

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

Prof. Dr. Rahmi ÖRS
ANABİLİM DALI BAŞKANI

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra AKYÜZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Emre ATABEK

KONYA-2009

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
KISALTMALAR.....	2
1. GİRİŞ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 OBEZİTENİN TANIMI VE PREVALANSI.....	6
2.2 OBEZİTEYİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.3.OBEZİTEYİ BELİRLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	10
2.4. OBEZİTEDE ETYOPATOGENEZ.....	13
2.5. OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI.....	22
2.6. OBEZİTENİN ENDOKRİN SONUÇLARI.....	24
2.6.1. OBEZİTE VE İNSÜLİN.....	26
2.6.2. METABOLİK SENDROM.....	28
2.6.3. HİPERİNSÜLİNEMİ VE GLUKOZ İNTOLERANSININ TANI KRİTERLERİ.....	32
2.6.4. OBEZİTE VE BÜYÜME HORMONU.....	32
2.6.5.OBEZİTE VE IGF-1.....	33
2.6.6. OBEZİTE VE ADRENAL FONKSİYONLAR.....	33
2.6.7. OBEZİTE VE GONADAL FONKSİYONLAR.....	33
2.6.8. OBEZİTE VE PROLAKTİN	34
2.6.9. OBEZİTE VE TİROİD FONKSİYONLARI.....	34
2.6.10. OBEZİTE VE DİSLİPİDEMİ.....	35
2.6.11. OBEZİTE VE HİPERTANSİYON.....	36
2.6.12. OBEZİTE VE KARDİYAK FONKSİYONLAR.....	37
2.7. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTELERİNDE TEDAVİ.....	40
3. MATERYAL VE METOD.....	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR.....	59
7. ÖZET.....	62
8. SUMMARY.....	63
9. KAYNAKLAR.....	64
10. TEŞEKKÜR.....	74

KISALTMALAR

- NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması)
- NHES:** National Health Examination Survey (Ulusal Sağlık Araştırma Çalışması)
- MS:** Metabolik sendrom
- VKİ:** Vücut kitle indeksi
- DM:** Diabetes mellitus
- SVK:** Sol ventrikül kitlesi
- SVKİ:** Sol ventrikül kitle indeksi
- IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu
- NPY:** Neuropeptid Y (Nöropeptid Y)
- CRH:** Corticotropin Releasing Hormone
- GLP-I :** Glukagon-Like Peptid I
- CCK:** Kolesistokinin
- 5-HT:** Serotonin
- POMC:** Proopiomelanocortin (Proopiomelanokortin)
- PVN:** Paraventricular Nucleus (Paraventriküler Nükleus)
- PCOS:** Polikistik over sendromu
- TSH:** Tiroid Stimulan Hormon
- IDF:** İnternational Diabet Federation
- NCEP:** Ulusal Kolesterol Uygulama Programı
- ATP:** Yetişkin Tedavi Paneli
- WHO:** World Health Organization
- OGTT:** Oral glukoz tolerans testi
- HOMAIR:** İnsülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model
- FGIR:** Fasting glukose-to-insulin ratio
- QUICK-1:** Quantative insulin-sensitivity check indeks
- AUC:** Area under the response curve
- IGF-1:** İnsülin like growth factor-1
- HDL:** High Density Lipoprotein
- LDL:** Low Density Lipoprotein
- VLDL:** Very Low Density Lipoprotein
- TG:** Trigliserit
- APO-A:** Apolipoprotein A
- APO-B:** Apolipoprotein-B
- P:** persentil
- r:** korelasyon katsayısı
- ROC:** Receiver operating characteristic
- IVSK:** İnterventriküler septum kalınlığı
- SVDSÇ:** Sol ventrikül diastol sonu çapı
- ADK:** Arka duvar kalınlığı

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Etyolojiye göre obezite sınıflandırılması.....	25
Tablo 2. Obezitede major endokrin anormallikler.....	26
Tablo 3. IDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı.....	29
Tablo 4. NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı.....	30
Tablo 5: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) metabolik sendrom tanı kriterleri.....	30
Tablo 6. Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar.....	37
Tablo 7. Obezitenin komplikasyonları.....	39
Tablo 8. Obez ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	44
Tablo 9. Metabolik sendrom olanlar ve olmayanların karşılaştırılması.....	46
Tablo 10. Obez gruptaki SVKİ ile diğer parametreler arasındaki korelasyon.....	47
Tablo 11. Obez çocuklarda SVKİ ile diğer parametreler arasında yapılan lineer regresyon analizi.....	47
Tablo 12. MS (+) olan grupta SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki.....	48
Tablo 13. MS (+) olan grupta SVKİ ile diğer parametreler arasındaki lineer regresyon analizi.....	48
Tablo 14. MS (-) olan grupta SVKİ ile diğer parametrelerin korelasyonu.....	49
Tablo 15: MS (-) olan grupta SVKİ ile diğer parametreler arasındaki lineer regresyon analizi.....	49

ŞEKİLLER

Şekil 1. Obez ve kontrol grubunda SVKİ için ROC eğrisi.....	50
Şekil 2. MS(+) olan ve MS(-) olan grupta SVKİ için ROC eğrisi.....	50

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel, ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. Nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir. Vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık nedeni yoktur. Bu tür obeziteye primer obezite veya ekzojen obezite denir. Endokrin, genetik veya diğer nedenlerin etiopatogenezde rol aldığı obezite ise sekonder obezite veya endojen obezite olarak adlandırılır.

Günümüzde çocuklarda obezite sıklığının artış nedeni; modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların, karbohidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşp, televizyon, bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir. Dünyada da 1960'lerden itibaren obezite sıklığında artış saptanmıştır. 1960'dan 1994'e kadar %4'den %10'a kadar artan obezite prevalansı, 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)'in çalışmasında 6-11 yaş arası obezite prevalansı %16 olarak saptanmıştır. Ülkemizde de yapılmış olan çalışmalarda, her 100 çocuktan 10 tanesinde obez olma riski olduğu gösterilmiştir.

Obezitenin neden olabileceği ikincil problemler; Diabetes Mellitus (DM), ateroskleroz, hiperlipidemi, hipertansiyon, infertilite, puberte prekoks, oligomenore veya amenore, kolelitiazis, psödotümör serebri, ortopedik sorunlar, hirsutizm, siroz, karaciğer fibrozisi, kolorektal kanser ve psikolojik bozukluklar olarak sıralanabilir. Çocukluk yaşlarında başlayan ve ileri yaşlarda da devam eden obezite; morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemesinin yanısıra, son derece ciddi sosyal ve ekonomik boyutları da olan bir sorundur. Erişkinlerde obezite tedavi sonuçları yüz güldürücü değildir. Kilo veren erişkin obezlerde tedaviden 5 yıl sonra %5'inden azında bu kilolarını koruyabildikleri, %62'sinde ise verdikleri tüm kiloları yeniden aldıkları ve geri kalanların ise hiç zayıflayamadığı gösterilmiştir. Bu yüzden obezitenin ortaya çıkmadan önlenmesi önem kazanmıştır.

Metabolik sendrom (MS) dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir morbidite sebebidir. Metabolik sendrom parametrelerinden biri olan abdominal obezite, tanım olarak vücutta aşırı yağ birikimine bağlı olup, sıklıkla birlikte kullanılmasına rağmen aşırı kilodan farklı bir kavramdır. Aşırı kilo, boy ve yaşa göre standarttan daha fazla olanları belirtirken, abdominal obezite aşırı vücut yağını belirtir. Amerikan kalp cemiyeti obeziteyi, koroner arter hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetersizliği ve kardiyak aritmiler için düzeltilebilir bağımsız bir risk faktörü olarak bildirmiştir.

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma, mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner arter hastalığı, diyastolik disfonksiyonun bağımsız belirteçleridir. Bu faktörlere ek olarak yüksek VKİ, artmış vücut yağ miktarı ve DM, diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Sol ventrikül yetmezliği bulguları ile başvuran hastaların yaklaşık %30-40'ında diyastolik disfonksiyon bulunur. Diyastolik disfonksiyonun erken tanı ve tedavisi kalp yetersizliğinin ilerlemesi ve ölüm üzerine önleyici etki yapabilir. Obez kişilerde, özellikle ekzantrik tipte ama konsantrik tipte de olabilen sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi ve sol atriyal genişleme sık gözlenen bulgulardır. Obezite ile birlikte hipertansiyondan bağımsız biçimde sol ventrikül kitlesinde artış olur. Bunun en önemli nedeni; sodyum ve su tutulumuna bağlı olarak artmış olan intravasküler hacimdir. Bu da sol ventrikül atım hacmi ve kalp debisi artışı ile sol ventrikül duvarında bir basınç oluşturur. Sonuç olarak özellikle ekzantrik tipte sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu meydana gelir.

Bu çalışmanın temel amacı obez çocuklar ile sağlıklı çocukların, ayrıca metabolik sendromu olan ve olmayan obez çocukların sol ventrikül kitle indekslerini ve diğer metabolik risk faktörlerini (kan lipit düzeyleri ve insülin direnci) karşılaştırmak ve SVKİ'nin diğer parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTENİN TANIMI VE PREVALANSI

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun aşırı birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (1-3). Obezite, çocuk ve adölesanların %25-30'unu etkileyen önemli bir beslenme problemidir (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 5-17 yaş arası aşırı kilolu çocuk oranı %30 iken Avrupa'da bu oran %31-39'a ulaşmıştır. Dünyada ortalama 300 milyon obez insan bulunmaktadır ve bu oran giderek artmaktadır (5).

Çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde morbidite ve mortalite artmaktadır. Adölesan döneme obez girenlerin %50 sinin erişkin dönemde obezitesi devam etmektedir. Çoğu kez aileler ve hekimler tarafından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemesi açısından önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

Yüksek kalorili besin tüketiminde artış, azalmış enerji tüketimi ve bunların kombinasyonunun neden olduğu pozitif enerji balansı kilo alımını arttırmaktadır (5). Avrupa'daki çocukların %4'ü obezdir ve prevalansı giderek artmaktadır. İtalya Avrupa'daki en fazla obez ve aşırı kilolu çocuğun bulunduğu ülkedir ve insidansı 6-9 yaş arası çocuklarda %35 iken 14-17 yaş arası % 15'e gerilemektedir (5). Gelişmiş ülkelerde düşük sosyoekonomik durumdaki ailelerde ve çocuklarında obezite sık iken gelişmekte olan ülkelerde ekonomik düzeyi yüksek ailelerde fazladır.

Eğitim durumu ve obezite prevalansı arasında ters bir orantı söz konusudur. Erkeklerin 25-34, kadınların 25-44 yaşları arasında kilo alma bakımından büyük risk altında olduğu bildirilmektedir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk nüfusunun %25'inin obezite kapsamına alınabileceği ifade edilmektedir. ABD' de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları (NHANES), obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. NHANES III, 1988-1994 yılları arasında gerçekleştirilen taramadır ve sonuçları itibarı ile VKİ'si 95. persentil üzerinde olan 6-11 yaş çocukların oranını %13.7, (erkeklerde %14.7, kızlarda %12.5) ve 12-17 yaş çocukların %11.5 (erkeklerde %12.5, kızlarda %10.7) olarak belirlemiştir. NHANES II dönemine denk gelen 1976-1987 yılları arasında 6-11 yaş grubunda %54 ve 12-21 yaş grubunda %64 oranında obezite prevalans artışı gerçekleşmiştir. ABD'de çocukluk çağı obezitesi bir halk sağlığı problemi olarak algılanmakta ve önlem alınması planlanmaktadır (1-7). Gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemi olan obezite, son yıllarda ülkemizde de giderek artan oranda

gözlenmektedir. Hatemi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Tarama Programı (TOHTA 2002) sonuçlarına göre 18 yaş altı grupta şişmanlık, kızlarda %28, erkeklerde %18.2 olarak bulunmuştur (8). Ülkemizde obezite sıklığının, kentte yaşayan okul çağı çocuk ve adölesanlarda %10-15 olduğu bildirilmiştir (9).

2.2 OBEZİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

2.2.1 DEMOGRAFİK FAKTÖRLER

2.2.1.1 Yaş: Çocuklarda obezite açısından riskli dönemlerin varlığı gösterilmiştir. İlk önemli risk dönemi, birinci yaşın ikinci 6 aylık dönemi, ikinci risk dönemi 4-6 yaşları arasında ve üçüncü risk dönemi ise pubertal dönemdir. Bir çocuğun hayatında ilk yılın ikinci yarısında meydana gelen obezite; ilerdeki dönemlerde obezite riski açısından önemlidir. Daha sonra vücut yağ dokusu 6-8 yaşlarında en düşük düzeylerine yaklaşır ve ardından tekrar artma dönemine girer. Üçüncü riskli dönem adölesan dönemidir. Bu dönemde kızlarda yağ dokusu artarken erkeklerde azalır. Bununla birlikte yağ dokusu kızlarda kalçada yoğunlaşırken, erkeklerde santral yerleşim gösterir. Gövde yağlanması kardiyovasküler sorunlar, hiperlipidemi, glikoz intoleransı, hipertansiyon gelişimi açısından daha risklidir. Adölesan kızlarda şişmanlığın getirdiği morbidite sorunları erkek çocuklardan daha yüksek oranlarda görülmüştür. Şişman kız ve erkek adölesanların, erişkin dönemdeki morbidite oranının, obez olmayan adölesanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10).

2.2.1.2 Cinsiyet: Genellikle kız çocuklarında sıklık, erkeklere göre daha fazla olarak bildirilmiştir. Ancak bu durum ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin İngiltere, ABD, İspanya ve Finlandiya'da kız çocuklarında daha sık iken, İtalya ve Avusturya'da erkek çocuklarında oran daha yüksektir (10).

2.2.1.3 Etnik Köken: Çeşitli etnik gruplar arasında tam olarak açıklanamayan büyük bir değişkenlik olduğu gösterilmiştir.

2.2.2 FİZİKSEL FAKTÖRLER

2.2.2.1 Bölge: Erişkin obezitesinde olduğu gibi çocukluk çağı obezitesinde de çevresel faktörlerin rolü son derece önemlidir. Örneğin ABD'nin National Health Examination Survey (NHES) çalışmalarına göre en sık obezite kuzeydoğu bölgesinde görülür (11).

2.2.2.2 Mevsim: Sonbahar ve kış aylarında obezite prevalansında artış saptanmıştır. Bazı araştırmacılar bu farklılığı düşen hava sıcaklığı ile tüketilen gıda miktarında artışa ve

azalan sportif faaliyetlere bağlamaya çalışmalarına rağmen genel olarak kuzey ülkelerdeki daha düşük obezite prevalansı bu hipotezin doğruluğuna soru işareti koymuştur (11).

2.2.2.3 Yerleşim yeri: Kırsal bölgelere göre kalabalık yerleşim yerlerinde, kentlerde obezite prevalansı daha yüksek saptanmıştır (12).

2.2.3. SOSYOKÜLTÜREL FAKTÖRLER

2.2.3.1 Ailenin sosyoekonomik durumu: Çocukluk çağı obezitesi ile ailenin sosyoekonomik düzeyi arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmasına rağmen net bir sonuca ulaşılamamıştır. ABD'nin 'National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)' çalışmasına göre arada bağlantı gösterilemezken, yapılan bölgesel çalışmalarda ters orantı varlığı saptanmıştır (11).

2.2.3.2 Anne-baba eğitim düzeyi: Anne baba eğitimi ile obezite arası bağlantı henüz aydınlık kazanmış değildir. Bir kısım çalışmada arada ters ilişki saptanmış, diğer bir grupta ise anlamlı bağlantı varlığı gösterilememiştir (13).

2.2.4 BİYOLOJİK FAKTÖRLER

2.2.4.1 Aile öyküsü: Mossberg'in (14) 500 çocuğu yaklaşık 40 yıl süre ile takip ettiği çalışmasından çıkan sonuçlara göre ailede obezite öyküsü ve puberte yıllarındaki kilolardaki fazlalık erişkin vücut ağırlığının temel belirleyicileridir. Ailede obezite öyküsünün varlığı ile çocukluk çağında obezite riskinin yaklaşık 3 kat artmakta olduğu gösterilmiştir. Vohr ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre obez çocukların %80 kadarında anne ve babadan biri, %30 kadarında da her ikisinin obez olduğu bulunmuştur.

2.2.4.2 Doğum kilosu: Locard ve arkadaşları (16) 5 yaşındaki obez çocuklar için doğum ağırlığının predispozan bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, ilk iki yılda büyüme atağının gereğinden fazla olması nedeni ile çocuklukta ve ileri yaş grubunda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıktığı gösterilmiştir.

2.2.5 ALIŞKANLIKLAR

2.2.5.1 Beslenme: Bebeklik dönemindeki beslenmenin de obeziteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Formula ile beslenen bebeklerde obezite sıklığı anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksektir. Von Kries ve arkadaşlarının (11) yaptıkları çalışmaya göre 3 ile 6 ay arası anne sütü alan çocuklar, almayanlara göre %35 oranında daha az obez olma olasılığına sahiptirler. Şişmanlığın hızlı artışında önemli etkilerden biri, beslenme alışkanlıklarında gözlenen değişimdir. Şehirde yaşayan çocukların yaklaşık yarısı öğle

yemeklerini ev dışında yemektedir. Çoğunluğu ise "fast food" tipi beslenmek zorunda kalmaktadır. Avrupa'da yapılan birçok çalışmada obez çocukların özellikle hayvansal kökenli yağ ve proteinleri aşırı tükettikleri gözlenmiştir. Ayrıca diyetteki yağ oranı ile vücudun yağ oranı arasında %100'e yakın bir korelasyon olduğu saptanmıştır, bu da yağların düşük termogenetik etkisine bağlanmıştır. Ağız yoluyla alınan yağların %3'ü, proteinlerin %8'i ve karbohidratların %25'i termogeneizde rol almaktadır. Bununla birlikte alınan proteinlerin Insulin Like Growth Faktör-1'i (IGF-1) ve insülini arttırarak yağ depolanmasında artış ve matür adipositlerin proliferasyonuna neden oldukları saptanmıştır. Ayrıca obezite değerlendirmesinde öğün sayısı da önemlidir. Azalan öğün sayısı ile serum lipit ve insülin seviyesi artmaktadır (11). Evde kahvaltı yapmayan, okul kantininden atıştıran çocukların oranı oldukça yüksektir. Bu grup yiyecekler; yüksek kalori değeri, yüksek yağ ve karbohidrat oranı yanında, düşük posa ve lif içeriği ile obezite oluşumunu kolaylaştırır. Yüksek karbohidrat içerikli gıdalar plazma insülinini arttırarak, sonuçta insüline bağımlı lipogenez ve dolayısıyla vücut yağ kitlesinde artışa yol açmaktadır (11).

2.2.5.2 Fiziksel aktivite: Yetersiz fiziksel aktivite şişmanlığın en önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmesine rağmen, uygun tekniklerle ölçülen fiziksel aktiviteye yönelik longitudinal çalışmalar çok yetersizdir. Var olan çalışmalar doğrultusunda değişik nedenlerden dolayı, çocukluk yaş grubunda obez çocuklarda, erişkinlere benzer şekilde sedanter yaşama eğiliminin arttığı görülmüştür (11).

Kentte çok katlı konutlarda yaşama, oyun alanlarının yetersizliği, okullarda artmış bilgi yükü ve ödevler, seçme sınavlarına hazırlanma, televizyon seyretme ve bilgisayar kullanımının, çocukların hareketlerini kısıtladığı gösterilmiştir (14).

2.2.5.3 Televizyon seyretme süresi: Günlük yaşamın vazgeçilmez bir parçası olan televizyon çocuklar üzerinde oldukça geniş bir etkiye sahiptir. ABD'de Roberts ve arkadaşlarının (18) yaptıkları çalışmaya göre yaş gruplarına bağlı olarak televizyon önünde geçen zaman değişiklikler göstermekle birlikte 2-7 yaş arası çocukların %32'sinde 8-13 yaş arası çocukların %65'inde ve 14-18 yaş arası çocuklarında %65'inde yatak odasında televizyon olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine Amerikan Pediatri Cemiyeti anne, baba ve çocuk hekimlerine yönelik bildiride bulunmuştur. Televizyon önünde geçen zaman artışı ile, obezite arasındaki ilişki şu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır: Televizyon izleme ile azalan enerji harcaması, artan atıştırma alışkanlıkları ve indirekt olarak televizyon reklamları ile sağlanan yüksek kalorili yiyeceklere karşı yeme arzusunda artışla olmaktadır. Fakat tüm bunlarla birlikte aynı televizyon kanalları değişmez olarak "zayıf

insan güzeldir" yaklaşımı içinde oldukları için, zayıflığa karşı özendirme duygusunu da beraberinde getirmektedir (18,19).

Bugün bilinmektedir ki, vücut ağırlığında %7.5-10'luk artış, total enerji harcamasının %12-15 arasında azalması ile paralellik göstermektedir. Fakat henüz aşırı tartı ve azalmış fiziksel aktivite arasındaki neden–sonuç ilişkisi tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir. Yani insanlar obez olduklarından dolayı mı az aktivite gösterirler, yoksa az aktivite gösterdiklerinden dolayı mı obez olurlar, henüz tam belli değildir.

