

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

OBEZ VE METABOLİK SENDROMLU ÇOCUK OLGULARIN İZLEM
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Soner ASAN

TRABZON-2023

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

OBEZ VE METABOLİK SENDROMLU ÇOCUK OLGULARIN İZLEM
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Soner ASAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Emine Ayça CİMBEK

TRABZON-2023

TEŞEKKÜR

Pediatric eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan sevgili hocalarıma,

Tez yazım sürecimin her aşamasında büyük bir sabır ve hoşgörüyle bana destek olan, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Emine Ayça CİMBEK'e,

Eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız ve birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Yoğun poliklinik ve servis şartlarında iş birliği içinde çalıştığımız, ayrılmaz parçamız olan bütün hemşire, sekreter ve personelimize,

Hayatımı paylaştığım, her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini esirgemeyen kıymetli eşim Saliha ASAN'a,

En içten teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr Soner ASAN

ÖZET

Giriş-Amaç: Obezite çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilecek anormal yağ dokusu birikimi ile birçok yönden yaşam kalitesini bozan kronik inflamatuvar bir durumdur. Metabolik sendrom (MS) obezitenin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Obezite ve/veya MS tanısı ile izlenen çocuk hastaların izlem sonuçlarını inceleyerek MS ve komponentlerinin sıklığını, izlem sürecinde MS varlığındaki ve komponentlerindeki değişkenlikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Aralık 2012 – Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilen, 10-18 yaş arası obezite ve/veya MS tanılı hastalar ile fazla kilolu olup en az bir MS komponentine sahip ve izlem sürecinde obezite ve/veya MS tanısı alan 207 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. MS tanımı Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerine göre yapıldı. Hastalar MS olmayan, değişken MS, insidental MS, persistan MS olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunda izlem sürecinde obezite sıklığı %77.3'ten %89.7' ye, MS sıklığı %9.2'den %17.4'e yükseldi (%72.4 MS olmayan, %12.5 değişken MS, %9.7 insidental MS, %5.4 persistan MS). Persistan MS grubunda ortalama yaş diğer gruplardan daha yüksekti ($p=0.002$). Değişken MS grubunda izlem süresi, diğer gruplardan daha uzundu ($p=0.005$). Üçüncü ve dördüncü izlemdeki VKİ SDS persistan MS grubunda diğer gruplardan yüksek bulundu ($p=0.019$, $p=0.01$). İlk izlemde persistan MS grubunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin en düşük olduğu ayrıca ikinci izlemde HDL düzeyinin MS olmayan grupta diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.049$, $p<0.001$). HT sıklığı persistan MS grubunda, glukoz intoleransı sıklığı ise hem değişken hem de persistan MS grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Dislipidemi, persistan MS grubunda tüm hastalarda görüldü. İnsidental MS grubunda HT sıklığı izlem süresince dramatik bir artış gösterdi.

Sonuç: Bilgilerimize göre, çalışmamızla ülkemizde ilk kez MS'li çocuklar MS seyrine dair alt gruplar yönünden değerlendirilerek izlem sürecinde MS durumu

ve komponentlerindeki değişkenlik incelendi. Bulgularımız, çocukluk yaş grubunda MS ve komponentlerinde önemli ölçüde istikrarsızlık izlenebileceğini göstermektedir. İzlem süresi ile MS istikrarsızlığı arasında ilişki olsa da MS seyrini değerlendirirken hipertansiyonun daha güvenilir bir parametre olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, metabolik sendrom, IDF MS kriterleri, çocuk



ABSTRACT

Aim: Obesity is a chronic inflammatory condition that impairs quality of life in many ways with abnormal accumulation of adipose tissue that can cause various health problems. Metabolic syndrome (MS) is one of the most important complications of obesity. We aimed to evaluate the frequency of MS and its components, and the variability in the presence and components of MS during the follow-up period by examining the follow-up results of pediatric patients with obesity and/or MS diagnosis.

Method: A total of 207 patients aged 10-18 years with obesity and/or MS, followed up in the Pediatric Endocrinology Department of our hospital between December 2012 and December 2021, along with patients who were overweight and had at least one MS component and were diagnosed with obesity and/or MS during the follow-up period were included. The files of the patients were scanned retrospectively and their demographic, clinical and laboratory characteristics were recorded. The definition of MS was made according to the International Diabetes Federation (IDF) criteria. Patients were grouped as never MS, variable MS, incidental MS and persistent MS.

Results: In the study group, the prevalence of obesity increased from 77.3% to 89.7%, and the frequency of MS increased from 9.2% to 17.4% (72.4% non-MS, 12.5% variable MS, 9.7% incidental MS, 5.4% persistent MS) during the follow-up period. The median age was higher in the persistent MS group than in the other groups ($p=0.005$). The follow-up period was longer in the variable MS group than in the other groups ($p<0.001$). BMI SDS at the third and fourth follow-up was found to be higher in the persistent MS group than the other groups ($p=0.019$, $p=0.01$). At the first follow up, high-density lipoprotein (HDL) level was the lowest in the persistent MS group, and HDL level was found to be higher in the non-MS group than the other groups in the second follow-up ($p=0.049$, $p<0.001$). The frequency of HT was found to be higher in the persistent MS group, and the frequency of glucose intolerance was higher in both variable and persistent MS groups ($p<0.001$, $p<0.001$). Dyslipidemia

was seen in all patients in the persistent MS group. The incidence of HT in the incidental MS group increased dramatically during the follow-up period.

Conclusion: To our knowledge, in our country for the first time in our study, children with MS were evaluated in terms of MS subgroups and the variability in MS status and components during the follow-up period was examined. Our findings show that significant instability can be observed in MS and its components in the childhood age group. Although there is a relationship between follow-up time and MS instability, it can be said that hypertension is a reliable parameter when evaluating the course of MS.

Keywords: Obesity, metabolic syndrome, IDF MS criteria, children

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Obezite Prevalansı	4
2.1.3. Obezite Etyopatogenezi	5
2.1.4. Ölçüm Yöntemleri	7
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları.....	8
2.2. Metabolik Sendrom (Sendrom X)	11
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Metabolik Sendrom Prevalansı.....	12
2.2.3. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi	13
2.2.4. Metabolik Sendromun Komponentleri	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM	19

4. BULGULAR.....	23
4.1. Hastaların Temel ve İzlemlere Göre Özellikleri	23
4.2. Hastaların MS Alt Gruplarına Göre Özellikleri	28
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKÇA.....	50



KISALTMALAR

AKŞ:	Açlık kan şekeri
ALT:	Alanin aminotransferaz
AN:	Akantozis nigrikans
BÇ:	Bel çevresi
CDC:	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
ÇAD:	Çeyrekler arası dağılım
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
GLUT-4:	Glukoz taşıyıcı tip 4
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR:	İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi
HT:	Hipertansiyon
IDF:	Uluslararası diyabet federasyonu
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IUGR:	İntrauterin gelişme geriliği
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPL:	Lipoprotein lipaz
MS:	Metabolik sendrom
NASH:	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NCEP-ATPIII:	3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli
Ort:	Ortalama
P:	Persentil
SDS:	Standart deviasyon skoru

SGA:	Gestasyon yaşına göre küçük
SKB:	Sistolik kan basıncı
SREBP-1c:	Sterol regülatuar element bağlayıcı protein-1c
SYA:	Serbest yağ asidi
T2DM:	Tip 2 diyabetes mellitus
TG:	Trigliserit
VA:	Vücut ağırlığı
VKİ:	Vücut kitle indeksi
VLDL:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1:	Çalışma akış şeması 21
Şekil 4.1:	Hastaların izlemlere göre MS kriterlerinin oranları..... 27
Şekil 4.2:	Hastaların izlemlere göre MS sıklığı 27
Şekil 4.3:	Hastaların MS alt grupları ve izlemlere göre SKB ve DKB ölçümleri 31
Şekil 4.4:	Hastaların MS alt grupları ve izlemlere göre AKŞ ve HOMA-IR düzeyleri 33
Şekil 4.5:	Hastaların MS alt grupları ve izlemlere göre TG, LDL ve HDL düzeyleri 36
Şekil 4.6:	Hastaların MS alt grupları ve izlemlere göre obezite, dislipidemi, HT ve glukoz intoleransı sıklıkları 39

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1.1:	Çocuklarda kullanılan IDF MS kriterleri..... 12
Tablo 2.1:	Çalışmada kullanılan IDF MS kriterleri 20
Tablo 4.1:	Hastaların cinsiyet, yaş, aile öyküsü ve izlem süreleri 23
Tablo 4.2:	Hastaların izlemlere göre kan basıncı değerleri..... 24
Tablo 4.3:	Hastaların izlemlere göre antropometrik verileri..... 24
Tablo 4.4:	Hastaların izlemlere göre puberte muayeneleri 25
Tablo 4.5:	Hastaların izlemlere göre serum kolesterol düzeyleri 25
Tablo 4.6:	Hastaların izlemlere göre AKŞ, HOMA-IR, insülin değerleri ve akantozis nigrikans varlığı 25
Tablo 4.7:	Hastaların izlemlere göre aldıkları tedaviler..... 26
Tablo 4.8:	Hastaların izlemlere göre pozitif IDF MS kriter sayısı 26
Tablo 4.9:	Hastaların MS alt gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri29
Tablo 4.10:	Hastaların MS alt gruplarına göre kan basıncı ölçümleri 30
Tablo 4.11:	Hastaların MS alt gruplarına göre antropometrik verileri 32
Tablo 4.12:	Hastaların MS alt gruplarına göre AKŞ ve HOMA-IR düzeyleri ile akantozis nigrikans sıklığı 33
Tablo 4.13:	Hastaların MS alt gruplarına göre serum kolesterol düzeyleri 35
Tablo 4.14:	Hastaların MS alt gruplarına göre ilk izlemdeki MS kriterleri..... 37
Tablo 4.15:	MS alt gruplarına göre vizitler arasındaki kilo kaybı/alım düzeyleri40
Tablo 4.16:	MS alt gruplarının izlemlere göre tedavi alma oranları..... 41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilecek anormal yağ dokusu birikimi olarak tanımlanır¹. Birçok yönden yaşam kalitesini bozan kronik inflamatuvar bir durumdur. Günümüzde çocukluk çağında obezite prevalansı 1970'lere göre 10 kattan fazladır². MS, obezitenin en önemli komplikasyonlarından biridir. İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalık (KVH), dislipidemi, HT ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ile iç içe geçmiş klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır³. MS tanımı, yetişkin hastalar için iyi kurgulanmış ve klinik uygulamada kolaylıkla kullanılabilirken, pediatrik yaş grubunda yapılan tanımlamalar tartışmalıdır, çünkü hastalar izlem sürecinde fizyolojik değişkenlikler göstermektedir⁴. Ford ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmayla çocuklarda ve adolesanlarda MS'yi değerlendirmek için kullanılan 46 kadar farklı tanım olduğunu tespit etmişlerdir⁵. Çocukluk çağında MS'nin kesin tanı kriterleri, kullanılacak bileşenler ve eşik değerlerinin tartışılması devam etmektedir⁶. Bu nedenle MS'nin tahmini prevalans oranları, uygulanan tanıma bağlı olarak çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir⁶. Kriterler ve eşik değerlerinde bazı farklılıklar olmakla birlikte obezite, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve dislipidemi MS tanı kriterlerinin temel bileşenlerini oluşturmaktadır⁷. Dünyada pediatrik MS prevalansı çeşitli tanımlama kriterlerine göre %0.3 ile %26.4 arasında değişmektedir⁶. Türkiye'de ise MS prevalansının çocuklukta %2.2 ile %20 arasında değiştiği bildirilmiştir⁸.

Goodman ve ark. yaptıkları çalışmada adolesanlar arasında kullanılan MS'nin tanımına bakılmaksızın, teşhis edilen MS vakalarının sadece yarısının 3 yıllık takip süresi boyunca MS durumunda değişkenlik olmadığı bildirilmiştir⁹. Kelly ve ark. yaptıkları 10 yıllık longitudinal kohort çalışması MS'yi adolesan ve erişkin dönemde değerlendirerek erişkin dönem MS veya kardiyometabolik hastalık gelişimi tahmininde adolesan dönem MS'nin yalnızca orta düzeyde öngörüle bulunabildiğini belirtmiştir¹⁰. Takara ve ark. yaptıkları okul merkezli 10 yıllık longitudinal kohort çalışması adolesan dönemde teşhis edilen MS hastalarının birçoğunun genç erişkin

dönemde MS durumlarında değışkenlik meydana geldiğini göstermiştir¹¹. Bununla birlikte, çocuklarda MS'nin uzun vadeli seyri hakkında bilgiler kısıtlıdır¹².

Bu çalışmada obezite tanısı ile izlenen çocuk hastalarda MS ve komponentlerinin (HT, dislipidemi, disglisemi) sıklığını belirlemek, çocukluk çağında MS'li hastalarda izlem sonuçlarını değerlendirmek ve izlemde MS, MS komponentlerindeki değışkenlikleri değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Tanım

Günümüzün yaygın sağlık sorunlarından biri olan obezite kavramı “iyi beslenmiş” anlamına gelen Latince “obezus” sözcüğünden türetilmiştir¹³. Obezite vücutta fazla miktarda yağ depolanması sonrası oluşan enerji metabolizma bozukluğudur. Genel olarak obezite enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengesizliğin sonucu olmasının yanı sıra genetik, metabolik ve çevresel birçok etyolojiye sahip kompleks bir hastalık olarak nitelendirilebilir¹³.

Klinik anlamda obeziteyi tanımlamak üzere vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır¹⁴. Bu yöntemle yetişkinler için VKİ 25 üzeri fazla kilolu, 30 ve üzeri ise obez olarak ifade edilmektedir. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre hazırlanan VKİ persentil (p) eğrileri kullanılır. Bu persentillere göre 85p – 95p arasında olanlar fazla kilolu, 95p ve üzerinde olanlar ise obez olarak tanımlanmaktadır¹⁵.

2.1.2. Obezite Prevalansı

Obezite, çocuklarda sık görülen kronik hastalıklar arasında olup çocuklar ile adolesanların %25-30'u gibi önemli bir oranını etkileyerek toplum sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır¹⁶. Obezite, bu yaş grubunda endişe verici bir seviyeye ulaşmış durumda ve yıllık olarak artışı hızla devam etmektedir¹⁶. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporunda¹⁷, dünya genelinde 1975-2016 yılları arasında obez insan sayısının yaklaşık üç katına çıktığı ve 2016 yılında, 1 milyar 900 milyon yetişkinin fazla kilolu, 650 milyonun ise obez olduğu belirtilmektedir. Birleşmiş Milletler Nüfus Departmanı 2016 yılı kayıtlarında dünya nüfusunun 7,6 milyar olduğu belirtilmiştir¹⁷. Bu durumda her dört yetişkinden birini fazla kilolu veya obez olarak nitelendirilmektedir¹⁷.

ABD’ de 2015-2016 yılında yapılan ulusal sağlık araştırma verilerinde obezite sıklığının yetişkinlerde orta yaş grubunda %42.8, çocuklarda 2-5 yaş grubunda %13.9, 6-11 yaş grubunda %18.4 ve adolesanlarda 12-19 yaş grubunda %20.6 olduğu ifade edilmiştir¹⁸. DSÖ 2016 yılı sağlık raporu verilerine göre obez ve kilolu olan altı yaşın altında 41 milyondan fazla çocuk olduğu, aşırı kilolu çocukların ise yaklaşık yarısının Asya kıtasında, dörtte birinin de Afrika kıtasında yaşamakta olduğu belirtilmiştir. Yine raporda, çocuk ve adolesanlarda 5-19 yaş grubunda 350 milyonun üzerinde kilolu ve obez olduğu belirtilmiş, eski yıllarda %4 olarak belirtilen obezite sıklığının dramatik bir şekilde artış göstererek 2016 yılındaki verilerde %18’in üzerine çıktığı ifade edilmiştir¹⁷. Dünya Obezite Federasyonu 2019 yılında hazırladığı raporda 2025 yılında 5-19 yaş arası 206 milyon obez adolesan sayısının 2030 yılında 254 milyon olacağını belirtmiştir. 2030 yılında her bir ülkedeki obez çocuk ve adolesan sayısının 1 milyondan fazla olacağı 41 ülke arasında listenin başında Çin yer almaktadır². Çocuklarda obezitenin tanımı için veri kayıtlarının yetersiz olması ve farklı kriterlerin kullanımı gibi nedenler ülkeler arasında karşılaştırma yapılmasında zorluklar oluşturarak sorunların tespit edilmesini güçleştirmektedir¹⁷.

Türkiye’de çocuklarda obeziteyle ilgili son yıllarda daha fazla bilimsel araştırma yapıldığı söylenebilir. Şimşek ve ark. çalışmasında çocuklarda 6-11 yaş grubunda obezite prevalansının %4.4, 12-17 yaş grubunda %5.4 olduğu belirtilmiştir¹⁹. Ankara, İstanbul ve İzmir şehirlerinde 2005 yılında yapılan çalışmada 12-16 yaş grubundaki çocuklarda obezite prevalansı %2 olarak tespit edilmiştir²⁰. Aynı yıllarda diğer bölgesel prevalans çalışmalarında da Ankara, İstanbul ve İzmir şehirlerinde 12-13 yaş grubu çocuklarda %2 obezite sıklığı olduğu ifade edilmiştir. Yine Muğla şehrindeki okullarda 7-15 yaş grubu ile yapılan prevalans çalışmasında da öğrencilerin %11.2 oranında kilolu, %13 oranında ise obez oldukları görülmüştür²¹. Türkiye Beslenme Sağlık Araştırma proje 2010 yılı raporları çocuklarda 6-18 yaş gruplarında %8.2 oranlarında obezite olduğunu belirtmiştir²². Başar ve ark. Ankara’ da 11-14 yaş grubunda olan 120 okul öğrencisi ile yaptıkları prevalans çalışmasında kilolu çocukların %17.5, obezitesi olan çocukların %24 oranlarında olduğunu belirtmişlerdir¹⁷.

