnter assay C.V.%14) ticari kitleri kullanılarak çalışıldı. Tüm plazma örnekleri bir seferde ve aynı kitler ile çalışıldı.

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

Homa-IR, “[Glukoz (mg/dl)] x [İnsülin mIU/ml]/405” formülü ile belirlendi. İnsülin direnci için sınır HOMA-IR değeri 3,16 olarak kabul edildi (125).

2.5. KARACİĞER ULTRASONOGRAFİSİ

Hastalarda hepatosteatoz varlığını ve hepatosteatoz varlığında derecesini araştırmak için yapılan karaciğer ultrasonografisi (USG) hastaların 8 saatlik açlıktan sonra Philips iU22 marka ile yapıldı. Tüm USG’ler tek bir radyolog tarafından yapıldı. Sonuçlar Hamaguchi ve arkadaşlarının 2007 tarihinde belirlediği kriterlere dayanılarak değerlendirildi (212).

Tablo 1: Hepatosteatozun ultrasonografi ile değerlendirilmesi

Grade 0 Normal: Böbrek ile karaciğer izoekoik ve steatozis yok.
Grade 1 Hafif derecede steatoz: Hafif, diffüz hiperekojenik karaciğer parankimi var, diyafragma ve intrahepatik damarlar normal görünümde veya karaciğer ekosu böbreğe göre hafif artmış.
Grade 2 Orta derecede steatoz: Diyafragma ve intrahepatik damarlarda görüntülenmede hafif yetersizlik ile beraber olan karaciğer parankim ekosunda diffüz, orta derecede artış var.
Grade 3 Ağır derecede steatoz: İnce ekoda ağır artış, intrahepatik damarların, diyafragma ve karaciğerin arka ve sağ lobunun zayıf görüntülenmesi veya hiç görülebilmesi, böbrek ekosu ile karaciğer ekosu arasında büyük farklılık var.

2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada yer alan yaş, boy, insülin, trigliserid, adropin ve adiponektin gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Shapiro-Wilks testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma (ortalama \pm SD) ile ifade edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki adropin, adiponektin gibi işaretçi değişkenler, normal dağılıma sahip olma durumunda Student t-testi ile, normal dağılıma sahip olmaması durumunda Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 60 bireyin yaş, boy, kilo gibi özellikleri ile glukoz, kolesterol, HDL, VDL gibi metabolik değerleri ile işaretçi değişkenler arasındaki ilişkiyi belirtmek için Pearson korelasyon katsayısı (r) hesaplanmıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesini ifade eden Karaciğer USG değişkeninin adipokinlerle ilişkisi poliserial ilişki katsayısı hesaplanarak Spearman sıra ilişki katsayısı (rho) ile gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki istatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Tablolarda istatistiksel anlamlılık düzeyindeki p değerleri koyu olarak gösterilmiştir.

2.7. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma öncesi Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 27Aralık 2013 tarihli 29/1296 no'lu etik kurul onayı alındı.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

Hasta grubunda yaşları 8 yaş - 15 yaş 10 ay arasında değişen 30 fazla kilolu ve obez bireyin yaş ortalaması 11 (± 2.35) yıl olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda yaşları 8 yaş -15 yaş 11 ay arasında değişen 30 sağlıklı bireyin yaş ortalaması 11.3 (± 2.09) yıl olarak hesaplanmıştır ($p=0.844$) (Tablo 1). Çalışma grubu ile kontrol grubu yaş yönünden benzer bulundu (yaş, $p=0.844$; cinsiyet).

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Yaş - ve boy açısından grupların benzer oldukları görülmüştür ($p=0.844$).Cinsiyet dağılımı açısından grupların birebir aynı olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırması

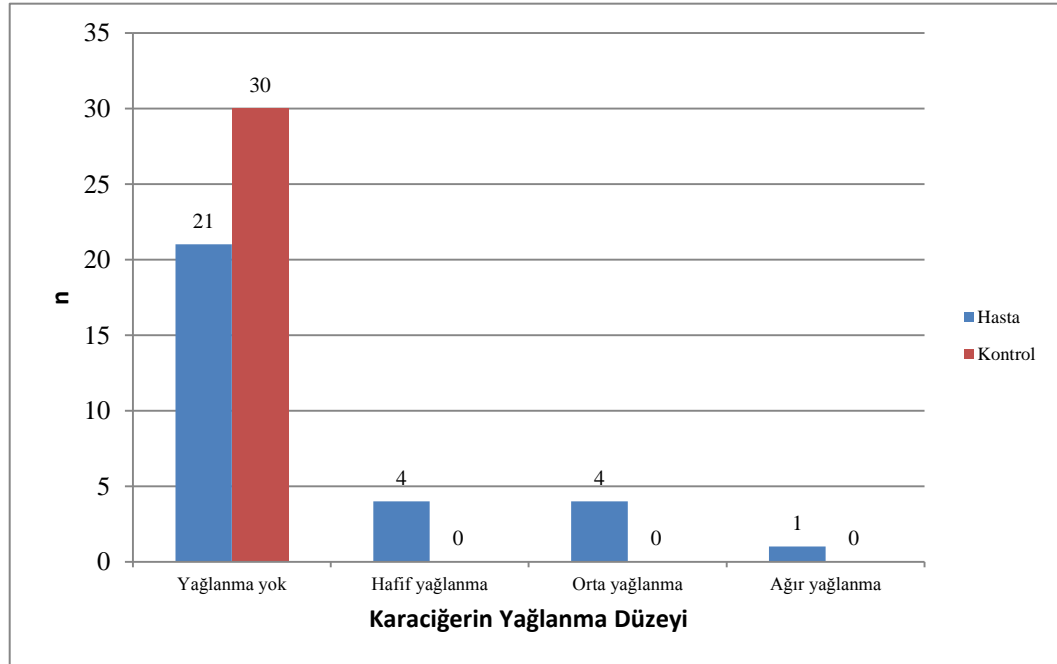
	Ortalama \pm SD		p
	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
Yaş (yıl)	11.4 \pm 2.35	11.3 \pm 2.09	=0.844
Boy (cm)	152 \pm 16	148 \pm 14	=0.408
Kız/ Erkek Oranı	1	1	=1
Vücut ağırlığı (kg)	70.93 \pm 24.17	43.86 \pm 12.44	= 0.001
VKİ (kg/m ²)	29.6 \pm 5.04	20.3 \pm 2.38	= 0.001
Bel çevresi (cm)	92.1 \pm 14.21	69.2 \pm 8.55	= 0.001

Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal ölçümlerin ortalama değerleri ve grupların karşılaştırılması Tablo 3'de verilmiştir. Glukoz, HbA1c, kolesterol, LDL ve trigliserid bakımından grupların benzer oldukları görülmüştür (Tablo 3). Homa indeks($p=0.001$) ve insülin ($p=0.001$) değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). HDL değerlerinin ise kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.012$).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırması

	Ortalama±SD		p
	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
Glikoz (mg/dl)	93.5±9.12	90.6±8.83	=0.227
İnsulin (mIU/ml)	26.9±21.33	9.58±3.44	= 0.001
Homa İndeksi	6.3±5.83	2.56±0.92	= 0.001
Hb A1c (mg/dl)	4.62±0.64	4.7±0.36	=0.581
Kolesterol (mg/dl)	154±30.44	158.7±33.23	=0.576
HDL (mg/dl)	45.97±13.03	56.07±16.82	= 0.012
LDL (mg/dl)	81.40±27.47	82.97±22.81	=0.811
VLDL (mg/dl)	22.81±11.5	18.72±12.75	=0.06
Trigliserid (mg/dl)	113.8±57.61	92.4±53.49	=0.143

Tüm bireylerin karaciğer yağlanma düzeyleri incelendiğinde, bireylerin %85.0'inde (n=51) yağlanma olmadığı, %6.7'sinde (n=4) hafif yağlanma olduğu, %6.7'sinde (n=4) orta derecede yağlanma olduğu görülmüştür. Ağır derecede yağlanma olan bir birey bulunmaktadır. Sonuçlar hasta ve kontrol grupları bazında ele alındığında kontrol grubundaki hiçbir bireyde yağlanmanın olmadığı belirlenmiştir. Hasta grubundaki bireylerin 4'ünde hafif yağlanma, 4'ünde orta dereceli yağlanma ve 1'inde ağır derecede yağlanma tespit edilmiştir. Geri kalan 21 bireyde yağlanma olmadığı görülmüştür.