2.3.OBEZİTEYİ BELİRLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Obezite, vücutta aşırı yağlanma anlamına gelmektedir. Ancak aşırı yağlanma tanımını yapabilmek için önce normalin tanımlanması gerekir. Bu amaçla vücuttaki yağ miktarını ölçebilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin hepsinde amaç vücuttaki yağ dokusu ile yağ dokusu dışında kalan doku miktarının belirlenmesidir. Vücutta bulunan yağ miktarı direkt olarak ölçülebileceği gibi yağ dokusunun yağsız dokuya oranı olarak da ölçülebilir.

2.3.1. VÜCUTTAKİ YAĞIN DİREKT ÖLÇÜMÜ

Vücut dansitesinin hesaplanması (hidrodansitometri), toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, toplam vücut potasyumunun ölçümü, dual enerji absorpsiyonun ölçümü, impedans ölçümü iletkenliğin saptanması, nötron aktivasyonu, tomografi ve magnetik rezonans vücuttaki yağın direkt ölçümü için kullanılan metodlardır. Vücut yağının direkt ölçümünü sağlayan bu yöntemlerin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, klinik kullanıma girememiştir.

2.3.1.1. Vücut Dansitesinin Hesaplanması (Hidrodansitometri)

Vücut kompartmanlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler içinde en güvenilir olanıdır.”Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Bu metod ile farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Ancak bu tekniğin çocuklarda kullanımı uygun değildir (1,20).

2.3.1.2. Toplam Vücut Suyunun İzotop Dilüsyonu İle Saptanması

Su, vücutta yağsız doku kitlesinde ve belli oranda bulunur. Depolanmış trigliseridin yapısında yer almadığı bilinmektedir. İki veya üç değerli hidrojen (deuterium veya tritium) izotopu kullanılarak, izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanmaktadır. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı (%70-72) sabit kabul edilir. Vücut ağırlığından hesaplanan yağsız vücut kitlesinin çıkarılması ile vücut yağ miktarı tespit edilir. İskelet ağırlığı da göz

önüne alınır. Bu metod ile yağsız dokuda %72'den fazla su bulunan vakalarda (gebeler, ödemli olanlar) vücut yağı daha az olarak hesaplanmaktadır (1).

2.3.1.3. Toplam Vücut Potasyumunun Ölçülmesi

Potasyum (K), vücutta yağsız dokuda bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir. K-42 kullanarak izotop dilüsyonu veya K-40 kullanarak tüm vücut taraması ile ölçüm yapılabilir. İntraselüler sıvıdaki potasyum içeriği sabit kabul edilerek hesaplanmaktadır. Ancak bunun kişiden kişiye farklı olduğu bilinmektedir (1).

2.3.1.4. Dual Enerji Absorpsiyonunun Ölçümü (DEXA)

Dokular tarafından fotonların veya X-ışınlarının farklı absorbe edilmesinden yararlanarak ölçüm yapılır. Vücut dansitesinin ölçümüne yakın sonuçlar bulunmaktadır. Kolay uygulanabilirliği, düşük radyasyon dozu nedeni ile DEXA, foton absorpsiyonuna tercih edilmektedir (21). DEXA , çocuklar için kullanılan ve daha az radyasyon maruziyeti oluşturan bir yöntemdir. Ancak laboratuvar şartlarını gerektirmesi, küçük sağlık merkezleri veya doktor muayenehanelerinde kullanılmaması görüntüleme yöntemlerinin kullanımını kısıtlamaktadır (22).

2.3.1.5. İmpedans Ölçümü

Temel olarak vücut su miktarının, intra ve ekstraselüler sıvı miktarının tesbitine yardımcı olur. Kol ve bacağına yerleştirilen bir çift elektrot ile tek frekans (50KHz) veya değişken frekanslarda impedans ölçümü yapılır. Ağrısızdır (1).

2.3.1.6. İletkenliğin Saptanması

Elektromanyetik alanda yağ dokusu ile sıvı kopartmanın verdiği cevabın farklı olması, vücut yağının ölçümünde bu metodun geliştirilmesini sağlamıştır. Ağrısız ve hızlı sonuç vermesine karşın malzemelerin yüksek fiyatı kullanımını kısıtlamaktadır (1).

2.3.1.7. Nötron Aktivasyonu

Vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bir metottur. Kemiklerin içerdiği kalsiyum (Ca) miktarı ve protein yapısındaki nitrojen (N) oranı sabit kabul edilerek, vücut protein ve nitrojeni hesaplanır. Nötron bombardımanı ile kimyasal maddeler aktive edilir ve gamma emisyon spektra ile tespit edilir. Nötron aktivasyonu boyunca ^{14}N , ^{15}N ve ^{48}Ca , ^{49}Ca 'a dönüşür. Teknik olarak kullanımı zordur ve hasta radyasyona maruz kalmaktadır (1).

2.3.1.8. Görüntüleme Yöntemleri

Tomografi ve manyetik rezonans, bölgesel yağ dağılımı hakkında bilgi vermektedir. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi yöntemleri yüksek maliyet ve tomografide iyonize radyasyona maruz kalma nedenleri ile sınırlı olarak kullanılabilir yöntemlerdir.

2.3.2. VÜCUT YAĞININ İNDİREKT ÖLÇÜMÜ

Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun, ucuz, güvenilir ve kolay tekrarlanabilir olması idealdir. Bu amaçla vücut yağı hakkında fikir veren indirekt yöntemler geliştirilmiştir. İndirekt olarak vücut yağını ölçen antropometrik metodlar ise rölatif ağırlığın ölçümü, vücut kitle indeksi ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür (1).

2.3.2.1. Rölatif Ağırlığın (RA) Ölçümü

RA; boya göre ağırlık ölçümüdür. Çocuklar için kullanılabilen antropometrik yöntemlerden birisidir. Çocuklar, obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp, ağırlıkları ideal ağırlığı ile karşılaştırılmaktadır. İdeal yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50. persentilde olduğu yaşın 50. persentildeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile RA hesaplanır. RA'nın %120'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (1).

$$RA = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

2.3.2.2. Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Cilt kıvrım kalınlığı, kaliper denilen özel alet yardımı ile ölçülür. Vücudun değişik bölgelerinde kalınlık ölçümü yapılmasına karşın en sık uygulanan bölge triseps cilt kıvrım kalınlığıdır (TCK). Boy ve ağırlık ölçümlerine göre cilt kıvrım kalınlığı ölçümlerinin avantajları ve dezavantajları vardır. Avantajı, yağ kalınlığının gerçek değerini ortaya çıkarmasıdır. Dezavantajı ise çocukların cilt kıvrım kalınlığı ölçümünden rahatsızlık duymalarıdır. TCK, yaşa ve cinse göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle gerçekleştirilen yaşa göre cilt kıvrım kalınlığı persentil çizgilerinde %85'in üzerinde kalanlar aşırı kilolu ve %95'in üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir. VKİ ve TCK ölçümleri çocukta ve erişkinlerde güçlü bir korelasyon

göstermektedir. TCK kullanımında yaş, cinsiyet ve uygulanan bölge, dokunun elastikiyetini ve ezilebilirliğini değiştirmektedir. Bu değişkenler TCK kullanımını sınırlandırmaktadır (23).

2.3.2.3. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Diğer metodların daha doğru ve güvenilir olmasına karşın VKİ güvenli, basit, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile daha yaygın olarak kullanılmaktadır. VKİ, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle yaşa ve cinsiyete göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Obezite tanısında bu persentil çizelgesinde %85'in üzerinde kalanlar aşırı kilolu, %95'in üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir. VKİ, ölçülen ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranıdır. VKİ'nin obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik metodlardan biri olduğu kabul edilmektedir (22,23,24).

$$VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boyun karesi (m}^2\text{)}}$$

VKİ ve TCK arasında yaşa ve cinsiyete bağlı değişiklikte güçlü bir korelasyon görülmektedir. Bu iki metod epidemiyolojik çalışmalarda birbirlerinin yerine kullanılabilirler (23). VKİ, kolay ölçülmesi, çocuklarda ve erişkinde vücut yağı ile aynı zamanda obezitenin sekonder komplikasyonları olan kan basıncı, kan yağları, kan lipoproteinleri ve uzun dönem mortalite sonuçları ile de uyumlu olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır (25). VKİ'nin sensitivite ve spesifitesinin araştırıldığı ve 95.persentilin kesme noktası olarak alındığı bir çalışmada sensitivite %88 ve spesifite ise %94 olarak belirlenmiş ve optimum sensitivite (%92) ve spesifiteye (%92) kesme noktasının 92. persentil olarak alındığı durumda ulaşılmıştır (26).

2.4. OBEZİTEDE ETYOPATOGENEZ

Obezite nedenlerinin araştırılmasında fizyolojik/biyokimyasal ve genetik yaklaşım olmak üzere başlıca iki ana yol izlenmektedir (27).

2.4.1. FİZYOLOJİK/ BİYOKİMYASAL YAKLAŞIM

Fizyolojik/ biyokimyasal yaklaşım, yağ olarak depolanan enerjinin alınan ve harcanan enerji arasındaki farka bağlı olduğu temeline dayanmaktadır. Dolayısıyla obez hastalarda pozitif enerji balansından söz edilmektedir. Örneğin günlük enerji alımının, enerji tüketiminden 25 kilokalori daha fazla olması obezitenin gelişmesi için yeterlidir. Organizma için başlıca enerji kaynakları karbonhidrat, yağ ve protein olup, bunların gram başına sağladıkları enerji miktarları karbonhidrat ve protein için 4, yağlar için 9 kilokaloridir. Depolanan glikojen kısa süreli enerji deposu olarak görev görür, proteinler

ise sadece açlık durumlarında enerji amaçlı kullanılır. Alınan karbonhidratlar hücrelerde enerji üretimi için hızla kullanılır ve fazla alındığı durumlarda karbonhidratlardan hücrelerde enerji sağlayan metabolik reaksiyonlarda hızlanma olur (28,29,30,31).

Besinlerden sağlanan enerji organizmanın hücresel, metabolik ve fiziksel aktivite gibi işlevlerini yerine getirmek için kullanılır. Bazal metabolik dengenin devamı için alınan enerjinin %60-70'i kullanılır. Bazal metabolik hızdaki bireysel değişiklikler metabolik olarak aktif dokuların kitlesi, organların total vücut kitlesine oranları ve her bir dokunun enerji metabolizmasına katkısı ile ilişkilidir. İstirahat halinde en çok enerji tüketen organlar karaciğer, beyin, kalp ve böbreklerdir. Bu organlar yetişkinlerde total vücut ağırlığının %5-6'sını, yenidoğanda %15'ini oluştururlar ve istirahat halinde enerjinin %60-75'ini tüketirler. Yenidoğanlarda beyin vücut ağırlığının %10'unu oluşturup, total enerjinin sadece %18'ini tüketir. Tüm bunlardan dolayı çocuk ve erişkinlerde enerji tüketimini değerlendirirken vücut kompozisyonundaki değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır (28,29).

Normal fizyolojik fonksiyonların yerine getirilmesinde, hücre içindeki çeşitli metabolik olaylar önemli rol oynar ve bu reaksiyonlar bazal metabolik hızı belirler. Örneğin sodyum pompası ve protein değişimi bazal metabolik hızın 2/3'ünden sorumludur. Protein sentezi karaciğerde ana enerji tüketiminin büyük kısmından sorumludur. Gıdalarla alınan enerjinin yaklaşık %10 kadarı, alınan besinlerin sindirilmesi, gastrointestinal sistemden emilmesi ve depolanması sırasında kullanılır ve "meal-induced thermogenesis" olarak adlandırılır. Besinlerle alınan enerjinin bir kısmı fiziksel aktivitenin yerine getirilmesi için kullanılır. Bunun için kullanılan enerjinin miktarı bireyler arasında ve gün içinde fiziksel aktiviteye bağlı olarak büyük değişkenlik gösterebilir. Erişkinlerden farklı olarak çocukluk ve adölesan yaş döneminde alınan enerjinin bir kısmı büyüme için kullanılır (28,29). Organizmada enerji tüketimi çok çeşitli faktörlerden etkilenir. Bunlardan başlıcaları yaş, cinsiyet ve genetik faktörlerdir.

2.4.1.1. Yaş ve Enerji Tüketimi:

Enerji gereksinimi süt çocuğu döneminden çocukluk ve adölesan dönemine doğru miktar olarak artmasına rağmen vücut ağırlığının her birimi için azalma gösterir. Günlük enerji gereksinimi 1 yaşında 100 kkal/kg iken 10 yaşında 70 kkal/kg, 19 yaşında ise 45 kkal/kg'dır. Oransal olarak enerji gereksiniminde ki bu düşme, bu yaşlar arasında büyüme hızındaki düşmeye bağlıdır. Adölesan döneminde enerji ihtiyacı kronolojik yaştan daha çok pubertal gelişim hızı ile ilişkilidir. Yaşlanma ile birlikte yağ içermeyen vücut kitlesinin

azalmasına bağlı olarak 20 ile 70 yaş arasında her 10 yıl için bazal metabolik hızda %1-2 oranında azalma görülür (28,29).

2.4.1.2.Cinsiyet ve Enerji Gereksinimi:

Cinsiyetler arasında enerji harcanmasındaki değişiklikler metabolik olarak aktif vücut kitlesi ve fiziksel aktivitedeki farklılıklara bağlı olarak değişir. Erkekler kizlardan daha fazla enerji harcarlar ve cinsiyetler arasında enerji harcamasındaki farklılık 2 yaşından sonra belirginleşmeye başlar. Özellikle puberte öncesinde enerji harcamasındaki değişiklikler esas olarak fiziksel aktivitedeki farklılıklara bağlıdır. Bu farklılık, adölesan dönemde erkeklerde kas kitlesinin, kızlarda ise yağ kitlesinin artması ile daha belirginleşir. 20 yaşından sonra enerji harcamasındaki farklılıklar kas ve yağ kitlesindeki azalmaya bağlı olarak giderek azalır (32).

2.4.1.3. Genetik zellikler:

Bireyler arasındaki enerji harcamasındaki farklılıklarda önemli rol oynar. İkiiz çalışmalarında, bazal metabolik hız, gıdaların termik etkisi ve aktivite esnasında genetik faktörlerin enerji tüketimi üzerine %40 oranında etkili olduğu belirlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda her bireyde vücut yağları için bir “set-point” bulunduğu ve bunun enerji alımı ile harcanmasında rol alan son derece karmaşık faktörler ile düzenlendiğini göstermiştir.

İnsanlar besin maddelerini kesintili olarak almalarına rağmen enerji harcamaları sürekli dir. Bu nedenle açlık ve egzersiz sırasında tüketmek amacı ile aldıkları enerjinin bir kısmını depo etmek zorundadırlar. Vücudun enerji homeostazı özellikle beyin ve kasların gereksinimini karşılamak amacıyla değişen koşullara hızla uyum sağlamak zorundadır. Bu koşullar özellikle besin alımı, bazal postprandial dönem, kısa ve uzun açlık dönemleri, egzersiz ve stres olarak tanımlanabilir (29,33).

Pozitif enerji balansı sonucunda meydana gelen obezite genetik olarak programlanmış ve çevresel koşullara göre değişime açık olan enerji metabolizmasında meydana gelen oto-regülasyon kaybıdır. Normalde iştah gıda alımı ve enerji kullanımını kontrol eden nörofizyolojik mekanizmalar hormonları ve nörotransmitter sistemleri ilgilendirmektedir. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan faktörler iki grupta incelenmektedir:

- a) Santral faktörler
- b) Periferik faktörler

Enerji homeostazında hipotalamus önemli fonksiyona sahiptir. Hipotalamus ventromedial (VMH) nükleusun tokluk, lateral hipotalamusun (LHA) açlık sinyalleri alan merkezler olduğu gösterilmiştir. VMH' un hasarı önce hiperfaji, daha sonra obeziteye neden olurken LHA hasarı ise anoreksiye yol açmaktadır. Santral faktörler içinde Nöropeptit Y (NPY); serotonin (5-HT), "Corticotropin Releasing Faktor"(CRF), urokortin, glucagon-like peptid-I (GLP-I) ve kolesistokinin (CCK) önemlidir. Periferik faktörler iki ana grupta toplanabilir. Birinci grup yemekten sonra dolaşımda artan, yenen yemek miktarı ve süresini belirleyen, kısa sürede etkisini gösteren tokluk sinyalleridir. Bu grupta santral faktörler içinde sayılan CCK, glukagon, bombesin ve somatostatin yer almaktadır, ikinci grup maddeler ise enerji depoları ile enerji dengesini düzenleyen ve uzun sürede etki gösteren leptin, insülin ve glukokortikoid gibi hormonlardır (31,33,34,35).

a) Santral sinir sistemi faktörleri

Nöropeptid Y (NPY): Açlıkta hipotalamusun arkuat nükleusundaki hücrelerde sentezlenir ve sinir uçlarından salgılanır. Kemiricilerde NPY'nin ventriküllere veya direkt olarak spesifik hipotalamik bölgelere enjekte edilmesinden sonra 10-15 dakika içinde gıda alımının arttığı ve termogenezisin azaldığı saptanmıştır. Obezite patogenezinde NPY'nin rolü tam aydınlatılmamış olmasına rağmen, son 10 yıldır enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli role sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu etkisini de Y5 reseptörler üzerinden yaptığına inanılmaktadır (31,33,34,35)

Serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT): Noradrenalin (NA), adrenalin, dopamin, ve 5-HT gibi monoamin nörotransmitterlerin kemiricilerde gıda alımını, yeme alışkanlığını ve iştahı etkilediği uzun yıllardır bilinmektedir. NA ve adrenalinin hipotalamusa enjeksiyonunu takiben gıda alımı stimüle olur (31,33,35).

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH): CRH, PVN'a verildiğinde gıda alımını azaltmakta, sempatik cevabı arttırmaktadır. CRH ve NPY enerji homeostazının düzenlenmesinde zıt etkiler göstermektedir (33,35).

Glukagon-Like Peptid I (GLP-I): GLP-I beyin ve bağırsakta sentezlenen bir peptiddir. Reseptörlerinin santral sinir sisteminde iştahı düzenleyen PVN ve amigdala nükleusta bulunduğu, 3.ventriküle enjeksiyonundan sonra gıda alımının azaldığını gösterilmiştir (33,35).

b) Periferik faktörler

Tokluk Sinyalleri:

Kolesistokinin (CCK): Barsak duvarında sentezlenen ve portal dolaşıma salınan bir peptiddir. CCK'nin periferik ve santral sinir sistemine enjeksiyonu gıda alımını azaltır (31).

Leptin: Leptin, obezite (ob) geninin protein yapısında bir ürünü olup, Yunanca'da zayıf, ince anlamına gelen 'leptos' sözcüğünden türetilmiştir. Yağ eriten hormon olarak da isimlendirilir. Mevcut metabolik duruma cevap olarak beyaz yağ dokusu hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır. Vücut ağırlığı ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Metabolik hızı ve aktiviteyi artırırken iştahı azaltır. Bunun sonucu olarak leptin iştah ve metabolizmayı düzenleyen beyin bölgelerine metabolik bir sinyal olarak görev yapar (33,36).

Leptin 167 aminoasit içeren; 21 aminoasidini amino terminal sekretuar sinyal parçasının oluşturduğu, 16 kDA ve yüksek oranda hidrofilik bir proteindir. İşlem sırasında sinyal parçası çıkartılır ve dolaşımdaki leptin 146 aminoasitli bir protein olarak kalır. İnsanlarda leptin gen lokalizasyonu 7q31, leptin reseptör geninin lokalizasyonu 1q31 kromozomu üzerindedir (37,38).

Leptin çoğunlukla beyaz yağ dokusunda üretilir ancak çok az miktarda kahverengi yağ dokusunda sentezlenip dolaşıma verilir. Leptin üretimi sitokinler tarafından uyarılır, dolaşımda serbest ve proteine bağlı olarak bulunur (39,40).

Enerji dengesinin fizyolojik olarak düzenlendiği ilk kez 1783 yılında Lavoisier ve Laplace tarafından ileri sürülmüştür. Sıçanlarda 1950 yılında obez fenotipe yol açan beş adet resesif tek gen mutasyonundan ilki olan "ob" mutasyonu tanımlanmıştır. Daha sonra obezite geninin şifrelediği ve yağ dokusu hücreleri tarafından üretilen protein yapısındaki bu faktör 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından belirlenmiş ve leptin olarak isimlendirilmiştir (41). Obez insanlarda ob mRNA ve serum leptin miktarının yüksek olduğu ve insanlarda ob gen üretiminin vücut yağı ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da insanlarda serum leptin konsantrasyonlarının vücuttaki yağ dokusunun miktarını yansıttığını gösterir (42).

Serum leptin konsantrasyonları ile vücut yağ yüzdesi arasındaki belirgin ilişki, leptinin yağ dokusu depolarının büyüklüğü hakkında beyine sinyal gönderdiğini düşündürmüştür. Eğer leptinin insanlardaki etkisi farelerdekine benzer olsaydı, iştah azalmalı enerji tüketimi artmalı ve bu ikisinin sonucu olarak kilo kaybı oluşmalıydı. Halbuki obez olgularda leptin seviyesinin yüksek olmasına rağmen yukarıdaki etkilerin

görülmemesi, leptine olan duyarlılığın azaldığını düşündürmüştür. Tüm bunlara ilave olarak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda obez olgularda ob genini kodlayan bölgenin aminoasit diziliminde bir mutasyon belirlenememiştir (43,44).

