

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

**PUBERTAL OBEZ ÇOCUKLARDA VİTAMİN D METABOLİZMASI,
İNSÜLİN DİRENCİ, TNF- α VE IL-6 DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.SERAP KİRKİZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. PEYAMİ CİNAZ**

**ANKARA
2010**

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

**PUBERTAL OBEZ ÇOCUKLARDA VİTAMİN D METABOLİZMASI,
İNSÜLİN DİRENCİ, TNF- α VE IL-6 DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.SERAP KİRKİZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. PEYAMİ CİNAZ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE- 01/2009-49 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
2010**

İÇİNDEKİLER	i
Şekil ve tablo dizini	iii
Kısaltmalar	v
İçindekiler	
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.1 Obezite tanım, sınıflandırma ve sıklık	4
2.1.2 Obezite oluşumunda etkili faktörler	6
2.1.2.1 Çevresel faktörler ve obezite	6
2.1.2.2 Genetik faktörler ve obezite	8
2.1.2.3 Obezite ve Leptin	9
2.1.2.4. Diğer faktörler	11
2.1.3 Obezitede tanı	13
2.1.4 Metabolik sendrom	14
2.1.5 Obezitenin komplikasyonları	16
2.1.5.1 Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki	18
2.1.6 Obezitede tedavi	24
2.2.1 Vitamin D metabolizması ve fonksiyonları	27
2.2.2 Vitamin D ve insülin direnci	34
2.2.3 Vitamin D ve obezite	35
2.2.4 Vitamin D ve obezitede salgılanan sitokinler	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41

3.1 İstatistiksel analiz	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZET	67
9. SUMMARY	69
10. EKLER	71
11. ÖZGEÇMİŞ	75

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil No, Başlık:	
1. Leptinin beslenme üzerindeki etkisi	10
2. İnsülinin adipoz dokudaki etkileri	20
3. Vitamin D metabolizması ve fonksiyonları	29
4. 1,25(OH) ₂ vitamin D'nin barsak hücrelerindeki Ca ⁺² transportu	30
5. 1,25(OH) ₂ vitamin D ve osteoklastogenezis	31
6. 1,25(OH) ₂ Vitamin D immünregulasyonu	39

TABLO DİZİNİ

Tablo No, Başlık:	
1. Obezite sınıflandırması	4
2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP ATP III 2001)	15
3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (WHO)	15
4. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	23
5. Olguların demografik özellikleri	45
6. Grup 1 ve Grup 3 fizik aktivite ve kışın güneşten faydalanma açısından karşılaştırılması	46
7. Grup 1 ve Grup 3'ün insülin direnci parametreleri açısından karşılaştırılması	46
8. Grup 2a ve 2b'nin VKİ SDS değerlerindeki azalmaya göre AKŞ, IR, HOMA-IR, QICKI değerlerinin karşılaştırılması	47
9. Çalışma ve kontrol gruplarının kan Ca, P, ALP ve Ca alımları açısından değerlendirilmesi	48

10. Grup 1a, Grup 1b ve Grup 3'ün 25-OH vitamin D, 1,25(OH) ₂ vitamin D ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması	48
11. Gr 2a ve Gr 2b'nin VKİ SDS değerlerindeki azalmaya göre 25-OH vitamin D, 1,25(OH) ₂ vitamin D ve PTH değerlerinin karşılaştırılması	49

KISALTMALAR DİZİNİ:

VKİ	Vücut kitle indeksi
VKİ SDS	Vücut kitle indeks SDS
HOMA-IR	Homeostatic model assessment of insulin resistance
FGIR	Fasting glucose/insulin ratio
QICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
U.V	Ultraviyole
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
ALP	Alkalen fosfataz
25-OH vitamin D	25-hidroksivitamin D
1,25(OH) ₂ vitamin D	1,25-dihidroksivitamin D
PTH	Paratiroid hormon
RANKL	Plazma membran reseptör aktivatörü NF-κB ligandı
VDR	D vitamini resptörü
NFκB	Nükleer faktör κB
DBP	D vitamini bağlayıcı protein
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
IL	İnterlökin
IF-γ	İnterferon gama
α-MSH	α-Melanosit uyarıcı hormon
MC4R	Melanokortin reseptörü

NPY	Nöropeptit Y
CRH	Kortikotrop Releasing Hormon
IRS	İnsülin reseptör substratı
PI3K	Fosfoinosit 3 kinazın
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
DCs	Dentritik hücreler
APCs	Antijen sunan hücreler
Th	T helper

1. GİRİŞ

Obezite vücutta depolanan yağ miktarının fazla olması olarak tanımlanabilir. Klinik olarak tanımlamak için VKİ (vücut kitle indeksi) kullanılabildiği gibi ayrıca boya göre ağırlık, bel/kalça oranı, deri kıvrım kalınlığı da kullanılmaktadır. VKİ > 95 persentil obez, 85-95 persentil aşırı kilolu, < 85 persentil normal kilolu olarak değerlendirilir (1, 2, 3).

Obezite dünyada artan bir sağlık sorunudur. Son yıllarda çocukluk yaş grubunda da obezite sıklığının arttığı gösterilmiştir. Obeziteye neden olan birçok çevresel ve genetik risk faktörü bulunmaktadır. Çevresel etkenler arasında yüksek kalorili yiyecek tüketimi, sosyoekonomik düzey, uzun süre televizyon izleme, aktivite azlığı, aile içi iletişim sorunları sık görülmektedir. Genetik risk faktörleri arasında Ob gen, MC4R, NPY, NPY-R, CRH, leptin, leptin reseptörü, JNK gen mutasyonu vb. genlerde meydana gelen değişiklikler suçlanmaktadır. Ailesindeki her iki ebebeyn şişman olan çocuklarda % 60-80, her iki ebebeyn obez olmayan çocuklarda % 14 oranında obezite gelişmektedir (2).

Vitamin D kemik ve kalsiyum metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca etkilerini immün sistem (hücrel differansiasyon ve replikasyon), endokrin sistem, karaciğer, iskelet kasları, yağ dokusunda göstermektedir(4).

Vücudun vitamin D ihtiyacı dışarıdan alınan besinler ve ilaçların yanı sıra UV ışığın etkisiyle deride kolekalsiferolden sentezlenerek sağlanmaktadır. Kolekalsiferol deride U.V ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden oluşur. Karaciğerde hidroksillenerek 25-OH vitamin D, böbrekte hidroksillenerek 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşür. Yapılan çalışmalarda obezlerde 25-OH vitamin

D'nin düşük, PTH'nin yüksek olduğu bulunmuştur (5). PTH artışı, renal 25-OH vitamin D'nin hidroksilasyonunu aktive ederek 1,25(OH)₂ vitamin D dönüşümünü arttırır. 1,25(OH)₂ vitamin D'nin artışı yağ dokusuna kalsiyum alımını arttırır (6).

Vitamin D insülin sekresyonu üzerinde de etkilidir. Vitamin D düşüklüğünün erişkinlerde azalmış insülin sekresyonu, bozulmuş glukoz toleransı, β-hücre disfonksiyonu ve tip 2 diyabet için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7, 8).

Vitamin D'nin hücre proliferasyon, differansiyasyon ve immün regülatuar aktivitesi vardır. Vitamin D etkisini vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla gösterir. VDR T lenfosit, monosit-makrofaj ve dentritik hücrelerde bulunur. Aktive makrofajlar 1-α hidroksilaz enzimini salgılar ve 1,25(OH)₂ vitamin D'nin sentezini sağlar. 24 hidroksilaz enzimi de monosit ve makrofajlardan salınır. Bu durum vitamin D'nin immün sistem üzerine etkisini gösterir (4).

TNF-α ve IL-6 makrofaj, monosit, T hücreleri, adiposit ve fibroblastlardan salgılanır. Yapılan çalışmalarda vitamin D'nin TNF-α ve IL-6 üretimini baskıladığı görülmüştür. İnflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-6, CRP, sICAM1) ile obezite, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, diyabet, metabolik sendrom ve ateroskleroz arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Obezlerde kilo kaybı ile inflamatuvar sitokin düzeylerinde düşme görülmüştür (9).

Araştırmamızda obez pubertal çocuklarda serum 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D, insülin, parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalen fosfataz (ALP) düzeylerine bakılması planlanmıştır. Obez çocukların izleminde kilo kaybedenler ve kaybetmeyenlerin değerleri karşılaştırılacaktır. Bu

Çalışmadaki amacımız obez çocuklarda ve takipte kilo verenlerde vitamin D düzeyini ve vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Ayrıca obez ocuklarda TNF- α ve IL-6 düzeyleri bakılarak; vitamin D ile ilişkileri değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 Obezite tanım, sınıflandırma ve sıklık

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen enerji metabolizması bozukluğu ya da vücuttaki yağ dokusunun yağsız vücut kitlesine oranının artması olarak tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise obeziteyi "sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında aşırı miktarda yağ birikmesi" olarak tanımlamıştır. Obezite; yağ dokusu dağılımı ve anatomik özelliklerine, obezitenin başlangıç yaşına, obezite oluşumunda rol oynayan faktörlere göre farklı şekilde sınıflandırılabilir (Tablo 1) (2, 10, 11) .

Tablo 1. Obezite sınıflandırması (11)

Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklere göre	1-Hiperselüler obezite 2-Hipertrofik obezite	3-Android tip obezite 4-Jinekoid tip obezite
Obezitenin başlama yaşına göre	1-Çocukluk döneminde başlayan obezite 2-Erişkinlik döneminde başlayan obezite	
Obezite oluşumunda rol oynayan faktörlere göre	1-Basit obezite (ekzojen obezite) 2-Metabolik ve hormonal bozukluklara ikincil gelişen obezite A. Endokrin nedenler a. Hipotalamik bozukluklar b. Cushing hastalığı ve sendromu c. Travma d. Büyüme hormon eksikliği e. Pseudohipoparatiroidi f. İnsülinoma, hiperinsülinizm g. Polikistik over sendromu B. İlaçlar a. Glukokortikoidler b. Amitriptilin c. Fenotiazin d. Östrojen e. Progesteron f. Lityum 3-Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite a. Prader Willi sendromu b. Bardet Biedl sendromu c. Cohen sendromu d. Carpenter sendromu e. Turner sendromu f. Alström sendromu	

Hiperselüler obezite yağ hücre sayısında artış, hipertrofik obezite yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğinde artış ile seyreden obezitedir. Android tip obezitede yağ dokusu gövdenin üst kısmında (özellikle karın bölgesi), jinekoid tip obezitede yağ dokusu pelvik ve glutea-femoral bölgede birikmiştir. Android tip obezitesi olan erişkinlerde insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, insüline bağımlı olmayan diyabet ve serebrovasküler olay gelişimi açısından risk artmıştır (12).