2.1.3. Obezite Etyopatogenezi

Obezite enerji balansının bozulmasıyla ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Vücuttaki yağ dokusunun anormal artmasıyla karakterize olan obezitede vücut ağırlığının (VA) artmasına neden olan ana unsur; vücudun ihtiyacından fazla miktarda enerji alımının neden olduğu pozitif enerji dengesidir. Aşırı adipoziteye yatkınlığı olan polijenik bir hastalık olduğundan dolayı, çocukluk dönemi obezitesinde bazı genetik mutasyonların kritik bir rol oynadığı ve hastalığa sebep olduğu ifade edilebilir. Obeziteye yatkınlık her ne kadar genetik faktörlere bağlı olsa da obeziteye yatkınlığı sağlayacak çevresel faktörlerin de fenotipik değişiklikler için önemli olduğu bilinmektedir²³.

Çocukluk dönemi obezitesiyle ilgili yapılan çeşitli araştırmalar, ebeveyn-çocuk obezite ilişkisi olduğunu ifade etmektedir. Her iki ebeveyn de obez olduğunda çocuklarda obezite riski artmakla birlikte ebeveynlerdeki obezitenin şiddetinin artması bu riski artırmaktadır²³.

Obeziteyle ilişkili olan genetik sendromlar ve enerji metabolizmasında bozulma gösteren genetik bozuklukların varlığı, obezitenin gelişiminde genetik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Polijenik mutasyonlar, bireyleri obezojenik bir ortamda kilo almaya yatkın hale getirebilir; bu genetik form, polijenik obezite olarak adlandırılır. “Obezojenik çevre” terimi, çevresel faktörlerin hem beslenmenin hem de fiziksel aktivitenin belirlenmesinde oynayabileceği rolü ve bunların obeziteye nasıl yol açtığını ifade eder. Polijenik obezitenin yanı sıra leptin-melanokortin hipotalamik yolaktaki monojenik mutasyonlar gibi monojenik obezite formları da tanımlanmıştır. Ancak monojenik obezite, obezojenik çevreye duyarlılığı artırsa bile obezite vakalarının küçük bir yüzdesinden sorumludur²⁴.

Anne karnı insanın gelişiminde karşılaştığı ilk çevredir. Anne karnında gestasyonel diyabete maruz kalan çocuklarda obezite başta olmak üzere pek çok sağlık sorununa yakalanma riski yüksektir²⁵. Yaşamın ilk yılları incelendiğinde maternal diyabeti olan annelerin çocuklarının obez olma sıklığının yüksek olduğu görülmekte, bunun nedeninin ise fetal dönemdeki hiperinsülinemi maruziyeti olduğu düşünülmektedir²⁶. Günümüzde birçok çalışma bebeklikte anne sütü ile beslenme

sürelerinin erişkin obezitesi üzerine etkilerini araştırmaktadır. Büyük bir kohort çalışma anne sütü ile >6 ay süreyle beslenen bebeklerde ileriki yıllarda obezite gelişme riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir²⁷.

Birçok ülkede çocuklarda obezite prevalansı gün geçtikte artış göstermekte olup bu tehlikeli durum ülkelerin beslenme alışkanlıklarının değişim göstermesi ve çocukların da bu durumdan etkilenecek beslenme alışkanlıklarında hızlı bir değişim gelişmesiyle ilişkilendirilebilir. Günlük beslenme öğünlerinin -özellikle sabah kahvaltısı olmak üzere- atlanması, öğünler arası ayaküstü tarzı beslenme, yaşam tarzının daha çok fiziksel aktiviteyi kısıtlama yönünde eğilim göstermesi gibi nedenler çocuklarda obeziteye neden olmaktadır²⁸.

Son yıllarda endüstriyel gelişim ile şehirlerde çalışan ebeveyn sayılarında artış olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum yaşam tarzı değişikliğine ve obezite gelişimine zemin hazırlayıcı endüstriyel maddelerin ve hazır ürünlerin daha fazla tüketilmesine yol açmaktadır. Hazır yiyecek ürünlerinin tüketimlerinin artmasında yapılan reklamların, ürünlerin ucuz ve kolay ulaşılabilir özellikte olmalarının katkıları büyüktür²⁹.

Ülkemiz verilerine göre kızlarda obezitenin daha sık olduğu raporlanmıştır. Bu durum erkek çocukların sokak kültürü ve benzeri nedenlerle fiziksel aktivitelerinin fazla olmasıyla açıklanabilir. Erkek çocuklarında erken pubertal dönemde fazla kiloluluk ve obezite daha sık gözlenirken, kız çocuklarda bu durumun en fazla geç pubertal dönemde olduğu görülmektedir. Pubertal dönemdeki seksüel gelişimin vücuttaki yağlanmayı artırma yönündeki etkisi bu dönemde obezite gelişimini açıklamaktadır. Erken adolesan dönemdeki yağlanma artışı erkeklerde kısa sürelidir ve geri dönüşüm görülmekte iken kızlarda pubertal gelişim sürecinin tamamında devam edebilmektedir³⁰.

Günümüzde çocuklar daha az fiziksel aktivite içeren bir yaşam tarzına doğru yönelim göstermektedirler. Bu yönelim özellikle 10-16 yaş grubunda kız çocuklarında daha belirgin artmıştır³¹. Çocukluk çağı obezitesini etkileyen faktörler sadece hareketsiz yaşam tarzı ile sınırlı değildir. Mobil oyun ve cihazlar gibi

teknolojik gelişmeler de fiziksel aktivite ve uyku süresinde azalmaya neden olarak çocukluk çağı obezitesinin artmasına zemin hazırlamaktadır².

Bazı çocuklarda psikolojik sorunların sonuçları fazla yemek yeme olarak ortaya çıkabilir. Çocuklar ile ebeveynler arasındaki olumsuz ilişki, çocukların ruh sağlığını etkileyerek beslenme alışkanlıklarında bozulmalara neden olmaktadır. Puberte döneminde görülen arkadaş çevresi ve ebeveynler ile yaşanan olumsuz ilişki, okul başarısında gerileme gibi sorunlar obezite derecesini artırmaktadır. Sıkıntı, güvensizlik gibi bazı durumlarda bu duyguları bastırmak için fazla yeme davranışı görülebilir. Yeme davranışındaki değişiklik anksiyete ve depresyon gibi durumlarla başa çıkma tepkisi olarak kabul edilebilir³².

Obezite nedenleri arasında ailenin sosyoekonomik durumu önemli bir etkidir. Birçok çalışma gelir seviyesindeki artışın obeziteyi artırdığını desteklemektedir³³. Son yıllarda ise bu durum değişkenlik göstererek düşük gelir seviyesindeki ailelerin çocuklarının daha çok paketlenmiş gıda tüketimlerinin olması ve daha az fiziksel aktivite imkanlarına sahip olmaları nedeniyle obezite riskinde artışa neden olmaktadır³³.

2.1.4. Ölçüm Yöntemleri

Vücuttaki yağ dokusunun orantısı obezite değerlendirmesi açısından önemlidir. Vücuttaki yağ dokusunun ölçümünde direkt ve indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Direkt yöntemlerin kullanımı yüksek maliyet ve pratik olmamaları nedeniyle kullanımları sınırlı kalmıştır³⁴.

Vücuttaki Yağ dokunun Direkt Ölçümü

- Vücut dansitesi hesaplanması
- Toplam suyun izotop ölçümü
- Toplam potasyum ölçümü
- Tomografi
- Manyetik rezonans
- Biyoelektriksel impedans ölçümü

Vücuttaki Yağ dokunun İndirekt Ölçümü

Vücuttaki yağ dokunun indirekt ölçümünde antropometrik yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin en sık kullanılanları boya göre ağırlık, vücut kitle indeksi, cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür³⁴.

Çevre Ölçümleri

Çevre ölçüm yöntemleri kullanılarak adipoz doku kitlesi, vücut kas kitlesi ve vücut dansitesi hakkında bilgi edinilebilir. Genellikle kolun üst orta bölümü, bel bölgesi, kalça, uyluk ve baldır bölgeleri çevreleri ölçüm için kullanılır. Bel/kalça oranı vücuttaki yağ dağılımını göstermede önemli bir yöntemdir. Obezitenin android veya jinekoid tipte oluştuğunu göstermede kullanılır. Bel/kalça oranında artış, abdominal obezite yani android obeziteyi düşündürmektedir. Android obeziteye sahip bireyler, T2DM, HT ve KVH gibi durumlar açısından daha yüksek risk altındadır³⁵.

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezitenin yaygınlaşması, tüm dünyada önemli bir sorun olup obeziteye bağlı hastalıkların sıklığında da bir artış gözlenmektedir³⁶. Bu nedenle obezitenin önlenmesinde erken tanı ve tedavi için sağlık personellerinin kilolu ve obez çocukları tespit etmesi önemlidir.

Çocukluk çağı obezitesi çoklu sistem anormallikleri içeren komorbid durumlara neden olmaktadır. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NASH) ve T2DM, yetişkin komorbid hastalıkları olarak bilinmelerine rağmen günümüzde obezitesi olan çocuklarda da görülmektedir. Yetişkinlerde obeziteye bağlı erken ölüm riskini artıran nedenlerden birisi de adolesan dönem obezitesi ve komorbiditelerin gelişimidir³⁷.

Çocukluk çağı obezitesinin sık görülen komplikasyonlarından insülin direnci diyabet gelişimine neden olabilmektedir. İnsülin direnci, vücutta normal düzeyde bulunan insülinin biyolojik olarak daha az etkili olma durumudur. Glikoz metabolizmasıyla ilgili insüline duyarlı ana dokular karaciğer, iskelet kası ve yağ

dokusudur. Açlık koşullarında, hepatik glikoz üretimi bazal insülin seviyeleri tarafından düzenlenirken, plazmadan kasların glikoz alımı düşüktür ve yağ dokusu, bir enerji kaynağı olarak lipoliz yoluyla serbest yağ asitlerini (SYA) sağlar. Postprandiyal durumlarda, yani insülin seviyeleri yükseldiğinde, hepatik glukoz üretimi ve yağ lipolizi baskılanırken, kaslara glukoz alımı artar. Bu, karaciğerde glukoneojenez ve glikojen yıkımının baskılanması ve kaslarda glukoz taşıyıcı tip 4'ün transportunun artmasıyla sağlanır. Postprandiyal koşullarda yağ dokusunda lipogenez aktive edilir ve lipoliz baskılanır. İskelet kasında insülin direnci varlığında, kas dokuda glukoz alımını indüklemek için daha yüksek insülin konsantrasyonları gerekmektedir. Hepatik insülin direnci varlığında ise açlık glikoz seviyelerini normal düzeylerde korumak için daha yüksek bazal insülin konsantrasyonları gerekli olacaktır³⁸.

İnsülin direnci olan bireyler, normal kan şekeri seviyesini sürdürebilmek için artan miktarda insülin kullanmak zorundadır. Bunun sonucunda, pankreasın beta hücreleri sürekli olarak fazla insülin üretmek durumunda kalarak zamanla insülin sentez ve salgılama kapasitelerini kaybederler. Yükselen kan şekeri seviyeleri, beta hücrelerin duyarsızlaşmasına ve azalmış karbonhidrat toleransının oluşmasına yol açarak sonunda T2DM gelişimine neden olabilir³⁸. Yapılan araştırmalarda aynı popülasyonlardaki kişilerde glukoz intoleransı ve T2DM yaygınlığı, obezite şiddeti ve yaş gibi nedenlere bağlı olarak farklı oranlarda bildirilmiştir. Marcus ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 11.8 yaş ortalamasına sahip 6000'den fazla öğrenci incelenmiş ve kilolu çocuklarda glukoz intoleransı %15.5, obezlerde %20.2 ve morbid obezlerde ise %22.3 olarak rapor edilmiştir³⁹. Adolesan dönemde T2DM teşhisi konulan bireylerde, ilerleyen dönemlerde tanı alanlara kıyasla nöropati, nefropati, aterosklerotik kalp hastalığı gibi komplikasyonlar daha sık ortaya çıkmaktadır⁴⁰. Hastaların ileri dönem sağlığı için, erken tanı ve müdahalelerin yapılması önem teşkil etmektedir⁴¹.

Obez erkek çocuklarda genellikle puberte zamanlamasında gecikme olup gonodotropin releasing hormon uyarısına testiküler yanıtta azalma olmaktadır. Obezitesi olan erkek çocuklarda lüteinize edici hormon pulsatil salgınım bozukluğu nedeniyle testesteron seviyeleri azalır. Obezitesi olan kız çocuklarında menarj erken

gelişir ve over fonksiyon bozukluğuna bağlı adet düzensizliği, infertilite, hirsutizm gelişir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, leptin, insülin ve seks steroidlerinin kemikteki epifiz plağına etkileri, obez bireylerde büyüme hormonundan bağımsız olarak artış göstermektedir. Obez çocuklar genellikle erken boy uzaması ile akranlarından daha uzun olmalarına rağmen, hızlı kemik yaşı ilerlemesi ve erken puberte nedeniyle hedef boyları kısa kalabilir⁴².

Ateroskleroz genç yaşlarda başlayabilmektedir. Obezite ateroskleroza gösteren arteriyal sertlik, fibröz plak gelişmesi, karotid intima kalınlaşması, koroner arterlerde yağlı çizgilenmeler ve endotel disfonksiyonu gibi durumlarla ilişkilidir. Bu değişiklikler aterosklerotik sürecin erken yaşlarda başladığını, aynı zamanda obezitenin inflamasyon, hipertansiyon ve bozulmuş lipid profili ile ilişkili olduğunu göstermektedir⁴³.

NASH genellikle obezite ve insülin direnciyle birliktelik gösteren ve alkol kullanımı olmamasına rağmen karaciğerde makroveziküler yağ depolanması ile tanımlanan metabolik bir sorundur. İnsülin direnci nedeniyle VLDL üretiminde artış ile yağlanma meydana gelmektedir⁴⁴. Yağlanmanın oluşumunda cinsiyet, yeme alışkanlıkları ve genetiğin etkisi olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda kız çocuklardaki östrojenin karaciğeri koruyucu etkisinden dolayı yağlı karaciğer hastalığı gelişme riskinin düşük, erkeklerde ise androjenin agreve edici etkisi nedeniyle yüksek olduğu belirtilmiştir⁴⁵.

HT görülme oranı obezitesi olan çocuklarda %30 iken normal pediatrik popülasyonda %3ten azdır. Obez bireylerde artan yağ dokusunun anormal aktivitesi hormon ve adipokin üretiminde kilit öneme sahiptir. Tümör nekroz faktörü- α , interlekin-6, C-reaktif protein gibi proinflamatuvar maddeler makrofajların toplanmasına neden olabilir ve bu da patolojik lipolizi artırabilir. Artış gösteren lipit dağıtımı, ektopik lipit birikimini teşvik edebilir ve bu da karaciğerde ve iskelet kaslarında insülin direncinin gelişmesine neden olabilir. İnsülin direnci ve leptin fazlalığı obez bireylerde sempatik sinir sistemi aktivasyonu yaparak vazokonstriksiyon ve böbrek kan akımında azalma meydana getirir. Renin-anjiotensin-aldosteron aktivasyonu sonucu sodyum ve su tutulumu gerçekleşir. Bu

durum tuza duyarlı HT gelişiminin en önemli mekanizmalarından biri kabul edilmektedir⁴³.

Obeziteye bağlı kandaki lipid düzeylerinde de değişiklikler meydana gelmektedir. düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit (TG) ve total kolesterolde artış, yüksek dansiteli lipoproteinde (HDL) azalma olmaktadır⁴³. Cruz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 128 obez çocuktan %26'sında TG yüksekliği, %67'sinde HDL düşüklüğü olduğu görülerek VKİ ile total kolesterol seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur. HDL, kolesterolün periferik dokulardan karaciğere transportunu sağlayarak ateroskleroz gelişimini önlemektedir. Obezite ve diyabet gibi düşük HDL düzeyi ile seyreden hastalıklarda düzenli fiziksel aktivite HDL düzeylerinde artışa katkı sağlamaktadır¹⁴.

2.2. Metabolik Sendrom (Sendrom X)

2.2.1. Tanım

MS tanımlaması 1960'lı yıllara dayanmaktadır ve patogeneğinde insülin direnci sorumlu tutulmuştur. Geçmiş yıllarda miyokardiyal iskemi gelişen ancak koroner arterleri normal olan bireylerde görülen kardiyolojik sendrom X'in MS ile ilişkilendirilmesine rağmen daha sonra farklı klinik göstergelerin de olduğu ifade edilmiştir. Reaven ve ark.⁴⁶ obezite, diyabet, hiperlipidemi, HT ve koroner arter hastalıklarının sıklıkla aynı hastalarda bulunduklarını tespit ederek tüm komorbid durumların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ifade etmiştir. MS'nin Reaven tarafından yapılan tanımlaması; abdominal obezite, dislipidemi (TG yüksekliği, düşük HDL), hiperürisemi, glukoz intoleransı ve/veya T2DM, insülin direnci, artmış aterosklerotik kalp hastalığı ve inme riskini kapsamaktaydı⁴⁶.

MS'yi değerlendirmek için sıklıkla "3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli" (NCEP-ATP III), DSÖ, IDF tarafından belirlenen tanımlamalar kullanılmaktadır¹ (Tablo 1.1).

Günümüzde çocuklarla ilgili MS tanımlamaları genellikle erişkinler için düzenlenen tanımlama kriterlerinin modifiye edilmesiyle gerçekleşmektedir.