Leptinin Etki Mekanizması

Leptin metabolik etkisinin çoğunu merkezi sinir sistemi ve periferel dokularda yerleşmiş özel reseptörlerle sağlamaktadır. Leptin reseptörleri; interleukin 2, interferon ve büyüme reseptörünü de içine alan bir sitokin reseptör sınıfındadır (37).

Leptin besin alımını azaltmak, ısı üretimini artırmak ve vücut ağırlığını azaltmak gibi etkilerini iştah merkezi olarak bilinen hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarında bulunan arkuat nükleus üzerinden oluşturur. Arkuat nükleusta bulunan NPY nöronlarının özellikle enerji eksikliği olan durumlarda besin alımını artırmak veya ısı üretimini azaltmak yoluyla enerji dengesini kontrol ettiği gösterilmiştir. Leptin NPY nöronlarını baskılayarak iştahı azaltır. Bu etkisini ATP sensitif potasyum kanallarını aktive etmek yolu ile oluşturduğu gösterilmiştir. Obezite genindeki defekte bağlı olarak leptin eksikliği olan, genetik olarak obez farelerin hipotalamuslarında NPY'nin aşırı şekilde yapıldığı ve bu farelere intraperitoneal olarak günlük leptin enjeksiyonu yapıldığında sadece besin alımının azalmadığı aynı zamanda hipotalamustaki NPY mRNA üretiminin de azaldığı bildirilmiştir (28,45). Periferel dokuya etki eden leptin reseptör izoformlarının bulunduğu organlar; hepatositler, adipositler, hemopoetik ve pankreatik hücrelerdir ki bu dokularda leptine karşı oluşan derin biyolojik yanıt periferel hareketi destekler niteliktedir. Leptin reseptörleri vasküler endotel hücrelerde de eksprese edilmekte ve vazoregülasyonda önemli rol oynamaktadırlar (46).

Leptin; hipotalamus, leptomeninks, koroid pleksus, akciğer, böbrek ve yağ dokusunda bulunan reseptörlerine bağlanarak etki eder. Farelerde yapılan çalışmalarda leptin reseptörlerinin beyin kapiller endoteli, koroid pleksus endoteli ve beyin endotelinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu reseptörler ile dolaşımdaki leptin ventriküller ve subaraknoid mesafedeki beyin omurilik sıvısına geçer. Buna karşılık dolaşımdaki leptinin beyin interstisyel sıvısına geçişi çok azdır. Bu durum beyin interstisyumuna leptin geçişinin kan beyin bariyerini oluşturan beyin kapiller endoteli boyunca reseptör aracılı yolla olduğunu düşündürmüştür. Son zamanlarda leptinin beyne girebilmek için doygun bir taşıma sistemini kullandığı gösterilmiştir. Obez insanlarda plazma leptin seviyelerinde yükselme olmasına rağmen beyin omurilik sıvısındaki leptin seviyelerinin yükselmemesi taşıma sisteminde bir bozukluk olduğunu düşündürmüştür (35,47).

Genetik olarak obez ve diyabetik olan db/db farelerde leptin reseptör sentezi db geni tarafından kontrol edilir. Bu farelerde db genindeki nokta mutasyon sonucu anormal leptin reseptörü oluşur. Bu durum db/db farelerde obezite gelişmesine yol açar. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise hipotalamik leptin reseptörlerinin şifrelendiği gen bölgesinde mutasyon belirlenmemiştir (48).

Leptinin Etkileri

1. Vücut ağırlığının düzenlenmesi
2. Enerji tüketiminin düzenlenmesi
3. Nöroendokrin sisteme etkileri
4. Diğer etkileri

1. Vücut Ağırlığının Düzenlenmesi:

Dolaşımdaki leptin düzeyinin temel belirleyicisi yağ kitesidir. Obez kişilerdeki adiposit ob mRNA düzeyi ve serum leptin konsantrasyonu ile vücut yağ düzeyi ve serum leptin konsantrasyonu ile vücut yağ yüzdesi, VKİ, bazal serum insülin konsantrasyonu arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır.(1,10).

2. Enerji tüketiminin düzenlenmesi:

Vücut ağırlığının düzenlenmesi için enerji alımı ve tüketimi arasında bir denge kurulması gerekir. İnsanlarda leptinin enerji dengesindeki rolü tam olarak bilinmez. Nagy ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışmada serum leptin konsantrasyonlarının çocuklarda enerji tüketiminin göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte birçok çalışmada fiziksel aktivite ile leptin metabolizması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Egzersizin akut olarak leptin seviyesini değiştirmediği ancak uzun süreli egzersiz yapılması durumunda yağ kitesinde oluşan azalma sonucunda plazma leptin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir.

3. Nöroendokrin sisteme etkileri:

Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde obeziteye ilaveten infertilite de mevcuttur. Bu farelere dışarıdan leptin verildiğinde plazma FSH, LH ve testosteron düzeylerinin arttığı, böylece pubertenin başladığı ve infertilitenin düzeldiği gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda pubertede her iki cinste leptin seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Gonadotropin sekresyonunda puberte boyunca oluşan büyük oynamalar leptinin bu dönemdeki değişikliklerine paraleldir. Bundan dolayı leptin ve gonadotropin sekresyonu arasında etkileşim olabileceği düşünölmektedir (49). Bu verilerin hepsi beraber düşünöldüğünde leptinin ön hipofiz sekresyonunda önemli nöroendokrin role sahip olduğu söylenebilir (49).

Leptin reseptörlerinin izoformları santral sinir sistemi, üreme organları, karaciğer ve hematopoetik sistem gibi çeşitli dokularda belirlenmiştir. Bu reseptörler yapısal olarak sitokin reseptörlerine benzemektedir. Bu durum leptinin büyüme gelişme için önemli olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır. Bazı araştırmalar bu görüşü desteklemektedir. Hassink ve arkadaşları (50) leptin konsantrasyonlarının hem obez hem de obez olmayan çocuklarda yağ dokusu kitlesinden bağımsız bir şekilde pubertal gelişim evresine göre değiştiğini ve pubertenin ileri evrelerinde leptin konsantrasyonlarının azaldığını gösterdiler. Bu durum leptine santral duyarsızlık veya dinamik enerji ihtiyaçlarının dağılımında kısmi leptin direnci olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır.

Anne sütünde leptin bulunduğunun gösterilmesi, leptinin infantın emmesinde düzenleyici bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Anne sütündeki leptin seviyeleri anne serumundaki leptin seviyeleri ve yağ dokusu miktarı ile pozitif yönde ilişkili olmasına karşın miktarı oldukça düşüktür. Bu durum insanlarda leptinin, kandan süte geçişinin serumdan beyin omurilik sıvısına geçişine benzer bir bariyer aracılığı ile olduğu veya sütteki leptinin direkt olarak meme bezlerinde sentezlendiği şeklinde açıklanmıştır (51).

4. Diğer etkileri:

İnsan obezitesi dolaşımdaki yüksek leptin seviyesi ile birliktedir. Obezitede kemik iliği yüksek konsantrasyonlarda leptine maruz kalır ve bu durum kök hücre üretiminde artışa yol açar. Bunun sonucunda beyaz küre hücre sayısında artış gözlenir (52).

İştahsızlık ve kilo kaybı sıklıkla enfeksiyon hastalıklarına eşlik eder. Enfeksiyon sırasında birçok metabolik değişiklik olmasına rağmen son zamanlardaki deliller kalori alımındaki azalmanın enfeksiyonda oluşan kilo kaybında büyük role sahip olduğunu göstermiştir. İştahsızlık ve kilo kaybının oluşmasında rol oynayan sitokinlerin bu etkisini leptini artırarak oluşturduğu savunulmuştur. Sepsisli yenidoğanlarda serum leptininde yükselme olduğu bildirilmiştir. Burada iki mekanizma sorumlu tutulmuştur. Birincisi, glukokortikoidlerin artışına bağlı leptin üretiminin artması ikincisi ise, inflamatuvar sitokinlerin artması sonucu leptin düzeyinin artmasıdır. Bunların sonucu olarak leptinin strese bağlı bir polipeptit olduğu ve ağır hastalıkların akut fazı sırasında yükseldiği söylenebilir (53).

2.4.2. GENETİK YAKLAŞIM

Vücut kitle indeksi kullanılarak yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde konkordans 0.74, dizigotik ikizlerde ise 0.32 olarak bulunmuştur. Bu sonuç obezitede kalıtımın rolünün %50-90 oranında olabileceğini göstermektedir. Genetik faktörlerin çevreyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan obezite multigenik (multifaktöryel) bir hastalık

olarak kabul edilmekle birlikte, son yıllarda genetikteki gelişmelere paralel olarak obeziteye neden olan beş gen tanımlanmıştır. Serum leptin seviyesi ile belirgin bağlantı gösteren bölgelerden birisi ikinci kromozomun kısa kolunda (2p21) yer almaktadır. Bu bölge aynı zamanda pro-opiomelanokortin (POMC) genini içermektedir. Bu gendeki fonksiyon kaybının insanlarda ve farelerde obeziteye neden olduğu gösterilmiştir (54,55).

a) İnsanlarda leptin mutasyonları (LEP)

İnsanlarda serum leptin seviyeleri ile obezite ilişkisi iyi bilinmektedir. Leptin seviyesinin düşüklüğüne neden olan ob /ob mutasyonu (LEP) bugüne kadar iki ailede bildirilmiştir. Biri Pakistan orijinli İngiliz ailesi, diğeri ise bir Türk ailesidir (56).

b) Leptin reseptör genindeki mutasyonlar (LEPR)

Leptin reseptör (LEPR) genindeki mutasyon (farelerde db mutasyonu) ise üç obez kız kardeşte tanımlanmıştır. Serum leptin seviyeleri çok yüksek olan bu çocuklar normal kiloda doğduktan hemen sonra ilk birkaç ayda hızlı kilo almaları nedeniyle incelenmişlerdir (57,58). Leptin reseptöründe mutasyon bulunan bu üç kardeşte, büyüme hormonu sekresyonu yetersizliği nedeniyle büyüme geriliği de gözlenmiştir. Bu obez kişilerde sağlıklı heterozigot ebeveynlerindeki kadar leptin düzeyi saptanmıştır. Dolaşımdaki leptinin kromotografi çalışması bu artışın, leptin reseptörü mutasyonundan dolayı leptinin yarılanma ömrünün artmasına bağlı olduğunu göstermiştir. Daha sonra Özata ve arkadaşları''missense'' mutasyonundan dolayı leptin eksikliği bulunan geniş bir Türk ailesi tanımladılar. Bu hastalarda morbid obezite ve hipogonadizm bulunmaktaydı (59,60,61).

c) İnsanlarda pro-opiomelanokortin mutasyonları (POMC)

POMC hipotalamustaki nöronlar tarafından yapılır ve besin alımı ile ilgili davranışlarda rol oynar (54). POMC geni, insan beyin, bağırsak, plasenta ve pankreasta "ekspres" olmaktadır ve leptin/melanokortin yolağı ile ilgilidir. Ayrıca POMC, enerji dengesi ile ilgili olarak MSH ve ACTH'nın da içinde bulunduğu peptidlerin prekürsörüdür. POMC "knockout" fareler obezite, adrenal gelişim ve pigmentasyon değişiklikleri göstermişlerdir. Bu özellikler, POMC geninin kodlanan bölgelerinde mutasyon olan hastaların fenotipleri ile benzerdir. POMC'de fonksiyon kaybına neden olan mutasyon bakımından homozigot ya da bileşik heterozigot olan iki çocuk, POMC'den derive olan hipofiz nöropeptidlerinin yokluğunu yansıtan bir fenotip sergilemiştir (62,63,64).

d) Melanokortin reseptör (MC4R)

Bugün obezite ile birlikte tanımlanan tek gen mutasyonlarının çoğu MC4R genindedir (54). Başlangıç yaşı erkendir ve hiperfaji ile seyreder, yaş ile birlikte bu özellik kaybolur. Gıda alımı regülasyonunda, MC4R'nin yanı sıra MC3R'nin de rolü olduğu tesbit edilmiştir. MV4R ve MC3R'nin birlikte olduğu farelerde, sadece MC4R eksikliği bulunan farelere göre daha ağır klinik tablo olduğu saptanmıştır.

e) Peroksizom proliferatör aktivated reseptör gama 2 (PPAR)

2.5. OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır ve özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar;

- 1) Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre
- 2) Obezitenin başlama yaşına göre
- 3) Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre

2.5.1. OBEZİTENİN YAĞ DOKUSUNUN DAĞILIMI VE ANATOMİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Yağ dokusu fetusta 24.haftada görülmeye başlamakta, 30. haftadan sonra hızlı gelişim göstermektedir. Yenidoğan bebeğin yağ dokusu, annenin beslenme durumuna ve gebelik süresine göre değişmektedir. Hayatın ilk yılı boyunca yağ hücrelerinin sayısı ve içerdiği lipit miktarı artar. Bu artış geç çocukluk ve pubertede de devam eder. Obezite, çocukluk veya adölesan dönemde başlarsa yağ hücre sayısı normalin 3-5 katı artmaktadır (65).

2.5.1.1. Hiperselüler Obezite

Yağ hücre sayısı artışı ile seyreden obezitedir. Çocuklardaki obezite bu tiptedir. Nadiren erişkinde de görülebilir (66).

2.5.1.2. Hipertrofik obezite

Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğinde artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite genelde bu tiptedir (66).

2.5.1.3. Yağ Dağılımına Göre Obezite

İnsanlarda yağ dağılımının kişiden kişiye farklılık gösterdiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Abdominal obezitenin erişkinlerde insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından risk oluşturduğunun belirlenmesi bu konuya olan ilgiyi arttırmıştır. Özellikle erkeklerde daha çok karın bölgesinde yağ toplanmaktadır ve bu android tip yağ dağılımı olarak adlandırılır.

Kadınlarda ise yağ dağılımı daha çok gluteal bölgede toplanma eğilimindedir ve jinekoid obezite olarak adlandırılır (66). Bölgesel yağ dağılımının incelenmesi gövdede ve ekstremitelerde cilt kıvrım kalınlığı ölçülerek veya bel ve kalça çevresi ölçülüp oranlanarak belirlenebilir. Ölçüm yapılırken belin en ince olan kısmı ile kalçanın en geniş olan kısmı belirlenmelidir. Erişkinlerde oranın erkeklerde 0.9 'dan büyük, kadınlarda 0.8'den büyük olması insülin direnci ve diğer ilişkili hastalıklar bakımından risklidir. Çocukluk yaş grubunda santral yağ toplanmasının insülin düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiş olmakla birlikte standartlar henüz belirlenememiştir. Küçük çocuklarda oran 1.1'den pubertal yaş grubunda 0.8'e düşmektedir (68).

2.5.2. OBEZİTENİN BAŞLAMA YAŞINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezite her yaş grubunda gelişmekle birlikte fizyolojik olarak hızlı yağ depolanmasının olduğu yaşlarda prevalansı yüksektir.

2.5.2.1. Çocukluk Döneminde Başlayan Obezite

Hayatın ilk yılında yağ hücrelerinin büyüklükleri yaklaşık iki kat artar ancak ilerde obezitenin gelişip gelişmeyeceğine karar vermede bu dönemdeki obezite iyi bir gösterge değildir. Çocukluk yaş grubunun ikinci dönemi 4-11 yaş arasındadır. Bu dönemdeki obezite daha sonraki dönemde de devam etmesi bakımından önemlidir. Çocuklukta obezite her zaman mutlak şekilde erişkin obezitesi ile sonuçlanmayabilir (66).

2.5.2.2. Erişkin Dönemde Başlayan Obezite

Bu grupta obezite çoğunlukla pubertal dönemin sonunda başlar. Kadınlar için gebelik dönemi önemlidir. Erkekler için ise sedanter hayat tarzına geçiş dönemi sıklıkla kilo alımının en belirgin olduğu dönemdir (66).

2.5.3. OBEZİTENİN ETYOLOJİYE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Obezite tanısı konulan hastada altta yatan önemli bir patoloji olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Vakaların büyük bir bölümünde altta yatan bir patoloji bulunamaz. Bunlar primer obezite (eksojen obezite) olarak adlandırılır. Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığından sekonder obezite (endojen obezite) olarak kabul edilir. Obezitenin etyolojiye göre sınıflandırılması Tablo 1'de özetlenmiştir.

2.5.3.1. Basit Obezite (Ekzijen Obezite)

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit obezite veya eksojen obezite olarak isimlendirilir. Basit obezitede genellikle alınan enerji harcanandan fazladır. Bu olgularda kronik bir enerji dengesizliği söz konusudur. Bu

çocuklarda genelde semptom yoktur. Az bir kısmında çabuk yorulma ve nefes almada güçlük ve ekstremitelerde ağrıları mevcuttur. İştah genellikle iyidir. Fakat gerekenden fazla değildir. Beslenme öykülerinde yağların, karbohidratların ve hazır gıdaların tüketiminin fazla olduğu, meyve ve sebzeyle karşı isteksiz oldukları saptanmıştır. Eti hamburger, sosis veya diğer hazır gıdaların içinde tüketirler. Sık ara öğünler ve patates kızartması en sık rastlanılan diyet öyküsü özellikleridir.

Yapılan çalışmalar basit obezitesi olan çocukların doğum ağırlığının diğer çocuklardan farklı olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte doğumdan itibaren kilolu ve uzun boylu olan bir grup çocukta mevcuttur. Bir çalışma obez çocukların %21'inin doğum ağırlığının 90.persentilin üzerinde olduğunu göstermiştir. Basit obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşlarına göre uzundurlar. Ancak pubertenin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeniyle erişkin boyları ortalama veya altında olabilir. Anne-baba boylarının bilinmesi boy beklentisi konusunda bilgi verir (67).

2.6. OBEZİTENİN ENDOKRİN SONUÇLARI

Obez çocuk ve erişkinlerde endokrin sistem bozuklukları sık olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2). Genellikle obeziteye sekonder gelişmektedir. Diğer yandan obezite bir takım endokrin hastalıkların (hiperkortizolizm, hipotroidizm, büyüme hormonu eksikliği) ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Endokrin nedenlere bağlı obezitede hastaların belirgin büyüme geriliği varken, ekzojen obezitesi olan çocuklarda hızlı büyüme karakteristiktir (69).

Tablo 1. Etiyolojiye göre obezitenin sınıflandırılması

I. Basit obezite (ekzojen obezite)

II. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite

A) Endokrin nedenler

a) Hipotalamik bozukluklar

Frochlic sendromu

Travma

Tümör (Kraniofarengioma)

Postenfeksiyöz (Ensefalit)

b) Cushing hastalığı ve sendromu

c) Hipotiroidizm

d) Büyüme hormonu eksikliği

e) Psödohipoparatroidi

f) İnsülinoma, hiperinsülinizm

g) Polikistik over sendromu

B) İlaçlar

a) Glukokortikoidler

b) Amitriptilin (Trisiklik antidepresanlar)

c) Siproheptadin

d) Fenotiazin

e) Östrojen

f) Progesteron

g) Lityum

III. Genetik sendromlarla birlikte olan obezite

a) Prader Willi sendromu

b) Bardeth Biedl sendromu

c) Cohen sendromu

d) Carpenter sendromu

e) Turner sendromu

f) Alström sendromu

Tablo 2. Obezitede major endokrin anormallikler

1.Pankreas	Hiperinsülinemi
2.Hipofiz	Büyüme hormonu: Bazal düzey ve uyarı testlerine cevapta azalma
3.Hipofiz	Prolaktin: Uyarı testlerine cevapta azalma
4.Hipofiz	Testis: Düşük total serum testesteron ve SHBG, Artmış serum östrojenleri
5.Hipofiz	Over: Artmış serum östrojen ve androjenleri
6.Hipofiz:	Adrenal: Normal serum düzeyleri ile artmış kortizol turnover'ı
7.Hipofiz	Troid: Artmış serum T3
8.Paratroid:	Artmış serum paratroid hormon, azalmış serum 25-OH-vitamin D
9.Diğerleri	Anormal vazopressin regülasyonu Artmış serum endorfinleri Artmış serum norepinefrin Artmış serum lipitleri

2.6.1. OBEZİTE VE İNSÜLİN

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, obezitenin endokrin sistem üzerindeki etkilerinin önemli göstergeleridir. Obezlerde insülin düzeyi, obezite şiddeti ve süresi ile paralellik gösterir. İnsülinin artma nedenleri pankreastan fazla miktarda salınımı, karaciğerden atılımının ve reseptör düzeyinde bağlanmasının azalmasıdır. Hiperinsülinemi lipoprotein lipaz aktivasyonu ve lipoliz inhibisyonu yolu ile obezitenin devam etmesine neden olur (70,71,72).

İnsülin direncinin oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör düzeyinde bozulma ile birlikte glukoz taşıyıcılarından GLUT-4'ün hücre içinde azalması rol oynar. İnsülin direncinde etkili diğer faktörler; artan serbest yağ asitleri, TNF-alfa ve rezistindir (72). Serbest yağ asitleri glukozla yarışa girerek periferal dokuların glukoz kullanımını engeller, insülinin karaciğere bağlanmasını inhibe eder ve pankreastan salınımını artırır. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini arttırmaktadır (70).