Dünya sağlık örgütüne göre dünyada 2005 yılı verilerine göre 15 yaş ve üzerinde fazla tartılı sayısı en az 1,6 milyar, obez sayısı 400 milyondur (12). Çocukluk çağı obezitesi 1971 yılından itibaren gelişmiş ülkelerde artmış ve epidemik düzeylere ulaşmıştır (13). Yapılan çalışmalarda obezite sıklığında Kuzey Amerika, İngiltere, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Pasifik adaları ve Avustralya'da üç kat veya daha fazla artış olduğu gösterilmiştir (2). Gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyon sık görülen bir beslenme bozukluğu olmasına rağmen son yıllarda yerini obezite almıştır (14). Amerika'da çocukluk yaş grubunda ve adolesanda en sık görülen nutrisyonel hastalıktır. Obezite sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir (10).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1980 ve 2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada 20 yaş ve üzeri erişkinlerin obezite prevalansının 2 kat, 6-19 yaş çocuk ve adolesanların fazla tartılı olma prevalansının 3 kat arttığı saptanmıştır. 2003-2004 yıllarında ABD'de yapılan bir çalışmada fazla tartılı çocuk ve adolesan prevalansı % 17,1, obez erişkin prevalansı % 32,2 olarak saptanmıştır (15). Japonya'da 1974-1993 yılları arasında obezite prevalansı 2

katına , İspanya’da 1985 ve 1995 de yapılan 2 çalışmada % 23’den % 35’e çıktığı saptanmıştır. Yunanistan’da 1984-2000 yılları arasında yapılan çalışmada obezite prevalansında % 7 artış gözlenmiştir (16). Neyzi ve ark.(17) İstanbul’da 9-17 yaş arası okul çocuklarında yaptığı çalışmada obezite prevalansı adölesan erkeklerde % 11,2 kızlarda % 9,4 olarak bulunmuştur. Günöz ve ark.(18) İstanbul’da yaptığı bir çalışmada fazla tartılı olma prevalansı 12-13 yaşlarındaki kız çocuklarında % 21, 11-12 yaşlarındaki erkek çocuklarında % 27 olarak saptanmıştır. Cinaz ve ark.(19) 6-14 yaş arası 12600 okul çocuğunda yaptığı çalışmada ise obezite prevalansı % 7,5, fazla tartılı çocuk prevalansı % 6,3 toplam prevalans %13,8 olarak saptanmıştır.

2.1.2. Obezite oluşumunda etkili faktörler

Obezite gelişiminini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin, yağ dokusu ve enerji metabolizması ile etkileşimi sonucu obezite oluşmaktadır. Çocuklarda obezitenin neredeyse tamamı yakını ekzojendir ve kalori alımının ihtiyaçtan fazla olmasına bağlı oluşur. Endokrin ve genetik hastalıklara eşlik eden çocukluk çağı obezitesi %1’den az oranda görülür (20).

2.1.2.1. Çevresel faktörler ve obezite

Prenatal dönemde annenin aşırı veya az beslenmesi doğan çocuğun hayatın ileri dönemlerinde obez olma riskini arttırmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde aşırı veya az beslenme ile pankreas β hücrelerinin gelişiminin etkilendiği

gösterilmiştir. Gebelikte sigara kullanan annelerin çocuklarında diyabet ve obezite riski artmaktadır (21, 22).

Bebeklik dönemindeki beslenme alışkanlığı ileri dönemdeki beslenme düzenini belirler. Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, erken dönemde ek gıdalara geçme obeziteyi kolaylaştırmaktadır. Anne sütünün çocukluk çağı obezitesine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. 3 aydan fazla anne sütü alanlarda VKİ, cilt kıvrım kalınlığı daha düşük bulunmuştur (23). Fast-food restoranlarında porsiyon boyutlarının %20 daha fazla olması, hızlı yemek yeme, az çiğneme, yağ ve kalori içeriği fazla besinler obezite sıklığının artışında risk faktörleridir (23, 24, 25, 26). Obez çocukların sabah kahvaltısını atladığı ve akşam yemeğinde fazla miktarda beslendiği görülmüştür. Yüksek karbonhidrat içeren içeceklerin tüketilmesi sonucu süt tüketimi ve dolayısıyla kalsiyum alımı da azalmaktadır (23, 24).

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin çocuklarında obezite daha sık görülür. Bunun nedeni sosyoekonomik düzeyi iyi olan ailelerin sağlıklı yaşam, sağlıklı beslenme, egzersiz aktiviteleri konusunda bilgilerinin daha yeterli olması olabilir (11). Ancak bu çalışmanın tersini savunan çalışmalarda bulunmaktadır. Yüksek gelir düzeyi ile doğru orantılı olarak yüksek kalorili besin maddelerinin tüketiminin artması ve günlük aktivitenin azalması obezite artışına katkıda bulunan faktörlerdir (27). Gelişmiş ülkelerde obezite prevalansının yüksek sosyokültürel düzeylerdeki bireylerde daha fazla olduğu bildirmiştir (28, 29). Ülkemizde Muğla ilinde ilköğretim çağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada ailenin sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeyi ile obezite arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (30). Benzer şekilde Ankara’da yapılan bir çalışmada da yüksek sosyoekonomik düzeyde obezite sıklığı daha fazla olarak bulunmuştur (31).

Uzun süre televizyon izlemek, video ve bilgisayar oyunları oynamak ve bu sırada da kalorisi yüksek yiyecekleri tüketmek obezite oluşumuna katkıda bulunmaktadır (2). Günümüzde çocuklar televizyon ve bilgisayar karşısında daha fazla vakit geçirmektedir. Televizyon karşısında 5 saat vakit geçiren çocuklarda 2 saat vakit geçirenlere göre obezite oranı 8,3 kat fazla bulunmuştur (23, 24). Ayrıca çocuklardaki obezite ile ebeveynlerin fiziksel aktivite azlığı arasında da ilişki saptanmıştır (2). Aile içi ilişkilerdeki bozuklukta çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek yeme davranışında bozukluğa neden olmaktadır. Özellikle de pubertede oluşan ruhsal bozukluklarda aktivitede azalmaya neden olmakta ve obezite derecesini arttırmaktadır (2, 19).

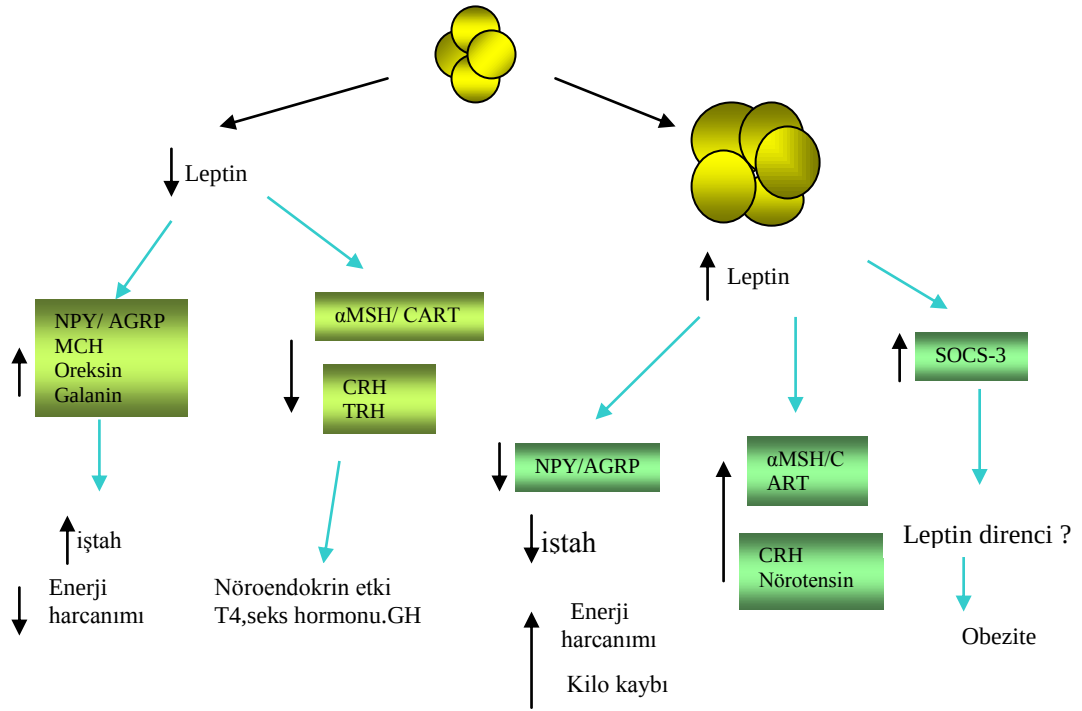
2.1.2.2. Genetik faktörler ve obezite

İkiz çalışmalarında yağ kitlesinin kalıtsal geçişinin % 40-70 ve monozygotik ikizlerde konkordans 0,7-0,9, dizigotik ikizlerde ise 0,35-0,45 bulunmuştur. Bu durum çevresel faktörlerin benzerliğine bağlanabilir. Ancak çalışmalarda evlat edinilen çocuklarla gerçek ebeveynleri arasındaki yağ kitlesinin benzerliği, genetik faktörlerin çocukluk çağı obezitesindeki rolünün % 50-90 oranında olabileceğini göstermektedir (32). Çocuğun obez olma riski anne-baba obez ise % 80, ebeveynlerden biri obez ise % 40, anne ve babası obez değilse % 14 olarak bulunmuştur (33).

2.1.2.3. Obezite ve Leptin

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite ile ilişkili 430'dan fazla gen, belirteç ve kromozomal bölge saptanmıştır. Y kromozomu dışında tüm kromozomlarda obezite ilişkili alanlar yer almaktadır. Son dönemde obezite ile ilişkili olabilecek tek gen mutasyonları üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur. İnsanlarda olduğu gibi hayvanlarda da obeziteye neden olabilecek tek gen mutasyonları saptanmıştır (24, 34). Tek gen mutasyonlarından üzerinde en çok durulan leptin üretiminde görev alan *ob* geni 7.kromozomun uzun kolunda bulunur (35, 36, 37). Leptin 167 aminoasit içeren protein yapıda bir hormondur. Beyaz yağ dokusundan salgılanan leptin beslenmeyi düzenleyen nörotransmitter ve hormonların yer aldığı karmaşık bir döngüde rol oynar. Leptin salınımı sirkadiyen ritim gösterir ve çeşitli faktörlerle düzenlenir (24, 38, 39).

Leptin reseptörleri hipotalamus, akciğer, karaciğer, böbrekler, iskelet kası, over, testis, yağ dokusu, hematopoetik hücreler, ince barsaklar ve pankreasta bulunur. Leptinin çeşitli medyatörler aracılığıyla hem santral hem de periferik etkileri vardır (1, 39, 40, 41). Leptin iştah merkezi olan hipotalamusun paraventriküler ve dorsomedial nükleuslarını etkileyerek besin alımını azaltır, ısı üretimini artırır ve vücut ağırlığını azaltır. Leptin Th1 aracılı immün yanıtı arttırarak makrofaj ve monositlerden IL-1, IL-6, TNF- α salınımında artışa yol açar.