Çocuklarda MS için genel bir tanımlamanın olmaması çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Tablo 1.1 Çocuklarda kullanılan IDF Metabolik Sendrom kriterleri

Yaş	Obezite (BÇ)	Trigliserid	Kan Basıncı	HDL	Glukoz intoleransı
6-10 yıl	>90p	Metabolik Sendrom tanımı konulmamakta, fakat aile öyküsünde, T2DM, HT ve/veya obezite olması halinde ayrıntılı inceleme yapılmalı			
10-16 yıl	>90p	>150mg/dL	SKB>130mmHg DKB>85mmHg	<40 mg/dL	AKŞ>100mg/dL Veya T2DM olması*
16 yaş üstü (yetişkin kriterleri)	Erkek>94cm Kadın>80cm*	>150mg/dL	SKB>130mmHg DKB>85mmHg	Erkek<40mg/dL Kadın<50mg/dL	AKŞ>100mg/dL Veya T2DM olması*

SKB ve DKB, Sistolik ve diastolik kan basıncı; BÇ, Bel çevresi; AKŞ, Açlık kan şekeri

Güney ve orta Amerika, Japonya ve güneydoğu Asya kökenli erkekler için sınır değer 90cm, kadınlar için 80 cm kabul edilmektedir⁴⁷.

2.2.2. Metabolik Sendrom Prevalansı

Son yıllarda çocuklarda MS çalışmalarında artış olmasına rağmen, halen günümüzde kabul edilen ortak bir tanımlamanın ve tanı kriterlerinin oluşturulamaması nedeniyle prevalans oranları yapılan birçok çalışmada değişkenlik göstermektedir⁶. Cook ve ark.'nın yaptıkları 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Anket (NHANES III) çalışmasında 12-19 yaş grubundaki 2430 birey 3. ATP kriterlerine göre değerlendirilerek MS prevalansı %4.2 saptanmıştır; obezitesi olan gruptaki MS prevalansı %28.7, kilolu grupta ise %6.8 bildirilmiştir⁴⁸. Weiss ve ark. obezite ve MS prevalansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında VKİ Z skoru 2-2.5 olan adolesanlarda %38.7, VKİ Z skoru >2.5 olan obezlerde ise %49.7 oranında MS saptandığını bildirmişlerdir⁴⁹. Khashayar ve ark.'nın yaptığı çalışmada Orta Doğu ve Kuzey Afrika'daki adolesan MS risk faktörlerinin prevalansı normal kilodaki adolesanlarda %1.8, kilolu ve obez grupta %15.4 olarak raporlanmıştır⁵⁰. Friend ve ark.'nın yaptıkları meta-analiz çalışmasında 3. ATP, IDF, DSÖ kriterlerine göre MS tanısı alan çocuk olguların ortalama prevalansı %3.3, kilolu çocuklarda prevalans %11.9, obez olan çocuklarda ise %29.2 olarak raporlanmıştır⁵¹.

Ülkemizde az sayıda çocukluk çağı MS prevalansını belirten çalışma vardır. Atabek ve ark. yaptıkları çalışmada 169 obez olgu arasında MS prevalansını 7-11 yaş grubunda %20, 12-18 yaş grubunda %27.2 olarak raporlamışlardır⁵². Sangun ve ark. yaptıkları çalışmada obez çocuk ve adolesanlar arasında MS prevalansını DSÖ, Cook ve IDF kriterlerine göre değerlendirdiklerinde DSÖ kriterlerine göre MS prevalansı %39, Cook kriterlerine göre %34, IDF kriterleri dikkate alındığında %31 olarak tespit etmişlerdir⁵³.

2.2.3. Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi

MS'nin gelişmesinde insülin direnci anahtar mekanizma rolü oynamaktadır. Obezite nedeniyle de insülin direnci ortaya çıkmakta ve kan insülin seviyelerinde artış görülmektedir. Abdominal obezite ve visseral yağ dokusu artışında daha fazla insülin direnci gelişmektedir. Vücutta normal konsantrasyonda bulunan insülinin hedef dokularda olması gerekenden daha az etki gösterebilme durumu insülin direnci olarak tanımlanabilir³⁸.

Glukoz alımı sonrası pankreasın beta hücresinden salgılanan insülin, portal ven yoluyla karaciğere ulaşarak buradan da sistemik dolaşıma katılır. Dolaşım yoluyla interstisyuma geçiş yaparak hedef organ dokularında bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla da etkisini göstermektedir. İnsülin reseptörü ile etkileşim sonrası hücre içine transport edilerek etki gösterebilmesi için gereken zincir reaksiyon hücre içi olayları başlatır. Bu zincir reaksiyonunun herhangi bir yerinde ya da birden fazla noktasında meydana gelebilecek sorun, insülinin hedef dokuda olması gerekenden daha az etki göstermesiyle sonuçlanır. Sonuç olarak oluşan hiperglisemi önlemek için insülin salınımı beta hücrelerinden artırılarak normoglisemi sağlanmaya çalışılır⁴⁶.

İnsülin direncinin nedenleri üç gruba ayrılmaktadır⁵⁴,

Anormal β Hücresi Salgı Ürünleri

1. Anormal İnsülin Molekülleri: İnsülin moleküllerinde genetik mutasyon nedeniyle hatalı moleküller oluşmaktadır. B-zincirinde lösin, fenilalanin aminoasidinin yerine gelerek insülin molekülünün etkinliğinde azalmaya neden olur.
2. Kısmi İnsülin Dönüşümünün Olması: İnsülin öncüllerinin proteolitik kırılma bölgelerindeki anormallik nedeniyle, kısmi insülin oluşumu meydana gelmektedir.

Dolaşımda İnsülin Antagonistlerinin Varlığı

1. Kortizon, glukagon, katekolamin, büyüme hormonu seviyelerinde artış
2. Antiinsülin antikorları
3. Antiinsülin reseptör antikorları

Hedef Organdaki Sinyal iletim Defekti

1. Hedef dokudaki reseptör eksikliği
2. Postreseptör defekti
 1. Tirozin kinaz inaktivasyonu
 2. Sinyal ileti sisteminde anormallikler
 3. Parsiyel glukoz transportu
 4. Fosforilasyonunda azalma
 5. Glikojen sentetaz inaktivasyonu
 6. Glukoz oksidasyonunda defektler

İnsülin beslenme sonrası beta hücrelerinden salgılanarak portal ven aracılığı ile ana hedef organı ve substrat metabolizmasında kilit bir görevi olan karaciğere etki

göstermektedir. İnsülin ilk olarak glukoneogenezi FoxO1 fosforilasyonunu uyarak inhibe eder ve dolaşıma glukoz çıkışı azalır. Sterol regülatuar element bağlayıcı protein- 1c (SREBP-1c) lipogenezden sorumlu genlerin aktivasyonunu sağlamaktadır. İnsülin bu molekülü aktive ederek trigliserid sentezini artırır. Karaciğerde insülin direnci ile glukoneogenesis artışı ve glikojenolizde azalma meydana gelir. Bu durum FoxO1 yolağının fosforilasyonunun azalması ile oluşur ve karaciğere glukoz alımında bozulma görülür. Ayrıca lipogenez aktivasyonu artışı ile artan serbest yağ asitleri (SYA) insülinin karaciğerdeki aktivitesini bozarak dolaşıma glukoz çıkışını, TG, LDL sentezini ve proinflatuvar sitokin sentezini artırırken, HDL sentezini azaltır. Karaciğerdeki diaçilgliserol, seramidler ve yağ açıl koenzim A gibi toksik etkiye sahip lipid metabolitlerinin de miktarlarında artış meydana gelir⁵⁵.

İnsülin yağ dokusunda hücreye glukoz alımında görev alan glikoz taşıyıcı protein 4 (GLUT 4)' ün translokasyonunu sağlar. Lipolizi hormon duyarlı lipaz aktivasyonu ile inhibe eder. İnsülin direnci gelişmesi ile lipoliz artar ve dolaşıma daha fazla SYA geçişi olur. Aynı zamanda yağ dokuya infiltre olan makrofajlar, adipositlerin hipertrofiye uğramasına ve sitokinlerin salınımı artışına katkı sağlarlar. Dolaşımdaki sitokin artışı ise hedef organlardaki insülin etkisini etkileyebilir⁵⁶.

GLUT-4' ün translokasyonunu sağlayan insülin kas dokusu hücrelerine glukoz alımını, glikojen sentezini düzenler. İnsülin direnci gelişmesi sonucu artış gösteren yağ asitleri kas dokularında da insülin direnci gelişmesine neden olur. Bu durum neticesinde hiperglisemi oluşur. Artış gösteren SYA metabolitleri kas dokularında da toksik etki oluştururlar⁵⁵.

İnsülin direncinde, kan dolaşımındaki lipoprotein lipaz (LPL) etkinliği azalarak trigliserit düzeyleri artış gösterir. Karaciğerdeki LPL etkinliği artışıyla HDL düzeyleri azalır. İnsülin direnci gelişmesiyle kandaki seviyeleri artan SYA'leri karaciğerde trigliserit üretiminin artmasına neden olur⁵⁷.

SYA'leri anti-insülin benzeri etkileri ile kas hücrelerine glukoz girişinin azalmasına, karaciğerde ise glukoz çıkışının artmasına neden olurlar. Hem kas hem de karaciğer dokularında yağ asidi metaboliti olan açıl koenzim A türevlerinin seviyeleri artış gösterir. Açıl koenzim A serin kinaz aktivasyonunu sağlayarak tirozin

kinaz fosforilasyonunu inhibe eder. Obezitede hedef organlarda artan trigliseritler açıl koenzim A moleküllerinin önemli bir substratı görevi görür. Yağ dokudan salgılanan proinflamatuvar adiponektinlerin de insülin direnci oluşmasında olumsuz etkileri vardır.⁵⁷ Bu moleküller yağ dokusundan salgılanarak kandaki glukozun, trigliseritlerin ve SYA'ların uzaklaştırılmasını kolaylaştırır ve karaciğerdeki glukoz sentezini inhibe ederler. Ayrıca vasküler endotel hasarında birikerek, inflamatuvar moleküllerin aterogenez gibi olumsuz etkilerini önlerler. Adiponektin düzeyinin regülasyonu obezitede daha çok visseral yağ dokusunda yapılmaktadır. Bu durum metabolik sendrom ve insülin direnci gelişiminin visseral adipoziteyle olan ilişkisini desteklemektedir⁵⁸.

Yapılan araştırmalar ile obezite ve insülin direncinin genetik özellikleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çocuklarda obezite gelişmesinde ailede obezite öyküsü bir risk faktörü olduğu gibi ebeveynlerde T2DM ve koroner arter hastalıklarının bulunması da metabolik sendrom gelişmesi açısından yüksek risk oluşturmaktadır⁵⁹.

Genetik mutasyonlara bağlı insülin ve/veya insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF I) reseptör disfonksiyonunun intrauterin gelişme geriliğine (IUGR) neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 1 yaş altındaki gestasyon yaşına göre küçük (SGA) olan ve olmayan bebeklerdeki insülin seviyeleri ölçümlerinde, SGA'lı bebeklerin daha yüksek bazal ve uyarılmış insülin seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır⁶⁰. Yapılan diğer araştırmalar SGA ile doğan bebeklerin ileri dönemde metabolik sendrom geliştirme risklerinin daha fazla olduğunu destekler niteliktedir⁶¹.

İnsülin direnci ile yağ dokuda görülen inflamasyon arasında yakın bir ilişki vardır. Ancak inflamasyonun mu insülin direncine yol açtığı; ya da insülin direnci ile oluşan yağ dokudaki inflamasyonun insülin direncini daha da artırdığına yönelik belirsizlik devam etmektedir. MS gelişiminde düşük seviyelerde sistemik inflamasyonun rol aldığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar adipokinlerin birçoğu beyaz yağ dokudan salgılanmakta olup insülin direnci ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda yetişkinlerdeki lipid profili ve kan basıncı ile C-reaktif protein ve IL-6 gibi proinflamatuvar adipokinlerin yüksek düzeyde birbirleriyle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır⁶².

2.2.4. Metabolik Sendromun Komponentleri

Visseral obezitede görülen batın içi yağ dokusu fazlalığı, obezitenin derecesinden daha çok metabolik komplikasyonlara ve aterosklerotik kalp hastalığına neden olduğu genel kabul gören bir düşüncedir. Visseral obezitede yağ kitlesi omentumda birikir ve buradaki yağ hücreleri aktif metabolitler olarak hipertrofik karakterdedir. Yağ dokusundan açığa çıkan SYA'leri portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak burada insülin rezistansı ve hiperinsülinemiye neden olurlar. Gluteal bölgedeki yağ hücreleri ise daha pasif metabolitler olup hiperplastik karakterdedir. Bu nedenle bel çevresi, bel/kalça ve bel/boy oranı obeziteyi değerlendirmede önem arz etmektedir⁶³.

İnsülin direnci olan bireylerde normoglisemiyi sağlamak için pankreasın beta hücreleri sürekli fazla miktarda insülin sekresyonu yaparak zamanla insülin sentez ve salgı fonksiyonu azalarak kaybolur. Beta hücrelerindeki disfonksiyon nedeniyle oluşan hiperglisemi beta-hücre desensitizasyonu yaparak bozulmuş glukoz toleransı oluşturmakta ve T2DM meydana gelmektedir⁴⁶.

MS gelişen bireylerde hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi görülmektedir. İnsülin direnci ve visseral obezite bağlı olarak karaciğere bol miktarda gelen SYA'lerinden trigliserit sentezi gerçekleşir. Trigliseritler VLDL kolesterol olarak dolaşıma aktarılırlar. İnsülin direnci nedeniyle trigliserit sentez inhibisyonu gerçekleşemez ve VLDL metabolizması hızlanarak daha fazla kan dolaşımına salınır. Dolaşımda VLDL ve şilomikronlar ile taşınan TG'ler yağ ve kas hücrelerindeki lipoprotein lipaz aktivasyonu sonucu katabolize olur. İnsülin direnci ile lipoprotein lipaz aktivasyonu yavaşlayarak TG katabolizması yavaşlar. Dolaşımdaki VLDL ve şilomikron miktarı artış gösterir. VLDL yıkımı azalması nedeniyle HDL düzeyi azalır. LDL molekülü VLDL' den lipoprotein lipaz etkisiyle oluşur. Artan VLDL düzeyi ile LPL aktivasyonu azalmış bile olsa LDL seviyeleri hafif artış gösterir. Ancak LDL yapısı aterojenik B tip olarak değişiklik gösterir⁶³.

HT yaş, boy ve cinsiyete göre 3 ayrı ölçüm ile sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının 95. persentil değerinin üstünde olması olarak tanımlanır. Prehipertansiyon 90-95 persentil değerleri arasında olma olarak tanımlanır⁶⁴. İnsülin direnci ile

hipotalamustaki ventromedial nükleusla komşu olan regülatör hücrelerde glukoz alımı ve metabolizması uyarılarak buradaki nöronlar arası inhibitör yol baskılanır. Böylece beyin korteksinde tonik yol ile aktive olan sempatik regülatör merkezler inhibisyona uğramayarak sempatik aktivasyona yol açar⁶⁵. —Hiperinsülinemi nedeniyle böbreklerdeki distal tübüllerde sodyum ve proksimal tübüllerde su reabsorbsiyonunu artar sonuç olarak vücut sodyum ve hücre dışı sıvı birikimi meydana gelmektedir. İnsülin aort düz kas hücrelerindeki proliferasyonu uyarak kan basıncı artışına neden olmaktadır⁶⁵.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Aralık 2012 – Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilen 10-18 yaş arası obezite ve/veya metabolik sendrom tanılı 207 hasta dahil edildi. Çalışmaya fazla kilolu, en az bir pozitif MS komponenti olan ve izlem sürecinde obezite ve/veya MS tanısı alan olgular da dahil edildi. 3-6 ay aralıklarla takip edilen hastaların Çocuk Endokrinoloji Kliniği arşiv dosyaları retrospektif olarak taranarak veriler kaydedildi. Sendromik obezite, kronik hastalık öyküsü olan, klinik ve biyokimyasal verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada yer alan hastaların cinsiyet, başvuru yaşı, izlem süresi, almakta olduğu antihipertansif, antilipidemik, oral antidiyabetik tedaviler, aile öykülerinde obezite, T2DM ve KVH durumu kaydedildi. Çocukların boy ölçümleri çıplak ayaklı olarak 0.1 cm aralıklı Harpenden stadiometresi ile, VA ise elektronik tartı (TANİTA, BC-545N modeli) kullanılarak ölçüldü. VKİ 85. p_≤ ve <95 p arası olanlar fazla kilolu, 95. p ve üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi. Obezitenin tanımlanmasında yaşa ve cinsiyete göre tanımlanmış referanslar—kullanıldı⁶⁶. Hastaların BÇ verileri Türk çocukları için yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş olan BÇ persentil eğrileri kullanılarak değerlendirildi⁶⁷. Her hasta için VKİ standart deviasyon skoru (SDS) hesaplandı. Kan basıncı en az 15-20 dakika oturur pozisyonda dinlendikten sonra, rahat bir oturma pozisyonunda, sağ kol tamamen açıkta ve sağ kol kalp seviyesinde olacak şekilde desteklenerek ölçüldü. 10 yaş ve üzeri için SKB ≥ 130 mmHg veya DKB ≥ 85 mmHg olanlar, 16 yaş ve üzeri için ise ayrıca antihipertansif tedavi alanlar hipertansiyon tanılı kabul edildi⁶⁴. Fizik muayenede AN saptanan olguların kayıtları not edildi ve bütün çocukların Tanner - Marshall sınıflamasına göre puberte değerlendirmeleri yapıldı^{68,69}. Hastalar prepubertal ve pubertal olarak gruplandırıldı. Hastaların laboratuvar değerleri 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinden elde edildi. Laboratuvar parametrelerinden açlık kan şekeri, insülin düzeyi, HOMA-IR, TG, HDL, LDL, kolesterol, ALT, kreatinin verileri not edildi. MS tanımı IDF kriterleri kullanılarak yapıldı (Tablo 2.1)⁷⁰. Tüm

hastalara sağlıklı yaşam tarzına yönelik beslenme ve egzersiz önerilerinde bulunuldu. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar 24237859-194 sayılı 25.3.2022 tarihli etik kurul onayı alındı.