Şekil 1 Karaciğer Yağlanma Düzeyinin Dağılımı

Çalışma grubunda karaciğer yağlanması olan hastalarla adropin, adiponektin, leptin ve ET-lin ilişkisi poliseral ilişki katsayısı ile incelenmiş bu markerların seviyesi ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunda adipokinlerin karaciğer yağlanması ile ilişkisi

	Adropin		Adiponektin		Leptin		Endotelin-1	
	(rho)	p	(rho)	p	(rho)	p	(rho)	p
Karaciğer Yağlanması	-0.187 ^a	-0.817	-0.249 ^a	-0.075	0.309 ^a	0.067	0.097 ^a	0.903

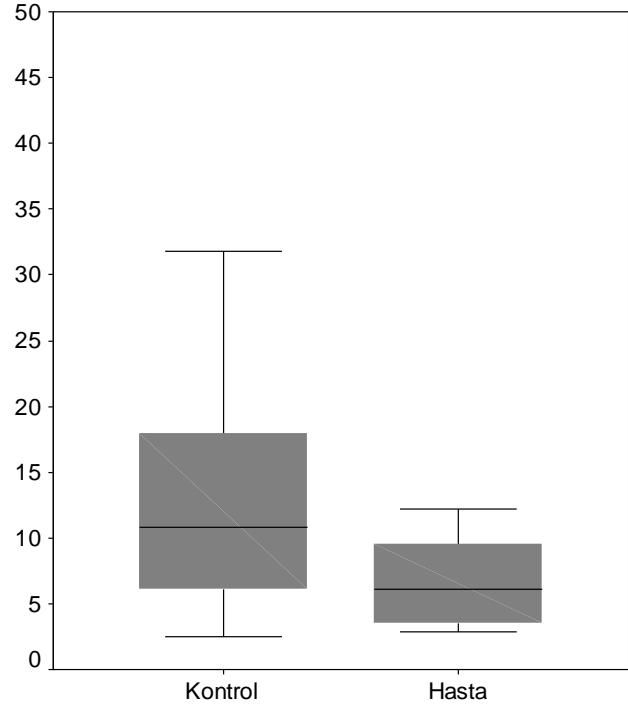
a:poliserial ilişki katsayısı hesaplanmıştır

Hasta ve kontrol grubunun plazma adropin, adiponektin, leptin ve endotelin-1 değerleri incelendiğinde hasta grubunun ortalama adropin düzeyi 6.14 (\pm 5.52) pg/ml, kontrol grubunun ortalama adropin düzeyi 10.85 (\pm 7.36) pg/mL olarak bulunmuştur (Tablo 5). Hasta ve kontrol grubu adropin değerlerine göre karşılaştırıldığında hasta grubunun adropin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (p=0.003). Adiponektin endotelin-1 açısından bakıldığında her ikisi içinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (adiponektin, p=0.132; endotelin-1, p=0.385).

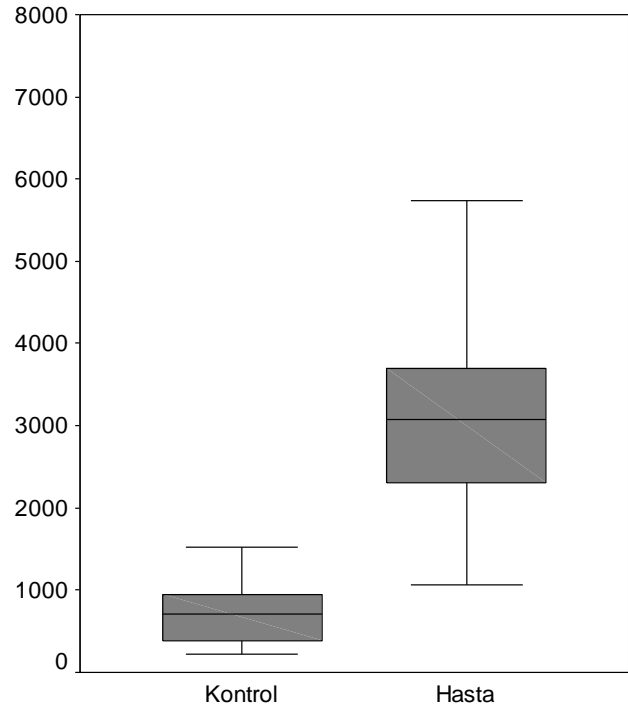
Gruplar leptin değerlerine göre karşılaştırıldığında, hasta grubunun plazma leptin düzeyleri kontrol grubu leptin düzeylerine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.001). Trigliserid/HDL (p=0.005), Leptin/VKİ (p=0.001) ve Adiponektin/Leptin (p=0.001) oranları açısından bireyler ele alındığında üç oranın da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 5)

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun adipokin değerlerine göre karşılaştırılması

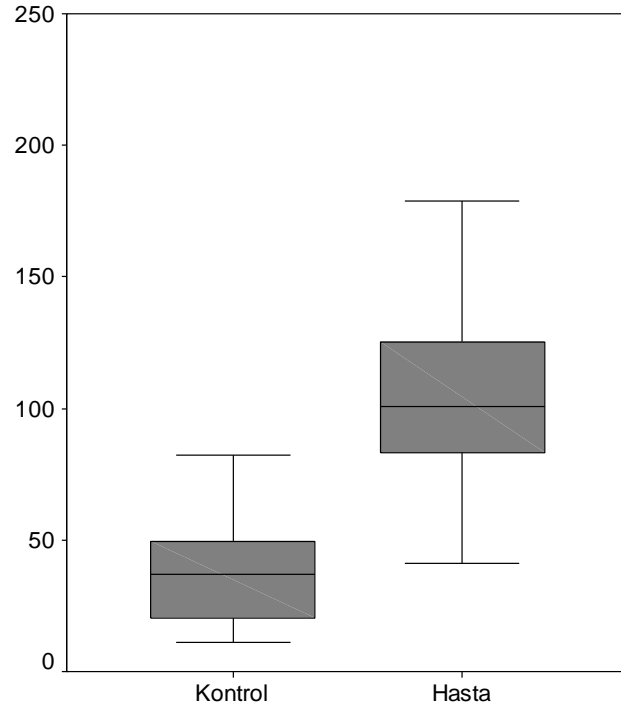
	Ortalama \pm SD		p
	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	
Adropin (pg/ml)	6.14 \pm 5.52	10.85 \pm 7.36	=0.003
Adiponektin (ng/ml)	6.21 \pm 3.27	7.62 \pm 3.73	=0.132
Leptin (ng/ml)	3.42 \pm 1.94	0.78 \pm 0.48	=0.001
Endotelin -1 (pg/ml)	111.31 \pm 18.76	107.34 \pm 16.26	=0.385
Trigliserid/HDL	2.76 \pm 1.69	2.26 \pm 2.46	=0.005
Leptin/VKİ	0.11 \pm 0.06	0.03 \pm 0.02	=0.001
Adiponektin/Leptin	1.44 \pm 0.447	6.024 \pm 0.019	=0.001



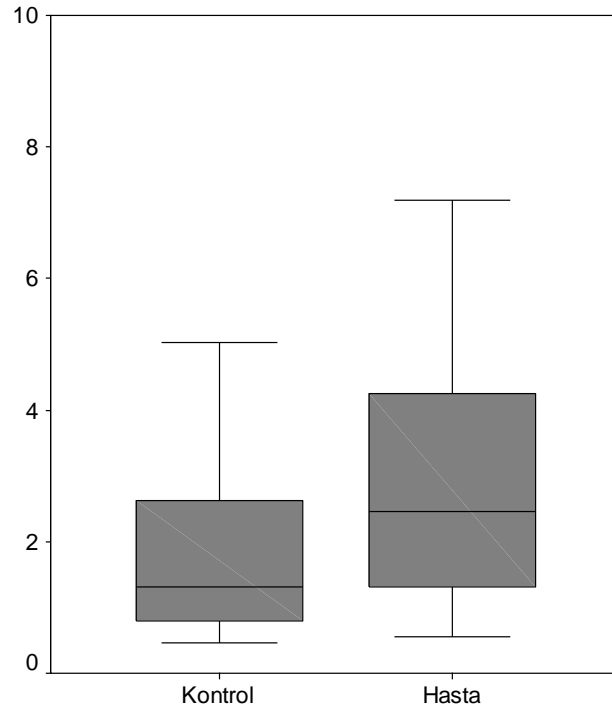
Şekil 2. Plazma adipon düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı



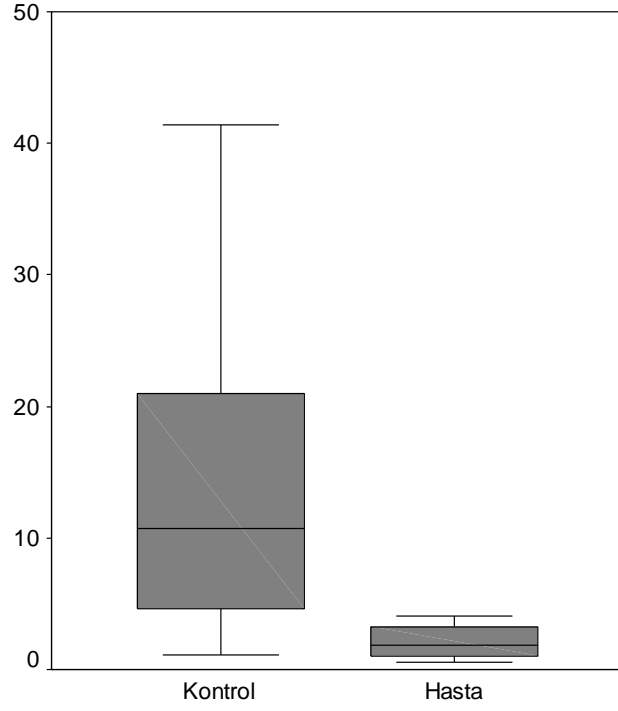
Şekil 3. Plazma leptin düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı



Şekil 4. Leptin / VKİ oranının hasta ve kontrol grubunda dağılımı



Şekil 5. Trigliserid / HDL oranının hasta ve kontrol grubunda dağılımı



Şekil 6. Adiponektin/Leptin oranının hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Çalışmamızda hasta grubundaki bireyler cinsiyet bakımından ele alındığında adropin, adiponektin, leptin, endotelin-1 düzeyleri, Triglisericid/HDL ve Leptin/Adiponektin oranlarının kız ve erkek hastalarda benzer bulunurken(Tablo 6), Leptin/VKİ oranının ise kızlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0.022).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre adipokinlerin karşılaştırılması