Şekil 1. Leptinin beslenme üzerindeki etkisi (41)

Farelerde *ob* geni dışında A^y (Agouti yellow), *db*, *fat*, *tub* genlerinde de mutasyon saptanmıştır. İnsanlarda agouti geni 20. kromozomdadır. Beyinden salgılanan agouti proteini başka bir nöropeptid olan Agouti related protein (Agrp) sentezini kontrol eder. Agrp ise melanokortin reseptörü (MC4R) üzerinde antagonist etki gösterir. Proopiomelanokortin (POMC) ürünlerinden oluşan α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ise MC4R üzerinde agonist etki göstermektedir. POMC hipotalamusta yapılır ve beslenme davranışında rol oynar. POMC ürünleri prokonvertaz-1 (PC-1) enzimi ile α -MSH ve ACTH'a dönüşür. α -MSH iştahı baskılar. Leptin ise POMC gen

ekspresyonunu artırarak iştahı azaltır. PC-1 ve MC4R geninde oluşan mutasyonda da obezite görülmektedir (36, 37).

Günümüzde tanımlanan monogenik obezite sendromlarının büyük kısmı leptin-proopiomelanokortin yoluyla ilişkilidir. Leptin, leptin reseptörü, PC-1, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama 2, MC3R ve MC4R gibi birçok obezite ile ilişkili gen tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı çocukluk çağı obezitesinde en sık görülen monogenik neden MC4R mutasyonudur. Leptin ve melanokortin genlerindeki homozigot mutasyon obeziteden çok diğer başka hastalıklarla (leptin eksikliğinde hipogonadotropik hipogonadizm, POMC eksikliğinde kırmızı saç rengi ve kortizol eksikliği gibi) ilişkilidir. Heterozigot mutasyon taşıyıcıları ise sadece minör fenotipik anomalilere sahiptir (24).

2.1.2.4. Diğer faktörler

Prader-Willi Sendromu intrauterin hipotoni, zeka geriliği, genital hipoplazi, hipogonadotropik hipogonadizm, kısa el ve ayak, kısa boy ve diyet tedavisine dirençli obezite ile karakterize olup erken dönemde ölüm sık görülür. Grelin düzeyleri diğer obezite formlarının tersine yüksektir (8, 11).

Bardet-Biedl Sendromunda zeka geriliği, pigmenter retinopati, polidaktili, renal anomaliler ve obezitenin görülür. Çoğunlukla resesif geçişlidir. İlgili gen bölgeleri silia ve sentriol fonksiyonlarında rol oynar (11).

Cohen Sendromu (OMIM no.216550) hipotoni, obezite ile seyreden bir sendromdur.

Alstrom Sendromu (OMIM no.203800) körlük, sensörinöral işitme kaybı, hiperinsülineminin eşlik ettiği obezite, tip 2 diyabet, dilate kardiyomyopati, sistemik fibrozis ile karakterizedir.

Fröhlich Sendromu (Adipozogenital Distrofi) gonadal atrofi / hipoplazi, poliüri, polidipsi ve obezite ile karakterizedir.

Çocukluk çağı obezitesinin nadir görülen endokrin nedenleri arasında büyüme hormonu eksikliği, tiroid hormon eksikliği ve kortizol fazlalığı yer almaktadır. Büyüme hormonu eksikliğinde büyüme hormon tedavisi ve hipotiroidide tiroid hormon replasmanı ile yağ kitlesinde azalma, bazal metabolik hızda artış görülür. Vücut yağ kitlesindeki artışla birlikte adipoz dokudan salgılanan leptin santral sinir sistemi üzerinde etkisini gösterir. Beyinde eksprese olan insülin ve leptin reseptörlerine bağlanarak enerji alımını ve diğer peptidlerin geçişini düzenleyerek tokluk hissinin oluşmasını sağlar. Psödohipoparatiroidizm PTH direncine bağlı hipokalsemi, hiperfosfatemi, kısa boy, yuvarlak yüz, kısa metakarplar ve bazal ganglialarda kalsifikasyonun görüldüğü nadir bir obezite nedenidir (20, 24).

Obezite, çocuklarda ciddi beyin hasarı, beyin tümörleri ve kranial radyoterapi sonrası iştah merkezinin uyarılmasına bağlı olarak görülmektedir. Operasyon sonrası erken dönemde sempatik sinir sistemi fonksiyonlarında azalma ve hormonal replasmanda yetersizlik olur. Buna bağlı azalmış fiziksel aktivite ve artmış enerji alımı sonucu kilo artışı görülür. Hipotalamik nöropeptidlerdeki değişimler, 11- β hidroksteroid dehidrogenaz aktivitesinde ve kortizonun kortizole dönüşümündeki artış obeziteye neden olabilir (20, 24).

İlaçlar arasında obezite ile en sık ilişkilendirilen uzun süreli yüksek doz streoid kullanımıdır. Bunun dışında çocuklarda sık kullanılan siproheptidin, valproik asit, karbamazepin ve antidepresan, antipsikotik ilaçların da kilo artışına yol açtığı bilinmektedir (20, 24).

2.1.3. Obezitede tanı

Vücuttaki yağ oranının direkt ve indirekt ölçümü ile obezite değerlendirilebilir. Klinikte indirekt ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır.

1-Direkt ölçüm yöntemleri

a-Su altı tartımı ile vücut yoğunluğunun hesaplanması

b-Toplam vücut potasyum ölçümü

c-Total vücut suyunun ölçülmesi

d-Ultrasonografi

e-Bilgisayarlı tomografi

f-Magnetik rezonans görüntüleme

g- Dual foton absorpsiyometre ve dual enerji x-ışını absorpsiyometre

h- Biyoelektriksel impedans

ı- Nötron aktivasyon analizi

j- Total vücut geçirgenliği

2-İndirekt ölçüm yöntemleri

a-VKİ: Vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölümü ile hesaplanır.

Yaş ve cinsiyete göre 95. persentil üzerinde olan çocuklar obez, 85 ile 95. persentil arasında olan çocuklar fazla tartılı, 10 ile 85. persentil arasında olan

çocuklar normal kilolu olarak kabul edilmektedir (1, 42). En sık ve en pratik kullanılan yöntemdir.

b- Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça çevresi oranı: Yağ dağılımını belirleyen ölçütlerden biridir. Özellikle obezitenin tiplendirilmesinde kullanılır. Bel/ kalça oranının artışı abdominal obezite olduğunu göstermektedir (2).

c- Deri kıvrımı ölçümleri: Obezitede yağın büyük kısmı deri altında toplanmaktadır. Bu nedenle iyi bir tanı yöntemidir. Triseps, biceps, subskapular, suprailiak bölgelerden kaliper kullanılarak ölçüm yapılmaktadır.

d- Boya göre ağırlık (rölatif ağırlık) ölçümü: Yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış boy ve ağırlık değerlerini içeren tablolar yardımıyla çocuğun boy yaşına (boyunun 50. persentil olduğu yaş) göre olması gereken ağırlık (ideal ağırlık) bulunur. Rölatif ağırlık: Hastanın ağırlığı / ideal ağırlığı x 100 formülü ile hesaplanır. Rölatif ağırlık % 110-120 ise fazla tartılı, % 120 üzerinde ise obezdir.

2.1.4. Metabolik sendrom

Metabolik Sendrom obezite, hipertansiyon, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, HDL düşüklüğü, trigliserit yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Metabolik sendromlu çocuklarda tip II diyabet riski artmıştır. Obezite ilişkili diyabette böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı erken ölümler erişkin çağda başlayan diyabete göre daha sık görülmektedir (43, 44).

Çocuklarda metabolik sendrom kriterleri henüz tanımlanmamıştır. Erişkinlerde ise WHO ve NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

Erişkin Tedavi Paneli III) kriterleri kullanılmaktadır. NCEP ATP III (Tablo 2) kriterlerinden en az üç kriterin varlığı gerekmektedir.

Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP ATP III 2001)

Faktör	Kriter
1- Abdominal Obezite	Bel Çevresi: Kadınlarda >88 cm, Erkeklerde >102 cm
2- Hipertrigliseridemi	Açlık Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl
3- Düşük HDL-Kolesterol†	HDL- Kolesterol: Kadınlarda <50 mg/dl Erkeklerde <40 mg/dl
4- Hiperglisemi	Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl
5- Hipertansiyon	Kan basıncı $\geq 135/85$ mm/Hg

Tablo 3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (WHO)

Faktör	Kriter
1- Açlık kan şekeri	Tip 2 DM, Bozulmuş Açlık Glukozu (AKŞ:100-110mg/dl), Bozulmuş Glukoz Toleransı veya İnsülin Direnci
Ek olarak aşağıdaki ölçütlerden en az iki tanesinin bulunması	
2- Obezite	Bel/kalça oranı: Kadınlarda >0.85, Erkeklerde >0.90 veya Vücut Kitle İndeksi >30 kg/m ²
3- Hiperlipidemi	Açlık Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl HDL- Kolesterol: Kadınlarda <39 mg/dl, Erkeklerde <35 mg/dl
4- Hipertansiyon	>140/90 mmHg
5- Mikroalbuminemi	Üriner albümin atılım hızı $>20\mu\text{g/dakika}$ veya Albümin /kreatinin oranı $>20\mu\text{g/g}$

Sonuç olarak çocuklarda metabolik sendrom sıklığı giderek artmaktadır. Çocukluk çağında artan obezite metabolik sendrom prevalansının artışına katkıda bulunmaktadır (2, 45, 46). Bu nedenle erken dönemde obezite ve metabolik sendrom oluşmadan koruyucu önlemler alınmalıdır.

2.1.5. Obezitenin komplikasyonları

Obezite sayısız hastalığı da beraberinde getirir. Amerikan Pediatri Akademisi obezitenin sağlık ve finansal alanda belirgin zarara yol açtığını belirtmektedir (43).

Çocukluklarda obezitenin artışına bağlı olarak primer hipertansiyon sıklığı da artmıştır. Obez çocuklarda obez olmayanlara göre hipertansiyon riski 3 kat fazladır. Obez çocuklarda metabolik sendromun komponentlerinden olan hipertansiyon diğer komponentlere (dislipidemi, insülin direnci, hiperinsülinemiye) göre daha sık görülmektedir. Çocukluk çağında başlayan metabolik sendromda erken kardiyovasküler hastalıklar belirgin olarak fazladır. Obezite ve hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler morbidite ve mortalite sıklığını arttırmaktadır. Yaşam süresini uzatma ve hastalık riskini azaltmada esas olan kilo kontrolüdür (43).

Obstrüktif uyku apne sendromu çocuklarda büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyen önemli bir problemdir. Bu hastalık uyku süresince üst hava yollarında tekrarlayan parsiyel ya da obstrüksiyonla karakterizedir. Obez çocuklarda obez olmayanlara göre obstrüktif uyku apnesi 4-6 kat daha fazla görülür (24). Ayrıca tonsillektomi ve adenoidektomi sonrası kalıcı obstrüktif uyku apnesi obezlerde daha sıktır. Bunun nedeni tam olarak bilinmese de boyundaki yağ dokunun artışına bağlı hava yolu kalibrasyonunda azalma ya da havayolu tonusunun azalıp uykuda kollabe olmasıyla açıklanabilir (43).