Tablo 2.1 Çalışmada kullanılan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) MS kriterleri*

	Obezite (BÇ)	Trigliserid	HDL kolesterol	Kan Basıncı	AKŞ
10-16 yıl	≥90. persentil	≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dl)	<1.03 mmol/L (<40 mg/dl)	SKB≥130 veya DKB≥85mmHg	AKŞ ≥100 mg/dL veya T2DM tanılı
≥16 yıl	BÇ≥94cm Avrupalı erkekler ve ≥80cm kadın,etnik köken değişkenliği	≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dl)	<1.03mmol/L erkek (<40 mg/dl) ve <1.29 mmol/L kız (<50 mg/dl)	SKB≥130 veya DKB≥85mmHg veya HT tanılı tedavi alan	AKŞ ≥100 mg/dL veya T2DM tanılı
AKŞ: Açlık kan şekeri, BÇ: Bel çevresi, DKB: Diyastolik kan basıncı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HT: hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı, T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus *Metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite varlığı ve diğer 4 kriterden en az ikisinin pozitif olması gerekir.					

Cinsiyet, pubertal durum (prepubertal-pubertal) ve tedavi durumu (yalnızca konvansiyonel öneriler ile izlenen grup, antihipertansif ve antidiyabetik tedavi alan gruplar) yönünden alt gruplar oluşturuldu. Hastalar izlemde MS varlığına göre gruplara ayrıldı:

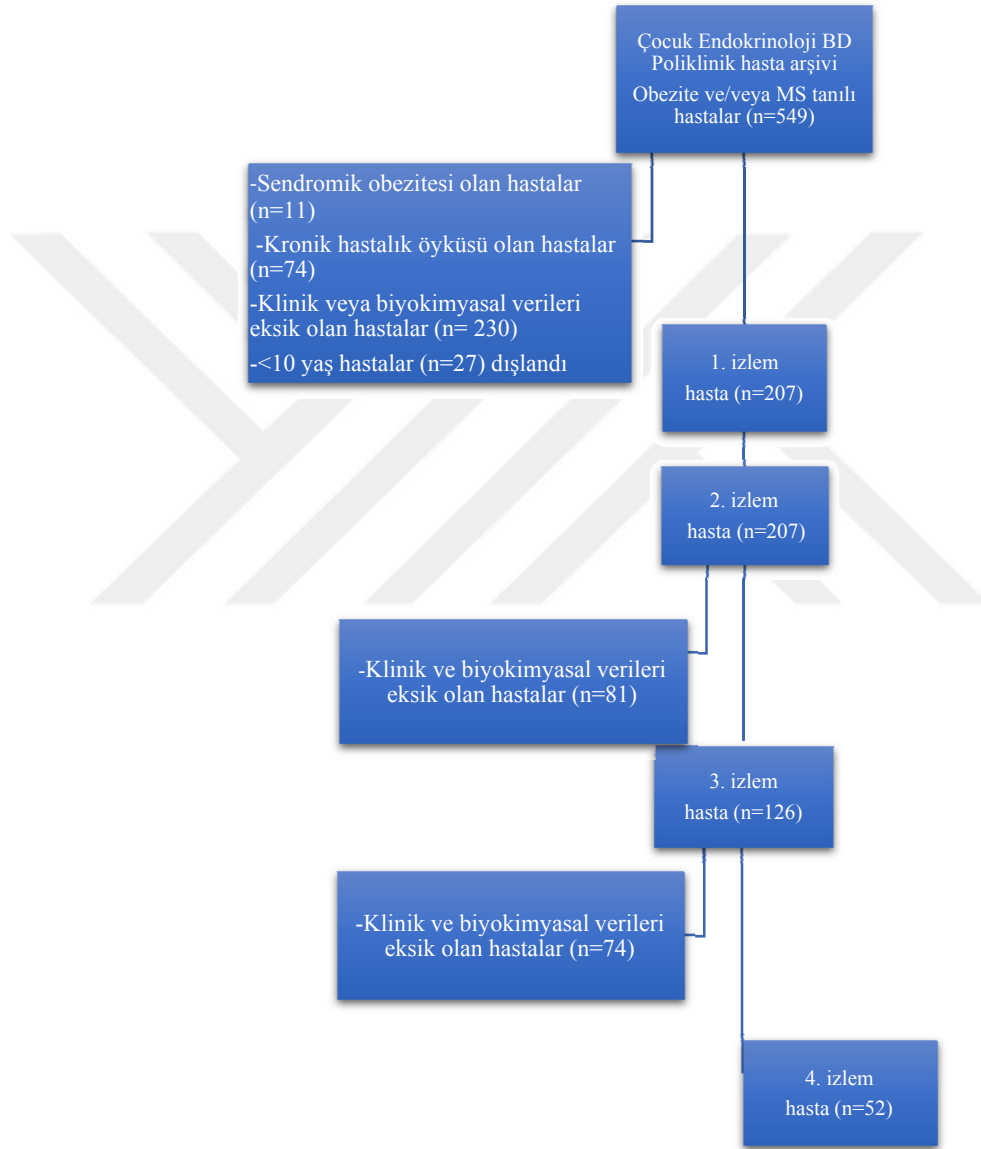
1- Metabolik Sendrom gözlenmeyen grup: Hiçbir muayenede MS kriterlerini karşılamayan

2- Değişken Metabolik Sendrom grubu: Muayenelerde MS pozitif iken, son muayenesinde MS negatif veya izlem sürecinde durumu değişken

3- İnsidental (raslantısal) Metabolik Sendrom grubu: Muayenelerde MS negatif iken, izlem sürecinde MS pozitif olan ve devam eden

4- Persistan (kalıcı) Metabolik Sendrom grubu: Tüm muayenelerinde MS pozitif olan

Gruplar ve alt gruplar demografik, klinik, laboratuvar özellikleri yönünden karşılaştırıldı. İzlemde VKİ'deki değişkenlikler ile MS ve komponentlerinin sıklığındaki değişkenlikler incelendi.



Şekil 1.1. Çalışma akış şeması

İstatiksel Analiz

Çalışmada tüm sayısal veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası dağılım) olarak belirtildi. Grupların normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olanlar ANOVA ile, olmayanlar ise Kruskal Wallis Varyans testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayanlarda ikili gruplar Mann-Whitney U testi ile analiz edilerek Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik değişkenler için oranların karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyonu ile incelendi. P değeri 0.05'in altında olduğunda istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 207 hastanın ilk izlemde 160'ında (%77.3) obezite, 19'unda (%9.2) MS tanısı mevcut olup, 28 (%13.5) hastada ise en az bir MS komponenti saptanmıştı. İzlem sürecinde birinci ve ikinci izlemlerde 207 hastanın, üçüncü izlemde 126 hastanın ve dördüncü izlemde ise 52 hastanın veri kayıtlarına ulaşıldı (Şekil 1.1). İzlem sürecinde değerlendirilen toplam hasta sayısındaki değişkenlik, hastaların kontrol muayenelerine düzenli katılım göstermemesi ve izlemde 18 yaşını dolduranların kontrollerine erişkin sağlık birimlerinde devam etmesi gibi nedenlerden kaynaklanmaktaydı.

4.1. Hastaların Temel ve İzlemlere Göre Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların 108'i (%52.2) erkekti. Ortanca yaş 12.4 (10.9-14.1) yıl idi. Hastaların 117'sinin (%56.5) ailesinde T2DM ve KVH öyküsü yoktu.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet, yaş, aile öyküsü ve izlem süreleri

Özellik (n=207)		
Cinsiyet	Kız	99 (47.8)
	Erkek	108 (52.2)
Yaş (yıl)		12.4 (10.9-14.1)
Aile öyküsü	Yok	117 (56.5)
	T2DM	42 (20.3)
	KVH	29 (14)
	T2DM ve KVH	19 (9.2)
İzlem süresi (yıl)		1.47 (0.59-2.97)

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus, KVH: Kardiyovasküler Hastalık. Veriler ortanca (ÇAD) ve n (%) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım.

Tablo 4.2. Hastaların izlemlere göre kan basıncı değerleri

Ölçüm	1. İzlem (n=207)	2. İzlem (n=207)	3. İzlem (n=126)	4. İzlem (n=52)
SKB (mmHg)	111.7±11.6	113.9±11.6	111.9±10.8	112.9±11.1
SKB (mmHg)	110 (100-120)	110(110-120)	110 (100-120)	110 (102.5-120)
DKB (mmHg)	69.8±8.5	71.9±8.7	71.1±8.7	70.9±9
DKB (mmHg)	70 (60-75)	70 (65-80)	70 (63.8-80)	70 (60-80)

SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Standart sapma, DKB: Diastolik kan basıncı. Veriler ortanca (ÇAD) ve ortalama±SS olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım.

Çalışmaya alınan hastaların antropometrik verileri tablo 4.3'te sunulmuş olup, tüm izlemlerde VKİ ve BÇ persentil ortanca değerleri >97 p. üzerindeydi.

Tablo 4.3. Hastaların izlemlere göre antropometrik verileri

Ölçüm	1. İzlem (n=207)	2. İzlem (n=207)	3. İzlem (n=126)	4. İzlem (n=52)
Boy (cm)	154 (148-161)	159(153-167)	162(156-17.3)	167.8(159.6-172,8)
VA (kg)	71 (61-83.3)	76 (65-90)	80.9 (70.9-93)	85 (72.3-97)
VKİ (kg/m ²)	29.2 (27.9-32.9)	29.8 (27.7-33.2)	30.3 (28.0-33.8)	30,4 (27.9-33.3)
VKİ (persentil)	99 (98-99)	99 (97-99)	99 (97-99)	98 (96-99)
BÇ (cm)	87 (76-97)	92 (79-99)	92 (82-104.5)	96.5 (84-108.8)
BÇ (persentil)	98 (90-99)	99 (93-99)	99 (97-99)	99 (99-99)

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi. Veriler ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım.

Çalışmaya alınan hastaların birinci izlemde 30'u (%14.5) fizik muayenede prepubertal, 177'sinin (%85.5) pubertal olduğu bulundu. Dördüncü izlemde ise hastaların tamamının pubertal olduğu saptandı.

Tablo 4.4. Hastaların izlemlere göre puberte muayeneleri

Puberte	1. İzlem (n=207)	2. İzlem (n=207)	3. İzlem (n=126)	4. İzlem (n=52)
Prepubertal	30 (14.5)	6 (2.9)	1 (0.8)	0 (0)
Pubertal	177 (85.5)	201 (97.1)	125 (99.2)	52 (100)

Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 4.5. Hastaların izlemlere göre serum kolesterol düzeyleri

Ölçüm	1. İzlem (n=207)	2. İzlem (n=207)	3. İzlem (n=126)	4. İzlem (n=52)
TG (mg/dL)	111 (80-146)	109 (84-142)	105 (75-145.3)	107.5 (68-136)
LDL (mg/dL)	106 (86-124)	99 (82-119)	98.5 (81-119)	95 (80.3-108.8)
HDL (mg/dL)	43 (37-50)	42 (38-48)	41 (37-47)	43 (38-47.8)
T.Kol. (mg/dL)	168 (147-189)	164 (146-184)	164 (141-178.3)	159 (137.5-179.8)

TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, T.Kol: Total kolesterol. Veriler ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım

Tablo 4.6. Hastaların izlemlere göre AKŞ, HOMA-IR, insülin değerleri ve akantozis nigrikans (AN) varlığı

Ölçüm	1. İzlem (n=207)	2. İzlem (n=207)	3. İzlem (n=126)	4. İzlem (n=52)
AKŞ (md/dL)	88 (80-94)	89 (84-96)	89 (84-94)	91.5 (88-95.8)
HOMA-IR	4 (2.4-6.4)	4 (2.8-6.1)	4 (2.9-6.3)	4.6 (3.1-6.7)
İnsülin (IU/mL)	18.6 (11.6-29.5)	17.9 (12.6-26)	19.2 (14-29)	19.4 (13.8-30.8)
Akantozis nigrikans				
Yok	86 (41.5)	65 (31.4)	33 (26.2)	16 (30.8)
Var	121 (58.5)	142 (68.6)	93 (73.8)	36 (69.2)

AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi. Veriler n (%) ve ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım

Hastaların izlemlere göre aldıkları tedaviler tablo 4.7’de sunulmaktadır. Birinci izlemde hastaların 22’si (%10.6) tedavi almaktayken, dördüncü izlemde hastaların 20’si (%38.5) tedavi aldı.

Tablo 4.7. Hastaların izlemlere göre aldıkları tedaviler

Tedavi	1. İzlem (n=207)	2. İzlem (n=207)	3. İzlem (n=126)	4. İzlem (n=52)
Yok	185 (89.4)	158 (76.3)	93 (73.8)	32 (61.5)
Antihipertansif	12 (5.8)	28 (13.5)	16 (12.7)	11 (21.2)
Antidiyabetik (Oral)	10 (4.8)	21 (10.1)	17 (13.5)	9 (17.3)

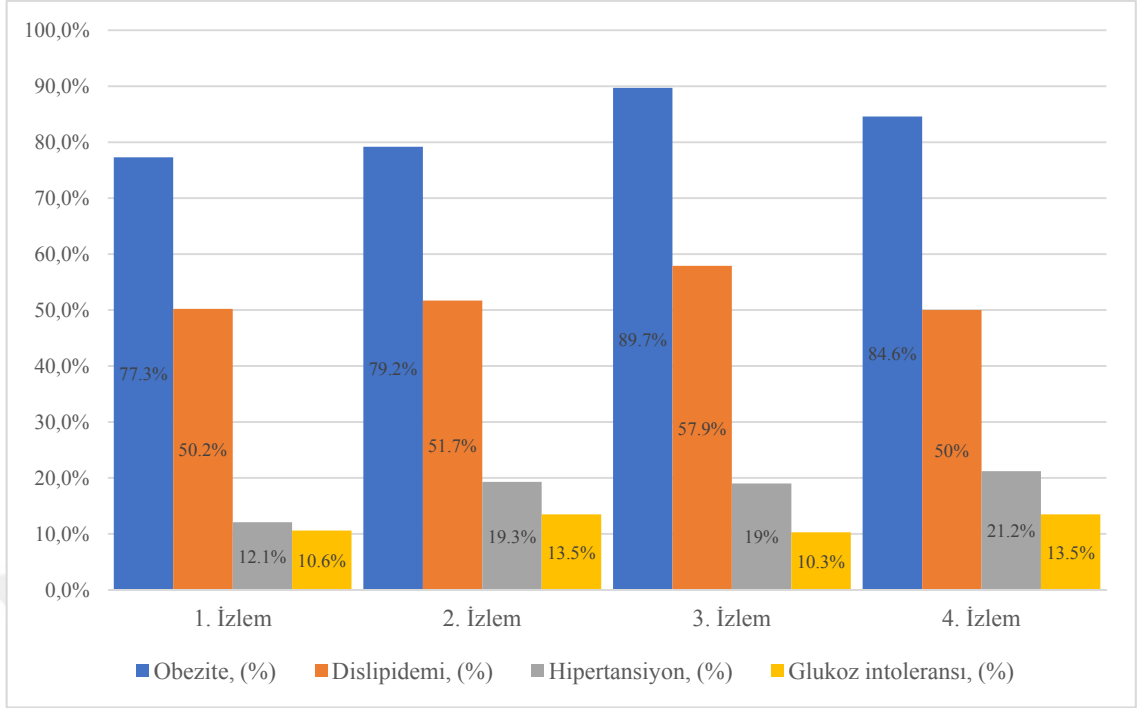
Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

Hastaların tüm izlemlerinde pozitif MS kriter ortanca değeri 2 olup; birinci izlemde 19 hastada (%9.2), ikinci izlemde 36 hastada (%17.4), üçüncü izlemde 20 hastada (%15.9) ve dördüncü izlemde 6 hastada (%11.5) MS olduğu bulundu.

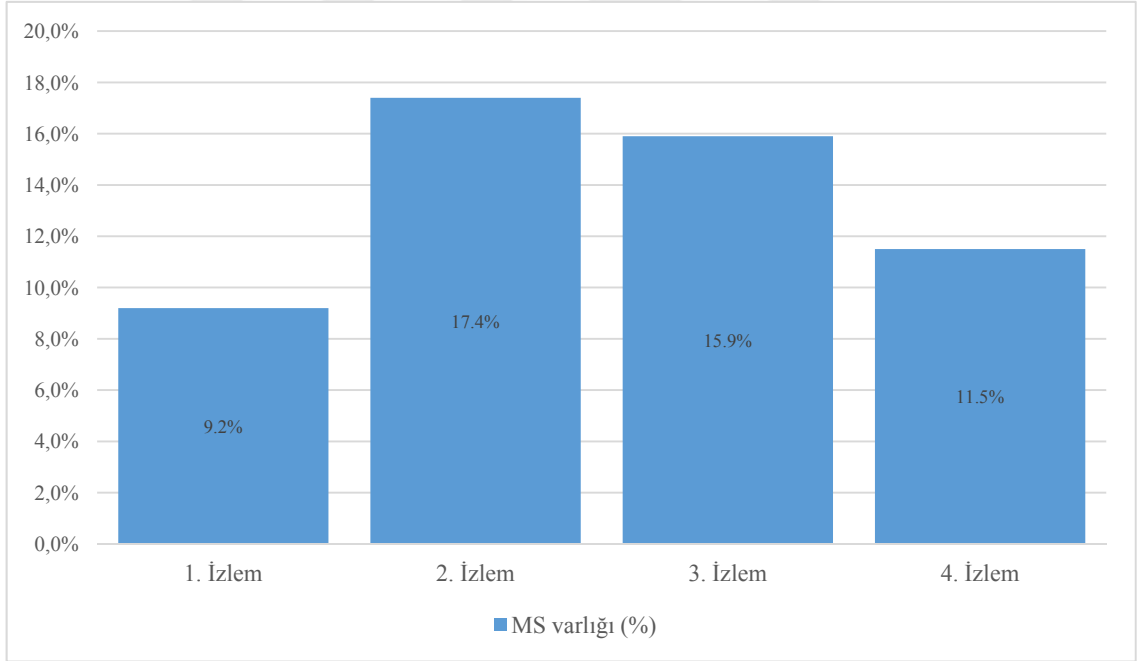
Tablo 4.8. Hastaların izlemlere göre pozitif IDF MS kriter sayısı

Ölçüm	1. İzlem (n=207)	2. İzlem (n=207)	3. İzlem (n=126)	4. İzlem (n=52)
Obezite				
Yok	47 (22.7)	43 (20.8)	13 (10.3)	8 (15.4)
Var	160 (77.3)	164 (79.2)	113 (89.7)	44 (84.6)
Dislipidemi				
Yok	103 (49.8)	100 (48.3)	53 (42.1)	26 (50)
Var	104 (50.2)	107 (51.7)	73 (57.9)	26 (50)
Hipertansiyon				
Yok	182 (87.9)	167 (80.7)	102 (81)	41 (78.8)
Var	25 (12.1)	40 (19.3)	24 (19)	11 (21.2)
Glukoz intoleransı				
Yok	185 (89.4)	179 (86.5)	113 (89.7)	45 (86.5)
Var	22 (10.6)	28 (13.5)	13 (10.3)	7 (13.5)
Pozitif MS kriteri	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)

MS: Metabolik sendrom. Veriler n (%) ve ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım.