Glukoz homeostazisi pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı ve insülin duyarlı dokularda insülin etkisi arasındaki dengeye bağlıdır. Tip 2 diyabet, insülin salınımı ile insülin etkisi arasındaki dengesizlikte gelişmektedir. Tip 2 diyabette tek başına insülin direnci hızla gelişen hipergliseminin nedeni değildir. Beraberinde beta hücrelerinden yetersiz insülin salınımı varsa tip 2 diyabet gelişmektedir. Çocuklarda görülen tip 2 diyabette patolojinin insülinin dokulardaki etkisinin bozulması ve bunu takiben beta hücre yetmezliğinin geliştiği yönündedir (73).

Çocukluk çağında tip 2 diyabet fizyopatolojisi erişkinlere benzer ve temel mekanizma normoglisemik dönemden itibaren varolan insülin direnci ve hiperinsülizmdir. Hipergliseminin görülmesi ile birlikte insülin direnci artmakta ve daha sonra beta hücre yetersizliği tabloya eklenmektedir (73). Büyük oranda büyüme hormonu artışına bağlı pubertal insülin direnci artışı, hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Obez çocuklar, obez olmayanlara göre daha hiperinsülinemik ve insülin ile uyarılan glukoz kullanımı %40 daha düşüktür (73). Obezlerde lipolizin artması sonucu oluşan serbest yağ asitleri kas dokusunda insülinin uyardığı glukoz kullanımını ve insülinin hepatik klirensini baskılamakta ayrıca hepatik glukoz çıkışını uyarmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişmektedir. Lipolitik aktivite intraabdominal yağ hücrelerinde subkutan yağ hücrelerinden daha fazladır. Bu da santral obezitede insülin direncinin artmasını açıklamaktadır (74). Başlangıçta glukozun oksidatif ve non-oksidatif kullanımı bozulursa da hiperinsülinizmle direnç kırıldığı sürece diyabet belirginleşmez. Öglisemik hiperinsülizm tip 2 diyabetin habercisi olarak kabul edilmekte mikro ve makrovasküler değişiklikler bu erken dönemde henüz diyabet belirginleşmeden de başlayabilmektedir. Normoglisemik hiperinsülizm (öglisemik diyabet) tip 2 diyabet gelişme riskini vurgulayan, önlem alınabilmesi için zaman tanıyan bir dönemdir ve kesinlikle ihmal edilmemelidir.

Pubertede birçok gen aktive olmakta, fiziksel değişiklikler ile hormonal değişiklikler arasında yakın ilişki bulunmaktadır. İnsülin direnci puberteyle başlamakta, pubertenin 3.evresinde pik yapmakta ve 5.evrede puberte öncesine yakın hale gelmektedir (75).

İnsülin direnci bütün dokularda aynı anda olmamaktadır. İskelet kası insülin etkisi için temel hedef dokudur ve insülin direnci gelişiminde önemli rol oynar. Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmada manyetik rezonans ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obez adölesanlarda kas hücresi lipit içeriği belirgin yüksek bulunmuş ve lipit birikimi ile OGTT'de ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (76,77)

Tip 2 diyabet patogeneğinde kas, yağ ve karaciğer gibi klasik dokuların yanı sıra beta hücresi ve nöronal dokulardaki insülin reseptörlerinde direncin katkısı vardır. Bu nedenle glukoz intoleransının başlangıç döneminde asıl direnç yağ dokusu dışındaki dokularda olduğundan, nöronal hücrelerdeki insülin direnci ve buna bağlı insülin etkisinde azalma sonucu artan iştah ile alınan fazla enerji yağ dokusunda birikmektedir. Bunun yanında yağ hücreleri insülin duyarlılığını regüle etmekte ve serbest yağ asitleri insülin direncinde spesifik bir rol oynamaktadır (78,79).

Çocukluk çağında obezite yanında akantozis nigrikans, intrauterin büyüme geriliği (IUGG), prematür adrenarş, polikistik over sendromu insülin direncinin habercileri olarak kabul edilmektedir (80). İntrauterin yaşam ve insülin direnci arasında yakın bir ilişki vardır. IUGG olan çocuklarda normal doğum ağırlıklılara göre daha fazla insülin direnci olduğu gösterilmiştir (81).

Geç gebelik döneminde yetersiz beslenmenin, fetusun fazla kortizole maruz kalmasına ve hipotalamo hipofizer aksı bozarak IUGG'ne neden olduğu ileri sürülmektedir (82). Prematür adrenarşlı kız çocuklarda hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi saptanmakta ve bunlarda daha sonra fonksiyonel hiperandrojenizm, dislipidemi ve obezite gelişmektedir. Son yıllarda PCOS'ta belirgin insülin direnci yanında insülin salgılanmasında defekt olduğu gösterilmiştir (83). PCOS'a bağlı insülin direnci kadınlarda tip 2 diyabetin en önemli nedenidir. PCOS'lu obez adölesanlarda ilk faz insülin salgılanması azalmıştır ve belirgin insülin direnci vardır. Ayrıca hepatik glukoz yapımı artmıştır (84). Akantozis, vücudun kıvrım yerlerinde oluşan hiperpigmente alanlara verilen isim ve çocukluk çağı tip 2 diyabet vakalarının %90'nına eşlik eden bir bulgudur. Akantozis nigrikans insülin direnci bulgusu olarak kabul edilmekte ve daha çok siyah ırkta görülmektedir. Ancak olmaması insülin direncini ekarte ettirmez (80,85).

2.6.2. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetes mellitus için risk faktörleri grubu olarak tanımlanır ve abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyonu içerir (86,87). Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da metabolik sendrom, insülin direncinin hiperinsülinizm ile kompanse edildiği, puberte gibi bu kompanzasyonun başarısız hale geldiği dönemlerde tip 2 diyabete dönüşebilen önemli bir metabolik sorun olarak kabul edilmelidir (88). Cruz ve Goran (89) obezite ve etnik faktörlerin çocuklarda metabolik sendrom gelişmesinde önemli olduğunu, açlık bazal insülin seviyesinin 6 yıllık gözlemlerde metabolik sendrom gelişimiyle bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda çoğu overweight olmak üzere 2 milyonun üzerinde metabolik sendromlu adölesan olduğu görülmüştür (90). Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da genel sıklık %3-4 civarında olup erişkinlere göre düşüktür. ABD'deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %23.7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur (91). Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma “Bogalusa Hearth Study” kapsamında yapılmış, bu çalışmada vücut kitle indeksi, hipertansiyon, trigliserid/HDL ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75. persentilin üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur (92). Atabek ve ark.nın (93) yaptığı çalışmada metabolik sendrom tanımı WHO kriterlerine göre yapılmış ve prevalansı %27.2 olarak bulunmuştur, cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir.

Çocuklarda metabolik sendrom prevalansının giderek artmasına rağmen spesifik bir tanımlaması yoktur. Yakın zamanda International Diabetes Federation (IDF) Consensus Group yeni bir tanımlama geliştirmiştir (Tablo 3). Bel çevresi dışında bu tanımlama erişkine oldukça benzerdir (94).

Tablo 3. IDF Tanı kriterleri

6-16 yaş arasında metabolik sendrom tanımı	
Trigliserit	>1.7 mmol/L
HDL	<1.03 mmol/L
Kan basıncı	sistolik >130 mm Hg diastolik >85 mm Hg
Açlık plazma glukozu	5.6 mmol/L veya bilinen TipII DM
Bel çevresi	> 90 persentil

Bel çevresi ile birlikte diğer dört kriterden ikisinin olması metabolik sendrom tanımlaması için yeterlidir.

Günümüzde metabolik sendromun değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan diğer tanımlamalar National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEPATP III) (Tablo 4) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (Tablo 5) tarafından geliştirilmiştir.

Tablo 4. NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı

Risk faktörü	Tanımlayıcı düzey
• Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
• Trigliserit	>150 mg/dl
• HDL	
Erkek	<40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
• Kan basıncı	>130/ >85 mm Hg
• Açlık kan şekeri	>110 mg/dl

Metabolik sendrom tanısı için beş kriterden üçü gereklidir.

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri
• Diabetes Mellitus AKŞ>126 mg/dl veya postprandial 2. saat kan şekeri>200 mg/dl
• Bozulmuş glukoz toleransı AKŞ<126 mg/dl ve postprandial 2. saat kan şekeri≥140 mg/dl ve postprandial 2. saat kan şekeri <200 mg/dl
• Bozulmuş açlık glukozu AKŞ≥110 mg/dl ve <126 mg/dl ve (bakılabilirse) postprandial 2. saat kan şekeri <140 mg/dl
• İnsülin rezistansı Toplumun normalleri dikkate alındığında 3/4ünden daha az olan glukoz geri emilimi, hiperglisemik veya normoglisemik ve hiper insülinemik durumlar

Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi

-
- Bel kalça oranı erkeklerde > 0.9 , kadınlarda > 0.85 ; BKİ > 30 ; veya her ikisi
 - TG ≥ 150 mg/dl; HDL erkeklerde < 35 mg/dl, kadınlarda < 39 mg/dl; veya her ikisi
 - Kan basıncı $\geq 140/90$ mm Hg
 - Mikroalbuminüri (idrar albümin ekskresyonu ≥ 20 μ g/dk veya albümin kreatinin oranı ≥ 30 mg/g)
-

Obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendrom vakalarında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu vakalarda obezitenin insülin direncine bağlı olması daha muhtemel görünmektedir. Yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir (95). Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda “nuclear magnetic resonance” (NMR) ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obez adolesanlarda kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile oral glukoz tolerans testi'nde (OGTT) ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (96). Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve TNF α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obezitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır (97,98). Yine yakın zamanda yayımlanan çalışmalarda yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir (99,100). Bir başka deyişle endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Erişkin dönemde olduğu gibi çocukluk çağında da metabolik sendrom patogenezinde en çok obezite ve insülin direnci üzerinde durulmaktadır. Obezite derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada orta derecede obez (VKİ z skor 2-2.5) adolesanlarda %38.7, şiddetli obezlerde (VKİ z skor > 2.5) %49.7 oranında metabolik sendrom saptanmıştır (101). Aynı araştırmada obezite derecesi arttıkça C-reaktif protein düzeyinde artma, adiponektin düzeyinde azalma saptanmıştır. C-reaktif protein, kardiyovasküler morbidite ile ilişkili enflamasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom sıklığı obezite derecesi ile artmakta ve şiddetli obezlerde %50'ye kadar

ulaşmaktadır. VKİ'de her 0.5 puanlık artış metabolik sendrom sıklığını 1.55 kat artırmaktadır. Etnik köken ve obezite derecesine göre düzeltme yapıldığında insülin direnci arttıkça metabolik sendrom sıklığında belirgin artış olduğu belirlenmiştir (102).

2.6.3. HİPERİNSÜLİNEMİ VE GLUKOZ İNTOLERANSININ TANI KRİTERLERİ

Hiperinsülinemiyi değerlendirmek için glukoz ve insülin düzeyleri eş zamanlı yorumlanmalıdır. Normalde açlık kan şekeri 110 mg/dl'nin altında olması gerekir. Açlık kan şekeri 110 mg/dl'nin üzerinde, ancak 126'nın altında ise bu durum açlık intoleransı olarak tanımlanır. Tanı aşamasında tokluk kan şekeri olarak OGTT sırasındaki 120. dakika kan şekeri kullanılmalıdır. OGTT'de 120.dakika kan şekerinin 140 mg/dl'nin üzerinde bulunması glukoz intoleransı, 200 mg/dl'nin üzerinde bulunması ise diyabet olarak yorumlanır. Tip 2 DM'de AKŞ>126 mg/dl, OGTT'de 120. dakika kan şekeri 200 mg/dl'dir (80,102,103). İnsülin direncini ve hiperinsülinemiyi yorumlamada pek çok indeks kullanılmaktadır. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği rezistansı belirlemede duyarlı bir yöntem olmakla birlikte invaziv olması rutin kullanımı zorlaştırmaktadır. Bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine göre insülin direnci bakılmaktadır. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve HOMA IR indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (104,105).

$$\text{İnsülin sensitivite İndeksi} = \frac{\text{Açlık kan şekeri (mg/dl)}}{\text{Açlık insülin Düzeyi (mIU/ml)}}$$

Bu oranın 6'nın üzerinde bulunması gerekir. İnsülin duyarlılığı azalmışsa daha düşük değerler bulunur.

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{AKŞ (mmol/L)} \times \text{Açlık insülin (}\mu\text{IU/ml)}}{22,5}$$

Bu oranın 2-2.5'in üzerinde bulunması insülin direncini yansıtmaktadır. Bu yöntemlerin öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile korele olduğu belirtilmektedir (104,105). OGTT'de açlık insülin düzeyinin 15 μ IU/ml üzerinde veya pik insülin düzeyinin 150 μ IU/ml üzerinde olması ve OGTT'de 120. dakika insülin düzeyinin 75 μ IU/ml'nin üzerinde olması hiperinsülinemiyi göstermektedir (106).

2.6.4. OBEZİTE VE BÜYÜME HORMONU

Obez çocukların boyları genellikle yaşlılarına göre uzundur, ancak nihai boyları erken puberte ve hızlı kemik yaşı ilerlemesi nedeni ile kısa kalabilir. Obez çocuklarda büyüme hormon eksikliğine benzer şekilde büyüme hormonu uyarı testlerine ve büyüme hormonu salgılayıcı hormona (GHRH) yetersiz yanıt alınır (107).

Obezitede büyüme hormonu yanıtlarının azalmasına neden olarak ileri sürülen görüşler aşağıda belirtilmiştir (19).

Pitüiter hormon rezervlerinin azalması,

Hipotalamustan büyüme hormon baskılayıcı bir peptit olarak salınan somatostatinin inhibisyon etkisinin artmış olması,

GHRH yapım ve salgılanmasının azalması,

GHRH'a pitüiter duyarlılığının azalmış olması,

Periferal düzeyde büyüme hormon direnci olmasıdır.

2.6.5. OBEZİTE VE IGF-1

Obezitenin insüline benzer büyüme faktörü- I (insülin like growth factor-I=IGF-I) regülasyon üzerindeki etkisi hakkında çok detaylı bilgiler yoktur. Çocukluk ve adölesan yaşlardaki obezitede, normal, artmış veya azalmış IGF-I düzeyleri rapor edilmiştir. Obez bireylerde hem istirahat halindeki hem de uyarılmış büyüme hormonu düzeyleri azalmış, somatomedin C düzeyleri ise normal veya artmıştır. Hiperinsülinemi nedeni ile artmış somatomedin C etkisi obez çocuklarda gözlenen hızlı büyümeyi açıklayabilir (107,108).

2.6.6. OBEZİTE VE ADRENAL FONKSİYONLAR

Obezite etyolojisi araştırılırken Cushing sendromu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Çünkü eksojen obezite ile Cushing sendromu arasında çok sayıda ortak nokta vardır. Her iki hastalıkta da; hipertansiyon, stria ve glukoz intoleransı bulunmaktadır. Her iki durumda da kortizol yapımı, 24 saatlik idrarda 17 hidroksteroidler ve serbest kortizol artmış bulunur. Aslında eksojen obezitede artmış kortizol yapımı kilo başına ve vücut yüzeyine göre hesaplanırsa normal bulunur; kortizol yapımı artmış olmasına karşın Cushing sendromunun aksine kortizolün diurnal ritmi normaldir. Ayırıcı tanıda deksametazon süpresyon testi yapılır. Eksojen obezitede normal çıkar. Obezitede artan idrarda kortizol atılımı pitüiter ACTH salınımını uyarır. Bu aksın uyarılması vücutta yağ dokusu dağılımını belirler; genellikle abdominal yağ birikimi görülür. Yine bu aksın uyarılması ile adrenal androjen (dehidroepiandrosteron) ve testosteron yapımı artar ve obez çocuklarda erken adrenarş gelişir. Obezitede adrenal medulladan salınan epinefrin ve norepinefrin düzeyleri genellikle normaldir (19).

2.6.7. OBEZİTE VE GONADAL FONKSİYONLAR

Çocukluk çağında obezitenin gonadal fonksiyonlar üzerindeki etkisini gösteren en önemli bulgu pubertenin erken başlamasıdır. Dolaşımdaki seks steroidleri SHBG'ye

bağlanır. Obezitede SHBG'nin azalması nedeni ile dolaşımdaki serbest seks steroidleri artar, kemik yaşı hızlı ilerler ve puberteleri erken başlar (19,109).

Obez kızlarda erken menarş ve anormal over fonksiyonunun göstergesi olan klinik bulgular görülür (menstrüel düzensizlik, oligomenore veya amenore, hirsutizm, infertilite). Pubertedeki obez kızlarda hiperinsülinemi, overlerde androjen sentezini uyararak hiperandrojenizme neden olur. Bu hastalarda LH/FSH oranı, total testesteron, serbest testesteron düzeyleri artar (19).

Obez erkeklerde GnRH uyarısına testiküler yanıt azalmıştır. Total testesteron düzeyi düşüktür ancak dolaşımda SHBG azaldığı için serbest testesteron düzeyi korunmuştur. Plazma dihidrotestesteron ve androstenodion düzeyleri normaldir (19).

Vücutta yağ dokusu seks steroidleri için bir rezervuar görevi yapar, aynı zamanda bu dokularda steroid metabolizması gerçekleşir. Androjenler irreverzibl olarak östrojenlere, reverzibl olarak da başka androjenlere dönüşür. Periferdeki steroid metabolizmasında en sık görülen dönüşüm androstenodiondan östron yapımıdır. Bu nedenle obezlerde plazma östron düzeyi yüksektir. Testislerden de miktarda östradiol salınımı artar. Genellikle artmış olan östrojen düzeyi obez erkeklerde semptom vermez (jinekomasti, impotans, feminizasyon nadirdir) (19).

2.6.8. OBEZİTE VE PROLAKTİN

Obez çocuklarda bazal prolaktin düzeyleri normal veya hafif yüksektir. TRH uyarı testine prolaktin yanıtı ise azalmıştır. Santral dopaminerjik ve serotonerjik tonus değişikliklerine bağlı hipotalamo-hipofizer disfonksiyon sonucu prolaktin salınımı bozulur. Bazı obezlerde kilo kaybı ile prolaktin yanıtı düzelmeyebilir (19).

2.6.9. OBEZİTE VE TROİD FONKSİYONLARI

Obezlerde tiroid fonksiyonları genellikle normaldir. Bazı çalışmalarda T3 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu yükseklik periferik T4'ün T3'e dönüşümünün artışına bağlıdır. T3 düzeyindeki artışa hipofizer direnç söz konusudur ve bazal TSH düzeyi genellikle normaldir. TRH'ya TSH yanıtı ise artmış, azalmış veya normal olabilir. TSH yüksek bulunduğunda hipotroidi ekarte edilmelidir (19,71,110).

Obezitenin paratroid, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki etkileri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. 8-11 yaş arası 16 prepubertal obez çocukta yapılan bir çalışmada; serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal, serum alkalen fosfataz, osteokalsin, parathormon, kalsitonin, 1,25-dihidroksi vitamin D3 düzeyi yüksek, idrar kalsiyumu düşük, idrar fosforu yüksek bulunmuştur (111).

2.6.10. OBEZİTE VE DİSLİPİDEMİ

Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili olup dikkatle takip ve tedavi edilmelidir. Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apo B düzeylerinde ve küçük yoğun LDL düzeylerinde artış, özellikle HDL2 fraksiyonunda olmak üzere HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük ile karakterize özel bir dislipidemi gösterirler. Hepatik VLDL, TG ve VLDL apoB çıkışında artış gibi obezitenin sekonder etkileri yanında, hepatik lipaz sentezinin artışı kolesterol ester transfer proteininin olağan etkiler ile ortaya çıkan birçok lipoprotein anomalisi, aterojenik dislipidemiye neden olur (112).

Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, apoB içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır (113). Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesindeki asıl neden ise serbest yağ asitlerinin (SYA) aşırı miktarda karaciğere gelmesidir. İnsülin direncinin varlığında, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz bu nedenle yağ dokusundan SYA çıkışında artış olur. Karaciğere gelen SYA'leri ya mitokondri içine girerek okside olurlar ya da trigliseride reesterifiye edilerek VLDL yapımının artışına neden olurlar (114). Birçok obez hastada, aşırı VLDL üretimine rağmen hipertrigliseridemi görülmemektedir (115). Aşırı TG yüksekliği varsa (genetik defekt gibi) olasılıkla ikinci bir neden daha vardır. Obezite mutlaka trigliseridemi'ye neden olmuyorsa da hipertrigliseridemisi olan hastaların çoğu obezdir. Dolaşımdaki aşırı trigliseridler diğer lipoproteinleri de etkiler.

Hipertrigliseridemi, iki yolla HDL'yi düşürür. Birincisi; LPL aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan kalıntılar, HDL'nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Lipoliz azalınca HDL'nin oluşumu için gerekli yüzey kalıntıları da azalacaktır. İkinci neden ise VLDL ve HDL arasında kolesterol esteri ve trigliseridlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile artışıdır. Trigliserid'den zengin lipoproteinlerden, CETP aracılığı ile HDL'ye transfer olan trigliseridler, HDL'nin trigliserid içeriğini artırır. Trigliseridden zengin HDL, hepatik lipaz aktivitesini artırarak daha çok hidrolize edilir. Obez kişilerde hepatik lipaz aktivitesi de artmıştır (116). Hepatik lipazın primer hedefi lipoproteinlerdeki fosfolipidlerdir. Aktivitesinde artış olduğunda HDL yüzeyindeki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve HDL düzeylerini düşürür.

İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları

da içerir. SYA'lar hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilerler. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açıl koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşılmıştır (79). Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar. Ayrıca, hasarlı damarların duvarında birikerek, ateroskleroz sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (118). Bu da viseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır.

2.6.11. OBEZİTE VE HİPERTANSİYON

5-11 yaş arasındaki obez çocukların yaklaşık %20-30'unda artmış sistolik ve diyastolik kan basıncı saptanmıştır. Obez adölesanlar juvenil hipertansiyon vakalarının %50'sini oluşturmaktadır. Çocuklukta hipertansif olup, erişkin dönemde de hipertansif olarak devam eden kişilerin vücut ağırlıklarının, VKİ'lerinin, cilt kıvrım kalınlığı ve kalça çevrelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (51). Hipertansiyonun deneysel ve genetik modellerinde insülin direnci gösterilmiş olmasına ve hipertansiyonun insülin direncinin bir bileşeni olmasına karşın aradaki ilişki net olarak belli değildir. Hipertansif hastalarda glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır ve bu patolojiler hipertansiyon patogenezi ve komplikasyonlarından da sorumludur (119). Tüm dünyada özellikle de endüstri toplumlarında obezite ve hipertansiyon hızla artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır. Vücut kitle indeksi arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Vücut kitle indeksi ile kan basıncı arasında ilişki tuz alımından bağımsızdır. Dört buçuk kilo almakla sistolik basınç erkeklerde 4.4, kadınlarda 4.2 mmHg artar. Obezite, tuz ve yüksek kalorili diyet kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisine (SVH) neden olur. Bazen sağ ventrikül hipertrofisi (RVH)'ne de yol açabilir. Obezite hipertansiyon birlikteliği 1900'lü yıllardan bu yana iyi bilinmesine karşın mekanizmalar kompleks ve çok faktörlü olup halen net olarak belli değildir. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezite de hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki

değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir. Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini artırır, sempatik aktivite artar. Yağ kitlesi arttıkça insülin direnci ve hiperinsülinemi olur, hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Hiperinsülineminin hangi mekanizmalarla hipertansiyona yol açtığı (Tablo 6)'da gösterilmiştir. Kilo artışına bağlı kan basıncı artışının kardiyak debi ile orantılı olmadığı gösterilmiştir ve bu değişiklikler sempatik aktivite artışına bağlıdır. Obez kişilerde hipertansiyon yaygınlığının yüksek olmasının bir nedeni de psikososyal etkenlerdir. HHA aks, metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon ve kronik stresi birbirine bağlayan anahtar mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Strese karşı bozulmuş sistemik vasodilatasyon yanıtı obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantıdan sorumlu olabilir. Stres anında insülin direnci yanında RAS aktivite artışı, endotel fonksiyon bozukluğu yapar ve proinflatuar sitokinlerin düzeyini arttırarak, vasodilatasyonu engelleyebilir. Strese karşı yanıt olarak gelişen deri ve kas vasodilatasyonunun yetersiz olması obezitede gözlenen abartılı kan basıncı artışına katkıda bulunabilir (120).

Tablo 6. Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar

-
- Sempatik sinir sistemi etkinliği ve RAS aktivitesi artar
 - Böbreklerde Na⁺ / su geri emilimi artar
 - Tuza karşı vasküler pressör cevabın ve Angiotensin II'nin pressör cevabının artması
 - Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:
 - Na⁺ / K⁺-ATP az etkinliği azalır
 - Na⁺ / H⁺ pompasının etkinliği artar
 - Ca²⁺-ATP az etkinliği azalır
 - Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
 - Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması, Endotelin sekresyonunun artması
-

2.6.12. OBEZİTE VE KARDİYAK FONKSİYONLAR

Obezite, Tip 2 DM ve metabolik sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Morbid obez 74 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin kalp yetmezliği bulguları gösterdiği ve kalp yetmezliği olasılığının obezite süresi ile arttığı gösterilmiştir (129). Yirmi ve yirmibeş yıllık obezite süresi sonunda kalp yetmezliği olasılığı sırasıyla %66 ve %93 olarak gösterilmiştir. Tip 2 diyabet ve obezite gibi durumlarda oluşan insülin direncinin kardiyak yapı ve fonksiyonlarda potansiyel etkileri olabilir. Yapılan bazı hayvan ve insan çalışmalarında bu

durum gösterilmiştir (129). İnsülin direncinin hangi mekanizmalarla kalp yetmezliğine neden olduğu tartışmalıdır. Glikozilasyon ve glikozilasyon ürünlerindeki aşırı artış, sodyum retansiyonu, sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ve artmış anjiyotensin II cevabı, bozulmuş kardiyak fonksiyonlardan sorumlu olabilir. Ayrıca, TNF- α , IL-6 ve düşük adiponektin düzeyi gibi hormonal nedenler de insülin direncinde, kardiyak disfonksiyona sebep olabilir (130).

Obezitede, kan hacmi ve kardiyak debideki artış vücut ağırlığı ve obezitenin süresi ile orantılıdır. Obezitede sol ventrikül dolum basıncı ve hacmi artarak, ventriküler dilatasyona neden olur. Dilate olmuş ventrikül hacmi sol ventrikül duvarındaki stres ile orantısız düzeyde artar. Sonuçta miyokard kontraktıl elemanlarını ve kitlesini arttırarak oluşan bu yeni duruma adapte olmaya çalışır (131). Obezitenin uzun dönemler devam etmesi ile birlikte sol ventrikül kitlesi giderek artar. SV sistolik fonksiyonları progresif olarak kötüleşir ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu belirgin hale gelir (132). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve artmış sol ventrikül kitlesinin nedeni hipertrofik sol ventrikülün interstisyel boşluğunda aşırı basınç yüklenmesine sekonder oluşan aşırı kollajen birikimine bağlanabilir. Bununla birlikte normotansif obez kişilerde SV kütleindeki artışa her zaman miyokard fibrozu eşlik etmez ve diyastolik fonksiyonun normal olduğu bulunur. Ek olarak yalnızca SV kitlesi artmış olan obez kişilerin oluşturduğu grupta kilo kaybından sonra SV fonksiyonunda iyileşmeler olduğu bildirilmiştir (131).

Obez kişilerde yağ dokusunun birikimine bağlı olarak intravasküler volümde, kalp debisinde ve atım volümünde artış olurken, sistemik vasküler direnç azalır (133). Eforla birlikte atım volümü, diyastol sonu basınçtaki artış ve diastolik doluş bozukluğu daha belirgin hale gelir (134). Gelişen hemodinamik duruma bağlı olarak zamanla sol ventrikül duvar stresinde ve boşluk boyutunda artış görülür (135). Bu şekilde oluşan eksentrik sol ventrikül hipertrofisi sol ventrikül duvar stresini azaltmaya yönelik adaptif bir mekanizmadır (136). Hemodinamik etkinin uzaması ile birlikte sol ventrikül hipertrofisi diyastolik fonksiyonların daha da bozulmasına yol açar (137). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda obezitenin sol ventrikül hipertrofisine, diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğuna sebep olarak konjestif kalp yetmezliği gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (135).

Obezitenin tüm komplikasyonları Tablo 7 de özetlenmiştir.

Tablo 7 Obezitenin Komplikasyonları

Sistem	Komplikasyonları
Kardiyovaskuler	Hipertansiyon Hiperkolesterolemi Hipertrigliseridemi LDL, VLDL↑ HDL↓
Dermatolojik	Akantozis nigricans
Endokrinolojik	Hiperinsulinemi, insulin rezistansı Tip II DM Erken menarş Kadınlarda fertilité ↓ Polikistik over sendromu
Gastrointestinal	Kolelitiazis Hepatik steatozis
İmmunolojik	Hücrel immunité ↓
Kas iskelet sistemi	Gut Osteoartrit Kapital femoral epifiz kayması
Neoplastik	Kadınlarda meme, endometrium, serviks, safra kesesi, over Erkeklerde kolon, rektum, prostat
Obstetrik	Hipertansiyon Uzamış eylem
Pulmoner	Obstriktif uyku apnesi Primer alveoler hipoventilasyon Pulmoner fonksiyon bozukluğu Kanser
Artmış mortalite	Serebrovaskuler hastalık Koroner kalp hastalığı DM

2.7. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTELERİNDE TEDAVİ

Hipotalamik, nörolojik, psikolojik, endokrin, kromozom bozuklukları, iskelet displazileri, aktiviteyi kısıtlayan hastalıklar ve uzun süre kullanılan ilaçlara sekonder olarak gelişen obezitelere, tedavi altta yatan nedenlerin tedavisi ile mümkündür. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan obezlerde tedavi aşağıdaki şekilde özetlenebilir (3, 128).

2.7.1. DENGELİ BESLENMENİN SAĞLANMASI

2.7.1.1. Beslenmenin düzenlenmesi

Şişmanlatıcı yiyecekler kısıtlanmalıdır."Abur cubur" diye tabir edilen veya Amerikalıların Junk food (hurda gıda) dedikleri yiyeceklerin (kolalı içecekler, gazozlar, hazır meyva suları, çikolata, gofret, dondurma, şeker, pasta, kek, kuruyemiş) elimine edilmeli veya kısıtlanmalıdır. Karbonhidrat ve yağdan zengin gıdalar (reçel, bal, yağ, şokella, ekmek, makarna, pilav, börek, mantı, hamur tatlıları ve sütlü tatlılar, yağ ve yağda kızarmış yiyecekler gibi) kısıtlanmalıdır.

Yeme alışkanlıkları düzeltilmelidir. Hazır yemek veya 'fast food'(hamburger, patates kızartması, döner-ekmek, pizza, tost, sosisli sandviç vb.) tabir edilen yiyecekler diyetten çıkarılmalı veya kısıtlanmalıdır. Yemek aralarında kalori bakımından zengin yiyeceklerin atıştırılması önlenmelidir.

2.7.1.2. Yemek yeme şekillerinin düzeltilmesi

1) Hızlı yemek yeme terk edilmelidir. Normalde yemeğe başladıktan itibaren doyma hissinin beyne ulaşması, ortalama 20 dk almaktadır. Hızlı bir şekilde yemek yenilirse doyma hissine erişilmeden, gerekenden fazla kalori alınmış olur. Büyüklerimiz "lokmayı kırk defa çiğnemek gerekir" diye yavaş yemeyi önermişlerdir.

2) Sık veya seyrek yeme terk edilmelidir. Sık yemekten kastedilen devamlı olarak bir şeyler atıştırmaktır. Yoksa ideal beslenme planı olarak kabul edilen 3 ana ve 3 ara öğün değildir. Günde bir veya iki defa, fakat fazla miktarlarda yemekte obezite gelişmesi bakımından risklidir. Ramazan ayında sahura kalkmaksızın sadece akşam yemeğiyle idare eden şahıslar, ay sonunda birkaç kilo alırlar.

3) Gece yatmadan önce kalori bakımından yüksek yiyecekler alınmamalıdır. Yedikten sonra hemen yatılacağı için alınan kalori sarf edilemez (3,128).

2.7.2. OBEZİTEDE DAVRANIŞ MODİFİKASYONLARI

Tedavide nedensel etkenlerin ortadan kaldırılması ve bilişsel, davranışçı, psikoterapötik yaklaşımlar uygulanabilir. Obezite dirençli bir durumdur ve iyileşme yada düzelme oranı düşüktür (67).

2.7.3. OBEZİTEDE İLAÇ TEDAVİSİ

Obezitede ilaç kullanımı, diyet, egzersiz ve davranış düzenlenmesi yanında tedavide etkili bir komponent olabilir, fakat ilaç tedavisine başlanılmasına karar verilmesi risk ve faydaların dikkatlice gözden geçirilmesinden sonra olmalıdır. Fakat çocukluk çağı ve adölesan yaş grubunda obezite tedavisinde ilaç kullanımı uygun değildir (3, 67).

2.7.4. FİZİKSEL AKTİVİTE

2.7.4.1. Günlük aktivitenin düzenlenmesi: Kısa mesafelerde (okul için) araba yerine yürüme denenmelidir. Bir veya iki kat için asansör yerine merdiven kullanılmalı, televizyon ve bilgisayar karşısında çok fazla zaman harcanmamalı, oyun ve okul çağındaki çocukların bireysel işlerini (giyinmek, ayakkabısını bağlamak, çantasını hazırlamak) kendilerinin yapması sağlanmalıdır.

2.7.4.2. Düzenli egzersiz yapılması: Çocuklarda çok düşük kalorili diyet verilmediği ve kardiyovasküler hastalık olasılığının da çok zayıf olduğu göz önüne alınarak, egzersizin sıklığı, süresi ve şiddeti daha fazla olabilir. Obez çocuklarda başlangıçta hafif ve kısa süreli egzersizlerle başlanıp, zamanla sıklık, şiddet ve süresi arttırılarak devam edilmesi önerilir. Bunlar bisiklet, dans, tenis, basketbol, yüzme v.s gibi sportif aktiviteler olabilir.

2.7.4.3. Egzersizin sıklığı: Başlangıçta haftada 3-4 defa ile başlayıp, tolere edildiği oranda yavaş yavaş arttırılarak haftada 7 gün ve hatta günde 2 defaya çıkarılmalıdır.

2.7.4.4. Egzersizin süresi: Başlangıçta 15-20 dk ile başlayıp, yavaş yavaş arttırarak 30-45 dk, hatta 60 dk'ya çıkılmalıdır.

2.7.4.5. Egzersizin cinsi: Başlangıçta hafif tempoda yürüyüş, aerobik ile başlayıp yavaş yavaş arttırarak, hızlı tempoda yürüyüş, hatta jogging ve aerobik ile beraber ip atlama olabilir (69).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Haziran 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'nde prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya şişmanlık nedeniyle başvuran 7-17 yaş arası 208 çocuk ve adölesan, kontrol grubu olarak 6-17 yaş arası 50 sağlıklı çocuk ve adölesan alındı. Tüm vakaların fizik muayeneleri, antropometrik ölçümleri, kan basıncı ölçümleri aynı araştırma görevlisi tarafından yapıldı. Cushing sendromu ve diğer patolojik obezite nedenleri ekarte edildikten sonra eksojen obezite tanısı alan vakalara OGTT yapıldı ve sol ventrikül kitle indeksleri hesaplandı. Sağlıklı çocuklarda bazal kan şekeri, insülin değeri ve kan lipit profili çalışıldı ve SVKİ hesaplandı. Obez grup daha sonra IDF kriterlerine göre metabolik sendrom olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrıldı (Tablo 3). Metabolik sendrom tanımlaması için bel çevresinin 90. persentilin üstünde olması ve diğer 4 kriterden ikisinin olması gereklidir (94). Bel çevresi persentili, Erciyes Üniversitesi'nden Selim Kurtoğlu ve ark.nın yaptığı Türk çocuklarında yapılmış persentil eğrisine göre hesaplandı (148).

3.1. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Çalışmaya alınan çocuk ve adölesanların vücut ağırlıkları, NAN marka mekanik tartı cihazında ölçülerek kilogram cinsinden, boyları standart tipte stabil boy ölçüm cihazı (TB/Hyssna/Sweden) ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta yapıldı. Bu değerler kullanılarak tüm hastaların VKİ hesaplandı. VKİ'lerin standart deviasyon skorları British 1990 referans verilerine göre hesaplandı. VKİ SD skoru 1.04 ve üzeri overweight, 1.64 ve üzeri obez olarak kabul edildi (138). Hastaların bel çevresi ayaktayken ve normal solunum sırasında umblikusdan, kalça çevresi ise ileac krestten olacak şekilde aynı araştırma görevlisi tarafından yapıldı. Bel-kalça ve bel-boy oranları hesaplandı.

3.2. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Bütün vakalarda 10 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, yaşına uygun manşon kullanılarak, civalı sfingomanometre ile kan basıncı ölçümü yapıldı. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu değer sistolik kan basıncı, Korotkoff sesinin kaybolduğu değer diastolik kan basıncı olarak kaydedildi.

3.3. LİPİT PROFİLİ:

Çalışmaya alınan vakaların açlık döneminde alınan kan örneklerinden, serumda, spektrofotometrik yöntemle Beckman coulter DXC cihazıyla (Beckman marka kitlerle) HDL, LDL VLDL, total kolesterol, trigliserit, Apo-A ve Apo-B çalışıldı.

3.4. ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ (OGTT)

Çalışmaya alınan obez gruba gece açlığını takiben, açlık kan şekeri ve insülin için kan numuneleri alınarak, 1.75 gr/kg'dan (maksimum 75 gr) oral glukoz verildi. Sonrasında 30., 60., 90.,120. dakikalarda kan şekeri ve insülin için eş zamanlı kan örnekleri alındı. Kontrol grubunda ise bazal kan şekeri ve insülin düzeyleri için numune alındı.

3.5. SOL VENTRİKÜL KİTLE İNDEKSİ

Hastaların tümüne aynı çocuk kardiyoloğu tarafından Sonos Philips 5500 marka ekokardiyografi cihazı ve 3.5 mHz'lik prob ile transtorasik olarak yapıldı. Tüm hastalarda arka duvar kalınlığı (ADK), interventriküler septum kalınlığı (IVSK), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ölçüldü. Sol ventrikül kas kitlesi Devereux formülü: $SVK = 0.8 (1.04 (IVSK + SVDSÇ + ADK)^3 - (SVDSÇ)^3) + 0.6$ ile hesaplandı (140). Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesi ile SVK indeksi hesaplandı. Bütün gruplar sol ventrikül kitle indeksine göre karşılaştırıldı. Daha sonra SVKİ'nin diğer parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

3.6. İNSÜLİN SENSİTİVİTE İNDEKSLERİ

İnsülin resistans indeksleri olarak HOMA-IR, FGIR ve QUICK-1 yöntemleri kullanıldı. HOMA-IR açlık insülin konsantrasyonu ($\mu\text{U/mL}$) X açlık glukoz konsantrasyonu (mmol/L) / 22.5 formülüne göre hesaplandı. FGIR açlık insülin konsantrasyonu ($\mu\text{U/mL}$) / açlık glukoz konsantrasyonu (mg/dl) olarak hesaplandı (149). QUICK-1 ise $1/((\log \text{ açlık insülin konsantrasyonu } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ açlık glukoz konsantrasyonu (mg/dl)})$ ile hesaplandı (150). Total plazma glukoz cevabı ve insülin sekresyonu area under the response curve (AUC) ile trapezoid kuralına göre 120.dakika hesaplandı.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 10.0 paket programına girildi. Tanımlayıcı bulgular ortalama±standart deviasyon (SD) şeklinde gösterildi. Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma student t testi ile yapıldı. Değişkenlerin ilişkisi için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Değişkenlerin birbiri ile ilişkisi regresyon analizi (Backward yöntemi ile) ile yapıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımı ile gösterildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada obez ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Obez ve kontrol grubu arasında yaş bakımından fark yoktu. İki grup arasında boy (p:0.001), kilo (p<0.001), VKİ (p<0.001), VKİ SDS (p<0.001), sistolik ve diastolik kan basıncı (p<0.001), bel-kalça (p<0.001), bel-boy oranları (p<0.001), trigliserit (p:0.001), LDL (p:0.040), VLDL (p:0.003), Apo-B (p<0.001), açlık insülin düzeyleri (p<0.001) arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Obez grupta SVKİ kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p:0.033). İnsülin direnci indekslerinde obez ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu.(p<0.001).