Obezite ve insülin direnci alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı anormal yağ

depolanmasıyla karakterizedir. Genellikle asemptomatiktir ve radyolojik yöntemlerle tesadüfen saptanır. Orta derecede serum aminotransferaz, trigliserit ve kolesterol yüksekliği olabilir. Bilirubin, albumin, protrombin hastalığın daha ileri dönemlerinde yükselir. Karaciğer yağlanması tek başına prognozu iyi olmasına rağmen fibrozis gelişirse siroz ve son dönem karaciğer hastalığına ilerler (24, 43).

Çocuk ve erişkinlerde kolesterol içrikli safra taşı gelişiminde obezite iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Fazla kolesterolün safrayla birleşmesi sonucu kristalize olarak safra taşı için çekirdek oluşturur. Diyetteki basit şeker ve doymuş yağlar kolesterol içrikli safra taşları için risk oluşturur (43).

İnsülin direnci ve çocukluk çağı obezitesinin diğer bir komplikasyonu polikistik over sendromudur ve prevalansı giderek artmaktadır. Hiperandrojenizm, düzensiz menstrüel siklus, akne ve hirsutizm ile karakterizedir (43).

Obez çocuklarda androjen üretimi artar ve prematür adrenarş görülür. Androjenlerdeki bu artış erken dönemde ergenliğe girilmesine, kemik gelişimi ve büyümede geçici bir hızlanmaya neden olur (43).

Kalça ve diz ekleminde ağrıya neden olan femur başı epifiz kayması aşırı kilolu olanlarda daha sık görülür. Blount hastalığı (Adolescent tibia vara) da obezite ile ilişkilendirilmiştir. Obezitede medial tibial büyüme noktasına aşırı tekrarlayan travmaya bağlı olarak büyümede azalma ve varus deformitesi oluşur. Aşırı kilolu çocuk ve adolesanlarda kırık ve osteoartrit normal kilolu kişilere göre daha sık saptanmıştır (43).

İdyopatik intrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri) belirgin bir neden olmaksızın intrakranial basınç artışı ile karakterizedir. Obez çocuk ve adolesanlarda daha sık görülür (21). VKİ artışıyla beraber intrakranial hipertansiyon prevalansı 15 kat artar. İdeal vücut ağırlığı sadece % 10'un üzerinde olan bireylerde de intrakranial hipertansiyon riski artmıştır (24).

Obezite erişkinlerde tromboembolik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.Çocuklarda bu ilişki henüz gösterilmemekle birlikte derin ven trombüsü ve pulmoner emboli riskinin artmış olduğu düşünülmektedir. Obezlerde intima-media kalınlığı normal sağlıklı çocuklara göre artmıştır. Erken aterosklerotik değişikliği göstermek açısından intima-media kalınlığı ölçümü invaziv olmayan bir yöntemdir. Ateroskleroz hipertansiyon, kronik inflamasyon, bozulmuş glukoz metabolizması gibi kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (43).

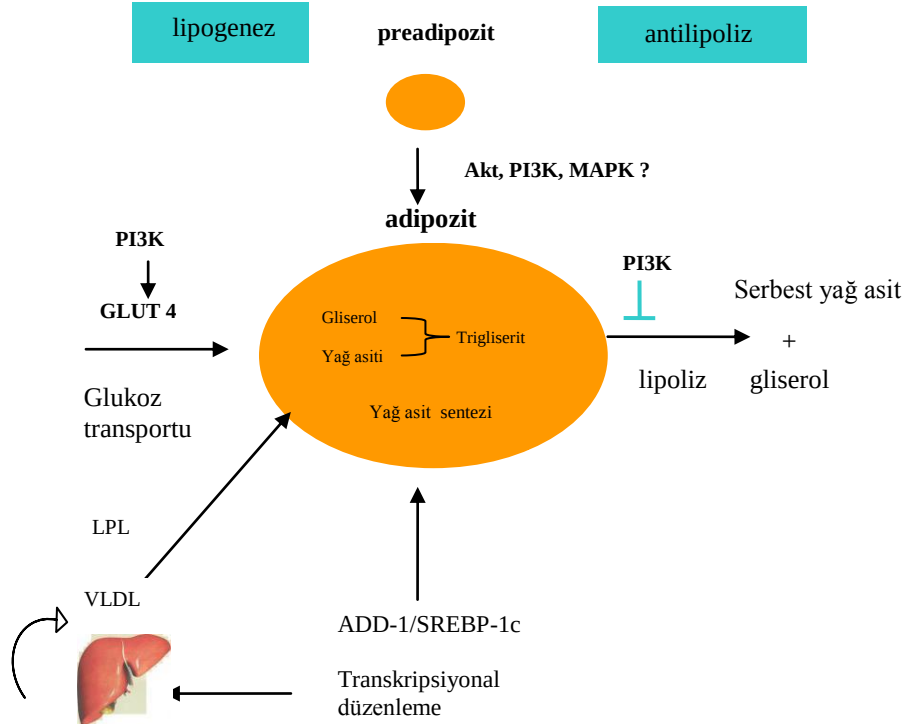
2.1.5.1. Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki

İnsülin hedef dokulara glukoz alımı ve dolaşımdaki serbest yağ asit konsantrasyonlarını düzenler. Adipoz dokuda lipolizi azaltır böylece serbest yağ asitlerinin adipoz dokudan çıkışını engeller, karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder, iskelet kasında GLUT 4 aracılığı ile glukoz alımını uyarır. İnsülin direnci sonucunda dolaşımdaki serbest yağ asit konsantrasyonu artar, ektopik yağ birikimi olur, iskelet kaslarına insülin ilişkili glukoz alımı bozulur ve karaciğerde glukoz üretimi artar. Sonuçta insülin direnci, insülin sekresyonunda da bozulmaya yol açarak diyabet oluşumunda rol oynar (47).

İnsülin adipozit dokuda da düzenleyici bir role sahiptir. Preadipozitlerin olgun adipozitelere dönüşümünü sağlayarak glukoz transportunu ve trigliserit sentezini sağlar. Dolaşımdaki lipoproteinlerden lipoprotein lipaz aracılığıyla yağ asitlerini ayrıştırarak adipozit dokuya alımını artırır (48).

İnsülinin aktif olabilmesi için gerekli başlangıç sinyali, insülin reseptör tirozin kinazın aktivasyonunu gerektirir. Tirozin rezidülerindeki insülin reseptör substratı (IRS) fosforillenir. Bu fosfotirozin rezidüleri birçok SH2 domain için bağlanma bölgesi olarak rol oynamaktadır. Fosfoinosit 3 kinazın (PI3K) p85 düzenleyici subuniti de bu proteinlerdendir. PI3K'nın p110 katalitik subunitinin p85'e bağlanması lipid kinazları aktive eder ve glukoz transportu başlar. İnsülin aracılı glukoz transportu için PI3K aktivasyonu gerekmektedir ancak bu yeterli olmaz başka yollara da ihtiyaç vardır. PI3K'nın sinyal iletim yolu hala bilinmemektedir. İnsülinin metabolik etkileri PI3K'nın hücre içi sinyalleri aracılığıyla olur. İnsülinin farklı düzeylerine farklı derecelerde duyarlılık saptanmıştır. Örneğin antilipolitik etkiler için glukoz transportuna göre daha düşük düzeyde insülin yeterli olmaktadır. İnsülin direnç durumlarında glukoz transportu bozulmuş ancak anti-lipolitik etkiler korunmuştur ve yağ depolanması devam etmektedir. İnsülin aynı zamanda ras-mitojeni ile aktive edilmiş protein kinaz (ras-MAPK) sinyal kaskadında da görevlidir. Bu yol insülinin mitojenik etkileri için önem taşımaktadır. İnsülin, adipozitlerde ADD-1/SREBP-1c (adipozit tanımlayıcı ve farklılaştırıcı faktör 1/steroid regülör element bağlayıcı protein 1 c) transkripsiyon faktörleri aracılığıyla adipozit gen transkripsiyonunda

değişikliklere de yol açar. Bu eksprese olan genler lipogenezi aktive eder, yağ asidi oksidasyonunu baskılar (48).



Şekil 2. İnsülinin adipoz dokudaki etkileri (49)

İnsülin direnci insüline adipoz doku, karaciğer, kas dokusu gibi hedef dokulardaki duyarlılığının bozulması olarak tanımlanabilir (47). Hormona direncin en sık görülen ve en etraflı şekilde incelenen örneği insülin direncidir (49). Obez kişilerde değişik derecelerde hiperinsülinemi vardır. Obezite derecesi ve süresi arttıkça, yaş büyüdükçe hiperinsülinemi artar. Abdominal obezitesi olanlarda ve kızlarda daha belirgin olarak görülür. Obezlerde pankreatik insülin

salınımı artar, karaciğerden atılımı azalır, reseptör düzeyinde bağlanma azalır ve insülin düzeyi artar (50).

Obezitedeki sinyal defektlerinin mekanizmalarından biride protein tirozin fosfataz aktivitesi ve ekspresyonunun artışı olabilir. PTP1B (Protein tirozin fosfataz) defosforilasyonla tirozil fosforilasyon olaylarının çoğalttığı sinyalleri sona erdirir. Obez insan ve hayvanlarda kas ve adipoz dokuda PTP1B, lökosit antijen ilişkili fosfataz (LAR) ve src-homolog-fosfataz 2 gibi protein tirozin fosfatazların aktivitesi ve ekspresyonunda artış saptanmıştır. PTP1B olmayan farelerde insülin duyarlılığında artış, enerji harcanmasında artış ve diyetle bağlı obeziteye direnç görülmüştür. Bu durum PTP1B'nin enerji dengesi ve insülin etkilerinde rol aldığını göstermektedir. İlginç olarak insülin duyarlılığı karaciğer ve kasda bulunurken yağ dokusunda bulunmamıştır (48).

Morbid obezitede kas dokuda birçok insülin sinyal molekülünün ekspresyonunda artış görülmüştür. Obezite ve diyabetin tüm formlarında GLUT 4 downregulasyonuna bağlı olarak yağ dokuya glukoz transportu bozulur. Ancak iskelet kasında GLUT 4 ekspresyonu normaldir ve bozulmuş glukoz transportu translokasyondaki bozulmaya ya da GLUT 4 içeren veziküllerle plazma membranının füzyonundaki bozukluğa bağlıdır (48).