Şekil 4.1. Hastaların izlemlere göre MS kriterlerinin oranları



Şekil 4.2. Hastaların izlemlere göre MS sıklığı

4.2. Hastaların MS Alt Gruplarına Göre Özellikleri

Çalışmaya alınan 207 hastanın 150'sinde (%72.4) hiçbir izlemde MS saptanmadı; 26 (%12.5) hasta değişken MS, 20 (%9.7) hasta insidental MS ve 11(%5.4) hasta persistan MS-olarak gruplandı. Alt gruplar özelliklerine göre tablo 4.9'da sunulmuştur. Persistan MS grubunda kız cinsiyet daha fazla sıklıkta iken, gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı. T2DM öyküsü, KVH öyküsü, T2DM ve KVH öyküsü sıklığı benzer bulundu. İlk izlemdeki yaş ortancası MS olmayan grupta 12.5 yıl, değişken MS grubunda 11.4 yıl, insidental MS grubunda 11.5 yıl ve persistan MS grubunda 16.3 yıl olarak saptandı ($p=0.002$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, persistan MS grubunda ortalama yaş diğer gruplardan daha yüksekti (sırasıyla; $p=0.023$, $p=0.003$ ve $p=0.006$).

İzlem süresi ortancası MS olmayan grupta 1.4 yıl, değişken MS grubunda 2.7 yıl, insidental MS grubunda 1.9 yıl ve persistan MS grubunda 0.7 yıl olarak bulundu ($p=0.005$). Değişken MS grubunda izlem süresinin; MS olmayan grup-ve persistan MS grubundan daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla; $p=0.008$ ve $p=0.048$).

Persistan MS grubunda üçüncü ve dördüncü izlemlerde VKİ SDS diğer tüm alt-gruplardan yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.019$ ve $p=0.010$). Persistan MS vakalarından biri prepubertal evrede olup, gruplar arası pubertal durum açısından farklılık saptanmadı.

Tablo 4.9. Hastaların MS alt gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri

Özellik	MS Olmayan (n=150)	Değişken MS (n=26)	İnsidental MS (n=20)	Persistan MS (n=11)	<i>p</i>
Cinsiyet					
Kız	66 (44)	13 (50)	11 (55)	9 (81.8)	0.092 ^a
Erkek	84 (56)	13 (50)	9 (45)	2 (18.2)	
İlk izlemdeki yaş (yıl)	12.5 (11.2-14)	11.4 (10.6-14)	11.5 (10.7-13.5)	16.3 (12.7-16.8)	0.002^b
İzlem süresi (yıl)	1.4 (0.6-2.7)	2.7 (1.1-4.3)	1.9 (0.5-4.4)	0.7 (0.3-1.7)	0.005^b
Ailede T2DM					
Yok	110 (73.3)	18 (69.2)	11 (55)	7 (63.6)	0.368 ^a
Var	40 (26.7)	8 (30.8)	9 (45)	4 (36.4)	
Ailede KVH					
Yok	113 (75.3)	18 (69.2)	18 (90)	10 (90.9)	0.269 ^c
Var	37 (24.7)	8 (30.8)	2 (10)	1 (9.1)	
Ailede T2DM ve KVH					
Yok	86 (57.3)	14 (53.8)	10 (50)	7 (63.6)	0.876 ^a
Var	64 (42.7)	12 (46.2)	10 (50)	4 (36.4)	
Pubertal evre					
Prepubertal	20 (13.3)	5 (19.2)	4 (20)	1 (9.1)	0.710 ^a
Pubertal	130 (86.7)	21 (80.8)	16 (80)	10 (90.9)	
VKİ (SDS)					
1. İzlem	2.5 (2.1-2.8)	2.6 (2.2-3.2)	2.7 (2.2-3.1)	2.8 (2.4-3.1)	0.161 ^a
2. İzlem	2.3 (1.9-2.9)	2.6 (2.1-3.2)	2.6 (2.3-2.9)	2.8 (2.2-3.0)	0.092 ^a
3. İzlem	2.3 (1.9-2.7)	2.8 (1.9-3.5)	2.5 (2.3-3.1)	3.9 (3.8-3.9)	0.019^a
4. İzlem	2.1 (1.5-2.5)	2.9 (2.2-3.3)	2.5 (2.1-3.0)	4.1 (4.1-4.1)	0.010^a

MS: Metabolik sendrom, T2DM: Tip 2 diabetes mellitus, KVH: Kardiyovasküler hastalık. Veriler n (%) ve ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım,

^aPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.

^bKruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

^cFisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Hastalara ait tansiyon izlemleri tablo 4.10 ve şekil 4.3'te sunulmuştur. Hastaların dördüncü izlemdeki SKB ölçümleri ile birinci ve dördüncü izlemdeki DKB ölçümleri MS alt grupları arasında benzer bulundu. Buna karşın birinci izlemdeki SKB ortancası MS olmayan grupta, değişken MS grubunda ve insidental MS grubunda 110 mmHg iken persistan MS grubunda 130 mmHg idi ($p<0.001$). Birinci izlemde persistan MS grubunda SKB'nin MS olmayan gruptan, değişken MS grubundan ve insidental MS grubundan yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.002$ ve $p=0.004$).

İkinci izlemdeki SKB ortancası MS olmayan grupta 110 mmHg, değişken MS grubunda 125 mmHg, insidental MS grubunda ve persistan MS grubunda 120 mmHg idi ($p=0.003$). İkinci izlemde değişken MS grubunda SKB'nin MS olmayan gruptan daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.004$). Üçüncü izlemdeki SKB ortancası MS olmayan grupta ve değişken MS grubunda 110 mmHg, insidental MS grubunda 130 mmHg ve persistan MS grubunda 122.5 mmHg idi ($p=0.003$). Üçüncü izlemde insidental MS grubunda SKB'nin MS olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.014$).

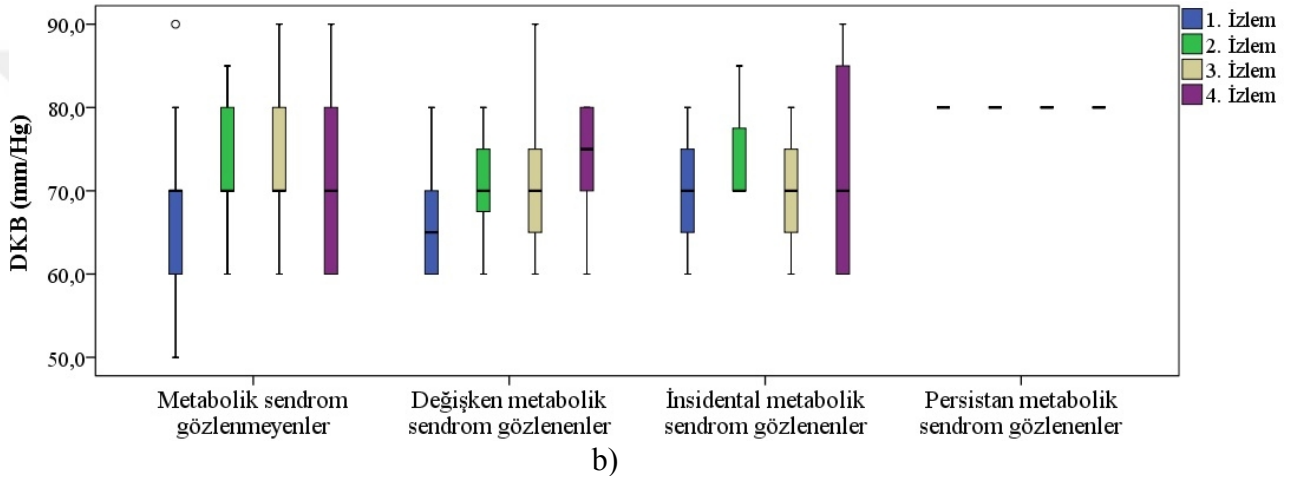
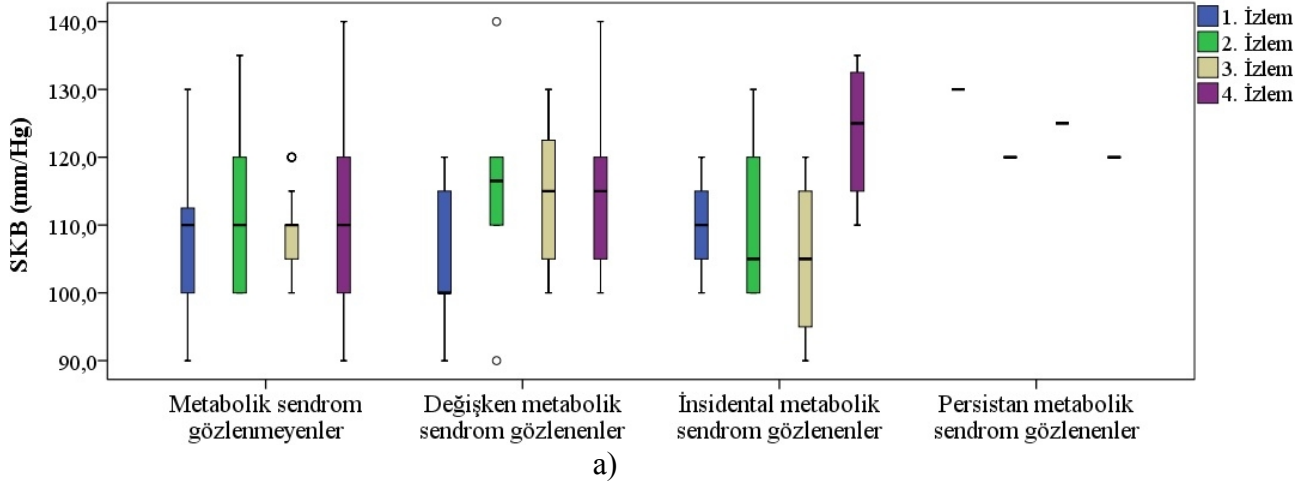
İkinci izlemdeki DKB ortancası MS olmayan grupta ve insidental MS grubunda 70 mmHg, değişken MS grubunda ve persistan MS grubunda 80 mmHg idi ($p=0.004$). İkinci izlemde değişken MS grubunda DKB'nin MS olmayan gruptan yüksek olduğu saptandı ($p=0.005$). Ayrıca üçüncü izlemdeki DKB ortancası MS olmayan grupta ve değişken MS grubunda 70 mmHg, insidental MS grubunda ve persistan MS grubunda 80 mmHg idi ($p=0.003$). Üçüncü izlemde insidental MS grubunda DKB'nin değişken MS grubundan ve MS olmayan gruptan yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.006$ ve $p=0.021$).

Tablo 4.10. Hastaların MS alt gruplarına göre kan basıncı ölçümleri

Ölçüm	MS Olmayan	Değişken MS	İnsidental MS	Persistan MS	<i>p</i>
SKB (mm/Hg)					
1. İzlem	110 (100-120)	110 (100-121.3)	110 (100-120)	130 (120-130)	<0.001^a
2. İzlem	110 (107.5-120)	125 (110-130)	120 (100-130)	120 (100-130)	0.003^a
3. İzlem	110 (100-115)	110 (110-120)	130 (110-140)	122.5 (120-122.5)	0.003^a
4. İzlem	110 (100-120)	115 (102.5-120)	125 (112.5-133.8)	120 (120-120)	0.164 ^a
DKB (mm/Hg)					
1. İzlem	70 (60-71.3)	70 (60-80)	70 (62.5-70)	80 (70-90)	0.065 ^a
2. İzlem	70 (63.8-80)	80 (70-80)	70 (62.5-80)	80 (70-80)	0.004^a
3. İzlem	70 (68.8-80)	70 (60-70)	80 (70-90)	80 (80-80)	0.003^a
4. İzlem	70 (60-80)	75 (70-80)	70 (60-87.5)	80 (80-80)	0.414 ^a

MS: Metabolik sendrom, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı. Veriler ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım

^aKruskal-Wallis Testi kullanılmıştır



SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, o: Aykırı değerler

Şekil 4.3. Hastaların MS alt grupları ve izlemlere göre (a) SKB ve (b) DKB ölçümleri

Not: Persistan MS grubu hastalarda SKB ve DKB ortanca ve ÇAD değerleri aynı/çok yakın olduğu için grafikte persistan MS grubu için box-plot grafik formasyonu düz çizgi şeklinde görülmektedir

Hastaların tüm izlemlerdeki VKİ persentil ve BÇ persentilleri MS alt grupları arasında benzerdi. Üçüncü ve dördüncü izlemdeki VKİ SDS persistan MS grubunda diğer gruplardan yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.01$).

Tablo 4.11. Hastaların MS alt gruplarına göre antropometrik verileri

Ölçüm	MS Olmayan	Değişken MS	İnsidental MS	Persistan MS	<i>p</i>
VKİ (persantil)					
1. İzlem	99 (98-99)	99 (98-99)	99 (98-99)	99 (98-99)	0.633 ^a
2. İzlem	98.5 (97-99)	99 (98-99)	99 (98-99)	99 (98-99)	0.109 ^a
3. İzlem	98 (96-99)	99 (97-99)	99 (99-99)	99 (99-99)	0.063 ^a
4. İzlem	97 (93-99)	99 (98-99)	98.5 (97.3-99)	99 (99-99)	0.061 ^a
BÇ (persantil)					
1. İzlem	97 (90-99)	99 (88-99)	99 (91.3-99)	99 (98-99)	0.289 ^a
2. İzlem	98 (89.5-99)	99 (94.8-99)	99 (96-99)	99 (98-99)	0.071 ^a
3. İzlem	99 (96.8-99)	99 (99-99)	99 (99-99)	99 (98-99)	0.125 ^a
4. İzlem	99 (98-99)	99 (99-99)	99 (99-99)	99 (99-99)	0.163 ^a
VKİ (SDS)					
1. İzlem	2.5 (2.1-2.8)	2.6 (2.2-3.2)	2.7 (2.2-3.1)	2.8 (2.4-3.1)	0.161 ^a
2. İzlem	2.3 (1.9-2.9)	2.6 (2.1-3.2)	2.6 (2.3-2.9)	2.8 (2.2-3.0)	0.092 ^a
3. İzlem	2.3 (1.9-2.7)	2.8 (1.9-3.5)	2.5 (2.3-3.1)	3.9 (3.8-3.9)	0.019^a
4. İzlem	2.1 (1.5-2.5)	2.9 (2.2-3.3)	2.5 (2.1-3.0)	4.1 (4.1-4.1)	0.010^a

MS: Metabolik sendrom, VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi. Veriler ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım

^aKruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

Hastaların tüm izlemlerdeki HOMA-IR indeksleri ve AN görülme sıklığı MS alt grupları arasında benzerdi. Birinci izlemdeki AKŞ ortanca değeri MS olmayan grupta 86 mg/dL, değişken MS grubunda 91.5 mg/dL, insidental MS grubunda 88.5 mg/dL iken persistan MS grubunda 95 mg/dL idi ($p=0.022$). Birinci izlemde persistan MS grubunda AKŞ'nin MS olmayan gruptan yüksek olduğu saptandı ($p=0.031$).

Üçüncü izlemdeki AKŞ ortanca değeri MS olmayan grupta 88 mg/dL, değişken MS grubunda 93 mg/dL, insidental MS grubunda 89 mg/dL ve persistan MS grubunda 102.5 mg/dL idi ($p=0.028$). Üçüncü izlemde persistan MS grubunda AKŞ'nin MS olmayan gruptan yüksek olduğu saptandı ($p=0.011$).