	Kız (n=30)	Erkek (n=30)	
	Ortalama±St. Sapma	Ortalama±St. Sapma	p
Adropin (pg/ml)	13.16±10.78	23.40±5.94	=0.382
Adiponektin (ng/ml)	6.74±3.16	7.05±3.88	=0.740
Leptin (ng/ml)	2.61±2.47	1.69±1.24	=0.660
Endotelin-1(pg/ml)	111.6±17.79	107.4±17.32	=0.355
Triglisericid/HDL	2.91±2.01	2.60±1.37	=0.620
Leptin/VKİ	0.09±0.07	0.06±0.03	=0.022
Adiponektin/Leptin	6.93±4.69	9.57±1.17	=0.350

Çalışmada kullanılan tüm değişkenler ike adipositokinler arasındaki ilişkiler Tablo 7’de verilmiştir. Buna göre VKİ ve adropin arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur (p=0.003). Leptin ile vücut ağırlığı (r=0,712; p=0.041), VKİ (r=0,1817; p=0,021), insülin (r=0.881; p=0.012) ve homa indeks (r=0,834; p=0.021) arasında pozitif korelasyon gözlenirken HDL (r=-0.614; p=0.038) ile negatif yönde olduğu belirlenmiştir

Tablo 7. Değişkenler arası ilişkiler

	Adropin		Adiponektin		Leptin		Endotelin-1	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.024	=0.901	-0.016	=0.935	0.189	=0.317	-0.006	=0.975
Boy	0.045	=0.815	0.167	=0.379	0.213	=0.259	0.028	=0.881
Vücut ağırlığı	-0.029	=0.881	0.017	=0.931	0.712	= 0.041	-0.044	=0.818
VKİ	-0.759	= 0.003	-0.112	=0.554	0.817	= 0.021	-0.077	=0.684
Bel Çevresi	0.087	=0.649	0.120	=0.529	0.012	=0.061	-0.084	=0.657
Glikoz	-0.168	=0.374	-0.194	=0.303	0.042	=0.825	0.198	=0.294
İnsülin	-0.134	=0.481	0.021	=0.914	0.881	= 0.012	0.211	=0.263
Homa İndeks	-0.129	=0.061	0.024	=0.898	0.834	= 0.021	0.205	=0.277
Hb A1c	-0.106	=0.576	0.071	=0.710	-0.074	=0.697	-0.341	=0.065
Kolesterol	-0.188	=0.319	-0.276	=0.140	0.050	=0.794	0.163	=0.389
HDL	-0.228	=0.225	0.031	=0.869	-0.614	= 0.038	-0.116	=0.543
LDL	-0.064	=0.735	-0.136	=0.473	0.145	=0.443	0.169	=0.373
VLDL	-0.035	=0.856	-0.063	=0.741	0.088	=0.645	0.372	=0.061
Trigliserid	-0.011	=0.955	-0.094	=0.621	0.104	=0.583	0.374	=0.063
Trigliserid / HDL	0.096	=0.615	-0.117	=0.539	0.107	=0.061	0.349	=0.059
Leptin/VKİ	-0.128	=0.500	0.264	=0.158	0.967	= 0.012	-0.008	=0.964
Adiponektin/Leptin	-0.214	=0.255	0.720	= 0.001	-0.706	= 0.004	-0.307	=0.099
Adropin	-	-	-0.264	=0.159	-0.131	=0.491	0.256	=0.171
Adiponektin	-0.264	=0.159	-	-	0.214	=0.255	-0.330	=0.075
Leptin	-0.131	=0.491	0.214	=0.255	-	-	-0.040	=0.832
Endotelin -1	0.256	=0.171	-0.330	=0.075	-0.040	=0.832	-	-

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı belirgin şekilde artmış ve önemli bir halk sağlığı problemi halini almıştır. Çocukluk çağına başlayan obezitenin adölesan ve yetişkin yaşlarda da devam ettiği ve hayatın her döneminde metabolik komplikasyonlara neden olduğu, morbidite ve mortalitede artışa neden olduğu bilinmektedir (1, 2).

Obezitesi olan hastalarda metabolik komplikasyonların belirlenmesi için yağ dokusu metabolizmasının belirteci olarak adiponektin ve leptin düzeylerinin ölçülmesi, glukoz ve serbest yağ asidi metabolizmasının belirteci olarak açlık glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL düzeylerinin ölçülmesi ve HOMA-IR değerinin hesaplanması önerilmektedir. Obezitesi olan hastalarımızda metabolik komplikasyonlar, belirtilen metabolik belirteçler kullanılarak değerlendirilmiştir,

Çalışmamızı oluştururken 2006 yılında ABD’de çocuk ve adölesanlarda aşırı kiloluluk ve obezite taraması için kullanılan VKİ sınıflamasını kullanılarak VKİ’inin 20-25 arasında olması normal, 25-30 arasında olması aşırı kiloluluk, 30’dan büyük olması ise obezite olarak tanımlandı (19). Çalışma gruplarını oluştururken diğer bir çalışmaya dahil edilme kriteri olarak bireyin sekiz yaşın üzerinde olmasını kabul ettik. Çocuklarda sekiz yaş üstü kriterini belirlememizin nedeni, çocuklarda kilo alımı ile birlikte boy uzamasının devam etmesi, iki yaş altında VKİ’nin güvenilir bir belirteç olmaması, 2-8 yaş arasında ise yaşa ve cinsiyete bağlı olarak VKİ değerlerinde belirgin farklılıkların olması ve bu nedenle aşırı kiloluluk ya da obezite tanısı konulabilmesi için persentil çizelgelerine bağlılığın olmasıdır. Yine çalışmamız sırasında hasta grubunu belirlerken endojen obeziteye neden olabilecek hastalıklar yönünden sorguladık, fizik muayenede endojen obeziteyi düşündürecek bulgular yönünden inceledik. Obezite grubuna dahil edilen hastaların hiçbirinde öykü ve fizik muayenede endojen obeziteyi düşündürecek bir bulgu saptanmadı. Ayrıca hasta grubumuzdaki tüm bireyler ilk kez obezite ve açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmada oluşturduğumuz hasta ve kontrol gruplarına baktığımızda yaş, cinsiyet dağılımı ve boy açısından benzer bulundu; fakat hasta grubunda vücut ağırlığı ve VKİ ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu

görüldü. Hasta grubunda 21 fazla kilolu 9 obez saptandı Kontrol grubundaki bütün bireylerin yaşa göre vücut ağırlığı ve VKİ değerleri normal sınırlar içerisinde bulundu.

Obez çocukların yaklaşık olarak %40'ında trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerinde artış ve HDL-kolesterol düzeylerinde azalmanın değişik birliktelikleri şeklinde kombine hiperlipidemiler görülmektedir (213). Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların hiçbirisinde hiperlipidemi saptanmazken hasta grubundaki otuz hastanın sadece beşinde (%16) hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemi yönünden değerlendirildiğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında tek farklılık olarak HDL düzeylerinin kontrol grubunda düşük olması olarak bulundu. Bizim çalışmamıza benzer şekilde insülin direnci olan hastalarda düşük HDL düzeylerinin hipertrigliseridemiden daha sık bir bulgu olduğu belirtilmektedir. Wang ve arkadaşları, obez hastaların bel çevresi, insülin ve HOMA indeksleri anlamlı şekilde yüksek, HDL düzeylerini ise düşük bulmuştur (214). İnsülin direncinde HDL düzeylerinde azalmanın nedeninin, kolesterol ester transfer proteininin kolesterol transferini HDL'den apoB içeren lipoproteinlere yönlendirmesi ve insülin direncinde artmış olan hepatik lipaz ve endotelial lipaz gibi enzimlerin HDL'nin katabolizmasını arttırması olduğu belirtilmektedir. Bu mekanizmalara ile HDL düzeyi düşmekte, küçük yoğun LDL partikülleri artmakta ve sonuçta kardiyovasküler komplikasyonlarda artış ile sonuçlanmaktadır (215). Obezite olsun veya olmasın HDL düzeylerindeki azalma, koroner kalp hastalığı riskinde artışa neden olmaktadır. HDL düzeylerindeki bu azalmanın adipokinler ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Leptin düzeylerinin VKİ, total kolesterol, trigliserid ve LDL ile pozitif korelasyon gösterdiği; ancak HDL ile negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde leptin düzeyi arttıkça HDL düzeylerinin azaldığını saptadık. Obezitede baskılanan adiponektin düzeyi ile HDL düzeylerinin ilişkisi ise tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda HDL düzeyleri ve adiponektin düzeyi arasında bir ilişki görülmemiştir.