Tablo 8. Obez ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Obez grup	Kontrol grubu	pdeğeri
Sayı (kız/erkek)	208(119/89)	50(24/26)	-
Yaş (yıl)	11.99±2.711	11.48±2.928	0.22
Kilo (kg)	71.22±21.192	38.63±12.98	<0.001
Boy (cm)	152±15.456	144±15.97	0.001
VKİ (kg/m²)	29.15±4.837	17.46±2.79	<0.001
VKİ-SDS	2.45±0.603	-0.60±1.09	<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117.83±14.95	105.90±12.06	<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76.65±11.59	62.00±7.28	<0.001
Bel/Kalça	0.85±0.72	0.77±0.59	<0.001
Bel/Boy	0.56±0.57	0.42±0.52	<0.001
Lipitler			
T.Kolesterol (mg/dl)	169.99±38.982	157.06±36.29	0.39
Trigliserit (mg/dl)	105.85±66.21	79.59±43.63	0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	103.91±36.22	93.12±31.60	0.040
HDL kolesterol (mg/dl)	44.99±10.79	47.96±13.87	0.103
VLDL kolesterol (mg/dl)	20.58±12.16	15.15±8.31	0.003
Apo-A(mg/dl)	124.10±27.63	121.57±21.88	0.575
Apo-B (mg/dl)	83.61±22.06	67.93±19.50	<0.001
Açlık glukoz düzeyi (mg/dl)	89.33±13.03	91.46±10.13	0.212
Açlık insülin düzeyi (µU/ml)	19.27±11.29	8.74±6.08	<0.001
SVKİ	61.10±17.61	55.92±14.30	0.033
FGIR	1.04±0.21	9.45±6.31	<0.001
HOMA-IR	4.30±2.81	2.02±1.51	<0.001
QUICK-1	0.31±0.33	0.36±0.52	<0.001
OGTT'den elde edilmiş indeksler			
AUC glukoz(mg/dl x 120 dk)	13582±1407	-	-
AUC insülin(µU/ml x 120 dk)	11220±3482	-	-

Obez gruptaki hastalar IDF'in çocuklar için belirlediği kriterlere göre metabolik sendrom olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldı. Bu grupların özellikleri Tablo 9'de gösterildi

208 kişilik obez grupta yapılan bu araştırmada metabolik sendrom insidansı %26 idi. MS (+) olan grupta yaş ortalaması daha fazlaydı. MS (+) olan grupta yaş ortalaması 12.87 ± 2.84 iken MS (-) olan grupta 11.69 ± 2.60 idi (p:0.005). Boy (p:0.005), kilo (p:0.001), bel çevresi (p:0.004), VKİ (p:0.004), VKİ SDS (p:0.001) değerleri MS (+) olan grupta, olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlıydı. Sistolik ve diastolik kan basıncı MS (+) olan grupta daha yüksekti (p:0.000). Lipit profilinden trigliserit (p<0.001), HDL (p<0.001), VLDL kolesterol (p<0.001), Apo-A (p:0.023) düzeylerinde MS (+) olan grupta anlamlı farklılık bulundu. Açlık glukoz düzeyleri arasında farklılık yokken açlık insülin düzeyleri arasında fark vardı (p<0.001). İnsülin sensitivite indeksleri (HOMA-IR, FGIR, QUICK-1) bakıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0.001). SVKİ'leri yine iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı derecede farklıydı (p:0.014)

Tablo 9. Metabolik sendrom olanlar ve olmayanların karşılaştırılması

	MS (+)	MS (-)	P değeri
Sayı (kız/erkek)	55	153	-
Yaş (yıl)	12.87±2.84	11.69±2.60	0.005
Kilo (kg)	79.49±22.29	68.54±20.385	0.001
Boy (cm)	157±14.04	150±15.5	0.005
VKİ (kg/m²)	30.82±4.86	28.63±4.78	0.004
VKİ-SDS	2.68±0.54	2.37±0.60	0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	29.27±16.34	113.73±12.05	<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	84.45±13.21	73.85±9.55	<0.001
Bel/Kalça	0.85±0.78	0.85±0.70	0.92
Bel/Boy	0.57±0.58	0.56±0.57	0.163
Bel çevre	91.09±12.10	85.73±11.41	0.004
Lipitler			
T.Kolesterol (mg/dl)	171.22±44.60	169.43±36.77	0.81
Trigliserit (mg/dl)	151.38±89	89.38±46	<0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	104.06±39.81	103.86±34.99	0.97
HDL kolesterol (mg/dl)	39.27±11.65	47.05±9.70	<0.001
VLDL kolesterol (mg/dl)	28.78±15.49	17.72±9.22	<0.001
Apo-A(mg/dl)	114.53±20.54	127.29±29.01	0.023
Apo-B (mg/dl)	86.80±22.14	82.55±22	0.259
Açlık glukoz düzeyi (mg/dl)	88.58±12.49	89.54±13.23	0.645
Açlık insülin düzeyi (µU/ml)	25.96±13.92	16.85±9.03	<0.001
SVKİ	66.16±17.48	59.15±17.3	0.014
FGIR	0.28±0.127	0.19±0.118	<0.001
HOMA-IR	5.87±3.95	3.72±1.97	<0.001
QUICK-1	0.30±0.17	0.32±0.35	<0.001
OGTT'den elde edilmiş indeksler			
AUC glukoz(mg/dl x 120 dk)	13615±16	13571±13	0.845
AUC insülin(µU/ml x 120 dk)	11311±35	11186±34	0.828

SVKİ ile diğer tüm parametreler arasındaki korelasyon obez ve kontrol grubunda değerlendirildi. Tablo 10'da obez grupta, SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki gösterildi.

Tablo 10. Obez gruptaki SVKİ ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

Değişken	r	p
Yaş	0.125	0.92
Boy	0.148	0.45
Kilo	0.201	0.006
VKİ	0.190	0.009
VKİ SDS	0.262	<0.001
Bel/kalça	-0.008	0.913
Bel/boy	0.88	0.237
Bel çevresi	0.264	<0.001
T.kolesterol	0.24	0.745
Trigliserit	0.399	<0.001
HDL	-0.261	<0.001
LDL	0.009	0.903
VLDL	0.386	<0.001
Apo-A	-0.223	0.015
Apo-B	0.102	0.190
Açlık glukoz düzeyi	-0.58	0.433
Açlık insülin düzeyi	0.367	<0.001
Sistolik kan basıncı	0.443	<0.001
Diastolik kan basıncı	0.436	<0.001
AUC glukoz	-0.035	0.639
AUC insülin	0.017	0.828
HOMA-IR	0.341	<0.001
FGIR	0.351	<0.001
QUICK-1	-0.278	<0.001

Çalışmada obez grupta SVKİ ile kilo, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi, trigliserit, VLDL, açlık insülin düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, SVKİ ile HDL, Apo-A, QUICK-1 arasında negatif korelasyon bulundu.

Korelasyon saptanan parametrelerde lineer regresyon analizi uygulandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Obez çocuklarda SVKİ ile diğer parametreler arasında yapılan lineer regresyon analizi

	SVKİ		
	r ²	β	p
HOMA-IR	0.173	0.155	0.025
Kilo		0.360	<0.001

Regresyon analizinde obez grupta SVKİ ile HOMA-IR ve kilo arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

Kontrol grubunda SVKİ ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Korelasyon bulunamadığı için regresyon analizi yapılmadı.

Metabolik sendrom olan ve olmayan gruplarda da SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldı (Tablo 12-14)

Tablo 12. MS (+) olan grupta SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Değişken	r	p
Yaş	-0.058	0.688
Boy	0.278	0.023
Kilo	0.62	0.004
VKİ	0.347	0.006
VKİ SDS	0.360	0.005
Bel/kalça	-0.057	0.345
Bel/boy	0.020	0.445
Bel çevre	0.216	0.062
T.kolesterol	0.114	0.211
Trigliserit	-0.067	0.319
HDL	0.008	0.479
LDL	0.179	0.105
VLDL	-0.134	0.176
Apo-A	-0.149	0.212
Apo-B	0.019	0.453
Açlık glukoz düzeyi	0.201	0.077
Açlık insülin düzeyi	0.325	0.009
Sistolik kan basıncı	0.065	0.324
Diastolik kan basıncı	0.090	0.264
AUC glukoz	-0.147	0.149
AUC insülin	-0.047	0.374
HOMA-IR	0.319	0.010
FGIR	0.311	0.013
QUICK-1	-0.331	0.008

MS (+) olan grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, QUICK-1 arasında negatif korelasyon saptandı.

Tablo 13. MS (+) olan grupta SVKİ ile diğer parametreler arasındaki lineer regresyon analizi

	SVKİ		
	r ²	β	p
VKİ	0.257	0.397	0.002
HOMA-IR		0.373	0.004

Korelasyon saptanan parametrelerde regresyon analizi uygulandı (Tablo 13). MS (+) olan grupta lineer regresyon analizinde SVKİ ile VKİ ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı. MS (-) olan grupta da SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi uygulandı (Tablo 14). Bu grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ, sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı. Korelasyon saptanan parametrelere regresyon analizi uygulandı ve VKİ ile korelasyon bulundu (p:0.001). (Tablo 15).

Tablo 14. MS (-) olan grupta SVKİ ile diğer parametrelerin korelasyonu

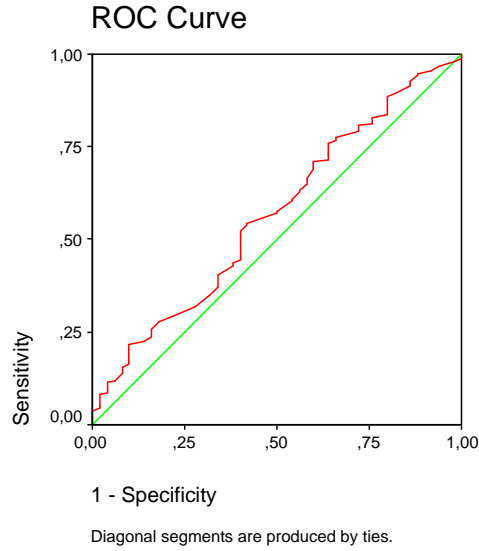
Değişken	r	p
Yaş	0.036	0.676
Boy	0.346	<0.001
Kilo	0.354	<0.001
VKİ	0.223	0.005
VKİ SDS	0.010	0.456
Bel/kalça	-0.119	0.084
Bel/boy	-0.052	0.274
T.kolesterol	-0.029	0.370
Trigliserit	0.042	0.314
HDL	-0.019	0.414
LDL	-0.035	0.343
VLDL	0.037	0.334
Apo-A	-0.053	0.313
Apo-B	-0.128	0.080
Açlık glukoz düzeyi	-0.020	0.409
Açlık insülin düzeyi	0.78	0.187
Sistolik kan basıncı	0.213	0.006
Diastolik kan basıncı	0.081	0.175
AUC glukoz	-0.116	0.089
AUC insülin	0.072	0.215
HOMA-IR	0.071	0.209
FGIR	0.082	0.173
QUICK-1	-0.033	0.707

Tablo 15: MS (-) olan grupta SVKİ ile diğer parametreler arasındaki lineer regresyon analizi

	SVKİ		
	r ²	β	p
VKİ	0.157	0.498	0.001
HOMA-IR		0.015	0.89

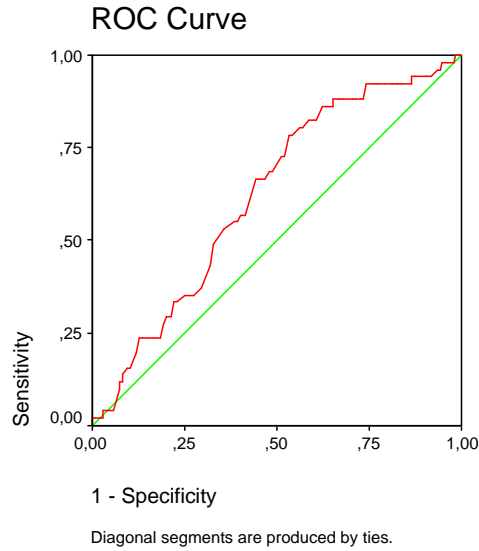
Obez ve kontrol gurubunda SVKİ'nin cut off değerini bulmak için ROC eğrisi çizildi (şekil 1). Fakat anlamlı sonuç bulunamadı (p:0.143)

Şekil.1



MS (+), MS (-) olan grupta da SVKİ'nin cut off değerini bulmak için ROC eğrisi kullanıldı (şekil 2). İstatistiki olarak anlamlı sonuç elde edildi. (p:0.010)

Şekil 2



Metabolik sendrom olan grupta SVKİ için cut off değeri 33 olarak bulundu. SVKİ'nin MS (+) olan obez çocuklarda spesifitesi %98 sensitivitesi %95 olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemi olan obezite son yıllarda ülkemizde de giderek artan oranda gözlenmektedir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda çocukluk çağı obezite prevalansı erkeklerde %3.5-17.2 ve kızlarda %7.1-10.7 arasında bulunmuştur (141,142,143). Hatemi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği TOHTA 2002 sonuçlarına göre 18 yaş altı grupta kızlarda şişmanlık %28.0, erkeklerde %18.2 olarak belirlenmiştir (8). Ülkemizde obezite sıklığının, kentte yaşayan okul çağı çocuk ve adölesanlarda %10-15 olduğu bildirilmiştir (9). Bu sonuçlar ülkemizde çocukluk çağında obezitenin giderek arttığını göstermekte ve konunun önemini vurgulamaktadır.

Çocukluk çağında obezite yaşamın ilk yılı, 5-6 yaşlar ve pubertede artış göstermektedir (144). Obez çocukların 1/3'ü ve obez adölesanların %80'i erişkin yaşa geldiklerinde obez kalmaktadırlar. Erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30'unun başlangıcının çocukluk çağı olduğu bildirilmektedir (145). Çocukluk çağı obezitesi sonucunda tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi, nonalkolik steatohepatit, obstrüktif uyku apnesi, ortopedik ve psikososyal problemler gelişebilmektedir (146). Bu nedenle obezite, çocukluk çağının önlem alınması gereken problemlerinden biridir. Çalışmamızda yaş grubu benzer olan sağlıklı kontrol grubu ve obez çocuklar non invaziv bir metod olan ekokardiyografi ile sol ventrikül kitle indeksleri ve metabolik parametreler ölçülerek kardiyovasküler risk faktörleri bakımından karşılaştırıldı. Obez grupta bulunan 208 çocuk ve adölesan IDF'in çocuklar için düzenlenmiş kriterlerine göre MS (+) ve MS (-) olarak ayrıldı. MS (+) olan grupta yaş ortalaması daha fazlaydı. MS(+) olan grupta yaş ortalaması 12.87±2.84 iken MS (-) olan grupta 11.69±2.60 idi. Ayrıca boy, kilo, VKİ, VKİ SDS değerleri MS (+) olan grupta olmayanlara göre anlamlı olarak farklıydı.

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetes mellitus için risk faktörleri grubu olarak tanımlanır ve abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyonu içerir (86,87). Yapılan çalışmalarda çoğu overweight olmak üzere 2 milyonun üzerinde metabolik sendromlu adölesan olduğu görülmüştür (90). ABD'deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %23.7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur (91). Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma "Bogalusa Hearth Study" kapsamında yapılmış, bu çalışmada vücut kitle indeksi, hipertansiyon, trigliserid/HDL ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75. persentilin üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur (92). Konya bölgesinde Atabek ve ark.nın yaptığı

çalışmada WHO kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı %27.2 olarak bulunmuş ve cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir (93). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada yaşları 2-18 yıl arasında değişen (81 kız 49 erkek) 131 obez vakada WHO kriterlerine göre yapılan değerlendirmede metabolik sendrom prevalansı obez çocuk ve adolesanlar arasında %20 bulunmuştur (151). 208 obez çocuk ve adolesan üzerinde yapılan bu çalışmada ise metabolik sendrom prevalansı %26 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çocukluk çağında metabolik sendromun tanımlanmasında yeni kriterlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Obezite, Tip 2 DM ve metabolik sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Morbid obez 74 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin kalp yetmezliği bulguları gösterdiği ve kalp yetersizliği olasılığının obezite süresi ile arttığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabet ve obezite gibi durumlarda oluşan insülin direncinin kardiyak yapı ve fonksiyonlarda potansiyel etkileri olabilir (129). Obezitede, kan hacmi ve kardiyak debideki artış vücut ağırlığı ve obezitenin süresi ile orantılıdır. Obezitede sol ventrikül dolum basıncı ve hacmi artarak, ventriküler dilatasyona neden olur. Dilate olmuş ventrikül hacmi sol ventrikül duvarındaki stres ile orantısız düzeyde artar. Sonuçta miyokard kontraktıl elemanlarını ve kütesini arttırarak oluşan bu yeni duruma adapte olmaya çalışır (131). Obezitenin uzun dönemler devam etmesi ile birlikte sol ventrikül kitlesi giderek artar. SV sistolik fonksiyonları progresif olarak kötüleşir ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu belirgin hale gelir (132). Amerikan kalp cemiyeti obeziteyi, koroner arter hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetersizliği ve kardiyak aritmiler için düzeltilebilir bağımsız bir risk faktörü olarak bildirmiştir. Bu çalışmada obez çocuk ve adolesanlardan oluşan hasta grubu ile sağlıklı çocuk ve adolesanlardan oluşan kontrol grubu SVKİ bakımından karşılaştırıldığında obez grupta istatistiki olarak anlamlı yüksek sonuç elde edildi. Obez grupta SVKİ ortalama değeri 61.10 ± 17.61 iken kontrol grubunda 55.92 ± 14.30 idi. Ayrıca çalışmamızda obez ve kontrol grubunda SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki Pearson analizi ile araştırıldı. Obez grupta SVKİ ile kilo, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi, trigliserit, VLDL, açlık insülin düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, SVKİ ile HDL, Apo-A, QUICK-1 arasında negatif korelasyon bulundu. Aynı ilişki kontrol grubunda da araştırıldı ve herhangi bir korelasyon bulunamadı. Korelasyon saptanan parametrelerden hangileri ile daha güçlü ilişki olduğunu belirlemek için lineer regresyon analizi uygulandı. Regresyon analizinde obez grupta SVKİ ile HOMA-IR ve kilo arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Sonuçlar obez çocuklarda kardiyovasküler risk bakımından insülin direnci ve VKİ'nin önemli faktörler olduğunu

göstermektedir. Literatürde de obezlerde SVKİ ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar mevcuttur. Kanada’da yapılan bir çalışmada obezlerde insülin direnciyle SVKİ arasında kuvvetli derecede korelasyon bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada kan basıncı veya yaşla bir ilişki bulunamamıştır (152). Şikago’da yapılan bir çalışmada da açlık insülin ve glukoz düzeyleriyle SVK arasında korelasyon saptanırken kan basıncıyla bir ilişki saptanamamıştır (153). Yine Amerika’da yapılan bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde SVK’nin artmış olduğu bulunmuştur (154). Amerika’dan yapılan bir diğer çalışmada ise insülin ile SVK arasında korelasyon bulunamamıştır (155). İngiltere’de yapılan bir diğer çalışmada ise insülin rezistans sendromunun birçok komponentinin sol ventrikül duvarının kalınlığıyla ilişkili olduğu ve sol ventrikülün şeklini değiştirdiği, fakat daha az oranda sol ventrikül hipertrofisiyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (156).

Çalışmamızda obez grup IDF tarafından çocuklar için düzenlenmiş metabolik sendrom kriterlerine göre MS (+) ve MS (-) olarak ayrıldı (147). Gruplar SVKİ’ne göre karşılaştırıldığında MS (+) olan grupta SVKİ’nin anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. MS (+) olan grupta SVKİ ortalama değeri 66.16 ± 17.48 iken MS (-) olan grupta SVKİ ortalaması 59.15 ± 17.3 idi. SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki MS (+) olan ve MS (-) olan grupta da karşılaştırıldı. MS (+) olan grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, OUICK-1 ile negatif korelasyon saptandı. Obez grupta uygulanan diğer parametreler ile SVKİ arasındaki regresyon analizi bu grupta da uygulandı. MS (+) olan grupta regresyon analizinde SVKİ ile VKİ, HOMA-IR arasında korelasyon saptandı. MS (-) olan grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ, sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı. Regresyon analizinde ise VKİ arasında korelasyon varken HOMA-IR ile korelasyon bulunamadı. Bu sonuçlar insülin direncinin metabolik sendrom için belirleyici bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda MS (+) olan grupta SVKİ ile insülin direnci indekslerinden özellikle HOMA-IR arasında yüksek derecede anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aynı ilişki MS (-) olan grupta bulunamamıştır. Literatürde çocuklarda bu ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Yine bu çalışmada çocuklarda metabolik sendrom tanımlaması için SVKİ’nin iyi bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

İtalya’da erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada metabolik sendrom olan grupta SVKİ yüksek bulunmuştur (157). İsveçte yine erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada metabolik sendrom ile sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon arasında ilişki bulunmuştur (158). İstanbul’dan Tip 2 diyabetlerde yapılan bir çalışmada serum açlık

adinopektin düzeyi ile SVKİ arasında pozitif korelasyon saptanırken, açlık insülin, HOMA-IR, postprandiyal glukoz ve serum CRP düzeyi ile SVKİ arasında korelasyon bulunamamıştır (159). Kırıkkale'den yapılan bir çalışmada SVKİ ile açlık kan glukoz düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı, VKİ ve yaş arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (160). Polonya'da çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada obez ve hipertansiyonu olan çocuklarda SVKİ anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (161). Literatürde ve çalışmamızda SVKİ indeksi ve MS parametreleri arasında anlamlı ilişkilerin bildirilmiş olması nedeniyle ROC eğrisi kullanılarak SVKİ'nin cut off değerleri araştırıldı. Obez çocuklar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilemedi, fakat MS (+), MS (-) olan grupta SVKİ'nin cut off değerlerinin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu görüldü. Çalışmamızda cut off değeri 33 olarak bulundu (Spesifite: %98 Sensitivite: %95). Bu sonuç SVKİ değeri 33'ün üzerinde olan obez çocuklarda metabolik sendrom araştırılması gerektiğini göstermektedir. Literatürde obez çocuklarda SVKİ'nin cut-off değerini bildiren yayın bulunmamaktadır.

Abdominal obezite kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkilidir. Bu çalışmada obez grupta bel/kalça oranları kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. MS (+) olan grupta bel çevresi MS (-) olan grubun bel çevresinden istatistiki olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Kayseri'de yapılan bir çalışmada Türk çocuklarında yaşa ve cinsiyete göre bel çevresi persentili için referans değerler bulunmuştur. Bel çevresi persentilinin kızlarda ve erkeklerde yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Yapılan bu çalışmada Türk çocuklarındaki bel çevresinin 50.persentil değeriyle İngiliz ve Japon çocuklarındaki benzer bulunurken Amerikan çocuklarından daha düşük bulunmuştur (148). Bu çalışmada da bel çevresi persentil değerleri bu çalışmaya göre referans alınmıştır. Arjantin'de yapılan bir çalışmada bel çevresi ve VKİ'nin metabolik sendrom için prediktif olduğu görülmüştür (185). Avustralya'da yapılan bir çalışmada da bel çevresi insülin direnciyle (HOMA-IR) ilişkili bulunmuştur (162).