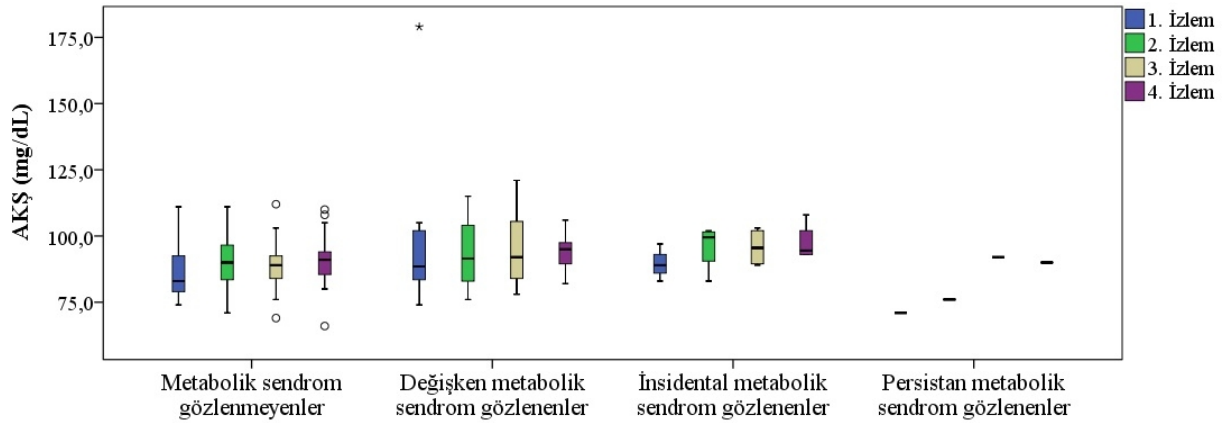
Tablo 4.12. Hastaların MS alt gruplarına göre AKŞ ve HOMA-IR düzeyleri ve akantozis nigrikans sıklığı

Ölçüm	MS Olmayan	Değişken MS	İnsidental MS	Persistan MS	p
AKŞ (mg/dL)					
1. İzlem	86 (80-93)	91.5 (85-103)	88.5 (83.3-93.5)	95 (83-108)	0.022^a
2. İzlem	89 (84-94)	92.5 (84-105)	90 (83.3-101)	90 (84-102)	0.180 ^a
3. İzlem	88 (84-93)	93 (88-97)	89 (84-92)	102.5 (92-102.5)	0.028^a
4. İzlem	91 (85-94)	95 (89.3-97.8)	94.5 (93-105)	90 (90-90)	0.197 ^a
HOMA-IR					
1. İzlem	4 (2.4-6)	4.5 (2.5-8.5)	3.8 (2-5.9)	4 (2.8-7.7)	0.677 ^a
2. İzlem	3.9 (2.6-5.5)	5.7 (3.2-8.3)	4.3 (2.5-8.1)	5 (3-8.5)	0.072 ^a
3. İzlem	3.9 (3-5.7)	5.9 (2.9-9.2)	3.4 (2-6)	7.6 (3.6-7.6)	0.278 ^a
4. İzlem	4.2 (3.1-6.3)	5.6 (2.9-7.3)	6.8 (2.6-10.2)	8.8 (8.8-8.8)	0.334 ^a
Akantozis nigrikans					
Yok	64 (42.7)	11 (42.3)	7 (35)	4 (36.4)	0.906 ^b
Var	86 (57.3)	15 (57.7)	13 (65)	7 (63.6)	

MS: Metabolik sendrom, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi. Veriler n (%) ve ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım

^aKruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

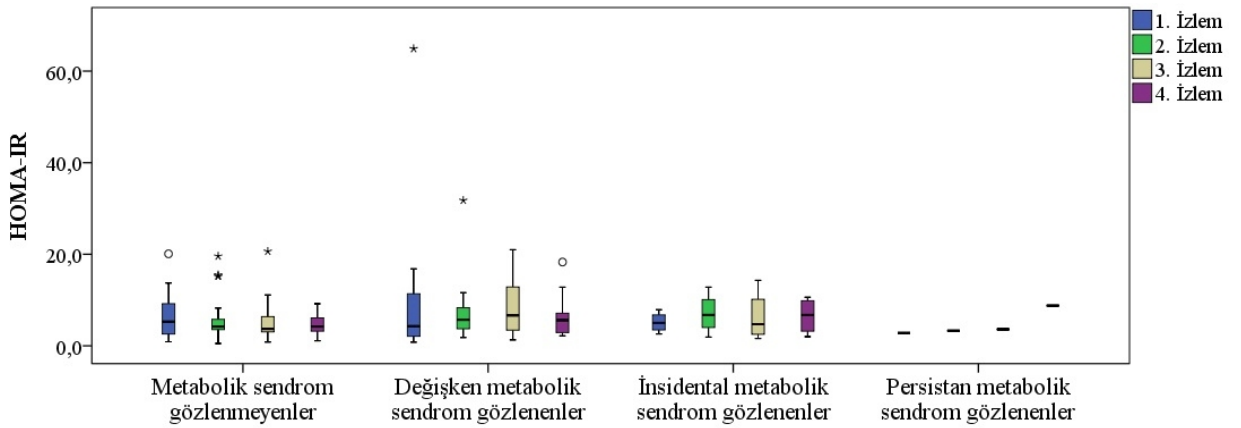
^bPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.



AKŞ: Açlık kan şekeri, o ve *: Aykırı değerler

Şekil 4.4.1 Hastaların MS alt grupları ve izlemlerine göre AKŞ düzeyleri

Not: Persistan MS alt grubu hastalarında AKŞ ve HOMA-IR düzeylerinin ortanca ve ÇAD değerleri aynı/çok yakın olduğu için grafikte persistan MS grubu için box-plot grafik formasyonu düz çizgi şeklinde görülmektedir.



HOMA_IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi, o ve *: Aykırı değerler

Şekil 4.4.2 Hastaların MS alt grupları ve izlemlerine göre HOMA-IR düzeyleri

Not: Persistan MS alt grubu hastalarında AKŞ ve HOMA-IR düzeylerinin ortanca ve ÇAD değerleri aynı/çok yakın olduğu için grafikte persistan MS grubu için box-plot grafik formasyonu düz çizgi şeklinde görülmektedir.

Hastalara ait lipid düzeyleri tablo 4.13 ve şekil 4.5'te sunulmuştur. Hastaların tüm izlemlerdeki TG ve LDL düzeyleri MS alt grupları arasında istatistiksel olarak benzerdi. Birinci izlemdeki HDL düzeyi ortancası MS olmayan grupta 44 mg/dL, değişken MS grubunda 42 mg/dL, insidental MS grubunda 40.5 mg/dL iken persistan MS grubunda 37 mg/dL idi ($p=0.049$). Birinci izlemde persistan MS grubunda HDL düzeyinin MS olmayan gruptan düşük olduğu saptandı ($p=0.031$).

İkinci izlemdeki HDL düzeyi ortancası MS olmayan grupta 43.5 mg/dL, değişken MS grubunda 38.5 mg/dL, insidental MS grubunda 36.5 mg/dL ve persistan MS grubunda 40 mg/dL idi ($p<0.001$). İkinci izlemde MS olmayan grubun HDL düzeyinin değişken MS grubundan ve insidental MS grubundan yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.026$ ve $p=0.001$).

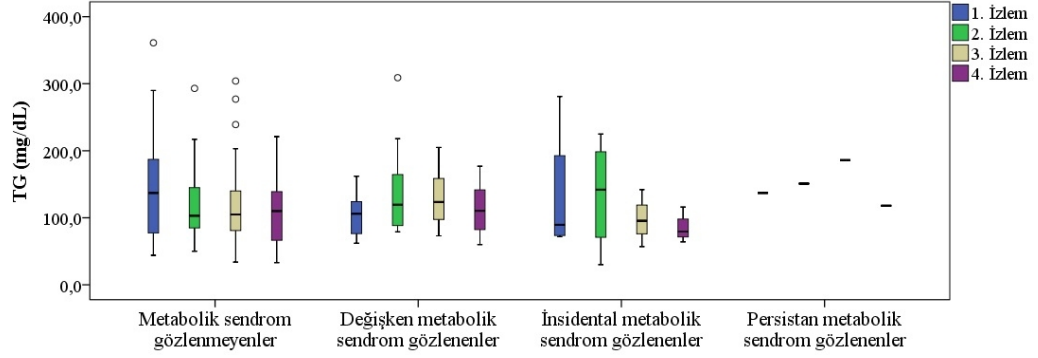
İzlem sürecinde üçüncü izlemde HDL düzeyi ortancası MS olmayan grupta 43 mg/dL, değişken MS grubunda 40 mg/dL, insidental MS grubunda 37 mg/dL ve persistan MS grubunda 45 mg/dL idi ($p=0.010$). Üçüncü izlemde insidental MS grubunda HDL düzeyinin MS olmayan gruptan düşük olduğu saptandı ($p=0.017$).

Tablo 4.13. Hastaların MS alt gruplarına göre serum kolesterol düzeyleri

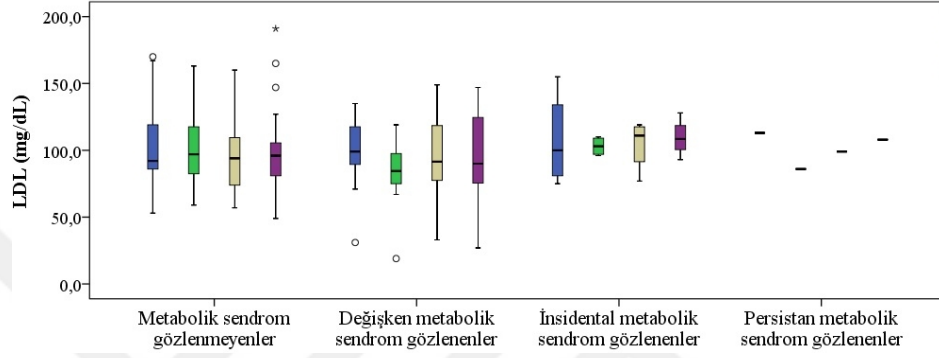
Ölçüm	MS Olmayan	Değişken MS	İnsidental MS	Persistan MS	<i>p</i>
TG (mg/dL)					
1. İzlem	112 (80-154.5)	110 (63.8-136.8)	100.5 (80.3-136.5)	115 (89-137)	0.724 ^a
2. İzlem	108 (78-141.3)	116.5 (86.5-145.8)	108.5 (93.5-172.8)	108 (93-142)	0.593 ^a
3. İzlem	106.5 (75.8-138)	101 (73-151)	95 (66-178)	153.5 (121-153.5)	0.664 ^a
4. İzlem	110 (65-142)	110.5 (78.8-144.3)	79.5 (67.8-107)	118 (118-118)	0.740 ^a
LDL (mg/dL)					
1. İzlem	105.5 (87.8-125)	98 (81-120.3)	110 (79.3-124.3)	115 (107-124)	0.686 ^a
2. İzlem	101 (82-123.5)	86 (74-112.8)	100 (92-109.5)	106 (97-132)	0.204 ^a
3. İzlem	96 (79-121)	100 (82-119)	106 (96-116)	102.5 (99-102.5)	0.789 ^a
4. İzlem	96 (81-106)	90 (73.8-128.3)	108.5 (96.8-123.3)	108 (108-108)	0.420 ^a
HDL (mg/dL)					
1. İzlem	44 (39-51)	42 (37-51)	40.5 (32-48.5)	37 (32-46)	0.049^a
2. İzlem	43.5 (39-49.3)	38.5 (33.8-46.3)	36.5 (32.3-43)	40 (38-44)	<0.001^a
3. İzlem	43 (38-48)	40 (32-45)	37 (35-39)	45 (39-45)	0.010^a
4. İzlem	44 (39-48)	39 (35-50.3)	36.5 (33-41.5)	49 (49-49)	0.110 ^a

MS: Metabolik sendrom, TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein. Veriler ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım

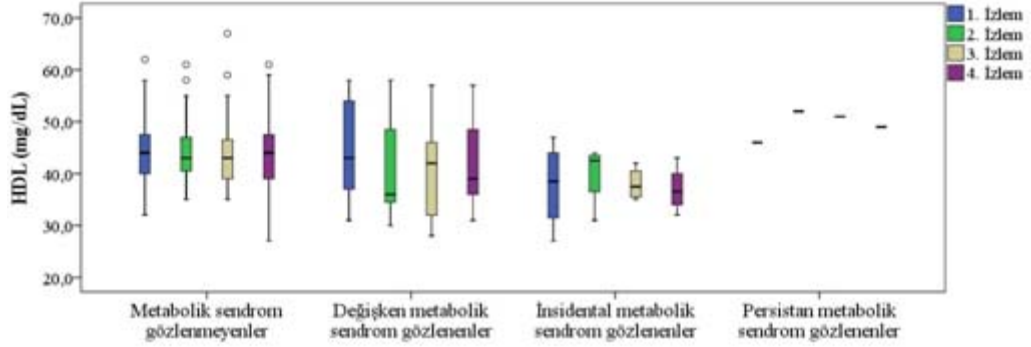
^aKruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.



a)



b)



TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, o ve *: Aykırı değerler

c)

Şekil 4.5. Hastaların MS alt gruplar ve İzlemlere göre (a) TG, (b) LDL ve (c) HDL düzeyleri

Not: Persistan MS alt grubu hastalarında TG, LDL ve HDL düzeylerinin ortanca ve ÇAD değerleri aynı/çok yakın olduğu için grafikte persistan MS grubu için box-plot grafik formasyonu düz çizgi şeklinde görülmektedir.

MS alt gruplarında ilk izlemde MS komponentlerinin görülme sıklığı tablo 4.14'te sunulurken tüm izlemlere göre sıklıklar şekil 4.6'da gösterilmiştir. MS olmayan grupta 68 hastada (%45.3), değişken MS grubunda 14 hastada (%53.8),

insidental MS grubunda 11 hastada (%55) ve persistan MS grubunda tüm hastalarda ilk izlemde dislipidemi saptandı ($p=0.005$). HT sıklığı persistan MS grubunda, glukoz intoleransı sıklığı ise hem değişken hem de persistan MS grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tablo 4.14. Hastaların MS alt gruplarına göre ilk izlemdeki MS kriterleri

Ölçüm	MS Olmayan (n=150)	Değişken MS (n=26)	İnsidental MS (n=20)	Persistan MS (n=11)	<i>p</i>
Obezite					
Yok	36 (24)	7 (26.9)	4 (20)	0 (0)	0.289 ^a
Var	114 (76)	19 (73.1)	16 (80)	11 (100)	
Dislipidemi					
Yok	82 (54.7)	12 (46.2)	9 (45)	0 (0)	0.005^b
Var	68 (45.3)	14 (53.8)	11 (55)	11 (100)	
Hipertansiyon					
Yok	143 (95.3)	20 (76.9)	17 (85)	2 (18.2)	<0.001^a
Var	7 (4.7)	6 (23.1)	3 (15)	9 (81.8)	
Glukoz intoleransı					
Yok	143 (95.3)	16 (61.5)	19 (95)	7 (63.6)	<0.001^a
Var	7 (4.7)	10 (38.5)	1 (5)	4 (36.4)	

MS: Metabolik sendrom. Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

^aFisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

^bPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.

Birinci izlemde obezite sıklığı en az olan grup %73 ile değişken MS grubu iken, izlem sürecinde artarak son izlemde tamamında obezite görüldü. İnsidental MS grubunda ilk izlemde bu oran %80 iken diğer tüm izlemlerde bu grubun tamamında obezite izlendi. Persistan MS grubunun tümünde bütün izlemlerde obezite mevcuttu. İzlemde obezite sıklığı MS olmayan vakalarda %76'dan %87'ye kadar yükselmesine rağmen MS alt grupları arasında en az sıklıkta obezite görülen grup MS olmayan grup oldu. İnsidental MS grubunda ise izlem sürecinde tüm hastalarda obezite görüldü.

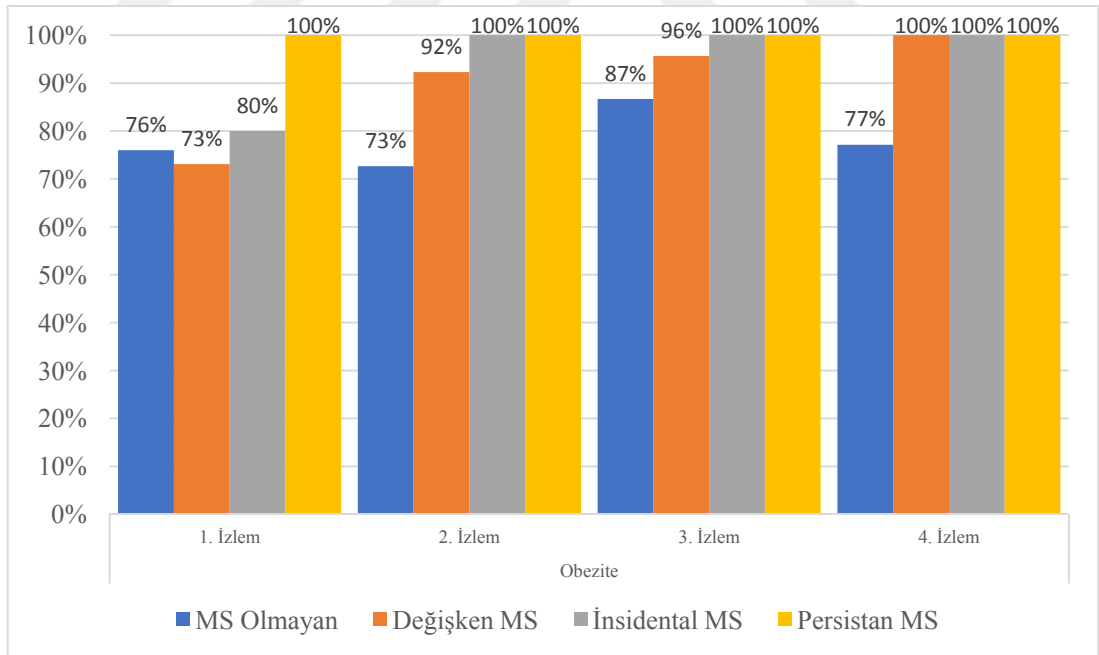
Dislipidemi ilk izlemde persistan MS vakalarının tamamında görülürken, MS olmayan grupta %45 ile en düşük sıklıkta idi. İzlem sürecinde insidental MS grubunda dislipidemi görülme sıklığı %55'ten %91'e kadar yükseldi ancak son izlemde bu oran %75 idi. Persistan MS grubunda tüm izlem sürecinde vakaların