İnsülinin kas dokusunda ve yağ dokusunda glukozun kullanımını uyarılmasında ve karaciğerde glukoz üretimi ve atılımını baskılamasında azalma ile karakterize olan insülin direnci, çok çeşitli genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan kompleks bir durumdur. Çocukluk ve adolesan döneminde insülin

direncinin gelişiminde obezite major risk faktörüdür. Yaş, cinsiyet, etnisite ve puberte döneminin yanında çocuklukta insülin direncindeki farklılıkların %55'inden obezite sorumludur. Obezite ile ilişkili insülin direncinin fizyopatolojisinde serbest yağ asitlerinde artış, hormonal değişiklikler ve yağ dokusundan salgılanan sitokinler gibi çok sayıda faktörün rol oynadığı gösterilmiştir (216). Çocuklarda insülin direncinin gösterilmesinde altın standart olarak bilinen “hiperinsülinemik öglisemik klemp testi” pahalı ve uygulaması zor bir test olması nedeniyle açlık plazma glukoz ve insülin düzeyi, oral glukoz tolerans testi ve insülin sensitivite indeks (HOMA indeks) kullanılmaktadır (217). İnsülin direncinin gösterilmesinde kullanılan bu belirteçlerden HOMA-IR çocukluk ve adölesan yaş gruplarında iyi tanımlanmıştır ve insülin direnci tanısında kullanılabilir. Çeşitli çalışmalarda 2.2 ile 3.16 arasında değişen değerlerde insülin direncini gösterdiği belirtilmesine karşın genel kabul HOMA-IR'nin 3.16'nın üzerinde olmasının insülin direnci lehine yorumlanması şeklindedir (125). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda HOMA-IR değeri insülin direnci düzeyinde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda hiçbir bireyde insülin direncinin klinik bulgusu olan akantozis nigrikans saptanmamıştır. Buna karşın bu grupta insülin düzeyinde artış, HOMA indeksinde artış gibi insülin direncinin göstergelerinin saptanması, klinik bulgular olmasa bile obezitesi olan bütün çocuk ve adölesanların insülin direnci yönünden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Chavez ve arkadaşlarının Meksika'da renal veya hepatik hastalığı, malignite veya DM gibi kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı 177 yetişkin üzerinde yaptığı çalışmada TG/HDL oranındaki artışın insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (218). Obez çocuklarda da TG/HDL oranında artışın, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendromu varlığının gösterilmesinde iyi bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (219). Bizim çalışmamızda da obezitesi olan hastalarda TG/HDL oranının sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde yüksek olduğunu gördük. Bu grupta aynı zamanda insülin direncinin göstergesi olan açlık plazma insülin düzeyinde artış ve HOMA-IR değerinde artış saptandı. HDL düzeyinde azalma ve TG/HDL düzeyinde artışın obez çocuklarda insülin direncinin varlığını gösterdiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında trigliserid düzeyi yönünden anlamlı farklılık bulunmazken HDL düzeyleri yönünden

fark bulunmasının obezitede gelişen insülin direncinin başlangıçta özellikle HDL düzeylerini azalttığını düşündürmektedir.

Obezitede insülin direnci ve metabolik sendromun önemli laboratuvar belirteçlerinden birisi olarak kabul edilen adiponektin düzeyleri, hasta grubumuzda kontrol grubuna göre hafif düşük saptanmasına karşın gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda insülin direncinin varlığının gösterilmesine karşın adiponektin düzeylerinde belirgin azalmanın olmaması, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerinde artışla birlikte HDL düzeyinde azalma ve TG/HDL oranında artışın, adiponektin düzeyinde azalmadan daha önce gerçekleştiğini ve adiponektin düzeylerine göre insülin direncini daha erkenden gösterdiklerini düşündürmektedir. Obez çocuklarda HDL düzeyinde azalma ve TG/HDL oranında artış displidemi, insülin direnci ve metabolik sendrom için kullanışlı belirteçler olabilir. Sağlıklı yetişkinlerde TG/HDL oranında artışın insülin direnci ile ilişkili bulunması, obezitesi olmayan sağlıklı çocuklarda da TG/HDL oranı ile insülin direnci ilişkisinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

İlk olarak 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obez farelerde klonlanarak üretilerek gösterilen leptinin iştah, kilo alımı ve obezite ile ilişkisinin gösterilmesi ile obezite fizyopatolojisi ile ilgili çalışmalar özellikle yağ dokusundan sentez edilip salgılanan adipokinler ve sitokinler üzerine yoğunlaşmıştır. Sonraki yıllar içerisinde yağ dokusundan yüzlerce sitokin üretiminin olduğu anlaşılmış, glukoz metabolizması (leptin, adiponektin, DPP-4, resistin, vaspin), insülin duyarlılığı (leptin, adiponektin, chemerin), hipertansiyon (anjiotensinojen), iştah ve doyumluğunun düzenlenmesi (leptin, vaspin) gibi obezite ile ilişkili birçok fizyopatolojik mekanizmada ve diğer birçok biyolojik işlevdeki rolleri gösterilmiştir (109,164). Mısır'da 80 obez çocuk üzerinde yapılan çalışmada obez çocuklarda leptin düzeyi yüksek bulunmuştur (220). Miller ve arkadaşlarının yaptığı 7-18 yaş arası 506 hastanın katıldığı çalışmada yüksek leptin düzeyi, obezitenin ciddiyeti ve yemek yerken kontrolünü kaybetmekle ilişkili bulunmuştur (221).

Çalışmamızda hasta grubunda leptin değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulduk. Obez insanların büyük çoğunluğunda yağ kütlesinin fazlalığı ile artmış leptin düzeyleri arasında pozitif ilişkinin saptanması, insanda obezitenin “leptin direnci” ile oluştuğunu düşündürmektedir (175). İnsan

metabolizmasında fizyopatolojik olarak insülin gibi davrandığını düşünebileceğimiz leptin, tıpkı Tip 1 DM’te insülin yokluğunda ortaya çıkan hiperglisemi ve Tip 2 DM’te yüksek insülin seviyesi ile beraber olan hiperglisemi ile benzeri bir sonuç ortaya çıkarmaktadır. Leptin reseptörünün yokluğunda da yüksek leptin seviyesi ile de obezite gelişmektedir (220). Metabolik sendromda görülen Tip 2 DM’un öncülü olan insülin direnci benzeri bir leptin direncinin çocukluk çağında dahi belirgin olduğu gözükmemektedir (220).

Obezitesi olan kişilerde sağlıklı bireylere göre daha fazla leptin salgılanmasına karşın leptinin beyine taşınmasında azalmanın olduğu ve dolayısıyla BOS/plazma leptin oranının sağlıklı gruba göre düşük olduğu saptanmıştır. Leptin direncinden bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serum leptin düzeyinin 2.5-3.0 ng/ml düzeyindeki eşik değerinin üzerinde leptin direnci gelişmektedir (175). Çalışmamızda hasta grubunda leptin değerleri ortalama olarak 3.42 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.78 ng/ml olarak bulduk. Bu verilere dayanarak biz de hasta grubumuzda leptin direncinin geliştiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda leptinin diğer verilerle korelasyonu değerlendirildiğinde leptin ile hastaların ağırlığı, beden kitle indeksi, insülin ve homa indeks arasında pozitif yönde orta derecede bir ilişki gözlenirken; HDL ile negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Daha önce de plazma leptini ve metabolik sendrom sırasında değişiklik gösteren bu biyokimyasal ve antropometrik ölçüler ve arasındaki anlamlı ilişki daha önceden de bazı çalışmalarda tanımlanmıştır (174). İnsülin direnci benzeri bir leptin direnci de olan hasta grubumuzda leptinin vücut ağırlığı ve VKİ gibi antropometrik, insülin ve homa indeks gibi biyokimyasal belirteçler ile pozitif korelasyonu ve HDL ile de negatif korelasyonu beklenen sonuçlardı.

Cicchella ve arkadaşları, 10-12 yaş arası erkek çocuklarda yaptığı çalışmada obez çocuklarda VKİ ile leptin arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (222). Biz de çalışmamızda hasta grubunda leptin değerlerinin VKİ ile pozitif bir korelasyon sergilediğini bulduk. Obezitede ve metabolik sendromda plazma leptin düzeyinin VKİ ile olduğu gibi insülin ve Homa indeksi ile de pozitif bir korelasyon gösterdiği; ancak HDL ile negatif bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir (174). Çalışmamızda da daha önceki çalışmalara benzer şekilde leptin düzeyleri ile insülin

ve Homa indeksi arasında pozitif yönde ve orta derecede bir ilişki gözlenirken; HDL ile negatif yönde ancak zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Vega ve arkadaşları, adiponektin/leptin oranı yüksek olan yetişkin erkeklerin, bu oranın düşük olduğu erkeklere göre daha düşük plazma trigliserid düzeyine ve daha yüksek HDL düzeyine sahip olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde adiponektin/leptin oranı yüksek olanların daha düşük TG/HDL kolesterol oranı ve HOMA-IR değeri olduğunu bulmuşlardır. Adiponektin/leptin oranı yüksek olan erkeklerin bel çevresinden bağımsız olarak daha iyi trigliserid profili ve insülin duyarlılığı olduğunu ileri sürmüşlerdir (223). Yine Wang ve arkadaşlarının çalışmasında da adiponektin/leptin oranı ile obezite arasında benzer anlamlı ilişki bulunmuştur (214). Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında adiponektin düzeyleri arasında farklılık saptanmamasına karşın obez hastalarda leptin düzeyinin yüksek ve adiponektin/leptin oranının ise düşük olduğunu bulduk. Obez hastalarda adiponektin/leptin oranındaki azalma her iki cinsten de saptandı. Çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi obez hastalarda HDL düzeyini düşük bulduk. Bu bulgular bize obezitesi olan hastalarda adiponektin/leptin oranındaki ve HDL düzeyindeki azalmanın erken yaşlarda ve cinsiyetten bağımsız olarak başladığını göstermektedir.

Yine Ülkemizde Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılan Obez çocuklarda aorta kalınlığının araştırıldığı bir çalışmada Homa indeksi ile leptin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Biz de çalışmamızda biyokimyasal olarak benzer bulgular elde ettik (224).