Obezite ilişkili FAs (yağ asiti) artışı protein kinaz c'yi aktive eden hücre içi metabolitler yoluyla insülin direncini tetikleyebilir, insülin sinyallerini inhibe eden serin ve treonin kinazların aktivasyonuna yol açabilir. FAs aynı zamanda TRL 4 (toll-like reseptör 4)'ün direkt aktivasyonu yoluyla insülin direncini tetikler. Adipokin sekresyonundaki obezite ilişkili değişiklikler insülin sinyallerini

düzenler. Obezitede insülin sinyallerini inhibe eden inflamatuvar sitokinlerin adipoz dokuda sentezini arttıran adipoz doku makrofajlarının birikimi görülür. Obezite ilişkili NFκB (nükleer faktör κB), insülin direncini arttıran inflamatuvar cevapları hızlandırır. Adipokinler tarafından indüklenen SOCS (supressor of cytokine signaling-3) ailesine ait proteinler, IRS1 ve IRS2 tirozin fosforilasyonu ya da IRS degradasyonuna neden olur. Karaciğerde glukoz üretimi artar, kas dokusuna glukoz alımı azalır ve insülin direnci gelişir. Hormonal ve beslenme sinyallerine santral cevaptaki obezite ilişkili farklılıklar, periferel insülin duyarlılığında değişikliklere yol açar (51).

İnsülin direnci ile gelişen plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma plazmada serbest yağ asidi ve trigliserit artışına yol açarken aynı zamanda karaciğer lipoprotein lipaz aktivitesindeki artışla HDL yıkımında artışa neden olur. Artan serbest yağ asitleri hem kas hem de karaciğer dokusunda glikozun hücre dışına çıkması yönünde insüline karşıt etkiler gösterir. Serbest yağ asitleri açıl CoA miktarını arttırarak normal tirozin fosforilasyon kaskadında yer alan serin kinazların etkisini arttırır. Yağ asit oksidasyonu azalır ve glukoz metabolizması bozulur. Kas dokusunda yağ asitleri birikir. Obez insanlarda hedef dokularda biriken trigliserit açıl CoA'nın önemli bir kaynağıdır (52, 53).

İnsülin direncini saptamak için açlık glukoz/insülin oranı, OGTT (oral glukoz tolerans testi), intravenöz glukoz tolerans testi ve glukoz/insülin klemp teknikleri klinikte kullanılabilir. İnsülin duyarlılığını ve β hücre fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart hiperinsülinemik-öglisemik klemp ve hiperglisemik klemdir. Klemp tekniğinin invaziv olması nedeniyle kullanımı

zordur. Bunun yerine FGIR (Fasting glucose/insulin ratio), HOMA-IR (Homeostatic model assessment of insulin resistance), QICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) değerleri kullanılmaktadır (54). Bu parametreler karşılaştırıldığında açlık glukoz ve insülin değerlerine göre hesaplanan HOMA-IR'nin insülin direncini göstermede özgül ve güvenilir bir yöntem olduğu bulunmuştur (55).

Tablo 5. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri (45, 55)

FGIR:	$\frac{\text{açlık glukoz 0.dakika (mg/dl)}}{\text{insülin 0.dakika (}\mu\text{U/ ml)}}$
HOMA-IR:	$\frac{\text{Glukoz 0.dakika (mmol/l)} \times \text{insülin 0.dakika (}\mu\text{U/ ml)}}{22,5}$
QICKI:	$\frac{\text{Log (insülin 0.dakika)} + \log (\text{glukoz})}{22,5}$

Obezitede insülin direnci gelişir ve zaman içerisinde dolaşımdaki insülin seviyesi artar. Böylece tip diyabet gelişiminde rol oynayan insülin duyarlılığında azalma ve pankreatik β hücre fonksiyonlarında bozulma olur. Ayrıca obezite hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı genişimi ile ilişkilidir (56).

İnsülin direnci olan obezlerde boyun arka kısmı, koltuk altı, cilt kıvrım yerleri ve eklem yerleri üzerinde hiperpigmente, hiperkeratoz ile karakterize olan akantozis nigrikans sık görülür. Cilt değişiklikleri artmış serum insülin seviyeleri ile koreledir. Kilo kaybı ve insülin direncinde azalma ile düzelebilir (24).

2.1.6. Obezitede tedavi

Obez çocuk ve adolesanlarda hem duygusal hem de metabolik komplikasyonlar görülmektedir. Bu nedenle tedaviden çok erken dönemde koruyucu müdahale daha başarılı ve faydalı olabilir (24). Tedavide temel amaç normal büyümeye zarar vermeksizin vücudun enerji dengesini belirlemek, çocuklar ve ailelerine sağlıklı beslenme ve fizik aktivitenin faydalarını öğretmektir (57).

Çocukların çoğu kabul edilen standartlardaki beslenmeyi (tahıllı yiyecekler, sebze, meyve, süt ürünleri ve et içeren) uygulamaz (57). Oldukça yüksek kalori ile beslenen bir çocukta ani düşük kalorili diyet başarı şansını azaltır. Diyetisyen tarafından diyet öyküsü öğrenildikten sonra 6-8 haftalık aralıklarla kalori % 10-20 oranında azaltılarak alması gereken günlük ideal kaloriye inilir. Diyetler protein içeriği yüksek, kalori miktarı düşük olup kısa sürede fazla kilo kaybına neden olur. Ciddi kalori kısıtlaması mineral ve vitaminlerin eksikliklerine neden olur. Bunun sonucu kemik mineralizasyonunda ve lineer büyümede azalma, menstrüal siklusta bozulma görülür (24). Obez çocuklarda diyetin kalori içeriği % 50 karbonhidrat, % 30 yağ, % 20 protein içermelidir (58)

Obez çocuklarda egzersizin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (24). 7-11 yaş grubu 79 obez çocukta yapılan bir çalışmada haftada 5 gün en az 40 dakika yapılan egzersizle vücut yağ oranında % 5 azalma, açlık insülininde % 10, trigliserit düzeyinde % 17 düşüş sağlanmıştır. Ayrıca aerobik egzersizin de vasküler endotelial fonksiyonlarda

düzelme sağladığı gösterilmiştir. Egzersiz çocuğun yaşına, ilgi alanı ve yeteneğine uygun, enerji harcanımını arttırmak amaçlı geniş kas grubunu çalıştıracak içerikte, haftanın 3 günü en az 30 dakika ve ailenin katılımı ile olmalıdır. Televizyon ve bilgisayar başında geçirilen zaman günlük 2 saatin altına indirilmelidir (24, 57, 59). Sonuç olarak sağlıklı beslenme ile beraber sedantar yaşamın azaltılması kilo kontrolünde gereklidir.

Anorektik ajanlardan sibutramine hipotalamusta serotonin, norepinefrin, epinefrin alımını inhibe eder ve iştahı azaltır.

Pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat yaklaşık % 30 oranında yağ emilimini azaltır. Vücut ağırlığı, total ve LDL kolesterol seviyelerini düşürür, bozulmuş glukoz toleransı olan erişkinlerde tip 2 diyabet riskini azaltır (24, 57).

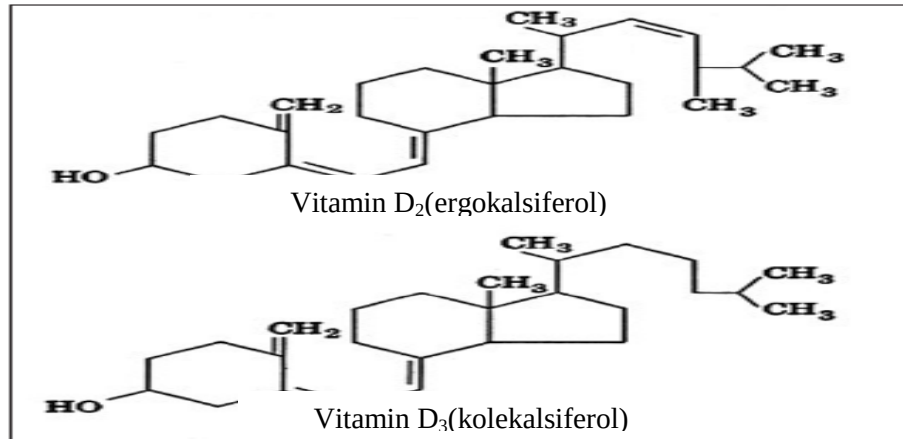
Metformin hepatik glukoz alımını artırır, glukoneogenez ve glukoz yapımını azaltır. İştahı azaltır, kilo kaybına neden olur. Visseral yağlanmayı azaltır (24). Açlık hiperinsülinemisi ve ailede tip 2 diyabet olan 12-19 yaşlarında 29 obez hastada metforminin VKİ, serum lipidleri, leptin, glukoz toleransı üzerindeki etkisine bakılmış. Metformin alan grup plasebo alan grup ile karşılaştırıldığında VKİ arasında önemli derecede fark bulunmuştur. Aynı zamanda plazma leptin, açlık glukozu ve insülin düzeylerinde de düşüş saptanmıştır (24, 60). İnsülin direnci olan obez hastalarda kullanılmaktadır.

Cerrahi yaklaşım 15 yaşından büyük morbid obez adolesanlarda kullanılan bir tedavidir. Ameliyat öncesi multidisipliner bir ekip tarafından detaylı değerlendirme yapılmalıdır. Cerrahi yaklaşım iki şekilde yapılmaktadır. Laparoskopik gastrik bant ve Roux-en-Y gastrik bypass. Gastrik bant yönteminde

ösefagial dilatasyon, gastroösefagial reflü, akalazya, enfeksiyon, balon rüptürü gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Roux-en-Y gastrik bypass yönteminde demir eksikliği anemisi, folat-tiamin-kalsiyum eksikliği, yara yeri enfeksiyonu, mide ve ince barsak obstrüksiyonu, atelektazi, pulmoner emboli gibi komplikasyonlar neden görülebilmektedir (24, 57).

2.2.1 Vitamin D metabolizması ve fonksiyonları

D vitamini vücutta 2 şekilde bulunur.1-Vitamin D₃ (kolekalsiferol) 2-Vitamin D₂ (ergokalsiferol)



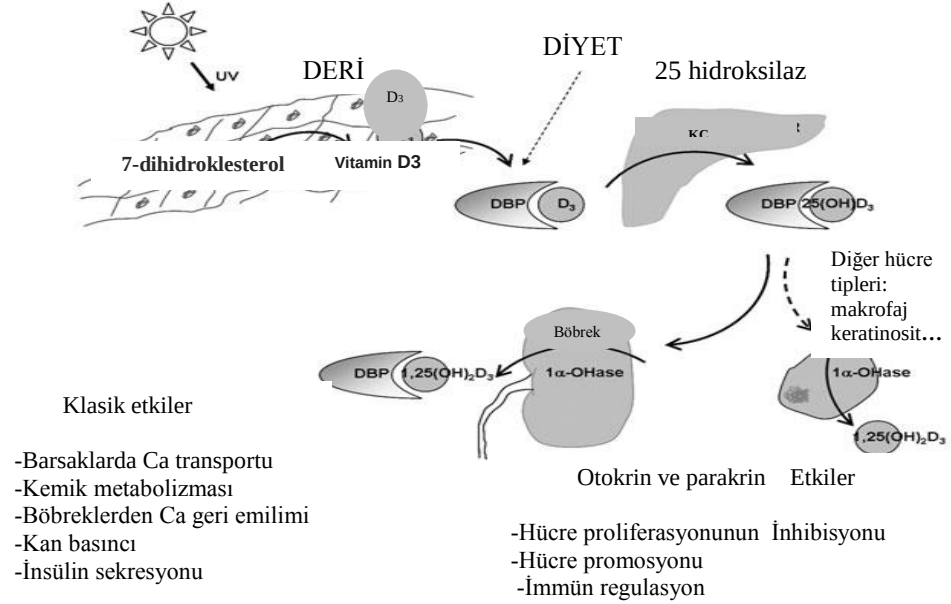
D vitamininin moleküler yapısı

Vitamin D'nin %80'i güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenirken geri kalanı ise diyet ile alınır. Deride 7-dehidrokolesterol UV-B ışınlarının etkisiyle fotolize uğrayarak prekolekalsiferole dönüşür. Epidermiste prekolekalsiferol termal izomerizasyon ile kolekalsiferole dönüşür. Kolekalsiferol derideki plazma membranından epidermal kapiller yatakta bulunan vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak ekstraselüler boşluğa çıkar. Fotokonversiyon miktarı sadece UV ışınlarının uygun dalga boyunda olmasına değil her bir deri tabakasına ulaşan UV ışının niteliğine de bağlıdır. Deride fazla sentezlenen kolekalsiferol UV ışınların etkisiyle lumisterol ve takisterol olarak adlandırılan inaktif fotoizomerlerine dönüştürülür. Bu fizyolojik mekanizma sayesinde vitamin D intoksikasyonunu gerçekleştirmez (61, 62, 63, 64).