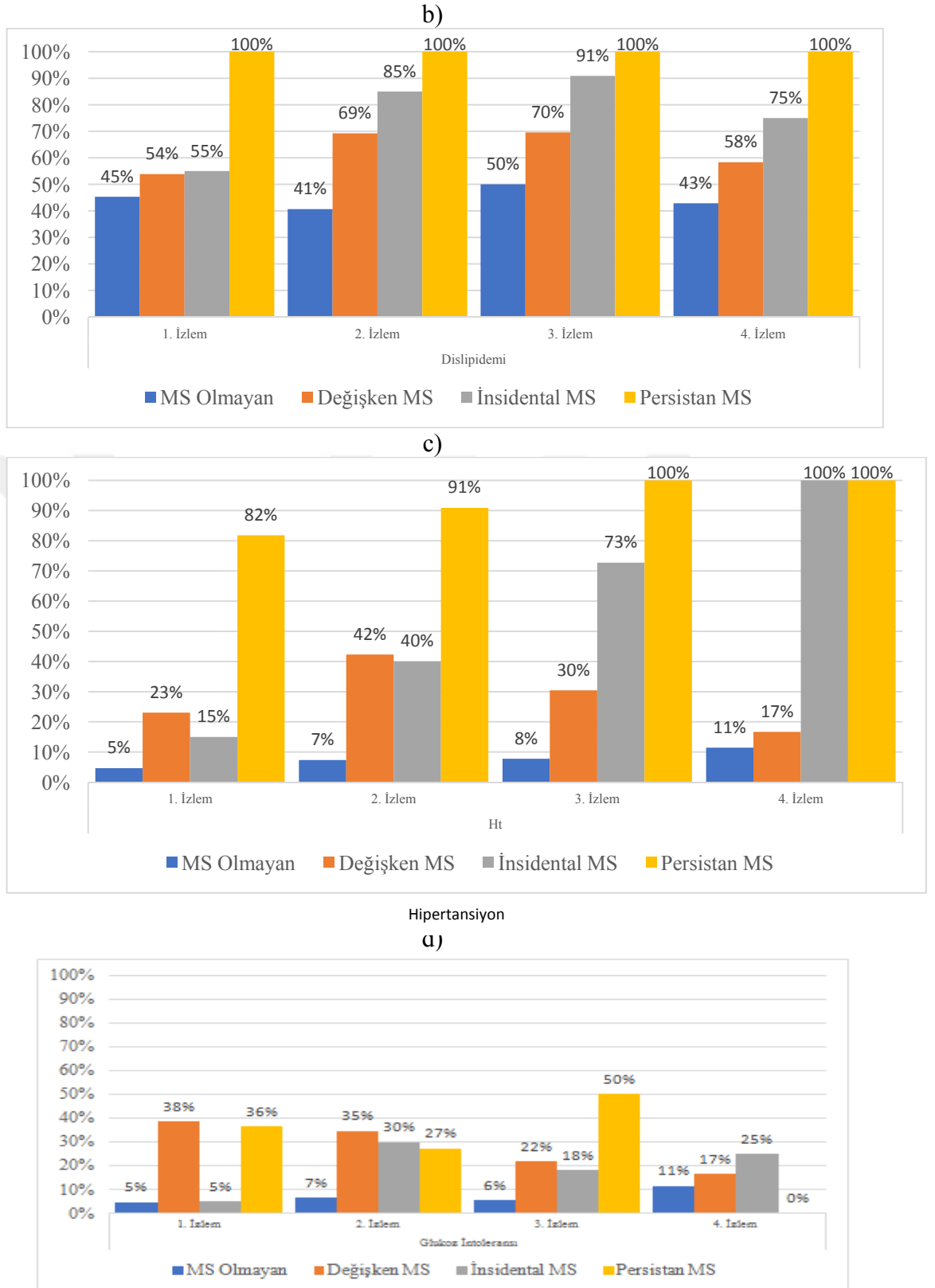
tamamında dislipidemi görüldü. Değişken MS grubunda izlemde dislipidemi sıklığı %54 ile %70 arasında değişmekteydi.

İnsidental MS grubunda HT görülme sıklığı ilk izlemde %15 iken izlem sürecinde dramatik bir artış göstererek üçüncü ve dördüncü izlemde vakaların tamamında HT görüldü. Persistan MS grubunda ilk izlemde HT sıklığı %82 iken izlem sürecinde artarak dördüncü izlemde tüm hastalarda görüldü. Değişken MS grubunda izlemde HT sıklığı %17 ile %42 arasında değişmekteydi.

Değişken MS grubunda birinci izlemde glukoz intoleransı sıklığı %38 ile en yüksek iken, izlem sürecinde %17'ye kadar azaldı. Tüm izlemlerde en düşük glukoz intoleransı sıklığı MS olmayan grupta saptandı. İnsidental grupta izlemde glukoz intoleransı sıklığı %5 ile %30 arasında değişmekteydi. Persistan MS grubunda ilk üç izlemde glukoz intoleransı sıklığı %27 ile %50 arasında değişmekteydi. Dördüncü izlemde persistan MS grubunun hastalarının hiçbirinde glukoz intoleransı görülmedi.

a)





Şekil 4.6. Hastaların MS alt grupları ve izlemlere göre obezite, dislipidemi, HT ve glukoz intoleransı sıklıkları

İlk ve ikinci izlem arasında değişken ve insidental MS gruplarında kilo kaybı diğer gruplardan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.001$). İkinci ve üçüncü izlem arasında insidental MS grubunda kilo kaybı gözlenmezken en fazla kilo kaybı değişken MS grubunda görüldü ($p=0.003$). Üçüncü ve dördüncü izlemler arasında en fazla kilo kaybı görülen yine değişken MS grubu oldu ($p=0.003$). Hastaların MS alt gruplarına göre izlemler arasındaki kilo değişim düzeyleri tablo 4.15’te sunulmaktadır.

Tablo 4.15. Hastaların MS alt gruplarına göre vizitler arasındaki kilo kaybı/alım düzeyleri

	MS Olmayan	Değişken MS	İnsidental MS	Persistan MS	<i>p</i>
Kilo kaybı/alımı (kg)					
1.-2. İzlem	-2 (-7.9 – 1)	-4 (-16.6 – 1.7)	-4 (-14.5 – 0.5)	-1 (-5 – 2)	<0.001^a
2.-3. İzlem	-2 (-5.1 – 1.9)	-2.4 (-6 – 3)	0 (-4.4 – 6)	-0.7 (-3 – -0.7)	0.003^a
3.-4. İzlem	-1 (-3.5 – 1.9)	-5.5 (-14.3 – 1.7)	-2.5 (-7.8 – 0.5)	-1 (-5 – 2)	0.003^a

MS: Metabolik sendrom, Veriler ortanca (ÇAD) olarak sunulmuştur. ÇAD: %25-%75 çeyreklikler arası dağılım.

Not: Eksi değerler kilo alımını, artı değerler kilo kaybını göstermektedir.

^aKruskal-Wallis Testi kullanılmıştır

Hastaların MS alt gruplarının izlemlere göre tedavi alma oranları tablo 4.16’da sunulmuştur.

Tablo 4.16. MS alt gruplarının izlemlere göre tedavi alma oranları

Tedaviler	MS olmayan (n:150)	Değişken MS (n:26)	İnsidental MS (n:20)	Persistan MS (n:11)
1. İzlem				
Yok	135 (90)	25 (96.2)	18 (90)	7 (63.6)
Antihipertansif	6 (4)	-	2 (10)	4 (36.4)
Antidiyabetik (oral)	9 (6)	1 (3.8)	-	-
2. İzlem				
Yok	127 (84.7)	13 (50)	15 (75)	3 (27.3)
Antihipertansif	7 (4.7)	9 (34.6)	5 (25)	7 (63.6)
Antidiyabetik (oral)	16 (10.6)	4 (15.4)	-	1 (9.1)
3. İzlem				
Yok	71 (89.9)	14 (60.9)	8 (72.7)	-
Antihipertansif	6 (6.7)	5 (21.7)	3 (27.3)	2 (100)
Antidiyabetik (oral)	13 (14.4)	4 (17.4)	-	-
4. İzlem				
Yok	22 (62.9)	8 (66.7)	2 (50)	-
Antihipertansif	5 (14.3)	3 (25.0)	2 (50)	1 (100)
Antidiyabetik (oral)	8 (22.9)	1 (8.3)	-	-

MS: Metabolik sendrom, Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde çocuklarda MS ve komponentlerini değerlendirmek üzere yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalar genellikle kesitsel nitelikte olup, MS prevalans çalışmaları ve/veya eşlik eden hastalıklarla ilişkisi hakkında olmuştur^{71,72}. Bilgilerimize göre, çalışmamızla ülkemizde ilk kez MS'li çocuklar MS seyrine dair alt gruplar yönünden değerlendirilerek izlem sürecinde MS durumu ve komponentlerindeki değişkenlik incelendi. Çalışmamızda obezitesi ve/veya MS tanısı olan hastaların klinik izlem sürecinde toplamda 4 kez olmak üzere kesitsel değerlendirmeleri yapılarak MS varlığının değişkenliği hakkında ayrıntılı sonuçlar elde edildi.

Takip süresi ortalama değeri 1.47 yıldır. İlk izlem noktasında MS'li hastalar %9.2'den, takipte %17.4'e yükseldi. Son izlemde değerlendirilen hasta sayısı 52 (%25) olup 6 (%11.5) hastanın MS tanısı mevcuttu. Takip sürecinde hastaların kontrol muayenelerine katılım göstermemesi veya 18 yaşını doldurmuş olanların erişkin sağlık birimlerinde izleme devam etmeleri nedeniyle hasta sayılarında kayıplar olsa da MS'li çocuklarda izlem verilerinin değerlendirilmesi bu yaş grubunda MS tanısındaki istikrarsızlığı ortaya koymaktadır. Literatürde Goodman ve ark'nın yaptıkları çalışmada adolesan MS hastalarının yaklaşık yarısında klinik izlem sürecinde MS varlığında değişkenlik gösterdiği bulunmuştur⁹.

Çalışmamızdaki hastaların 26'sı (%12.5) değişken MS, 20'si (%9.7) insidental MS, 11'i (%5.4) ise persistan MS grubunda yer almaktaydı. Hastaların 150 (%72.4) 'sinde hiçbir zaman MS gözlenmedi. Değişken MS grubu 2.7 yıllık izlem süresi ile en uzun süre izlenen grup olurken, insidental MS grubunun ortalama izlem süresi 1.9 yıl, persistan MS grubunun ise 0.7 yıldır. Yapılan karşılaştırmalarda, değişken MS grubunda izlem süresinin persistan MS grubundan daha uzun olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı. İzlem süresi ile MS istikrarsızlığı arasında ilişki olduğu düşünüldü. Wu ve ark'nın yaptıkları çalışmada adolesan MS'li çocuklar için kullanılan kriterlerin yüzdelik dilime dayalı tanımları yapılmış olup zaman içinde bu tanımların değişkenlik göstermesi nedeniyle MS tespitinde istikrarsızlık

olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenden dolayı başlangıçta MS olan hastaların uzun dönem izlem sonrası yaklaşık üçte ikisinin remisyona girdiği görülmüştür⁷³.

Cinsiyet, ailede T2DM veya KVH öyküsü ve başlangıçtaki pubertal durum gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Üçüncü ve dördüncü izlemlerdeki VKİ SDS değerlerinin persistan MS grubunda, MS olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. İnsidental MS grubunun VKİ değerlerinin izlem sürecinde düzenli artış göstermesi (0.4 kg/m^2) ancak istatistiksel anlamlılık göstermemesi hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir olsa da klinik açıdan VKİ artışı, insidental grubun pubertal durumu ile bağlantılı olabilir. Çünkü ilk izlem puberte muayenesinde insidental grubun %20 si prepubertal iken diğer izlemlerde tüm hastalar pubertal döneme geçiş yapmıştı. Pubertal maturasyon ve yağlanma artışı ile kilo alımı VKİ' de artışa neden olabilir. Hem değişken hem de persistan MS gruplarında izlemlerde VKİ artışlarının olması MS varlığının kararlılığında belirleyici olamayacak bir parametre olduğunu gösterdi. Uzun vadede MS vakalarının artmasına neden olan durumun bu süre içerisinde yeni vakaların ortaya çıkmasından kaynaklandığı söylenebilir¹¹. Literatürde de adolesan MS'li hastaların izlemlerinde pubertal dönemde meydana gelen metabolik değişkenliklerin-insülin direnci, kilo alımı ve yağlanma artışı- MS seyrinde istikrarsızlığa neden olduğu görülmüştür^{9,11}.

Persistan MS grubunda ortanca ilk izlem yaşı 16.7 yıl ile diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. İzlem yaşındaki yükseklik ile MS kararlılığı arasında bağlantı olabileceği düşünülmektedir. Asghari ve ark'nın yaptıkları, adolesan MS'li hastalarda MS seyrinin değerlendirildiği çalışmada hastalar erken ve geç pubertal olarak gruplandırıldığında geç pubertal grubun izlemde daha az sıklıkta remisyona girdiği ve bu grupta MS tanımlayıcı kriterlerin belirleyici gücünün daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun da pubertal dönemdeki metabolik değişkenliklerin geç pubertal dönemde daha kalıcı olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir⁷⁴.

Klinik izlem süreci değerlendirmesinde IDF kriterlerine göre obezite komponenti hastaların ilk izlemde %77.3'ünde mevcutken takipte %89'a kadar yükseldi. Persistan MS grubunun tamamında tüm izlem sürecinde obezitenin devam

ettiği görülürken, değişken MS grubunun ise ilk izlemde %73'nün ve son izlemde tamamının obez olduğu görüldü. Değişken MS grubunda izlemde obezite sıklığındaki bu artış obezitenin tek başına MS öngörüsü açısından yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Literatür çalışmalarında da obezitenin MS'in bir parçası olmasından çok kendi başına bir hastalık olarak ve kardiyometabolik risklerini vurgulayarak değerlendirilmesi gerektiği savunulmaktadır¹¹. Stanley ve ark.'nın yaptıkları, adolesan MS'li hastaların izlemlerinin incelendiği çalışmada pubertal dönemde kilo alımı ve VKİ'de değişiklikler beklenmesine rağmen, kilo kaybının olduğu tüm MS hastalarında VKİ'nin de arttığı bulunmuştur. Bu bulgular MS remisyonu ile VKİ azalması arasındaki ilişkiyi çürüterek MS "kaybolsa" bile VKİ'nin artabileceğini göstermiştir¹¹. Çalışmamızda elde edilen bulgularda bu sonucu desteklemektedir. Magge ve ark.'nın MS'li çocuk ve adolesanlarda kardiyometabolik hastalık riskleri çalışmasında obezitenin MS'yi belirlemek için bir belirteç olarak kullanmak yerine, obezitesi olan bireylerin kardiyometabolik risk faktörlerinin taramalarının yapılmasına önem verilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁷⁵.

MS'nin komponentlerinden dislipidemi, izlem sürecinde persistan MS grubu hastalarının tamamında mevcut iken insidental grup hastalarında ilk izlemde %55'inde takipte ise %91'inde görüldü. Değişken MS ve MS olmayan gruplarda ise dislipidemi sıklığında belirgin bir artış gözlenmedi. Dislipidemi elemanlarından LDL ve TG değerleri MS alt grupları arasında benzer olsa da HDL ilk izlemde persistan MS grubunda diğer izlem değerlendirmelerinde ise insidental MS grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü. Dislipidemi değerlendirmesinde HDL tek başına LDL ve TG'ten MS öngörüsü açısından daha kuvvetli bir belirteç olarak dikkat çekmektedir. Wu ve ark.'nın yaptıkları adolesan MS'li hastaların izlem çalışmasında yeni tanı MS hastalarında HDL'nin düşük, remisyona giren ya da hiç MS olmayan hastalarda ise HDL değerlerinin yüksek seyrettiği görülerek, HDL'nin hem yeni tanı MS varlığını tespit eden önemli bir belirteç hem de yüksek düzeylerde MS gelişimini önleyen bir unsur olduğu ifade edilmektedir⁷³.

Değişken MS grubunda ilk izlemde glukoz intoleransı sıklığı %38 ile en yüksek iken, izlem sürecinde %17 ye kadar azaldı. İnsidental grupta izlemde glukoz intoleransı sıklığı %5 ile %30 arasında değişmekteydi. Persistan MS grubunda ilk üç

izlemde glukoz intoleransı sıklığı %27 ile %50 arasında değişmekteydi. Dördüncü izlemde persistan MS grubunun hastalarının hiçbirinde glukoz intoleransı görülmedi. Bu durum izlem süresince persistan MS grubunda glukoz intoleransı mevcut olan hasta sayılarındaki kayıplarla ilişkili olabilir. Bununla birlikte kullanılan oral antidiyabetik tedaviler de dikkate alınmalıdır. Tüm MS hastalarına sunulan konvansiyonel önerilere ek olarak oral antidiyabetik tedavinin hastaların remisyona girmelerine katkı sağladığı düşünülmektedir. Literatürde Wu ve ark. adolesan MS'li hastaların izlem değerlendirmesinde persistan MS hastalarında AKŞ'nin remisyona giren hastaların AKŞ seviyelerinden daha yüksek seyrettiğini ve hastalığın remisyona girmesinde önemli bir parametre olabileceğini ifade etmişlerdir⁷³.

MS'in önemli kriterlerinden olan HT izlem sürecinde persistan MS grubunun tamamında gözlenirken, insidental MS grubunda izlemde %15'ten %100'e varan dramatik bir artış olduğu görüldü. Değişken MS grubu hastalarında ise HT görülme sıklığı %23'ten %17'ye doğru azalma eğilimindeydi. Bu bağlamda HT'nin MS'nin belirleyici kriteri olduğu söylenebilir. Wu ve ark.'nın MS'li adolesanlarda yaptıkları çalışmada da izlem sürecinde remisyona giren hastaların izlemde kan basıncı değerlerinde dramatik bir düşüş olması ve yeni tanı MS hastalarında yüksek kan basıncı gözlenmesi HT'nin MS'nin güvenilir bir komponenti olabileceğini göstermektedir⁷³. Co ve ark. obezitesi ve HT'si olan çocuk hastaların izlem değerlendirmesinde çocukluk çağında yüksek kan basıncı değerleri olan hastaların yaşamlarının ileriki dönemlerinde HT ve MS gelişme risklerinin artış gösterdiğini belirtmişlerdir⁷⁶. Tüm MS hastalarında uygulanan konvansiyonel önerilere ek olarak lüzum halinde anhipertansif tedavinin verilmesi hem hastalığın remisyona girmesinde hem de hastaların kan basıncı değerlerinin güvenli değer aralıklarında seyretmesi açısından önemlidir. İzlemde veri kayıpları olmakla birlikte uygulanan antihipertansif tedaviler ve bu bulgular arasında beklenen bir ilişki olduğu söylenebilir.