Lian ve arkadaşları, kalp yetmezliği olan erişkin hastalar üzerinde yaptığı çalışmada VKİ ile plazma adropin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir; ancak daha sonraki çalışmalarda kalp yetmezliğinde endotel disfonksiyonunun çok sık rastlanan bir birliktelik olduğu ve bu çalışmada saptanan bulgunun aslında bir koincidans olabileceği ileri sürülmüştür (191,225). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Tip 2 DM'lu yetişkin hastalarda adropin düzeyi ile endotel disfonksiyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (226). Obez yetişkinlerde plazma adropin düzeylerinin sağlıklı yetişkinlere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (192). Buttler ve arkadaşları, yetişkin obez hastalarda adropin düzeylerini yüksek bulmuş. Bu hastalara gastrik bypass cerrahisi yapılarak hastaların kilo vermesi sağlanmış ve hastalardan ameliyattan 3 ay sonra adropin değerleri

alınmış kontrol değerlerinde yükselme görülmüş (227). Sayın ve arkadaşları, obez çocuklarda da adropin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğunu göstermiştir (193). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada obez hastalar ayrıca karaciğer yağlanması olan (alkolik olmayan karaciğer hastalığı; NAFLD) ve olmayan olarak iki ayrı grupta incelenmiştir. Karaciğer yağlanması olan obez hastalarda adropin düzeyleri, sağlıklı kontrollerden ve obezitesi olan ancak karaciğer yağlanması olmayan hastalardan daha düşük bulunmuş ve karaciğer yağlanması olan obez adölesanlarda düşük adropin düzeylerinin bağımsız bir faktör olduğunu, obez adölesanların değerlendirilmesinde serum adropin düzeylerinin ölçümünün karaciğer yağlanmasıyla güvenilir bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda obezite grubunda plazma adropin düzeylerini düşük bulduk. Aynı zamanda plazma adropin düzeyleri ile VKİ arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptadık. Obezitesi olan hastalarımızda adropin düzeylerinin düşük olmasına ve VKİ ile negatif korelasyon olmasına karşın, çalışmamızda karaciğer yağlanması ile adropin düzeyi arasında korelasyon görülmedi. Bizim çalışmamızda hasta grubunda NAFLD'yi değil, daha erken bulgusu olan hepatosteatozu araştırdık. Fakat adropindeki düşme ile hepatosteatozun arasında anlamlı bir ilişki bulamadık; çalışmamızda karaciğer yağlanması ile adropin arasında bir ilişki saptayamamızın karaciğer yağlanması da olan obez hasta sayımızın sadece dokuz gibi az bir sayıda olması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Obezitede yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitleri ve proinflatuar sitokinlerin rol oynadığı direkt ve insülin direnci gibi ikincil mekanizmalar sonucu endotel disfonksiyonu geliştiği bilinmektedir. Vazokonstrüktör ve proaterojenik bir peptid olarak bilinen ET-1'in artmış üretiminin obezite ile ilişkili endotel disfonksiyonunda çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir (228).

Nacci ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı bir çalışmada obez çocuklarda adiponektin düzeylerinde azalma, ET-1 düzeylerinde ise de yükselme olduğu, adiponektin ile ET-1'in negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda bu çalışmanın tersine, obez hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ET-1 düzeylerinin benzer olduğu bulundu. Ayrıca ET-1 düzeyleri ile leptin ve adiponektin arasında da bir anlamlı bir korelasyon görülmedi; ancak ET-1 ile adiponektin arasında anlamlılık düzeyine ulaşmayan negatif bir ilişki olduğu görüldü. Daha önceki çalışmalarda

ET-1 ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptanması nedeni ile yine obezitede azaldığı gösterilen adropin düzeyindeki azalmanın da ET-1 ile ilişkili olabileceğini düşünerek çalışmamızda ET-1 ile adropin ilişkisi olup olmadığını inceledik. Bizim çalışmamız obezitesi olan çocuk ve adölesanlarda adropin ve ET-1 ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. ET-1 düzeyleri ile adropin düzeyleri arasında da bir anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Gozal ve arkadaşları, “obstrüktif uyku apne sendromu” (OSAS) olan çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada OSAS olan çocuklarda plazma adropin düzeylerini sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu ve OSAS hastalarının çoğunluğunda aynı zamanda endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir; fakat OSAS hastalarının VKİ’leri ile plazma adropin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Yine aynı çalışmada OSAS’lı hastaların adenotonsillektomi sonrası önceki yakınmaları geçen ve endotel disfonksiyonu düzelen hastalarda adropin düzeyinin de yükseldiği; buna karşın yakınmaları düzelmesine karşın endotel disfonksiyonu devam eden hastalarda ise adropin düzeylerinde anlamlı yükselmenin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada adropin düzeyini değiştiren ana etmenin endotel disfonksiyonu olduğu ileri sürülmüştür (194). Çalışmamızda ET-1 ile adipositokinler ile bir ilişkinin görülmemesi obezitesi olan hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise hasta grubuna hem fazla kilolular hem de obezleri beraber aldık. Bu sebeple sonuçlarımız Nacci’nin çalışmasından farklı çıkmış olabilir. Eğer çalışmamızda hasta grubundaki tüm bireyler obez olarak seçilseydi (VKİ>30) farklı bir sonuç alınabilirdi.

Adipokinlerin obezitede cinsiyetten etkilenimi konusunda şu ana kadar yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Katar’da yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada serum adiponektin ve leptin düzeyi kadınlarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş. Leptin düzeyi ise erkeklerde sadece bel çevresi ve sistolik kan basıncı ile ilişkili bulunmuş. Yazarlar, premenopozal Arap kadınlarda bu sayede obeziteye rağmen yüksek adiponektin düzeyinin insülin duyarlılığını koruduğunu ve normolipidemiye devam ettirdiğini ve bu şekilde metabolik sendromdan koruduğunu ileri sürmüşlerdir (229). Hindistan’da yapılan bir çalışmada leptin düzeyi, obez kız çocuklarında erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (230). 2014 yılında ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılan 71 hastanın katıldığı bir çalışmada

ise leptin/VKİ oranının obezlerde anlamlı yüksek bulunmuş; ancak cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (231).

Bizim çalışmamızda cinsiyet bakımından ele alındığında plazma adiponin, adiponektin, leptin, endotelin-1 düzeylerinin ve TG/HDL ve adiponektin/leptin oranının kız ve erkeklerde farklılık göstermediğini saptadık. VKİ'sinin artması ile leptin düzeyinin de doğru orantılı olarak artması nedeniyle leptini VKİ ile orantılayarak cinsiyet farklılığı olup olmadığını araştırdık ve leptin/VKİ oranının kız çocuklarında daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgu, yağ doku kitlesinden bağımsız olarak kız cinsiyette leptin düzeyinin erkek cinsiyete göre daha yüksek olduğunu gösteren benzer çalışmaları desteklemektedir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemiz dahil olmak üzere pek çok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede sıklığı giderek artan çocukluk çağı obezitesi neden olduğu Tip 2 DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve diğer kronik hastalıklar yoluyla çocuklarımızın hem bugünlerini hem de geleceklerini tehdit etmektedir. Büyük bir sosyoekonomik toplumsal sorun olan bu hastalığın patofizyolojisinin doğru şekilde anlaşılması, bize tanı ve tedavisinde kuşkusuz çok kıymetli bilgiler verecektir.

Bu çalışmaya çalışma gurubu olarak 8-16 yaş arasında obez ya da fazla kilolu, VKİ leri 25'den fazla, tanı konmuş enerji dengesini etkileyecek kronik bir hastalığı olmayan ve daha önce ekzojen obezite nedeniyle ile değerlendirilmemiş hastalar kabul edildi. Kontrol grubu olarak da aynı yaş grubu ve demografik özellikleri olan fakat VKİ leri 25'den küçük olan sağlıklı bireyler seçildi.

Sonuç olarak;

1. Hasta ve kontrol grubu adropin değerlerine göre karşılaştırıldığında; hasta grubunun adropin değerlerinin kontrol grubunun adropin değerlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.
2. Bireyler leptin değerlerine göre incelendiğinde, hasta grubunun leptin değerlerinin kontrol grubunun leptin değerlerine göre yüksek olduğu belirlenmiştir .
3. Hastaların VKİ'leri ile adropin düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur .
4. Leptin ile hastaların ağırlığı, beden kitle indeksi, insülin ve homa indeksi arasında pozitif yönde orta derecede bir ilişki gözlenmiştir.
5. Leptin ile HDL arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir.
6. Trigliserid/HDL ve leptin/VKİ ve adiponektin/leptin oranları açısından bireyler ele alındığında her iki oran bakımından da hasta grubunun değerlerinin kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

7. Adiponektin/leptin oranı hasta grubunun değerlerinin kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.
8. Hasta grubunda ET-1 seviyesinde anlamlı bir yükseklik saptanmadı.
9. ET-1'in adiponektinler, adropin, lipid profili ve antropometrik ölçümlerde korelasyonu saptanmadı.

Öneriler:

Çocukluk çağı obezitesinin patofizyolojisinde önemli yeri olan adropin, adiponektin leptin ve ET-1 ve diğer markerların görevlerinin anlaşılması, obezite ve komplikasyonlarının tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Obezite fizyopatolojisinin anlaşılması ve tedavisinde başarılı olunabilmesi için çalışmamızda kullandığımız markerlar ve daha birçoğunu içeren, bunların hastaların antropometrik ve biyokimyasal değerleri ile ilişkisini araştıran , obez ve fazla kilolu gruplarını birbirinden ayırarak, hastaların endotel fonksiyonlarının da ölçüldüğü, daha geniş hasta gruplarına sahip prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Donohoue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 173-177.
2. World Health Organization: Obesity: Preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation on obesity. Geneva, World Health Organ Tech RepSer. 2000; 894: 1-253.
3. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. Obes Res.1998;6: 51-209.
4. Flodmark CE, Lissau I, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28: 1189-96.
5. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. Br J Nutr 1991;65: 105-14.
6. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40: 533- 43.
7. Barlow SE and the Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics, 2007, 120:164-92.
8. Poskitt A. The fat child. In: Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Blackwell Scientific Publications. Brook CGD, Clayton P, Brown R (Eds.) 3rd Ed., Oxford. 1995; 3: 210-233.
9. Stea TH, Knutsen T, Torstveit MK. Association between short time in bed, health-risk behaviors and poor academic achievement among Norwegian adolescents Sleep Med.2014, March.
10. Steyn NP, McHiza ZJ ,Obesity and the nutrition transition in Sub-Saharan Africa. Ann N Y Acad Sci; Apr, 2014, 1311:88-101.
11. Cinaz P, Bideci A. Obezite. In: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoglu S.Pediatric Endokrinoloji. Kalkan matbaacılık, Ankara, 2003: 487-505.

12. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, et al, Early Adiposity Rebound and the Risk of Adult Obesity. *Pediatrics* 1998, 101:E5.
13. Poskitt C, E.M.E. Obese from infancy. A-Revaluation. *Topics in Pediatrics* 1980, 2:81-89.
14. Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and Age. *Int J Obes.*1993; 17: 131-137.
15. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001, 48:823-854.
16. Günöz H. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite. *Aktüel Tıp* 6:58-62, 2001.
17. Molarius A, Seidel JC, Sans S, Toumlehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waistcintion levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol.*52: 1213-1224,1999.
18. Francesco B, Haik N, ve Tim L. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, WHO, Denmark, 2007.
19. Olds T, Maher C, Zumin S, Péneau S, Lioret S, Castetbon K, et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes.* 2011,6:342-60.
20. Sakai R. Relationship Between Prevalence of Childhood Obesity in 17-Year-Olds and Socioeconomic and Environmental Factors: Prefecture-Level Analysis in Japan. *Asia Pac J Public Health*, 2011, Jul 31.
21. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
22. Raine JN, Donaldson MDC, Gregory JW. Obesity. In: *Practical Endocrinol and Diabetes in Children.* United Kingdom Blackwell Science 2001:161-71.
23. Fredriks AM, Buuren S, Verroove-Vanhorick SP. Body index measurements in 1996-1997 compared with 1980. *Arch Dis Child* 2000; 82: 107-112.
24. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from

- 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev* 2005;6:123-32.
25. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British Children, 1974-94. *BMJ*, 2001;322:24-6.
 26. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.
 27. Kalkan S, Ozcan T, Darcan S, Dizdancer C. Izmir ili Bornova ilcesinde 6-10,5 yaş arasında 4548 cocugun obezite prevalansı ve risk faktorleri acısından değerlendirilmesi. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Ozet Kitabı, Trabzon. 2002.161.
 28. Saglam H, Erokutan I, Tarım O. Bursa ili merkezinde 6-12 yas grubu okul çocuklarında obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı. Trabzon 2002:93.
 29. Andiran N, Mete E, Alagoz M. Özel bir ilköğretim okulunda beslenme problemlerinin çarpıcı sıklığı. *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:31-4.
 30. Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M. Et al. Biochemical and behavioral indices related to BMI in school children in urban Turkey. *Prev Med* , 2005, 41:614-621.
 31. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obes Rev*.2005, 6:9-10.
 32. Krassas GE, Tsametis C, Baleki V et al. Balkan Group for the study of obesity. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki- Greece and Kayseri-Turkey. *Pediatr Endoc Rev*. 2004, 460-464.
 33. Süzek H, Uyanık B.S. 6-15 yaş okul çocuklarında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2005, 30:290-295.
 34. Sancak R, Totan M, Küçüköyük Ş. et al. Ortaokul ve lise öğrencilerinde obezite prevalansı ve predispozan faktörler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 1999, 16: 19-24.
 35. Flier S, Folder DW. Eating Disorders: Obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa In: Wilson JD, FosterDW, Kronenberg HM, Larsen PR Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition. W.B. Saunders Company 1998; 1061-1095

36. Kiess W, Galler A, Reich A, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence, *ObesityReviews* 2;2001, 19-24.
37. Çorakçı A. Risk faktörü olarak obezite. *Aktüel Tıp Dergisi. Obezite Özel Sayısı* 2001; 6: 33-39.
38. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1308-13.
39. Garn SM, LaVelle M. Two-decade follow-up of fatness in early childhood. *Am J Dis Child*, 1985,139:181-5.
40. 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;92:866-71.
41. Gilman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, Colditz GA. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 16;285:2461–7, 2001.
42. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev.* 2005;6:143-54.
43. Özgen G. Obezite Tedavisinde Egzersizin Rolü. *Obezite ve tedavisi.* Mart Matbaacılık. İstanbul 1999,10-20.
44. Baysal A. Şişman kişilerin beslenmesi, genel beslenme bilgisi. Hatipoglu Yayınevi. Ankara, 1988, 11-21.
45. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes*, 2004 :147-53.
46. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 1993, 36:62-7.
47. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW Jr. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med.*, 2011, 29:225-36.
48. Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF, Triep K, et al. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relations to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clin Endocrinol.* 1999, 51:199–204.

49. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* , 1999, 3:1029-1033.
50. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Blum F. Leptin concentration in amniotic fluid, venous and arterial cord blood and maternal serum: high leptin synthesis in the fetus and inverse correlation with placental weight. *Eur J Pediatr.* 1996, 155: 830.
51. Ren RX, Shen Y. A meta-analysis of relationship between birth weight and cord blood leptin levels in newborns. *World J Pediatr* 2010, 6:311-6.
52. Dietz WH, Jr., Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985, 75:807-12.
53. Stettler N, Signer TM, Suter PM. Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obes Res.* 2004, 12:896-903.
54. Chaput JP, Tremblay A. Does short sleep duration favor abdominal adiposity in children? *Int J Pediatr Obes.* 2007, 2:188-91.
55. Ernsberger P, Nelson D. Refeeding hypertension in dietary obesity. *American Journal of Physiology* 1995, 254:47-55.
56. Yavuz S. Çubuk Sağlık Ocağı Bölgesinde Erişkin Grupta Obezite Prevalansı ve bunu etkileyen etmenlerin Saptanması. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara 1989, 19-29.
57. Hill J, Rogers JP. Food intake and eating behaviour in humans. In: Kopelman PG, Stock MJ. *Clinical Obesity.* Blackwell Science Ltd 1998, 86-111.
58. Garn SM, Cole PE. Do the obese remain obese and the lean remain lean? *Am J Public Health* 1980,70:351-3.
59. Folder DW. Obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa *Novak Textbook of Endocrinology.* 2th edition. W.B. SaundersCompany 1997; 161-195.
60. Gungor N, Arslanian SA. Nutritional Disorders In: Sperling MA , *Pediatric Endocrinology* 2. Edt. ,Philadelphia; Saunders. 2002; 689-725.
61. Goran MI, Treuth MS. Energy expenditure, physical activity, and obesity in children. *Pediatr Clin North Am* 2001, 48: 931- 955.

62. Lusitg RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001, 48: 909- 930.
63. Bessesen DH. Neuroendocrine control of appetite. In: International symposium on a current review of pediatric endocrinology. Canada, 2001: 65-74.
64. Cinaz P, Çamurdan O, Maral I. 6-16 yaş arası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. VIII Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kitabı 2003: 230.
65. Maffei C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2000, 159: 35-44.
66. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1. Baskı. İstanbul, 2003, And Yayıncılık.
67. Jeanine A, Allison D, Eleanine W. Obesity Solutions: Report of a meeting. *Nutrition Reviews* 1997, 5, 23-48.
68. Thomson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime health and economic consequence of obesity. *Arch Intern Med.* 1999, 159: 2177-2813.
69. Prentice M. Obesity the inevitable penalty of civilisation. *British Med Bulletin* 1997 53 : 229-237.
70. Hatemi H. Obezite ve Metabolik Sendrom 1. Baskı. İstanbul, 2003, Bayer.
71. Pehlivanurk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yonleri. *Katkı Pediatri Dergisi*; 2000, 21:574-81.
82. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clinical Endocr Metab.*1994, 8: 549-560.
73. Aristimuno G, Foster TA, Voors AW. Influence of persistent obesity in children on cardiovascular riskfactors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1984, 69: 895- 904.
74. Kannel WB. Blood pressure as cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996; 275: 1571-1576.
75. Melanson KJ, McInnis KJ, Rippe JM, Blackburn G, Wilson PF. Obesity and Cardiovascular risk ; results of lately researches *Cardiology in Review* 9: 2001, 202-209.
76. Zwiauer KFM. Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur JPediatr.* 2000, 159: 56-68.

77. JK, Dixon WT, Ling D, Levitt RG, Murphy WA Jr. Fatty infiltration of the liver: demonstration by proton spectroscopic imaging, preliminary observations. *Radiology* 1984, 153: 195–201.
78. Carlisle LK, Gordon ST, Sothorn MS. Can obesity prevention work for our children. *J La State Med Soc* 2005, 157: 34-41.
79. Babaoğlu, K. Hatun, Ş. Çocukluk çağında obesite, *STED* 2002; 11: 8- 10.
80. Torsello A, Scibona B, Leo G, et al. Ontogeny and tissue-specific regulation of ghrelin mRNA expression suggest that ghrelin is primarily involved in the control of extraendocrine functions in the rat. *Neuroendocrinology* 2003 77: 91-99.
81. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996 , 45: 1511-1515.
82. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.*2006, 89: 71-84.
83. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J. Pediatr* 2004, 144: 30-35.
84. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend* 2004, 25: 27-68.
85. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*, 2002, 51: 3408-3411.
86. Dunitz M. *Management of Obesity Related Diseases Hamburg, 2004, Second Edth.*
87. Jeanine A, Allison D, Eleanine W. Obesity Solutions: Report of a meeting. *Nutrition Reviews* 5, 1997,23-48.
88. Thomson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime health and economic consequence of obesity. *Arch Intern Med.* 1999, 159: 2177-2813.
89. Prentice M. Obesity the inevitable penalty of civilisation. *British Med Bulletin* 1997, 53 : 229-237.