Ergokalsiferol ve kolekalsiferolün diyetteki başlıca kaynakları balık yağı, süt, tereyağı, peynir, yumurta, karaciğer, margarin, hububattır ve ince barsaklarda şilomikronun yapısına katılarak emilir. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol karaciğerde sentezlenen ve vitamin D'ye yüksek afiniteye sahip olan DBP'ler aracılığıyla karaciğere taşınır. Karaciğerde hidroksilasyonla elde edilen 25-hidroksi vitamin D (25-OH vitamin D) dolaşıma karışır. Plazmada 25-OH vitamin D yeterli düzeyde bulunduğunda yağ dokusunda depolanır. Serumda ölçülebilen vitamin D metaboliti olan 25-OH vitamin D'nin yarı ömrü 3 haftadır. Optimal kemik kitlesine ulaşmak için gerekli olan 25-OH vitamin D düzeyi bilinmemektedir. Holick'in çalışmasında cildi pembeleştirecek düzeyde güneş ışınına maruziyetin 15-25 µg vitamin D'nin diyetle alımının eşdeğer olduğu gösterilmiştir (61).

Dolaşımda bulunan 25-OH vitamin D, DBP'e bağlanır. Bu kompleks renal tubul hücresindeki megalin ile bağlanarak hücre içine girer. Hücre içine girer girmez 25-OH vitamin D serbest kalır ve mitokondride 1-α hidroksilaz aracılığıyla 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşür. Aktif olan bu form kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynayan barsak, paratiroid bezi, kemik ve böbrek gibi dokularda VDR'ne (D vitamini reseptörü) bağlanarak etkisini gösterir. Bu bağlanmanın etkisiyle oluşan hücre içi sinyallerle kalsiyum kanalları ve kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP/kalbindin) sentezi gerçekleşir ve kalsiyum emilimi sağlanır. 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyi; serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerine bağlı olarak 1-α hidroksilaz enzimi ile regüle olur (61, 64). 25-OH vitamin D böbrek ve diğer dokularda 24 hidroksilaz aracılığıyla inaktif formuna

dönüştürülerek idrarla atılır. 24 hidroksilaz enzimi 1,25(OH)₂ vitamin D tarafından regüle edilir (61, 62, 63, 64,65).



Şekil 3. Vitamin D metabolizması ve fonksiyonları (66)

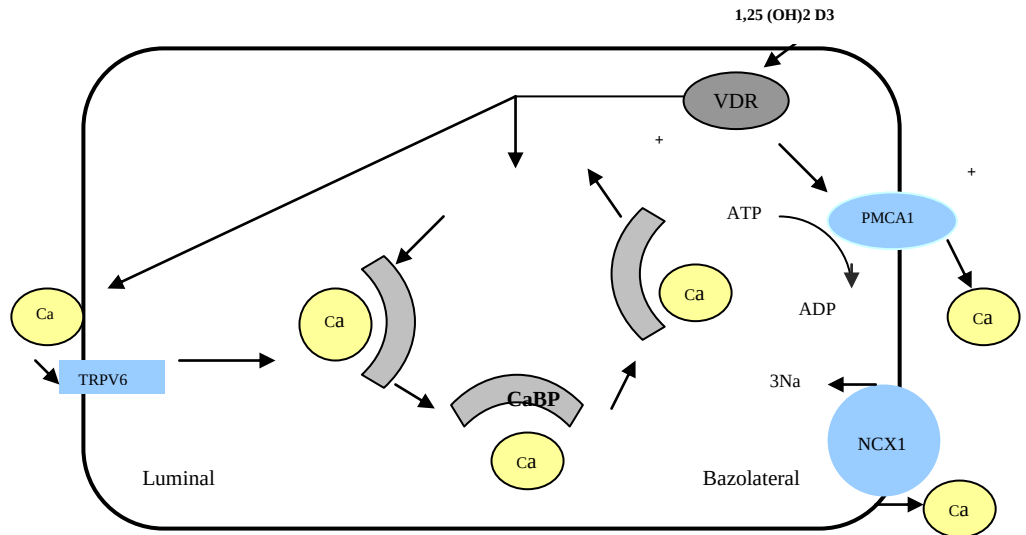
Vitamin D'nin birçok hücrede reseptörü bulunmaktadır ve etkisini bu yolla göstermektedir.

Vitamin D'nin hedef hücreleri;

İspatlanmış	varsayılan
Barsak enterositleri	Pankreas islet hücreleri
Distal renal hücreler	Ovarian hücreler
Paratiroid hücreler	Plasenta
Ciltteki keratinositler	Epididimis
Promyelosit, monosit, osteoblast	Cilt fibroblastları
Lenfosit	Aortik endotelial hücreler

1,25(OH)₂ vitamin D steroid hormonlar gibi otokrin ve parakrin etkilere sahiptir. Vitamin D diyetteki Ca⁺² ve P ince barsaklardan emiliminde önemlidir

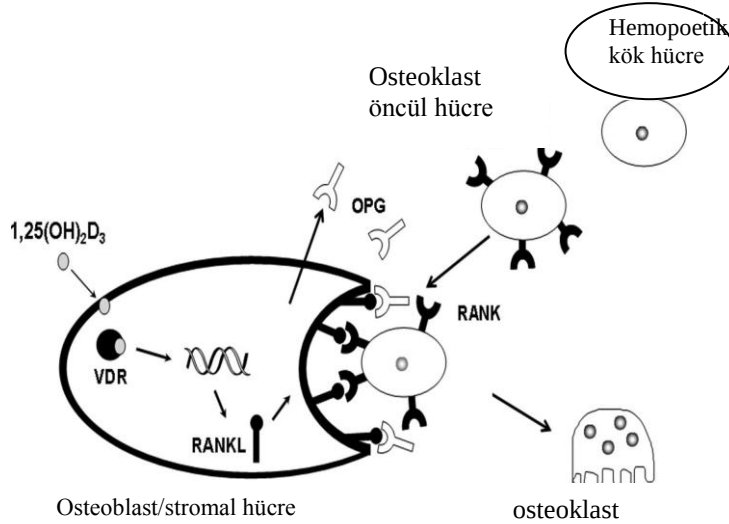
(67). Farelerde yapılan çalışmalarda VDR veya 1- α hidroksilaz eksikliğinde vitamin D bağımlı rikets, yine hayvanlarda yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinde hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, rikets ve osteomalazi görülmüştür (67, 68). 1,25(OH)₂ vitamin D barsak hücrelerinde Ca⁺² alımı ve transport mekanizmasında rol oynamaktadır (Şekil 4). Barsaklardan Ca⁺² emiliminde hız sınırlayıcı basamak ilk basamaktır ve vitamin D bağımlıdır. Ca⁺² hücre içine alımında apikal yüzeydeki TRPV-5 (Transient Receptor Potential Vanilloid) ve TRPV-6, hücre içindeki hareketini sağlamada CaBP (kalsiyum bağlayıcı protein; kalbindin), hücreden dışarı pompalanmasında ise hücrenin bazolateralinde bulunan plazma membran kalsiyum ATPaz (PMCA1) görev almaktadır. 1,25(OH)₂ vitamin D Na-P kotransporter aktivasyonu ve enterosit plazma membranındaki değişiklikler ile fosfat geçişini de arttırmaktadır (67).



Şekil 4. 1,25(OH)₂ vitamin D'nin barsak hücrelerindeki Ca⁺² transportu

(67)

Vitamin D iskelet sisteminin gelişim ve mineralizasyonunda da gereklidir. Vitamin D eksikliği; büyüme çağında rikets daha ileri yaşlarda ise osteomalaziye neden olur (67, 69). Büyüme plağının gelişiminde Ca^{+2} ve $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D'ye, optimal osteoblastik kemik formasyonu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu içinse VDR ve $1,25 \text{ OH}$ vitamin D'ye ihtiyaç vardır. $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D, RANKL (plazma membran reseptör aktivatörü NF- κ B ligandı) ve osteoprotegerin sistemi üzerinden osteoklastogenezisi regüle eder. Ca^{+2} diyetle yetersiz alındığında vitamin D ile VDR bağlanır ve RANKL'nın yapımını artırır. Preosteoklastların plazma membranında bulunan RANK, RANKL ile bağlanır ve preosteoklastların matür osteoklastlara dönüşmesini sağlar (Şekil 5). Matür osteoklastlardan hidroklorik asit ve kollejenaz salgılanır ve bu da kemikte depolanmış olarak bulunan Ca^{+2} ve P dolaşıma salınımına neden olur (67).



Şekil 5. $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D ve osteoklastogenezis (62)

Vitamin D paratiroid bezinin fonksiyonları üzerinde de etkilidir. Vitamin D eksikliğinde paratiroid hiperplazi, PTH sentez ve sekresyonunda artış görülür. 1,25 OH vitamin D verilmesi ile PTH sentezi ve paratiroid hücrelerin büyümesi inhibe olur. Kronik böbrek hastalıklarına bağlı sekonder hiperparatiroidizmde 1,25(OH)₂ vitamin D tedavisi bu nedenle etkilidir. 1,25(OH)₂ vitamin D, paratiroid bezinde mitojenik olan TGF- α (dönüştürücü büyüme faktörü α) ve reseptörü olan EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) ekspresyonunda artışı engeller. Bu durum paratiroid bezindeki siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin (p21, p27) artışına neden olur. TGF- α /EGFR'den gelen büyüme sinyallerinin downregulasyonu sonucu paratiroid hücrelerindeki büyüme engellenir (67, 70, 71, 72).