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun büyük olmadığı söylenebilir. Ayrıca çalışma sonunda başlangıçta izleme alınan tüm hastaların %25'i halen takipteydi. Çalışmamızın güçlü yönlerine bakılacak olursa izlem değerlendirmelerinin kullanılması, MS varlığının ve komponentlerinin

değişkenliğinin belirlenmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca hastaların takip sürecinde pubertal durumlarının değerlendirilmesi pubertenin MS kararlılığı üzerine etkisi hakkındaki bilgilere katkı sağladı.

Çocukluk çağı ve adolesan dönemde MS'nin erişkin diyabet ve KVH gibi komorbid durumların gelişmesinde riski artıran bir etken olduğu bilinmektedir⁷⁷. Hastaların uzun süreli izlemde MS varlığını sürdürmeleri bu riskin her geçen gün artmasına neden olmakla birlikte, diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi çalışmamızda da MS sıklığını artıran bireyler insidental MS grubunu oluşturan hastalardı. Bu hasta grubunun daha uzun süreli izlem değerlendirmeleri yapılması halinde potansiyel persistan MS grubu bireyleri olabileceğini düşünüyoruz. Erişkin döneme uzanan riskleri düşünüldüğünde çocukluk döneminde MS'de uzun süreli izlemin önemi açıktır.

Günümüzde birçok çalışmada MS varlığını saptamak için kullanılan tanımlayıcı kriterlerin erişkin MS tanımlamalarına göre modifiye edilerek referansların belirlenmesi önemli bir konudur. Çalışmamızda başlangıçta MS'li olan hastaların önemli bir kısmının tanısını kaybettiğini ayrıca yine birçok hastanın da yeni tanı aldığını gözlemledik. Hastalar pubertal dönemde büyüme ve gelişme ile metabolik değişkenlikler gösterirken bu süreçte MS tanımlamasında kullanılan kriterlerin değer sınırlarının sabit kalması MS varlığının seyrinde önemli bir istikrarsızlığın olabileceğini gösterdi. Bu sebeple MS sınıflandırmalarının pediatrik yaş grubundaki hastalarda dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bulgularımız, MS'li çocuklarda uzun süreli ve düzenli izlemin önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma çocukluk yaş grubunda MS ve komponentlerinde önemli ölçüde istikrarsızlık izlenebileceğini göstermiştir. İzlem süresi ile MS istikrarsızlığı arasında ilişki olsa da uzun süreli izlemde MS varlığının devam etmesi, yeni tanı alan ve MS varlığını sürdüren hastalarda MS persistansının arttığına işaret etmektedir. İzlem süresi ile MS istikrarsızlığı arasında ilişki olsa da uzun süreli izlemde MS varlığının devam etmesi, MS persistansının zamanla arttığına işaret ederken MS sıklığını artıran bireyler insidental MS grubunu oluşturan hastalardı. Remisyona giren hastalarda yapılan takiplerde VKİ artışının MS devamlılığında

belirleyici olmadığı düşünöldüğönde MS seyrini değerdendirirken hipertansiyonun daha güvenilir bir parametre olduğu söylenebilir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunda izlem sürecinde obezite sıklığı %77.3'ten %89.7' ye, MS sıklığı %9.2'den %17.4'e yükseldi (%72.4 MS olmayan, %12.5 değişken MS, %9.7 insidental MS, %5.4 persistan MS). Persistan MS grubunda ortanca yaş diğer gruplardan daha yüksekti.
2. MS alt grupları arasında persistan MS olan grupta kız cinsiyet daha sık olup, gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı.
3. Ailede T2DM öyküsü, KVH öyküsü ve T2DM ve/veya KVH öyküsü sıklığı da gruplar arasında benzerdi.
4. İlk izlemdeki yaş ortancası persistan MS grubunda en yüksek bulundu.
5. Hastaların izlem sürelerinin değişken MS grubunda diğer tüm gruplardan daha uzun olduğu saptandı. İzlem süresi ile MS istikrarsızlığı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.
6. Persistan MS grubunda üçüncü ve dördüncü izlemlerde VKİ SDS diğer tüm alt gruplardan yüksek bulundu.
7. Hastaların tüm izlemlerdeki HOMA-IR indeksleri ve AN sıklığı MS alt grupları arasında benzerdi.
8. Birinci ve üçüncü izlemde AKŞ ortanca değeri persistan MS grubunda MS olmayan gruptan yüksek bulundu. Diğer izlemlerde gruplar arası AKŞ ortanca değerleri benzerdi.
9. Birinci izlemde persistan MS grubunda HDL düzeyinin MS olmayan gruptan düşük olduğu saptandı.
10. İkinci izlemde MS olmayan grubun HDL düzeyinin değişken MS grubundan ve insidental MS grubundan yüksek olduğu saptandı.
11. Üçüncü izlemde insidental MS grubunda HDL düzeyinin MS olmayan gruptan düşük olduğu saptandı.

12. Çalışmaya alınan hastaların MS alt grupları ile ilk izlemlerindeki obezite sıklıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
13. HT sıklığı persistan MS grubunda, ilk izlemde diğer gruplardan yüksek bulundu.
14. Glukoz intoleransı sıklığı hem değişken hem de persistan MS grubunda daha yüksek bulundu.
15. Dislipidemi persistan MS grubunda tüm hastalarda görüldü.
16. HT sıklığı persistan MS grubunda izlem süresince artış gösterdi.
17. Değişken MS grubunda izlem süresinde obezite sıklığı artarken, glukoz intoleransı sıklığı azaldı.
18. İnsidental MS grubunda HT sıklığı izlem süresince artış gösterdi. Persistan MS grubunda ilk izlemde HT sıklığı %82 iken izlem sürecinde artarak dördüncü izlemde tüm hastalarda görüldü.

7. KAYNAKÇA

1. Kassi E. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *Hum Perform.* 2011;5(1-2):71-80. doi:10.1080/08959285.1992.9667925
2. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):351-365. doi:10.1016/S2213-8587(22)00047-X
3. Inoue K, Maeda N, Funahashi T. Metabolic syndrome. *Metab Hum Dis Organ Physiol Pathophysiol.* 2014;331(November):199-203. doi:10.1007/978-3-7091-0715-7_30
4. Ramírez-Vélez R, Anzola A, Martínez-Torres J, et al. Metabolic Syndrome and Associated Factors in a Population-Based Sample of Schoolchildren in Colombia: The FUPRECOL Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(9):455-462. doi:10.1089/met.2016.0058
5. Bozbulut R, Ertaş-Öztürk Y, Döğer E, Bideci A, Köksal E. Increased Obesity Awareness and Adherence to Healthy Lifestyle-Diet Reduce Metabolic Syndrome Risk in Overweight Children. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(5):432-437. doi:10.1080/07315724.2019.1691951
6. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes.* 2021;45(1):12-24. doi:10.1038/s41366-020-00713-1
7. Kara Elitok G. Prevalence of metabolic syndrome in middle school children and evaluation of components of metabolic syndrome. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2018;53(4):403-408. doi:10.14744/semb.2018.50479
8. BİNAY Ç. Prevalence of Metabolic Syndrome in Obese Children who Presented at Our Endocrinology Clinic. *Turkish J Pediatr Dis.* 2013;7(2):79-85. doi:10.12956/tjpd.2013.2.05
9. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation.* 2007;115(17):2316-2322. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669994

10. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, et al. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-1712. doi:10.1161/CIR.0B013E3182A5CFB3/FORMAT/EPUB
11. Stanley TL, Chen ML, Goodman E. The typology of metabolic syndrome in the transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1044-1052. doi:10.1210/jc.2013-3531
12. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD, et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4828-4834. doi:10.1210/jc.2008-2665
13. Zileli R, Cumhuri Ö. Evaluation Of Obesity In Anthropological Perspective Cite this paper Related papers Obezit enin Tedavisinde Geçmiş ve Güncel Bariatric Cerrahi Uygulamaları Şeyda KAYA Üniversite Öğrencilerinde Beslenme Alışkanlıkları ile Obezite Görülme Sıklığı (Obesit. Published online 2020. doi:10.31576/smryj.502
14. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):129-143. doi:10.4274/jcrpe.1471
15. Freedman DS, Berenson GS. Tracking of BMI z Scores for Severe Obesity. Published online 2017.
16. Önemli Bir Kronik Hastalık: Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Obezite* [A Major Chronic Disease: Obesity in Childhood and Adolescence]. Accessed November 12, 2022. www.korhek.org
17. Başar E. 11-14 Yaş Arası Okul Çağındaki Çocuklarda Obezite Sıklığı. *Sağlık Akad Kastamonu*. 2018;4(1). doi:10.25279/sak.407795
18. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016 Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. Published online 2015. Accessed November 14, 2022. https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288_table.pdf#1.
19. Filiz Ş. Ankara'da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı Obesity prevalence in a primary school and a high school in Ankara. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2005;58(4):1. doi:10.1501/tipfak_00000000166
20. Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M, et al. Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey. *Prev Med (Baltim)*. 2005;41(2):614-621. doi:10.1016/j.ypmed.2004.11.029

21. Zeki ARI HS. MUĞLAMERKEZ KÖYLERİNDEKİ BİR GRUP İLKÖĞRETİMOKULU ÖĞRENCİSİNDE SERUM LİPİD PROFİLİ VE OBEZİTE TARAMASI. 2010;9(Bölüm I):55-70.
22. BÖLÜMÜ HÜSBFBVD. *TÜRKİYE BESLENME VE SAĞLIK ARAŞTIRMASI 2010*. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>
23. Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing Childhood Obesity. Opportunities for Prevention. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(5):1241-1261. doi:10.1016/j.pcl.2015.05.013
24. Romanelli R, Cecchi N, Carbone MG, et al. Pediatric obesity: Prevention is better than care. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):1-7. doi:10.1186/s13052-020-00868-7
25. Dugas C, Perron J, Kearney M, et al. Postnatal Prevention of Childhood Obesity in Offspring Prenatally Exposed to Gestational Diabetes mellitus: Where Are We Now? *Obes Facts*. 2017;10(4):396-406. doi:10.1159/000477407
26. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53-64. doi:10.1016/S2213-8587(16)30107-3
27. Crume TL, Ogden L, Maligie M, et al. Long-Term Impact of Neonatal Breastfeeding on Childhood Adiposity and Fat Distribution Among Children Exposed to Diabetes In Utero. Published online 2011. doi:10.2337/dc10-1716
28. Sebastian RS, Wilkinson Enns C, Goldman JD. US adolescents and MyPyramid: associations between fast-food consumption and lower likelihood of meeting recommendations. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(2):226-235. doi:10.1016/j.jada.2008.10.053
29. Hamşioğlu AB. Fast Food Ürünlerini Satın Alan Tüketicilerin Yaşam Tarzlarını Belirlemeye Yönelik Bir Uygulama. *Int J Econ Adm Stud*. 2013;6(11):18-34.
30. Yazar A, Kılıçaslan M, Akın F, Arslan Ş. Konya İlinde 6-18 Yaş Arası Çocuklarda Obezite Sıklığı. *Bozok Tıp Derg*. 2019;1(1):123-129. doi:10.16919/bozoktip.480719
31. Meydanlioglu A. Biopsychosocial Benefits of Physical Activity in Children and Adolescents. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry*. 2014;7(2):1. doi:10.5455/cap.20140714124129
32. Haqq AM, Kebbe M, Tan Q, Manco M, Salas XR. Complexity and Stigma of Pediatric Obesity. *Child Obes*. 2021;17(4):229-240. doi:10.1089/chi.2021.0003

33. Frederick CB, Snellman K, Putnam RD. Increasing socioeconomic disparities in adolescent obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(4):1338-1342. doi:10.1073/pnas.1321355110
34. Zerrin Önal* EA. Çocukluk Çağında Obezite. *Okmeydanı Tıp Derg 30(Ek sayı 1)*39-44, 2014 doi:105222/otd.suppl2014039 Çocukluk. 2014;30(7):74-83. doi:10.1542/pir.11.2.43
35. Hirschler V, Aranda C, De Luján Calcagno M, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(8):740-744. doi:10.1001/archpedi.159.8.740
36. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK. Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents , 1999-2010. 2013;307(5):483-490. doi:10.1001/jama.2012.40
37. Inge TH, King WC, Jenkins TM, et al. The Effect of Obesity in Adolescence on Adult Health Status. Published online 2014. doi:10.1542/peds.2013-2185
38. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):49-57. doi:10.4274/JCRPE.2017.S005
39. Marcus MD, Baranowski T, Debar LL, et al. Severe obesity and selected risk factors in a sixth grade multiracial cohort: The HEALTHY study. *J Adolesc Heal*. 2010;47(6):604-607. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.04.017
40. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(8):825-835. doi:10.1001/jama.2017.0686
41. Kahkoska AR, Dabelea D. Diabetes in Youth: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):491-512. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.007
42. Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(2):120-136. doi:10.1159/000516171
43. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):1-20. doi:10.3390/nu13114176
44. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological molecular mechanisms of obesity: A link between maflD and nash with cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21). doi:10.3390/ijms222111629

45. Marzuillo P, Miraglia E, Santoro N, Marzuillo P, Miraglia E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. 2014;6(4):217-225. doi:10.4254/wjh.v6.i4.217
46. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition*. 1997;13(1):1595-1607. doi:10.2337/diabetes.37.12.1595
47. Wittcopp C, Conroy R. *Metabolic Syndrome in Children and Adolescents*. <http://pedsinreview.aappublications.org/>
48. Stephen Cook, MD; Michael Weitzman M. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. 2015;157:1988-1994.
49. Ram Weiss, M.D., James Dziura, Ph.D., Tania S. Burgert MD, William V. Tamborlane, M.D., Sara E. Taksali, M.P.H., Catherine W. Yeckel, Ph.D., Karin Allen, R.N., Melinda Lopes, R.N., Mary Savoye, R.D., John Morrison, M.D., Robert S. Sherwin, M.D., and Sonia Caprio MD. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369(9579):2059-2061. doi:10.1016/S0140-6736(07)60958-1
50. Khashayar P, Heshmat R, Qorbani M, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in a national sample of adolescent population in the middle east and north africa: The CASPIAN III study. *Int J Endocrinol*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/702095
51. Friend A, Craig L, Turner S. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Children: A Systematic Review of the Literature. 2013;11(2):71-80. doi:10.1089/met.2012.0122
52. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(3):315-321. doi:10.1016/j.diabres.2005.10.021
53. Sangun Ö, Dünder B, Köflker M, Pirgon Ö, Dünder N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):70-76. doi:10.4274/jcrpe.v3i2.15
54. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-871. doi:10.1016/j.cell.2012.02.017
55. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome , and why are children getting it ? 2013;1281:123-140. doi:10.1111/nyas.12030
56. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: A culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2276-2283. doi:10.1161/ATVBAHA.107.147835

57. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010;375(9733):2267-2277. doi:10.1016/S0140-6736(10)60408-4
58. Wajchenberg BL, Lé B, Wajchenberg O. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue : *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738. <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/21/6/697/2424212>
59. Bao W, Srinivasan SR, Valdez R, Greenlund KJ, Wattigney WA, Berenson GS. Longitudinal Changes in Cardiovascular Risk From Childhood to Young Adulthood in Offspring of Parents With Coronary Artery Disease. Published online 2015.
60. Hernández MI, Mericq V. Metabolic syndrome in children born small-for-gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):583-589. doi:10.1590/s0004-27302011000800012
61. Gascoin G, Flamant C. Conséquences à long terme des enfants nés dans un contexte de retard de croissance intra-utérin et/ou petits pour l'âge gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2013;42(8):911-920. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.014
62. Das UN. Metabolic syndrome X: An inflammatory condition? *Curr Hypertens Rep*. 2004;6(1):66-73. doi:10.1007/s11906-004-0014-8
63. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):1-6. doi:10.1186/s12916-017-0806-8
64. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatr Off J Am Acad Pediatr*. 2017;140(3):1-72.
65. John E., Hall, Summers RL, Brands MW, Keen H, Alonso-Galicia M. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens*. 1994;7(8):772-788. doi:10.1093/ajh/7.8.772
66. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280-293. doi:10.4274/jcrpe.2183
67. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):383-389. doi:10.1007/s00431-007-0502-3
68. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. doi:10.1136/adc.45.239.13

69. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Obstet Gynecol Surv.* 1970;25(7):694-696. doi:10.1097/00006254-197007000-00018
70. Zimmet P, Alberti K George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J CS. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2005;10(1):41-47. doi:10.1093/pch/10.1.41
71. Atabek ME, Eklioglu BS, Akyurek N. Reevaluation of the prevalence of metabolic syndrome in an urban area of Turkey. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):50-54. doi:10.4274/Jcrpe.778
72. Daye M, Eklioglu BS, Atabek ME. Relationship of acanthosis nigricans with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(12):1563-1568. doi:10.1515/jpem-2020-0154
73. Wu PW, Lai YW, Chin YT, et al. Stability and Transformation of Metabolic Syndrome in Adolescents: A Prospective Assessment in Relation to the Change of Cardiometabolic Risk Factors. *Nutrients.* 2022;14(4). doi:10.3390/nu14040744
74. Asghari G, Eftekharzadeh A, Hosseinpanah F, Ghareh S, Mirmiran P, Azizi F. Instability of different adolescent metabolic syndrome definitions tracked into early adulthood metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Pediatr Diabetes.* 2017;18(1):59-66. doi:10.1111/pedi.12349
75. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics.* 2017;140(2). doi:10.1542/peds.2017-1603
76. Jeannie Co, MD, Jamie Jeffrey, MD, Mary Emmett, PhD, Asmita Modak, MS, Stephen B. Sondike M. Obesity, Hypertension and Metabolic Syndrome in Children in West Virginia. *Cancer Cell.* 2015;2(1):1-17.
77. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. *Pediatrics.* 2005;116(5):1122-1126. doi:10.1542/peds.2004-2001