90. Yanovski JA. Pediatric obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2001,2:371-83.
91. Skelton JA, Rudolph CD. Owerweight and Obesity. In: Kliegman, R. M.Behrman, R.E., Jenson, H.B., Stanson, B.F., Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2007: 232-241.
92. Schatz M, Zeiger RS, Zhang F, Chen W, Yang SJ, Camargo CA JrOverweight/Obesity and risk of seasonal asthma exacerbations.*J Allergy Clin Immunol Pract* 2013 Nov-Dec;1:618-22.
93. Halvorson EE, Irby MB, Skelton JA. Pediatric Obesity and Safety in Inpatient Settings: A Systematic Literature Review. *Clin Pediatr* 2014 5.
94. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 2003.
95. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia* 1996, 39: 1489-97.
96. Scott IU, Siatkowski RM, Eneyni M, Brodsky MC, Lam BL. Idiopathic intracranial hypertension in children and adolescents. *Am J Ophthalmol.*2008, 124:253-5.
97. Goodrick K, Walker S. Metods for voluntary weight loss and control update *Nutrition* ;1996, 10: 20-35.
98. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovasculardisease: a 26 year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983, 67: 968-977.
99. Melanson KJ, McInnis KJ, Rippe JM, Blackburn G, Wilson PF. Obesity and Cardiovasuler risk ; results of lately researches *Cardiology in Review* 9: 2001, 202-209.
100. Foster TA, Voors AW. New aspects of the Bogalusa Heart Study in the 25th year. *Circulation* 2009, 102-109.
101. Van Gaal LF, Mertens IL. Systemic effects of obesity. In: Kopelman PG, Stock MJ . *Clinical Obesity*.Blackwell Science Ltd. 1998: 206- 2260
102. Kannel WB. Blood pressure as cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996, 275: 1571-1576.

103. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Body fatness and risk for elevated blood pressure. *Am J Public Health.* 1992, 82: 358-363.
104. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous and adaptative thermogenesis. *QJM.*; 1986, 61: 1081-1090.
105. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes, *J Pediatr*, 2000, 136:365-9.
106. Chiarelli F, Marcovecchio ML. İnsülin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159 67-74.
107. Hatemi H. Obezite ve Metabolik Sendrom 1. Baskı. İstanbul, Bayer, 2003.
108. Oppenheimer P. Understanding obesity. *Clinical Endocr* 2009 . 204-214,
109. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Leopold L, Freidman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 1994, 372:425-432.
110. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, Narain VS, Natu SM, Srivastava N¹. *Oman Med J*. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. 2014, 29,114-8.
111. Dietz WH. Sugar-sweetened beverages, milk intake, and obesity in children and adolescents. *J. Pediatr*;2006, 148:152-4.
112. Baygi F, Qorbani M, Dorosty AR, Kelishadi R, Asayesh H, Rezapour A, Mohammadi Y, Mohammadi F. Dietary predictors of childhood obesity in a representative sample of children in north east of Iran. *Zonqquo Danq Dai* 2003, Jul;15:501-8.
113. Vann LH, Stanford FC, Durkin MW, Hanna A, Knight LM, Stallworth JR. "Moving and losing": A pilot study incorporating physical activity to decrease obesity in the pediatric population. *J S C Med Assoc* 2013 Dec;109:116-20.
114. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.*;2002, 165 1217-39.

115. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome. *Eur J Pediatr.* 159 Suppl 1: 2000, S8-13.
116. Bray GA, Ryan DH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine* 2000;13:167-86.
117. 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: 490-5.
118. Cuuting TM, et al. Like mother, like daughter: familial patterns of overweight are mediated by mother's dietary disinhibition. *Am J Clinical Nutrition* 1999, 69: 608-613.
119. Bigaard J, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sorensen TI. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obes Res.* 2003, 11:895-903.
120. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: Obesity, diabetes mellitus, insulin resistance and hypoglycemia. Lifshitz F (ed). Informa Healthcare, New York 2007, 1-37.
121. Fox RA, Mejer DJ. Obesity: Diagnostic and measurement issues. In: Obesity in children and youth measurement characteristic, causes and treatment. Rotatar AF, Fox RA . Springfield 1989, 3-18.
122. Yan WL, Li XS, Wang Q, Huang YD, Zhang WG, Zhai XH, Wang CC, Lee JH. Overweight, high blood pressure and impaired fasting glucose in Chinese children and adolescents. *Ethn Health* 2014 6:1-11.
123. Mercado MM, Mc Lenithan JC. Silver KD. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Report* 2002, 2:83-95.
124. Polonsky KS, Given E & Carter V. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* , 1988, 81: 442-448.
125. 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 Apr;115:e500-3
126. Sacks DB, Path FR.C. Carbohydrates. In Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2000, 837-902.
 127. The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow Up Report on The Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26 11; 3160-3167.
 128. Cinaz P. Obezitenin endokrin fonksiyonlara etkisi. *Pediyatrik Endokronoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kurs Kitabı, Çocuk ve Ergen Obezitesi*, Ankara: THK Basımevi, 2002.
 129. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? *J Hepatol* 2007;47:1133-42.
 130. Chavez-Tapia NC, Sanchez-Avila F, Vasquez-Fernandez F, Torres-MachorroA, Tellez-Avila FI, Uribe M. Non-alcoholic fatty-liver disease in pediatric populations. *JPediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1059-73.
 131. Sothorn MS, Gordon ST. Prevention of obesity in young children: a critical challenge for medical professionals. *Clinic Pediatr* 2003, 42: 101- 111.
 132. Zwiauer KFM. Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000, 159: 56-68.
 133. Savar S, Taşar M.A, Tıraş U, Dallar Y. 5-15 yaş çocuklarda serum lipid düzeyi ve etkileyen faktörler. *Ege Journal of Medicine* 2008, 47: 35–45.
 134. Arı Z, Süzek H. Muğla merkez köylerindeki bir grup ilköğretim okulu öğrencisinde serum lipid profili ve obezite taraması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 9: 11-16, 2008.
 135. Savar S, Taşar M.A, Tıraş U, Dallar Y. 5-15 yaş çocuklarda serum lipid düzeyi ve etkileyen faktörler. *Ege Journal of Medicine* 2008, 47: 35–45.
 136. Akram M, Hamid A. Mini review on fructose metabolism. *Obes Res Clin Pract.* 2013 Mar-Apr;7:89-94.
 137. Ersen B, Taneri B Aydın il merkezinde ilköğretim öğrencilerinde obezite taramasını. *Ege Üniv Tıp Fakültesi Dergisi* 2009: 251-30.

138. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ő, Bulca Z. Egzersiz biyokimyası ve obesite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri.2000: 83- 97.
139. Kaya A, Gedik V.T, Bayram F. Hipertansiyon, obezite ve lipid metabolizması hekim için tanı ve tedavi rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ő. Ankara 2009, 57-76.
140. Paola D, Kramer RE. Pediatric obesity: concerns and controversies. Lippincot Williams& Wilkins, Inc.2002; 168-179.
141. Atkinson RL. Role of nutrition planing in the treatment for obesity. Endoc Metab Clin North Am Obesity 1996, 25: 955-964.
142. Yılmaz C, Tuzun N, Kabalak T. Obezite ve tedavisi. Yılmaz C . Mart Matbacılık Sanatları Ltd. 1. Basım 1999; 1-190.
143. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. Med Clin North Am.1989, 73: 139-160.
144. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity, The Pediatric Clinics of North America 1997, 44: 339-36.
145. Tremblay A, Despres JP, Bouchard C. The effects of exercise-training onenergy balance and adipose tissuemorphology ond metabolism. Sports Med 2: 1985, 223-233.
146. Williamson DF, Madans J, Anda RF, et al. Smoking cessation and severty of weight gain in a national cohort. N Engl J Med 1991, 324: 739-745.
147. Straus RS. Childhood obesity. Pediatr Clin N Am 2002, 49: 175-201.
148. Atalay A, Kutsal YG. Pediatrik obezite ve egzersiz. Katkı Pediatri Dergisi, 2000, 21; 537-548.
149. Francis KT. Status of the year 2000 health goals of physical activity and fitness. Physical Ther. 1999, 23: 34-40.
150. Pinto BM, Szymanski L: Exercise in weight management. Med Health R I 1997, 80: 361363.
151. Jakicic JM: The role of physical activity in prevention and treatment of body weight gain in adults. J Nutr. 2002,132: 3826-3829.
152. Arslan P, Karaağaoğlu N, Mercanlığil S, Erge G. Yeterli-dengeli Beslenme ve Zayıflama Rehberi. Özgür Yayınları. İstanbul, 2001, 50-62.