1,25(OH)₂ vitamin D en önemli etkisi böbrekler üzerinedir. 1- α hidroksilaz supresyonunu, 24 hidroksilaz stimülasyonunu ve proksimal tübüllerde megalin ekspresyonunu artırır. Böbreklerden Ca⁺² geri emilimi, kalbindin ekspresyonunu artırır ve distal tübülde PTH bağımlı Ca⁺² transportunu hızlandırır. Vitamin D yokluğunda diyet ile alınan Ca'un % 10-15'i, P'un % 60'ı barsaklardan emilir. Vitamin D'nin etkisiyle Ca⁺² emilimi % 30-40, P emilimi ise % 80'e çıkar (65). Yapılan çalışmalarda vitamin D'nin böbrek koruyucu etkisi de gösterilmiştir. Vitamin D verilmesi ile albuminüri ve glomeruloskleroz gelişiminde düzelme, böbrekte podosit kaybı ve podosit hipertrofisinde azalma saptanmıştır (67, 73).

Vitamin D'nin prostat, meme, kolon kanserinden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. 1,25(OH)₂ vitamin D-VDR sistemi kanseröz hücreleri G1-G0 fazında durdurur. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21'in transkripsiyonunu,

p27'nin sentezini artırarak büyümeyi durdurur, monosit-makrofaj serisinin farklılaşmasına katkıda bulunur (67, 70).

Renin-anjiotensin sistemi kan basıncı, elektrolit ve volüm dengesinde önemli rol oynar. Vitamin D renin gen ekspresyonunu baskılamaktadır. Düşük vitamin D düzeylerinde kan basıncında ve plazma renin aktivitesinde artış saptanmıştır (67, 74, 75). Primer hipertansiyonu olan hastalara vitamin D verilmesi ile kan basıncında düşüş görülmektedir. Sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda ise plazma renin, anjiyotensin 2 konsantrasyonlarında ve kan basıncında düşüş görülür. VDR'ü olmayan farelerde renin ve anjiyotensin 2 konsantrasyonlarında artış olup sıvı alımı ve kan basıncı artmış, kardiyak hipertrofi gözlenmiştir (75).

Çeşitli cilt hastalıklarının tedavisinde de vitamin D antiproliferatif etkileri nedeniyle kullanılmıştır. Ağır osteoporozu olan psöriazisli hastalarda oral vitamin D tedavisi ile dramatik düzelme görülmüştür. 1,25(OH)₂ vitamin D-VDR kompleksi normal cilt ve saç gelişimi için de gereklidir (67).

Vitamin D eksikliğinde iskelet kaslarında güçsüzlük ve atrofi meydana gelir. Ayrıca 1,25(OH)₂ vitamin D atrial natriüretik faktör (ANP) sentez ve salınımı, kardiyak miyositlerde hipertrofiyi kontrol eder. Nörolojik hastalıklardan Parkinson hastalığı ve şizofreni tedavisinde de kullanılabilmektedir (67).

2.2.2. Vitamin D ve insülin direnci

Pankreas adacık hücreleri VDR ve CaBP'e sahiptir. Bu durum pankreatik insülin sekresyonunda vitamin D'nin rolünü desteklemektedir. Vitamin D β -hücre fonksiyonlarını α -hücre fonksiyonlarından daha fazla etkilemektedir. Vitamin D glukoz uyarısına insülin sekresyonunu arttırarak cevap verir. Bazal insülin düzeyini etkilemez. Eksikliğinde insülin sekresyonu bozulur. Vitamin D eksikliği olan ratlarda insülin sekresyonunda azalma saptanmıştır. Tek doz subkutan vitamin D verilmesi ile glukoz toleransı ve insülin sekresyonunda önemli düzeyde düzelme görülmüştür (7). Ayrıca vitamin D β -hücresinin biyosentetik aktivasyonunu arttırır, proinsülinin insüline dönüşümünü hızlandırır (8, 74).

İnsülin sekresyonu hücre içi Ca (iCa) düzeyinden de etkilenmektedir. Vitamin D veya Ca eksikliğinde, β -hücrelerinde hücre içi ve dışı arasındaki Ca dengesi değişir. İnsülin sentez ve sekresyonu bozulur (7).

Vitamin D eksikliğinde insülin sekresyonunda bozulma olur (7, 76). İnsülinin hedef hücrelerde etkisini gösterebilmesi için iCa seviyelerinin optimal düzeyde olması gerekmektedir. Vitamin D eksikliğine bağlı PTH artışında paradoksal olarak iCa artar ve optimal konsantrasyon sağlanamadığından insülinin hedef hücrelerdeki etkisi bozulur (7, 77).

Vitamin D eksikliği olan hastalarda PTH'daki artış insülin duyarlılığında azalma, DM prevalansında artış ile ilişkilidir. Bu kişilerde paratiroidektomi ile açlık glukozu ve postprandiyal plazma glukoz seviyelerinde düzelme saptanmıştır (7, 78, 79).

Vitamin D eksikliğinin glukoz intoleransındaki etkilerini gösteren çalışmalardan birinde diyabet için risk faktörü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında diyabet için risk faktörü olanlarda vitamin D düzeyi daha düşük olarak bulunmuştur (80). Yine başka bir çalışmada diyabetik ve nondiyabetik grup karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi diyabetik grupta daha düşük olarak bulunmuştur (6, 81). 2004 yılında Reinehr ve ark.(82) yaptığı çalışmada obez çocuklarda insülin duyarlılığı ve obezite arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Kilo kaybı ile insülin direncini gösteren HOMA-IR ve QICKI değerlerinde değişiklik saptanmıştır.

2.2.3 Vitamin D ve obezite

Obezite oluşumunda birçok neden rol oynamaktadır. Son dönemlerde 1,25(OH)₂ vitamin D'nin obezite ile ilişkisi gösterilmiştir. 25OH vitamin D düzeyi obezlerde düşük olarak bulunmuştur. Bunun nedeni; 1-Subkutanöz yağ dokusunda vitamin D'nin sekestrasyonu 2-Obez kişilerin sedanter yaşam sürmesi 3-Güneş işığı ile maruziyetlerinin azalması olarak açıklanabilir (83). Rajakumar ve ark. (83) yaptığı çalışmada obez ve obez olmayan çocuklarda vitamin D eksikliği açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Alemzadeh ve ark. (84) yaptığı çalışmada obez çocuklarda vitamin D eksikliği % 32,3, yetersizliği % 41,7 olarak bulunmuştur. Vitamin D eksikliği olan grupta vitamin D yetersizliği olan gruba göre PTH seviyeleri daha yüksek, Ca⁺² seviyesi ise daha düşüktür.  izmecioğlu ve ark.(85) 301 okul çocuğunda yaptığı bir çalışmada vitamin D eksikliği % 12, yetersizliği % 53 olarak bulunmuştur. Obezite ve vitamin D arasında bir ilişki

bulunamamış ancak vitamin D düzeyi düşük çocukların VKİ ile vitamin D düzeyleri arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (85). 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerindeki artışın adipozit dokudaki hücre içindeki Ca miktarını arttırdığı saptanmıştır. Hücre içi Ca yağ asit sentazı aktive ederek lipogenezi stimule ederken, fosfodiesteraz aktive ederek de lipolizi inhibe eder ve yağ birikimine neden olur (86, 87). Ayrıca 1,25(OH)₂ vitamin D'nin adipocyte uncoupling protein 2 (UCP2) yapımını inhibe ederek adipozit dokunun metabolik etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (88). Reinehr ve ark. yaptığı çalışmada ise VKİ-SDS ile 25-OH vitamin D ve PTH düzeylerinde meydana gelen değişiklikler birbiri ile korele olarak bulunmuştur (87). Razzaghy-Azar ve Parikh tarafından yapılan iki çalışmada da 1,25(OH)₂ vitamin D ile VKİ arasında ters kolerasyon olduğu gösterilmiştir. 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyi substratı olan 25-OH vitamin D miktarına bağlıdır. Obezlerde ise 25-OH vitamin D miktarı düşüktür. Bu VKİ ile 1,25(OH)₂ vitamin D arasındaki ters kolerasyonu açıklamaktadır. 25-OH vitamin D'nin 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşümünü PTH düzenlemektedir. Obezlerde 25-OH vitamin D'nin düşük olması nedeniyle sekonder hiperparatiroidizm görülür. PTH, 1- α hidroksilaz aktivasyonunu arttırarak 25-OH vitamin D'nin 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşümünü sağlar. 1,25(OH)₂ vitamin D ise karaciğerde 25OH vitamin D oluşumunu azaltır (86, 87, 88, 89, 90). Kurşun ve ark.(91) tarafından yapılan bir çalışmada obez çocuklarda kontrol grubuna göre 25-OH vitamin D ve 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyleri düşük bulunmuş ancak PTH düzeyleri ise her iki grup için de benzer bulunmuştur.

Vitamin D eksikliği metabolik sendrom için de risk oluşturmaktadır. Obezitedeki artışa bağlı olarak metabolik sendromun prevalansında da artış görülmüştür. Metabolik sendromdaki vitamin D eksikliğinde en önemli faktörün obezite olduğu düşünülmektedir. Vitamin D ile metabolik sendromun komponentlerinden visseral yağ birikimi, hipertrigliseridemi, hiperglisemi arasında zıt ilişki bulunmaktadır (74).

2.2.4 Vitamin D ve obezitede salgılanan sitokinler

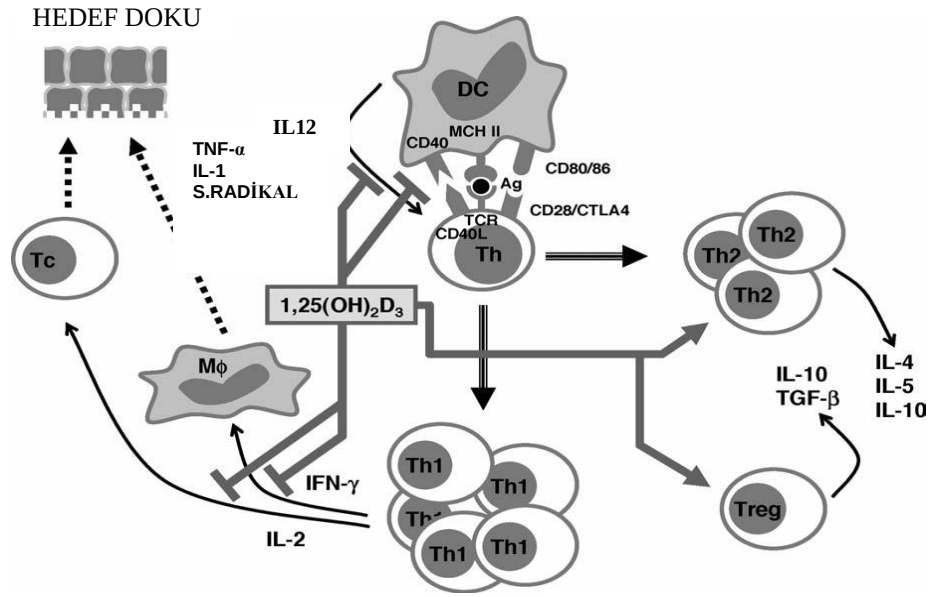
Vitamin D enfeksiyon, otoimmün hastalık ve transplantasyonda rejeksiyonun kontrolünde de etkilidir. Dentritik hücreler (DCs), antijen sunan hücreler (APCs) ve monosit-makrofaj aracılığıyla bu etkisini gösterir (67). Aktive makrofajlardan sitokin, NO, prostoglandin gibi inflamatuvar mediyatörler ve 24OH₂ salgılanır. Bu mediyatörlerin üretimi, ilişkili genlerin transkripsiyon düzeyleri ile kontrol edilir. Transkripsiyon düzenleyicilerin aktivasyonu ile monositlerin makrofaja dönüşümü sağlanır. Lenfoid hücrelerin değişim sürecinde bu hücrelerdeki 1- α hidroksilaz ekspresyonunda artış olur. Buna karşın 24 hidroksilaz ve VDR ekspresyonunda azalma görülür (66). Vitamin D eksikliğinde makrofaj fonksiyonlarında bozulma görülür (kemotaksis, fagositoz, proinflamatuvar sitokin üretimi) (4).