Bu çalışmada insülin sensitivite indeksler olarak HOMA-IR, FGIR ve QUICK kullanıldı. Bu parametreler obez grupta kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede farklıydı. MS (+) olan grupta da MS (-) olan gruba göre insülin direnci indeksleri istatistiki olarak anlamlı derecede farklı bulundu. Obez çocuk ve adölesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada HOMA-IR ve FGIR, OGTT'den elde edilen sonuçlarla korele bulunmuştur (163). Prematür adrenarş ve obeziteyle başvuran prepubertal kızlarda yapılan kohort çalışmasında FGIR ve QUICK OGTT ile korele bulunmuştur (164). Kayseri'de 57 obez çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada HOMA-IR, FGIR ve QUICK'den daha sensitif

bulunmuştur (165). Atabek ve ark.nın 148 obez grup üzerinde yaptığı diğer çalışmada insülin direncinin ölçümünde HOMA-IR ve QUICK arasında benzer sensitivite ve spesifite bulunmuştur. Aynı çalışmada HOMA-IR'nın cut off değeri 3.16 olarak bulunmuştur (166).

Türkiye'de çocukluk çağında tip 2 diyabet sıklığındaki artış gözlenmemekle birlikte, son yıllarda özellikle obez adölesanlarda glukoz intoleransı sıklığına dikkat çeken araştırmalar yayınlanmaktadır. Çalışmamızda OGTT sonuçlarına göre 4 hastada tip 2 diyabet, 18 hastada glikoz intoleransı bulunmuştur. Marmara Pediatrik Endokrin Grubunun yaptığı çok merkezli çalışmada yaşları 10-18 arasında değişen 105 çocuğun %14.2'sinde prediyabet (bozuk açlık glukozu ve/veya OGTT'de ikinci saat glukoz düzeyi 140-200mg/dl) saptanmıştır. Aynı çalışmada bozuk glukoz toleransı gösteren çocuk sayısı ile öyküsü pozitif olan ve obez olan grupta (%25.5) daha yüksek bulunmuştur. Çalışma kapsamına alınan bütün çocukların sadece açlık kan şekeri değerine bakıldığında altı kişide bozukluk saptanırken, OGTT'nin 120. dakika ölçümleri göz önüne alındığında ise 12 kişide glukoz intoleransı saptanmıştır. Çocukların insülin duyarlılıkları HOMA-IR (Homeostasis Model Assesmentinsülin direnci) ile değerlendirilmiş ve glukoz toleransı bozuk olan grubun belirgin yüksek bulunmuştur (4.17'ye karşın 11.52) (167). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada da, VKİ > 95. persentil ve yaş ortalaması 10.9 yıl olan 93 çocuğun %10.8'inde glukoz intoleransı saptanmış ve normal glukoz toleransı gösteren çocukların ise %74.7'sinde hiperinsülinizm gösterilmiştir (168).

Bu çalışmada obez grupta kontrol grubuna göre ve MS (+) olan grupta MS (-) olan gruba göre sistolik ve diastolik tansiyon değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Çizmecioglu ve ark.nın yaptığı metabolik sendromlu Türk çocuklarında hipertansiyon oranı %42.9 idi (169). Esansiyel hipertansiyon kardiyovasküler hemostazı sağlamak üzere birlikte çalışan genetik, fizyolojik ve biyokimyasal sistemler arasındaki uyumun bozulmasının klinik bir göstergesidir. Esansiyel hipertansiyonun multifaktöriyel olması bu sistemlerin herhangi birinde sorun olduğunda bu durumu diğer sistemlerden ayırmayı zorlaştırır (170).

İnsülin metabolizması veya insülin direnci ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki bu kompleks etkileşimin anlaşılmasını gerektirmektedir (170,171). İnsülin serbest su klerensini arttırırken renal sodyum tutulumunu da arttırır (172,173). İnsülin direnci sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artışı ve vasküler düz kas gelişiminin uyarılması ile de ilişkilidir (174). İnsülin seviyeleri esansiyel hipertansiyonu olan veya borderline hipertansiyonu olan erişkinlerde normotansif kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum açlıkta, OGTT sırasında, insülin supresyon testi sırasında ve

öglisemik insülin klemp teknikleri ile yapılan ölçümlerde de geçerlidir (175,176). İnsülin – hipertansiyon ilişkisinde olayı daha karmaşık hale getiren bir faktör de obezitedir. Dünyadaki populasyonun önemli bir kısmında kan basıncı vücut ağırlığı ile direkt olarak ilişkilidir. Pek çok çalışmada tartı alımı, vücut yağ oranı ve insülin direnci arasındaki ilişki doğrulanmıştır (172). Bununla birlikte diğer bazı çalışmalar da obeziteden bağımsız olarak hipertansiyon ve insülin arasında bir ilişki olduğunu gösterdiler. CARDIA (The Coronary Artery Risk Development In young Adults–Genç Erişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi) çalışmasında 4576 genç erişkin vücut ağırlıkları dikkate alınmaksızın açlık insülin değerleri ve hipertansiyon açısından değerlendirildi (177). Bu çalışmanın sonuçlarıyla da kan basıncı ve insülin direnci arasındaki ilişkide henüz cevaplanmamış pek çok soru bulunduğu aşikardır. Çocuklarda esansiyel hipertansiyonun prevalansı düşük olmasına rağmen, hastalığın prekürsörlerinin klinik olarak anlamlı hipertansiyon saptanmadan önce mevcut olduğu kabul edilmiştir. Genetik ve epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulan güçlü deliller göstermiştir ki kan basıncı değişiklikleri ve esansiyel hipertansiyonun kökleri hayatın birinci ve ikinci dekadlarına ulaşmaktadır.

‘Bogalusa kalp çalışması’ ile VKİ değerleri düzeltildikten sonra 5 yaş gibi erken bir dönemde kan basıncı ve açlık insülin değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi. Kan basıncı ve insülin direnci ilişkisini destekleyen çeşitli mekanizmalar ileri sürüldü. Adolesanlarda insülin rezistansının kronik sodyum retansiyonu ve sodyum sensitivitesi ile ilişkili olduğu ve bu durumun kilo kaybı ve egzersizle geri düzeltilebileceği öne sürüldü (178). Başka bir çalışmada hipertansif ebeveynlerin ortalama yaşları 13 olan normotansif çocukları değerlendirmeye alınmıştır. Bir gecelik açlık sonrası intravenöz glukoz yüklemesi yapılmış ve yükleme sonrası bakılan insülin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlarla hipertansiyon açısından genetik predispozisyonu olan bireylerde insülin rezistansının hipertansiyondan önce gelişebileceği öne sürülmüştür (179).

İstanbul’da yapılan bir çalışmada MS (+) olan grupta sistolik ve diastolik kan basıncı MS (-) olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada trigliserit ve HDL düzeyinde iki grup arasında fark bulunurken kolesterol, LDL, VLDL düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri bakımından istatistiki olarak fark saptanmıştır (180).

Bu çalışmada obez grup ile sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile MS (+) olan ve MS (-) olan grup açlık kan lipit düzeyleri (t. kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, Apo-A, Apo-B) bakımından karşılaştırıldı. Obez grupta kontrol grubuna göre trigliserit,

LDL, VLDL, Apo-B düzeylerinde istatistiki fark bulundu. MS (+) olan grupta MS (-) olan gruba göre trigliserit, HDL, VLDL kolesterol, Apo-A düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı fark gözlemlendi. Wattigney ve arkadaşları (181) çocuklarda obezite ile serum total kolesterol, trigliserit, VLDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif, HDL kolesterol ile negatif ilişki olduğunu bildirmiştir. 2001 yılında Fransa’da yapılan bir çalışmada pubertal obez çocuklarda vücut yağ kitlesi ile serum trigliserit düzeyi arasında güçlü pozitif, HDL ile negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (182). Aynı çalışmada kolesterol ve LDL kolesterol için anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İstanbul’da yapılan bir çalışmada obez ve kontrol grubunun trigliserit düzeyleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmış, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri açısından ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine yapılan aynı çalışmada obez çocuklarda, prepubertal ve pubertal dönemde kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol değerleri arasında farklılık bulunmamasına rağmen, LDL kolesterol düzeyinde farklılık gözlemlenmiştir. LDL kolesterolün ateroskleroz patogenezindeki önemi gözönüne alındığında, puberteye birlikte LDL kolesterol/total kolesterol oranındaki artış; obezitenin adölesan dönemde kardiyovasküler hastalık yönünden daha riskli olduğunu düşündürmektedir (183). Erzurum’da obez çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada serum trigliserit ve t.kolesterol düzeyleri bakımından kontrol grubu ile fark bulunmazken, HDL ve Apo-A düzeyleri obez grupta daha düşük, LDL ve Apo-B düzeyleri obez grupta daha yüksek bulundu. Atılğan ve arkadaşlarının çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada ailesinde erken kardiyovasküler hastalık hikayesi olan çocuklarda serum trigliserit ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek saptanmıştır.

Özellikle visseral tipte obezite çeşitli lipid bozukluklarına neden olur. TG düzeyinde yükselme, HDL kolesterol düzeyinde düşme ve LDL kolesterolde niteliksel değişiklik (küçük yoğun LDL) tipik özelliklerdir. Salınımı artmış olan serbest yağ asitleri karaciğerde toplanarak trigliseritten zengin VLDL (Very Low Density Lipoprotein) oluşumunu artırır. Düzeyi yükselmiş olan VLDL, HDL ve LDL kolesterol ile kolesterol ester alışverişine girerek bir yandan HDL düzeyini düşürür, diğer yandan küçük yoğun LDL oluşumunu artırır. Trigliseritten zengin HDL partikülleri daha hızlı hidrolize olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseritten zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. LDL kolesterol düzeyinde artış daha az görülmekle birlikte küçük yoğun LDL yönündeki niteliksel değişim diğer lipid anormallikleriyle birlikte koroner kalp hastalığı gelişme riskini artırır. Oluşan bu

dislipidemi oldukça aterojenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir (184,185,186).

Hiperinsülinemi de ayrıca önemli bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (187). ‘Muscatine’ çalışması çocukluk çağındaki koroner risk faktörleri ile asemptomatik erişkinlerdeki aterosklerozisi karşılaştırdı. Çocukluk çağında prediktif değeri en anlamlı olan risk faktörünün VKİ’nde artış olduğu belirlendi. Koroner arter sınıflamaları da çocukluk çağında yüksek kan basıncı ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirildi (188). Üç yaşından büyük çocuklarda aortada ve adolesan dönemde ise koroner arterlerde ateroskleroz plakları izlenebilmektedir (189). ‘Bogalusa kalp çalışması’ ile vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, serum TG, LDL kolesterol artışı gibi benzer risk faktörlerinin erişkinler için de önemli olduğu ve aorta ve koroner arterlerde ateroskleroz riskini çocuklar için de aynı şekilde arttırdığı bildirildi.

Çocukluk çağı obezitesi günümüzde halk sağlığını tehdit eden hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaya başlamıştır. Obezite; koroner kalp hastalıkları (KKH), hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabet gibi hayatı tehdit eden durumların ortaya çıkmasında temel unsurlardan biridir. Daha çok erişkin dönemde klinik bulgu veren bu tür hastalıkların temellerinin aslında çocukluk döneminde atıldığı uzun dönemli ve geniş tabanlı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Çocukluk çağı obezitesi erişkin dönemde sıkça rastlanan kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk teşkil etmektedir, fakat metabolik sendromun çocukluk çağında tanımlanmasında sorunlar vardır. Ekokardiyografi ile SVKİ ölçümü ilerde ortaya çıkabilecek komplikasyonları belirlemede önemlidir. Bu çalışmada SVKİ değeri 33’ün üzerinde olan obez çocuklarda metabolik sendrom araştırılması gerektiği ortaya konmuştur. Sonuç olarak obez çocuklarda noninvaziv bir metod olan EKO’nun yapılmasını ve SVKİ değeri 33’ün üzerinde olan obez çocuklarda metabolik sendrom komponentlerinin araştırılmasını önermekteyiz.

6. SONUÇLAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 7-17 yaş arası 208 obez ve 50 sağlıklı çocuk ve adölesan yaş, boy, kilo, VKİ, VKİ SDS, bel-kalça ve bel-boy oranları, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum lipit düzeyleri, açlık glikoz ve insülin düzeyleri ve SVKİ bakımından karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Obez grupla kontrol grup arasında yaş bakımından fark yoktu (p:0.22).
2. Obez grupta boy ve kilo ortalaması kontrol grubuna göre daha fazlaydı ve istatistiki olarak anlamlıydı (p:0.001) (p<0.001)
3. Obez grupta VKİ ve VKİ SDS ortalama değerleri kontrol grubuna göre daha fazlaydı ve istatistiki olarak farklıydı (p<0.001) (p<0.001).
4. Obez grupta sistolik ve diastolik kan basınçları kontrol grubuna göre daha yüksekti (p<0.001) (p:0.001).
5. Obez grupta bel-kalça ve bel-boy oranları kontrol grubuna göre fazlaydı (p<0.001) (p<0.001).
6. Obez grupta trigliserit (p:0.001), LDL kolesterol (p:0.040), VLDL kolesterol (p:0.003) ve Apo B düzeyleri (p<0.001) kontrol grubuna göre daha yüksekti.
7. İki grup arasında açlık glukoz düzeyleri bakımından fark yokken (p:0.212) açlık insülin düzeyleri obez grupta daha fazlaydı (p<0.001).
8. SVKİ ortalaması obez grupta daha yüksekti ve istatistiki olarak anlamlıydı (p:0.033).
9. İnsülin direnci indekslerinden HOMA-IR, FGIR ve QUICK değerleri obez grupta kontrol grubuna göre istatistiki olarak farklıydı (p<0.001).

Obez çocuklar IDF'in çocuklar için belirlediği kriterlere göre MS (+) ve MS (-) olarak ayrıldı ve aynı karşılaştırma bu gruplarda da yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlendi.

1. 208 kişilik obez grupta yapılan bu araştırmada metabolik sendrom insidansı %26 idi.
2. MS (+) olan grupta yaş ortalaması daha fazlaydı. MS (+) olan grupta yaş ortalaması 12.87±2.84 iken MS (-) olan grupta 11.69±2.60 idi (p:0.005).
3. Boy ve kilo ortalama değerleri MS (+) olan grupta daha yüksekti (p:0.005) (p:0.001)
4. VKİ ve VKİ SDS değerleri MS (+) olan grupta daha yüksekti (p:0.004) (p:0.001).
5. Sistolik ve diastolik kan basınçları MS (+) olan grupta daha yüksekti (p<0.001).

6. Trigliserit ($p<0.001$) ve VLDL kolesterol ($p<0.001$) düzeyleri MS (+) olan grupta daha yüksek iken HDL ($p<0.001$) ve Apo A ($p:0.023$) düzeyleri MS (-) olan grupta daha yüksekti.
7. İki grup arasında açlık glukoz düzeyleri bakımından fark yok iken ($p:0.645$) açlık insülin düzeyleri MS (+) grupta daha fazlaydı ($p<0.001$).
8. SVKİ ortalama değeri MS (+) olan grupta daha yüksekti ($p:0.014$).
9. İnsülin direnci indeksleri (HOMA-IR, FGIR, QUICK) MS (+) olan grupta istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

SVKİ ile diğer tüm parametreler arasındaki korelasyon obez ve kontrol grubunda değerlendirildi. Korelasyon saptanan parametrelerde regresyon analizi uygulandı. Sonuçlar aşağıda özetlendi.

1. Obez grupta SVKİ ile kilo, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi, trigliserit, VLDL, açlık insülin düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, SVKİ ile HDL, Apo-A, QUICK-1 arasında negatif korelasyon bulundu.
2. Regresyon analizinde obez grupta SVKİ ile HOMA-IR ve kilo arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.
3. Kontrol grubunda SVKİ ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Korelasyon bulunamadığı için regresyon analizi yapılmadı.

Metabolik sendrom olan ve olmayan gruplarda da SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

1. MS (+) olan grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, QUICK-1 arasında negatif korelasyon saptandı.
2. Korelasyon saptanan parametrelerde regresyon analizi uygulandı. MS (+) olan grupta lineer regresyon analizinde SVKİ ile VKİ ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı.
3. MS (-) olan grupta da SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi uygulandı. Bu grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ, sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı. Korelasyon saptanan parametrelere regresyon analizi uygulandı ve VKİ ile pozitif korelasyon bulundu.
4. Obez ve kontrol gurubunda SVKİ'nin cut off değerini bulmak için ROC eğrisi çizildi. Fakat anlamlı sonuç bulunamadı.

5. MS (+), MS (-) olan grupta da SVKİ'nin cut off değerini bulmak için ROC eğrisi kullanıldı. İstatistiki olarak anlamlı sonuç elde edildi. (p:0.010)
6. Metabolik sendrom olan grupta SVKİ için cut off değeri 33 olarak bulundu. Bu değerin MS (+) olan obez çocuklarda spesifitesi %98 sensitivitesi %95 olarak bulundu.

Sonuç olarak; obezite çocuklarda da sağlığı tehdit eden hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaya başlamıştır. Obezitenin en korkulan komplikasyonu olan koroner kalp hastalıklarının gelişiminde hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve diyabet temel taşları oluşturmaktadır.

Bizler de yapmış olduğumuz bu çalışma neticesinde çocuklarda obezite ilişkili hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı riskinin erken dönemde tespitinde SVKİ analizinin pratik, ucuz, invaziv olmayan ve oldukça değerli bilgiler verebilen bir yöntem olduğunu ortaya koyduk.

Tüm bu verilerin ışığında, çocukluk çağı obezitesi taşıdığı risklerle belki de buzdağının sadece görünen kısmını oluşturmaktadır. Sağlıklı nesillerin yetişmesi ve halk sağlığının korunabilmesi adına çocukluk çağı obezitesi bütün hekimler tarafından ciddiye alınmalı, ayrıntılı tetkik edilmeli ve mümkünse önlenmelidir.

7. ÖZET

Amaç: Obez çocuklarda sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ile kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 208 obez (VKİ > 1.64 SDS), 50 sağlıklı çocuk alındı. Obez grup MS (+) ve (-) olarak ayrıldı. Obez grupta OGTT yapıldı. Kontrol grubunda açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri bakıldı. İki grupta SVKİ, insülin sensitivite indeksleri hesaplandı. Antropometrik, metabolik ve ekokardiyografik parametreler bütün gruplarda karşılaştırıldı. Her grupta SVKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki araştırıldı. İlişki saptanan parametrelere regresyon analizi uygulandı. SVKİ'nin cut-off değerini bulmak için ROC eğrisi kullanıldı.

Bulgular: Obez ve kontrol grubu arasında yaş bakımından fark yokken, boy, kilo, VKİ, VKİ SDS, kan basıncı, bel-kalça, bel-boy oranları, trigliserit, LDL, VLDL, Apo-B, açlık insülin düzeyleri, SVKİ, insülin sensitivite indeksleri arasında fark bulundu.

MS (+) grupta yaş, boy, kilo, bel çevresi, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diastolik kan basıncı, trigliserit, HDL, VLDL, Apo-A, açlık insülin düzeyleri, insülin sensitivite indeksleri, SVKİ'yi farklıydı.

Obez grupta SVKİ ile kilo, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi, Trigliserit, VLDL, açlık insülin düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, SVKİ ile HDL, Apo-A, QUICK-1 arasında negatif korelasyon bulundu. Regresyon analizinde obez grupta SVKİ ile HOMA-IR ve kilo arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

MS (+) grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ, VKİ SDS, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, FGIR arasında pozitif korelasyon, QUICK-1 arasında negatif korelasyon saptandı. Regresyon analizinde SVKİ ile VKİ ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı.

MS (-) grupta SVKİ ile boy, kilo, VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı. Regresyon analizinde VKİ ile korelasyon bulundu.

Obez ve kontrol gurubunda SVKİ'nin cut-off değerini bulmak için ROC eğrisi ile anlamlı sonuç bulunamadı. MS (+), MS (-) gruplarda SVKİ'nin cut-off değeri için ROC eğrisi ile anlamlı sonuç saptandı ve 33 bulundu.

Sonuçlar: Çocuklarda MS tanımlamasında SVKİ'nin yeni bir kriter olarak kullanılabileceğini, SVKİ >33 olan obezlerde MS araştırılmasını önermekteyiz.

8. SUMMARY

Objectives: The aim of this study is to investigate relation between LVMI and cardiovascular and metabolic risk factors in obese children.

Methods: 208 obese (BMI > 1.64 SDS) and 50 healthy children have studied. Obese group divided into MS (+) and MS (-) group. OGTT performed in obese group. In healthy group fasting glucose and insulin samples have measured. LVMI and insuline sensitivite indexes have calculated. Antropometric, metabolic and echocardiografic parametres have compared in all goups. The relation between LVMI and other parameters have compared in all groups. Regresyon analyse has performed in corelated parameters. To find cut-off value of LVMI, ROC curve has used.

Results: There were differences in obese and healthy groups in terms of height, weight, BMI, BMI SDS, blood pressure, waist-hip and waist-height ratio, plasma trigliserit, LDL, VLDL Apo-B and fasting insulin levels, LVMI and insulin sensitivite indexes but no differences by age.