153. Görpe U. Obezlerde vücut yağ dağılımı ve dislipidemi ilişkisi. *Aktüel Tıp Dergisi Obezite Özel Sayısı*;6: 2001, 40-41.
154. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001, 50: 1457-1461.
155. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001, 107: 55.128.
156. Paolisso G, Amato L, Ecceleto R, et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest.* 1998, 28: 441-446.
157. Steyne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001,48: 823-854.
158. Organ CH, Kessler E, Lane M. Long-term results of jejunoileal bypass in the young. *Am Surg.* 1984, 50;589-593.
159. Butterworth PA, Landorf KB, Smith SE, Menz HB The association between body mass index and musculoskeletal foot disorders: a systematic review. *Obes Rev,* 2012, 13:630-42.
160. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Çocuk Endokrinolojisi ,Nobel Tıp Kitabevi, 2013
161. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet*, 1. baskı, A. Martin Dunitz London and New York, 2004
162. Xanthakos SA. Bariatric surgery for extreme adolescent obesity: indications, outcomes, and physiologic effects on the gut-brain axis. *Pathophysiology* Aug 2008 ;15:135-46.
163. Flier J.S., Cook K.S., Usher P., Spiegelman B.M. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science.* 1987;237:405–408.
164. Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab.* 2014 Jan 21;3: 230-240.
165. Lehr S., Hartwig S., Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *PROTEOMICS – Clinical Applications.* 2012; 6:91–101.
166. Lende TVD, Pas T, Veerkamp RF and Liefer SC. Leptin Gene Polymorphism and Their Phenotypic Associations. *Vitamins and Hormones*, 2005, 373-404.

167. Sweeney G. Leptin signalling. *Cellular Signalling*. 2002 14: 655– 663.
168. Ünal M. Leptin. *İst. Tıp. Fak. Mecmuası*. 2004, 67: 62-67.
169. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*; 2000, 68: 437-446.
170. Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, et al. Leptin enhances wound reepithelization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J ClinInvest.*; 2009, 106: 501-509.
171. Hassink SG, Sheslow DV, De Lancey E, et al. Serum leptin concentrations in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics*. 1996, 98: 201-203.
172. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O’Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997, 387: 903–908.
173. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998, 18: 213–215.
174. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity. Relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *International Journal of Obesity*, 1999, 23: 1066-1073.
175. Caro JF, Kolaczynski J, Nyce M, Ohannesian J, Opentanova I, Goldman W, Lynn R, Zhang P, Sinha M, Considine RV. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*; 1996, 348: 159–16.
176. Emral R. Adiponectin and other cytokines: Medical education. *Türkiye Klinikleri J MedSci*. 2006, 26: 409–420.
177. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004, 24:29–33.
178. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2005, 25:971–976.

179. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Journal of the American Medical Association*.2004,291(14):1730–1737.
180. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight lose through caloric restriction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2004, 89:2697–2703.
181. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000, 102:1296–1301.
182. Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M., Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002, 290:1084–1089.
183. Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, et al. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. *Diabetes*, 2004 53(4):1150–1157.
184. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease.*Atherosclerosis* 2006,188: 231-244.
185. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V ve ark. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *PhysiolRes*; 2005, 54: 133- 40.
186. Turer A.T., Scherer P.E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012;55: 2319–2326
187. Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Dwivedi M, Luthra K. Adiponectin, insulin resistance, and C-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents. *Metabolism* 2004, 53:1336-41.
188. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of Adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*;2005, 90: 4255-9.
189. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and afterweight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89:3790-4.

190. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, ChouljenkoVN, Kousoulas KG, Rogers PM, Kesterson RA, Thearle M, Ferrante AW, Jr, Mynatt RL, Burris TP, Dong JZ, Halem HA, Culler MD, Heisler LK, Stephens JM, Butler AA. Identification of adropin as secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8:468–48.
191. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med* 2011;1523–1527.
192. Kumar KG, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, Culler MD, Mynatt RL, Butler AA. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity* 2012;20:1394–1402.
193. Sayin O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* Jan 27 2014:1-6.
194. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan HL, Bandla HP. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *J. Pediatr* Oct;163 2006:1122-6.
195. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, Al-Omran M, Teoh H, Verma S. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 122:S185–S192, 2010.
196. Girgis SI, Mac Donald DW, Stevenson JC, et al. Calcitonin gene-related peptide: Potent vasodilator and major product of calcitonin gene. *Lancet*;1985 2:14-16.
197. Dawbrand D, Gregory J, Emson PC. Visualisation of calcitonin gene-related peptide receptors in the rat. *Eur J Pharmacol*.1985; 111: 407.
198. Arulmani, U., et al. "Calcitonin gene-related peptide and its role in Migraine pathophysiology". *Eur J Pharmacol* 2004, 500: 315–30.
199. Rossi GP, Albertin G, Bellini A, et al. Gene expression, localization and characterization of endothelin A and B receptors in human adrenal cortex. *J Clin Invest* 1992; 94:1226- 1234.

200. Schneider M; Hilgers KF, Arnfried U, et al. Plasmaendothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension*; 2000, 13;579-585.
201. Gasic S, Wagner OF, Vierhapper H, Nowotny P, Waldhausl W. Regional haemodynamic effects and clearance of endothelin-1 in humans: renal and peripheral tissues may contribute to overall disposal of the peptide. *J Cardiovasc Pharmacol*.1992; 19: 176 –180.
202. Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries at vivo. *Circulation* 1999 ; 99:1147-1155
203. Hauner H, Petruschke T, Gries FA. Endothelin-1 inhibits the adipose differentiation of cultured human adipocyte precursor cells. *Metabolism*. 1994;43:227–232.
204. Ishida F, Saeki K, Saeki T, et al. Suppressive effects of the endothelin receptor (ETA) antagonist BQ-123 on ET-1-induced reduction of lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Pharmacol*.1992; 44:1431–1436.
205. Usui I, Imamura T, Babendure JL, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 mediates endothelin-1-induced insulin resistance via the inhibition of both G_q/11 and insulin receptor substrate-1 pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*.2005;19: 2760–2768.
206. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* ,1999;48:1856-62.
207. Mather KJ, Mirzamohammadi B, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes *Diabetes* 2002 51:3517-23.
208. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. Głowińska B, Urban M, Hryniewicz A, Peczyńska J, Florys B, Al-Hwish M *Kardio Pol* 2004;61:329-38.
209. Elevated endothelin-1 (ET-1) levels may contribute to hypoadiponectinemia in childhood obesity. Nacci C, Leo V, De Benedictis L, Carratù MR, Bartolomeo N, Altomare M, Giordano P, Faienza MF, Montagnani M. *J Clin Endoc Metab* 2013, 98:E683-93.
210. Türkiye Cumhuriyeti Resmi Gazetesi 29 Aralık 2011, Sayı 28157.

211. <[http://www.health.gov/DIETARYGUIDELINES/dga/2005/document/html/cha
pter2.htm](http://www.health.gov/DIETARYGUIDELINES/dga/2005/document/html/cha
pter2.htm)> alındığı tarih:18.05.2014
212. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol*; 2007,102: 2708-2715.
213. Pratt RE, Kavey RE, Quinzi D. Combined dyslipidemia in obese children: response to a focused lifestyle approach. *J Clin Lipidol*. 2014 Mar-Apr;8:181-6.
214. Wang Q, Yin J, Xu L, Cheng H, Zhao X, Xiang H, Lam HS, Mi J, Li M. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Chinese schoolchildren: comparison of two definitions and assessment of adipokines as components by factor analysis *BMC . Public Health* 2013, Mar 21;13:249 .
215. Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Sci* . 2008 Feb;114:183-93.
216. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159 Suppl 1:S67-74.
217. Granberry, M.C., & Fonseca, V.A. Insulin resistance syndrome: Options for treatment. *Southern Medical Journal*, 1999, 92, 2-14.
218. Chávez AG, Mendía LES, Argueta SE Elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. *Cir Cir* 2011 79:126-131.
219. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarreal V, Arata-Bellarba G, Lanes R. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2008 Oct;9:464-71.
220. Azab SF, Saleh SH, Elsaed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J. Pediatr* 2014, Feb 20.
221. Miller R, Tanofsky-Kraff M, Shomaker LB, Field SE, Hannallah L, Reina SA, Mooreville M, Sedaka N, Brady SM, Condarco T, Reynolds JC, Yanovski SZ,

- Yanovski JA. Serum leptin and loss of control eating in children and adolescents 2014, March; 38:397-403.
222. Cicchella A, Stefanelli C, Jürimäe T, Saar M, Purge P. Moderate physical activity correlates with elevated leptin in physically active 10-12-year-old boys with normal BMI. *Percept Mot Skills* 2011,Oct;117:358-66.
223. Vega GL, Grundy SM Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes* 2013,409679.
224. Bakiler AR, Aydoğdu SA, Ünüvar T, Yenisey Ç, Arun Özer E The mechanical properties and stiffness of aorta in obese children. *Türk J Pediatr* May-Jun 2013;55:309-14, 2013.
225. Sharma A, Colvin-Adams M, Yancy CW. Heart failure in African Americans: Disparities can be overcome *Cleve Clin J Med*, 2014 May,81:301-11.
226. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adipon levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig. Med.* 2013,61:1161-4.
227. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ Low circulating adipon concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Oct;97:3783-91.
228. Prieto D, Contreras C, Sanchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:412-26.
229. Farooq A, Knez WL, Knez K, Al-Noaimi A, Grantham J, Mohamed-Ali V. Gender differences in fat distribution and inflammatory markers among Arabs. *Mediators Inflamm* 2013 Oct 21.
230. Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayyeri A, Heshmat R, Ebrahimpour P, Larijani B. Metabolic Syndrome and Leptin Concentrations in Obese Children. *Indian J Pediatr* 2006, 73 :593-596.
231. Gonul Catli, Ahmet Anik, Hale Ünver Tuhan, Tuncay Kume, Ece Bober, Ayhan Abac The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children *Peptides* 2014,56 72–76.