There were significant differences in MS (+) group in terms of age, height, weight, waist circumfaranace, BMI, BMI SDS, blood pressure, trgliserit, HDL, VLDL, APO-A, fasting insulin sample and insulin sensitivite indexes.

In obese group there were positive correlation between LVMI and BMI, BMI SDS, waist circumferance, trigliserit, VLDL, fasting insulin sample, blood pressure, HOMA-IR and FGIR. And there were negative corelation between LVMI and HDL, APO-A, QUICK. In regression analyse there were positive corelations between LVMI and weight, HOMA-IR. In MS (+) group there were positive corelations between LVMI and height, weight, BMI, BMI SDS, fasting insulin sample, HOMA-IR, FGIR and negative corelation with QUICK-1. In regresyon analyse there were positive corelation between LVMI and HOMA-IR, BMI. In MS (-) group there were positive corelation between LVMI and height, weight and BMI. In regression analyse there were positive corelation between LVMI and BMI.

To find cut-off value in obese and healty group for LVMI used ROC curve. But can't find significant result. In MS (+) and MS (-) group to find cut-off value used ROC curve and cut-off value was 33 for LVMI in MS (+) group.

Conclusions: In obese children LVMI can be used as a new criteria. We suggest that children whose LVMI was higher than 33, MS must be searched.

9. KAYNAKLAR

1. Ali Kaşifoğlu, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:475-81.
2. Braddon F, Brayson R, Wadsworth M, Davies J. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *BMJ* 1986; 293-303.
3. Bray GA. Clinical evaluation of the overweight patient. 2000 Oct;13(2):167-86.
4. Klish WJ. Childhood obesity, Pathophysiology and treatment. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:1-6
5. Anna Archenti¹, Lucia Pasqualinotto. Childhood obesity: the epidemic of the third millennium. *Acta Biomed* 2008;79:151-155.
6. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes, *J Paediatr* 2000;136:365-9.
7. Update: Prevalence of overweight among children, adolescents, and adults-United States, 1988-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:198-202
8. Hatemi H, Twan N, Arık N, Yumuk K, Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Tarama sonuçları (TOHTA) *Endokrinolojide Yönelişler* 2002;11:1-16
9. Kurdoğlu G, Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989:378-82
10. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endoc. and Metab. Clinics of North America* 1996; 871-85.
11. Maffeis C, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *IJO*. 2000; 24: 75-80.
12. Dorosty RA, Emmet PM, Cown IS, Reffly JJ, ALSPAC Study Team. Factors associated with early adiposity rebound. *Pediatrics* 2000;105(5):1115-8.
13. Uçar B, Eskisehir okul çağı çocuklarında obezite sıklığı ve obezitenin lipid ve lipoprotein profili üzerinde etkisi. XI. Milli Pediatri Kongresi, 14-17 Ekim, Gaziantep. 1996; 42
14. Arslaninan SA. Nutritional disorders: Integration of energy metabolism and its disorders in childhood, Sperling MA (ed.), *Pediatric Endocrinology* Ist W.B Saunders Company 1996; 523-47.
15. Damcı T, İlkova H. Obezitenin genetik etiyopatogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi*, Obezite Özel Sayısı 2001; 6: 30-2.
16. Dietz WH. Childhood obesity : Susceptibility, cause and management. *J Paediatr* 1983; 103: 676-86.
17. Altay S. Obezite tedavisinde diyetin özellikleri. V. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 9-11 Ekim İstanbul 2000; 64-7.
18. Goodman E, Hinden BR, Khandehval S. Accuracy of teen and parental reports of obesity and body mass index. *Pediatrics* 2000; 106:52-8.
19. Gönç N. Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 2: 513-7.
20. Goulding A, Toylar RW, Gold E, Lewis-Bernard NJ, Regional body fat distribution in relation to pubertal stage: a dual energy X-ray absorptiometry study of New Zealand girls and young women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:546-51
21. Ellis K, Shypailo R, Pratt J, Pond W, Accuracy of dual X-ray absorptiometry for body composition measurement in children. *Am J Clin Nutr* 1994 ;60:660-5

22. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-10
23. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Referans data for obesity: 85 th and 95 th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
24. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, *Arch Dis Child* 1990;73:25-29
25. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998;102:1-11
26. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmert PM. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1623-7
27. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity, *PCNA* 1997; 44: 339-61
28. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, and Saper C.B. Leptin activates neuron in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology*. 1997;138: 839-42.
29. Korugan Ü. Metabolik sendrom. *Aktüel Tıp Dergisi, Obezite Özel Sayısı* 2001; 6: 51-7.
30. Maffeis C, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *IJO* 2000; 24: 75-80.
31. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity, *PCNA* 1997; 44: 339-61.
32. www.cdc.gov/growthcharts
33. Ali Kaşifoğlu. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 492-500.
34. Arslaninan SA. Nutritional disorders: Integration of energy metabolism and its disorders in childhood, Sperling MA (ed.), *Pediatric Endocrinology* 1st W.B Saunders Philadelphia 2002;21:689-724.
35. Cinaz P. Obezite patogeneğinde endokrinolojik mekanizma. V. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. 9-11 Ekim İstanbul 2000; 59-63.
36. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 871-85.
37. Auwerx J, Staels B. Leptin, *The Lancet* 1998, 351: 737-72.
38. McGraw B, Clenaghan BA, Williams HG, Dickerson J, Ward D. Gait and postural stability in obese and nonobese prepubertal boys. *ARCH Phys Med Rehabi*; 81: 484-9.
39. Aslan S. Çağın hastalığı. *Bilim ve Teknik Dergisi*. 2000; 394: 34-47
40. Matson CA, Wiaters MG, Weigle DS. Leptin and the regulation of body adiposity *Diabetes Reviews* 1996; 4, 488-508.
41. Zhang Y, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
42. Hamsten A. Clinical implications of basic research, finding an obesity gene- a tale of mice and man. *NEJM*.1995; 332: 679-81.
43. Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geithöfer F, Mühlen A. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *EJE*. 1995; 135: 659-662.
44. Poskitt EME. Body mass index and child obesity; are we nearing a definition ? *ACTA Pediatr* 2000; 89: 507-9.
45. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15: 472-8.
46. Poskitt EME. Defining childhood obesity: the relative body mass index *ACTA Pediatr*; 1995 ;84(8):961-3.
47. Maffeis C, Schutz Y, Schena F, Zaffello M, Pinejli L. Energy intake expenditure during walking and running in obese and nonobese prepubertal children. *J Pediatr* 1993; 132: 193-9.

48. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz W. Establishing a standart definition forchild overweight and obesity worldwide. BM 2000; 320: 1240-3
49. Ahima RS, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature 1996; 382: 250-2.
50. Bar-on M. The effects on television on child health. Arch Dis Child. 2000 ; 83: 289-92.
51. Casabiell X, Piñeiro V, Tomé MA, Peinó R, Diéguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. JCEM 1997; 82: 4270-3.
52. Poskitt EME. Management of obesity. Archives of Disease in Cildhood 1987; 62: 305-310.
53. Sarraf P, Frederich R.C, Turner E.M, Ma G, Jaskowiak N.T. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. JEM. 1997; 185: 171-5.
54. Damcı T. Leptin henüz kapalı kutu. Kilometre 1999; 2:1, 2-5.
55. Fehm HL, Voight KH, Kummer G, Lang R, Pfeieffer EF. Differential and integral corticosteroid feedback effects on ACTH secretion in hypoadrenocorticism. Adipose Tissue Development 1979; 247-53.
56. Ong KKL, Ah mcd ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. BMJ; 320: 967-71.
57. Ali Kaşifoğlu M, Tunçbilek E. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetik faktörler. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 507-12.
58. Belamarich P, et al. Do obese inner- city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? Pediatrics 2000;106 :1436-41.
59. Rosenbaum M., Leibel R.L. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. Pediatrics 1998;101: 525-539
60. Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998;392:398-401
61. Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Özata, M., Strosberg, A.D. A Leptin missence mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat. Genet, 1998;18:213-215
- 62.Clement, K., Boutin, P., Froguel, P. Genetics of obesity. Am J Pharmacogenomics 2002;2(3); 177-187
63. Woods, S.C. Seeley, R.J. Porte, D. et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science, 1998;280: 1378-83,
64. Yaswen, L., Diehl, Brennan, M.B., et al. Obesity in the mouse model of proopiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. Nat Med, 1999;5: 1066-177
65. Enzi G, Ingelman EM, Caretto F, Rubatella F, Grello P, Barithussia A. Adipose tissue development in utero.Diabetologia 1980 ;18:135-140
66. Bray AG. Classification and evaluation of the obesities. Med Cln North Am 1989;73:161-184
67. Günöz H. Çocuk ve adolesan yaşlarda obezite. XXXVIL Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Mayıs, İzmir 2001; 156-61.
68. Kandemir Nurgün. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000;21(4);500-506
69. Pehlivan Türk B. Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin psikososyal yönleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 574-81.
70. Styn DM. Cildood and adolescent obesity, prevalance and significance. PCNA 2001;48:823-54
71. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. Med Clin North Am 1989;73:139-60

72. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:909-30
73. Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in children: Pathophysiology and risk factors. *JPEM* 2000;13:1385-94
74. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:11-18
75. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty ;result from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999;48:2039-44
76. Caprio S. Insulin Resistance in Childhood Obesity. ADA 64nd Annual Meeting June 14-18, 2002, San Francisco
77. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: Relationships to insulin sensitivity, total body fat and central adiposity. *Diabetes* 2002;51:1022-27
78. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;406:171-6
79. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6
80. American Diabetes Association Consensus Statement. Type 2 Diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23(3):381-89
81. Hoffman PI, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation (IUGR). *JCE*. 1997;82(2):402-406
82. Gluckman PD. Editorial: Nutrition, glucocorticoids, birth size and adult disease. *The Endocrine Society* 2001;142:1689-91
83. Ibanez L, Di Martino J, Neus Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche Normal Variant of Forener of Adult Disease. *Endocrine Reviews* 2000;21(6):671-96
84. Arslanian S, Lewy V, Danadian K. Glucose Intolerance in Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Roles of Insulin Resistance and B-cell Dysfunction and Risk of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001;86:166-71
85. Dietz WH. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138:453-54
86. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999; 13(83): 25-9.
87. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
88. Hatun Ş, Çizmecioglu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 257-265.
89. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004; 4(1): 53-62.
90. Duncan GE, Li SM, Zhou X-H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2438-43.
91. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
92. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000; 49: 1042-1048

93. M.Emre Atabek, Diabetes research and clinical practice 2006;72:315-321
94. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslaniaqn S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 299-306.
95. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106; 171-176
96. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51: 1022-1027.
97. 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 loss through caloric restriction. *JCEM*. 2004; 89: 2697-2703
98. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *JCEM*. 2004;89: 2526-2539.
99. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 349-353.
100. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10: 1104-1110.
101. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *NEJM* 2004; 350: 2362-2374.
101. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51: 204-209.
102. Emre S. Hipertansiyon.Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatric.İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002;2:1172-84
103. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 1997;20:1183-97
104. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insülin resistance and cell function from fasting plasma glukose ans insülin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:42-16
105. Bonora E, Kiechel S, Willeit J, et al. Prevalance of insülin resistance in metabolic disoorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-49
106. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T,et al. Use of the oral glukose tolerance test to assess insülin release and insülin sensivity. *Diabetes care* 2000;23:295-301
107. Vanderschueren-Lodewyckv M. The effect of single obesity on growth and growth hormone. *Horm Res* 1993;40:23-30
108. Bideci A, Cinaz P, Hasanoğlu A, Elbeg Ş.Serum levels of insüline like growth factor I and insüline like growth factor binding protein-3 in obese children. *JPEM* 1997;10:295-99
109. Caprio S, Tamborlane WV, Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinol Metab North Am* 1999;28:731-47
110. Cinaz P. Obezitenin endokrin fonksiyonlara etkisi. *Pediatric Endokrinoloji ve oksoloji Derneği Eğitim Kursu Kitabı, Çocuk ve ergen Obezitesi*, Ankara:THK Basımevi, 2002;25-30
111. Zamboni G, Soffiati M, Giavarina D, Tato L.Mineral metabolism in obese children. *Acta Pediatr Scand* 1988;77:741-46
112. Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. *Türkiye Klinikleri JIM*. 2006;2:43-54

- 113.** Vanketesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL Apo B overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Tromb* 1993;13:1110-8
- 114.** Boren J, White A, Wettstein M, Scott J, Graham L, Olofsson SO. The molecular mechanism for the assembly and secretion of APO B-100-containing lipoproteins. *PLR*. 1991;30:205-18
- 115.** Grundy SM, Mok HY, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1979;63:1274-83
- 116.** Carr MC, Brunzel JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black and white Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. *J Lipid Res* 2004;45:466-73
- 117.** Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:84-9.
- 118.** Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5662-7.
- 119.** Kaya A. Metabolik sendrom ve hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri JIM*. 2006;2:35-42
- 120.** Kaya A.. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish Journal Endocrinol and Metab* 2003;2:13-21
- 121.** Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, editors. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. In: Feigenbaum's echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 138-80
- 122.** Tei C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-136.
- 123.** Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366
- 124.** Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-1161.
- 125.** Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 654-658.
- 126.** Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1120-1122.
- 127.** E. Levent, D. Gökben, A.R. Özyürek, Ş. Darcan, M. Çoker. Departments of Pediatric Cardiology, and Pediatric Endocrinology and Metabolism, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey. *The Turkish J Pediatr* 2005; 47: 34-38
- 128.** Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity, *PCNA* 1997; 44: 339-61.
- 129.** Abel ED. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Current Drug Targets-Immune, Endocr and Metabol Disorders* 2005;5:219-26.
- 130.** Sterfan N, Fritsche A, Haring HU. Insulin resistance and congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:2578
- 131.** Poirer P, Eckel RH. Kalp ve obezite. In fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst's The heart. Türkçe 1 baskı.2002,pp .2289-2303.
- 132.** Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function and diastolic filling and effect of weight loss. *Amb J Cardiol* 1995;76:1194-7

133. Messerli FH, Christi B, DeCarvalho JGR, Aristimuno EE, Suarez DH, Dreslinski GR et al. Obesity and essential hypertension: hemodynamics intravascular volume sodium excretion and plasma renin activity. *Ann Intern Med* 1981;52:911-25.
134. Rockstroh JK, Schmieden' RE, Schachinger H, Messerli FH. Stress response pattern in obesity and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:1035-9.
135. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:325-33.
136. Grossman W, Jones D, McLaurin F. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
137. Martin AA , Charles RL, Boyd ET. Influence of left ventricular mass on left ventricular diastolic filling in normotensive morbid obesity. *Am Heart J* 1995;130:1068-73.
138. Cole, T. J., Freeman, J. V. and Preece, M. A. 'Body Mass Index reference curves for the UK, 1990', *Archives of Disease in Childhood* 1995;73:17-24.
139. World Health Organization Consultation Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and it's Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of a WHO Consultation. Geneva World Health Organization, 1999.
140. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458.
141. Kocaoğlu B, Köksal O. The effect of socioeconomic conditions growth, development and obesity among adolescent in Turkey. *Beslenme ve Diyet dergisi* 1985;14:25-32.
142. Giray M, Tarım Ö, Kınık E. Adolesansta obezite. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1992;35:1-10
143. Toksoy HB, Kafalı G, Kaya R, Gültekin A. Sivas yöresinde okul çocuklarında obezitenin prevalansı. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi* 1994;16:137-41
144. Güngör N, Arslanian SA. Nutritional disorders In: Sperling MA (ed), *Pediatric Endocrinology* 2. ed, Philadelphia: Saunders.2002;689-725.
145. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F (ed), 4.ed, Newyork: Marcel Dekker, 2003;823-58
146. Naçar N, Işık P. Obezitenin komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4):587-97
147. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslaniaqn S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*.2007; 8: 299-306.
148. N. Hatipoglu, A. Özturk, M. Mazicioglu, S. Kurtoğlu, S. Seyhan, F. Lokoğlu. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *EJP* 2008;167:383-389
149. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in men. *Diabetologia* 1985;28:412-419
150. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410
151. Çizmecioglu F, Özcan A, Kalaça S. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. Eylül 2004, Malatya. Kongre Kitapçığı
152. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T et al. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993;88:1431-6.

153. Urbina EM, Gidding SS, Bao W et al. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 1999;138:122–7.
154. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ et al. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002;51:1543–7.
155. Rheeeder P, Stolk RP, Mosterd A et al. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in an elderly population (The Rotterdam Study). *Am J Cardiol* 1999;84:233–6 A9.
156. Sundstrom J, Lind L, Nystrom N et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595–600.
157. Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F, Nicolini E, Guasti L, Venco A. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. *Am J Hypertens*, 2006 ;19(2):199-205
158. Lind L, Andersson PE, Anddren B, Hani A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens*. 1995 ;13(4):433-8
159. C Top, B Şahan, ME Önde. The Relationship between Left Ventricular Mass Index and Insulin Sensitivity, Postprandial Glycaemia, and Fasting Serum Triglyceride and Adiponectin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *JIMR*. 2007; 35: 909 – 916.
160. Ebinç F, Ebinç FA, Öztürk ZN, Doğru T, Yılmaz M. Relationship of left ventricular mass to insulin sensitivity and body mass index in healthy individuals. *Acta Cardiol*. 2006 Aug;61(4):398-405
161. Bazsun- Stepaniuk E, Urban M, Glowinska B. Left ventricular mass and systolic-diastolic function of the heart in children and adolescents with hypertension and hypertension accompanying obesity. *Przegl. Lek*. 2005;62(4):206-9
162. Sellers EA, Singh GR, Sayers SM. Large waist but low body mass index: the metabolic syndrome in Australian Aboriginal children. *J. Pediatr* 2008 Aug;153(2):222-7.
163. Guzzaloni G, Grugni G, Mazzilli G, Moror D, Morabito F. Comparison between beta-cell gunction and insülin resistance indexes in prepubertal and pubertal obese children. *Metabolism* 2002;51:1011-1016
164. Silfen ME, Manibo MA, McMahan JD, Levine SL, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insülin sensitivity in young girls with premature adrenarache: the fasting glucose to insülin ratio may be a simple and useful measure. *JCEM* 2001;86:2863-2868
165. Keskin M, Kurtoğlu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazıcı C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insülin ratio and quantitative insülin sensitivity check index for assessing insülin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-503
166. Atabek ME, Pirgon Ö. Assesment of insülin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glukose tolerance test in obese children. *JPEM* 2007;20:187-195
167. Adiyaman P, Öcal G, Berberoğlu M, Aycan Z, Evliyaoğlu O, Çetinkaya E. Hyperinsülinizm and dyslipidemia in glucose tolerant and intolerant obese children. 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Madrid, 2528 September 2002
168. Babaoğlu K, Hatun S, Arslanoglu I, et al. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults having type 2 diabetes. European Society for Pediatric Endocrinology, Septamber 1821, 2003, Ljubljana, Slovenia.
169. Çizmecioğlu FM, Hatun S, Kalaça S. Metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents: comparison of two diagnostic models. *Türk J Pediatr*. 2008;50(4):359-65

- 170.** Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003; 107: 1448-53
- 171.** DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-194.
- 172.** De Fronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975; 55: 845-855.
- 173.** Ferrannini E, Natali A. Insulin resistance and hypertension: connections with sodium metabolism. *Am J Kidney Dis*. 1993; 21 (5 suppl 2): 37-42.
- 174.** Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension*. 1992; 19: I61-I66.
- 175.** Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985; 75: 809-817.
- 176.** Falkner B, Hulman S, Kushner H. Insulin-stimulated glucose utilization and borderline hypertension in young adult blacks. *Hypertension*. 1993; 22: 18-25.
- 177.** Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, et al. Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults: the CARDIA study. *Arteriosclerosis*. 1990; 10:430-436.
- 178.** Su HY, Sheu WH, Chin HM, et al. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*. 1995;8: 1067-1071.
- 179.** Balzaretto M, Romo M, et al. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension*. 1994; 23: I12-I15.
- 180.** Laliz Esin (Kepekçioğu) Kadioğlu. Metabolik sendromlu çocukların klinik ve laboratuvar bulguları yönünden değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul 2007.
- 181.** Wattigney W, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1991;151:2017-2022
- 182.** Tounian P, Aggoun Y, Dubern B. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:1400-1404
- 183.** M. Ergüven, A. Doğu, Ö. Yılmaz. Obez çocuklarda kan homosistein düzeylerinin ve diğer potansiyel erken aterosklerotik risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;4:241-247.
- 184.** Kültürsay H, Yavuzgil O. Obesite ve Kardiyovasküler Risk. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003;3:129135.
- 185.** Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002;8:635-653.
- 186.** Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*.2000;106:453-458.
- 187.** Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Lupien PJ, Dagenais GR Risk factors for ischaemic heart disease: is it time to measure insulin? *European Heart Journal* 1996; 17:1453-1454.

- 188.** Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM Carotid intimal medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104:2815–2819
- 189.** Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002;90:3L–7L

10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. M. Emre Atabek'e, tezimin istatistik çalışmasında katkılarından dolayı Dr. Mehmet Uysal'a, ekokardiyografik değerlendirmede yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Derya Çimen'e eğitim hayatım boyunca emeği geçen tüm öğretim üyesi hocalarıma ve beni her zaman destekleyen aileme teşekkür ederim.