1,25(OH)₂ vitamin D'nin DCs üzerinde de belirgin etkileri bulunmaktadır. 1,25(OH)₂ vitamin D veya analogları ile tedavide hücrelerin maturasyonu inhibe olur, MHC II ekspresyonunu anlamlı oranda azalır. Kostimulatör olan IL-12 üretimini azaltırken IL-10 üretimini artırır. DCs kendisi de 1,25(OH)₂ vitamin D

üretebilmektedir. Maturasyonu esnasında VDR ekspresyonu olmaz. Böylece 1,25(OH)₂ vitamin D'e karşı duyarsızlık gelişir (66,92).

1- α hidroksilaz ekspresyonu DCs, APCs, monosit ve makrofajlarda VDR varlığından dolayı olmaktadır. Bu durum vitamin D'nin immün sistem üzerindeki etkisini desteklemektedir. İnflamasyonun erken fazında 1- α hidroksilaz düşük miktarda bulunmaktadır. Daha sonrasında lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerin (NK hücreleri) toplanması ile 1- α hidroksilaz düzeyi artar ve 1,25(OH)₂ vitamin D üretilir (66).

Antijen spesifik immün cevapta Th hücreler rol oynar. İki alt tipi bulunmaktadır. Th1 ve Th2. Th1 hücreler immün cevapta (tümör ve hücre içi patojenlere verilen cevap) etkilidir. IF- γ , IL-2, TNF- α salgılar. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri kendi proteinlerine karşı reaksiyon verir. Multipl skleroz, tip 1 diyabet, inflamatuvar barsak hastalıkları bu duruma örnek teşkil eder. Th2 antikor aracılı immün cevapta (alerji, astım ve hücre dışı patojenlere verilen cevap) etkilidir. IL-4, IL-5 salgılar. Aktive olmamış Th hücrelerinden düşük düzeyde VDR eksprese edilir. Aktive olduklarında ise bu 5 kat artar. 1,25(OH)₂ vitamin D henüz alt tiplerine ayrılmamış Th hücrelerin proliferasyonunu, IF- γ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltır. Th2 hücrelerinden IL4 üretimini ise artırır. Th hücrelerindeki VDR'ü çok düşük miktarda olan farelerde normal miktarda olan farelere göre IF- γ üretimi fazlayken IL-2, IL-4, IL-5 üretimi daha düşük bulunmuştur. 1,25(OH)₂ vitamin D Th1 hücrelerinden salınan sitokin üretimini azaltır, Th2 hücrelerinden salınan IL-4 salınımını ise artırır. Vitamin D sinyalinin yokluğunda T hücreleri Th1 tipine dönüşür (Şekil 6) (92, 93).



Şekil 6. 1,25(OH)₂ Vitamin D immünregulasyonu (92)

TNF- α multipl skleroz (MS), inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), romatoid artrit (RA), kalp hastalıkları ve osteoporozda artar. Klinik durumun ciddiyeti ile TNF- α düzeyleri ilişkilidir. TNF- α monosit, makrofaj, T hücreleri, adiposit, düz kas hücreleri ve fibroblastlarda üretilir. Hücrelerin maturasyon durumuna göre vitamin D'ye verilen yanıt farklıdır. Örneğin immatür kemik iliği hücrelerinde TNF- α üretiminde artış gözlenirken periferik kandaki matür mononükleer hücrelerde TNF- α üretiminde azalma saptanmıştır (92). Diğer bir sitokin olan IL6 makrofaj, dentritik hücre ve B lenfositlerde üretilir. IL-6 Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, T lenfositlerinde IL-4 salgılanmasını uyarak Th2 hücre farklılaşmasını indükler (94). 1,25(OH)₂ vitamin D varlığında artan IL-4 pozitif hücreler önemli miktarda IL-6 salınımına neden olurlar (95). Kalsitriol tedavisi ile IL-6 ve TNF- α seviyelerinde düşme olduğunu gösteren çalışmalar

olduğu gibi TNF- α seviyelerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (96, 97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2009 Ocak-Haziran ayları arasında Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran pubertal obez çocuklar çalışma grubu, pubertal sağlıklı çocuklar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya endokrinolojik bir nedene bağlı olan obez çocuklar, antikonvülzan kullananlar, D vitamini tedavisi alanlar, steroid alanlar, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar alınmadı. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı (22 Aralık 2008- 410 sayılı karar) alındı. Proje Ankara Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından (proje kodu 01/2009-49) desteklendi.

Grup 1: hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne şişmanlık yakınması ile başvurup, $VKİ \geq 95p$ olan pubertal çocuklar

Grup 1a: Grup 1'den insülin direnci saptanan pubertal obez çocuklar

Grup 1b: Grup 1'den insülin direnci saptanmayan pubertal obez çocuklar

Grup 2a: Grup 1'den düzenli kontrole gelen pubertal obez çocuklar

Grup 2b: Grup 1'den kontrole gelip kilo veren pubertal obez çocuklar

Grup 3: Puberteye girmiş sağlıklı çocuklar (Kontrol grubu)

Olgular:

Tüm olguların beslenme alışkanlıkları, diyetle Ca alımları, ailelerinin eğitim düzeyleri, güneşte kalma süreleri, spor yapma alışkanlıkları, birinci ve ikinci derece akrabalarında obezite, kan basıncı yüksekliği, kalp-damar hastalığı varlığı, diyabet varlığı yapılan ankette ayrıntılı olarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan grupların boy ve ağırlık ölçümleri hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yapıldı.

Hastaların vücut ağırlıkları elektronik tartı aleti ile ayakkabıları ve üst giyisileri çıkarılarak ölçüldü.

Boylar ayakları çıplak ve birleşik olarak arkalarındaki Harpenden stadiometreye baş arkası, sırt, kalça, ayak topuklarının arkasının değmesi ve dik bir şekilde sabit durmaları sağlanarak başın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçülerek yapıldı.

Vücut kitle indeksi boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak, ağırlık (kg)/boy² (m²) formülüyle hesaplandı. Tüm olgular için VKİ $\leq$ 85. persentil olanlar normal, 85 ile 95. persentil arasında olanlar fazla tartılı, $\geq$ 95. persentil olanlar şişman olarak kabul edildi (1, 42). VKİ SDS değerleri LMS yöntemi kullanılarak hesap edildi (98).

Tüm olguları sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri oturur durumda 10 dakika dinlenme sonrasında sağ koldan yaşa uygun maşonlu manometre kullanılarak ölçüldü. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı ve Grup 1'deki olgular insülin direncinin göstergeleri olan akantozis nigrikans, stria açısından değerlendirildi.

Örnekler 12 saatlik açlık sonrasında venöz kan örneği alınarak AKŞ (açlık kan şekeri), insülin, Ca, P, ALP düzeyi ölçümleri yapıldı. PTH, vitamin D, TNF- α , IL-10 düzeyleri için venöz kan örnekleri -80°C saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra PTH Biosource firmasının 093409 lot nolu kitiyle içindeki prospektusa uygun olarak IRMA metoduyla çalışıldı. 1,25(OH)₂ vitamin D ve 25-

OH vitamin D Biosource firmasının 093406 ve 093406/B lot nolu kitiyle içindeki prospektusa uygun olarak RIA metoduyla çalışıldı. TNF- α , IL 6 Biosource firmasının 093405 lot nolu kitiyle içindeki prospektusa uygun olarak IRMA yöntemiyle çalışıldı.

Tüm olgularda insülin direncini göstermeye yönelik HOMA-IR, FGIR ve QICKI değerleri hesaplandı. İnsülin direncini göstermede HOMA-IR esas alınarak olgularda HOMA-IR $\geq 3,16$ olan insülin direnci (+), HOMA-IR $\leq 3,16$ olan olgular normal olarak tanımlandı (55).

Tüm olgularda L1-L4 lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu ölçümleri hologic cihazında çalışıldı. İncelemede kemik mineral dansitesi (KMD=g/cm²) olarak hesaplandı. Hastaların z skorları değerlendirilerek z skoru -2' nin altındaki olgularda kemik mineral dansitesinin kronolojik yaşa göre düşük olduğu kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile

değerlendirildi. Ortanca değerler farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farkın görülmesi halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla sırasıyla; post hoc Tukey testi veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Kontrole gelen olgular içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin meydana gelip gelmediği Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi.

Kategorik değişkenler Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne obezite yakınması ile başvuran ve yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda basit obezite tanısı alan, 44 erkek ve 40 kız olmak üzere toplam 84 çocuk (çalışma grubu) ve Genel Çocuk Polikliniği'ne çeşitli yakınmalar ile başvuran, tartı ve boyları normal sınırlarda olan 28 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) alındı. Çalışma (Grup 1) ve kontrol (Grup 3) grubunun yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy açısından karşılaştırmaları tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (Grup3) (n=28)	Obez insülin direnci olan (Grup 1a) (n=38)	Obez insülin direnci olmayan (Grup1b) (n=46)
Yaş (yıl)	13,6±2,5	13,3±2,1	11,7±1,9
Cinsiyet			
Erkek	10 (%35,7)	20 (%52,6)	24 (%52,2)
Kız	18 (%64,3)	18 (%47,4)	22 (%47,8)
Vücut Ağırlığı (kg)	47,2±8,7	78,8±17,7	66,2±12,1
Boy Uzunluğu (cm)	156,8±11,0	158,8±10,11	52,5±9,2
VKİ (kg/m ²)	19,2±2,2	30,8±4,2	28,3±2,6
VKİ SDS	-0,41±1,01	2,41±0,61	2,32±0,45

Grup 1 ve Grup 3 kışın güneşten faydalanma, fizik aktivite açısından değerlendirildi. Grup 1'de bu oranlar yüksek saptadı (Tablo 6).

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 3 fizik aktivite ve kışın güneşten faydalanma açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1	Grup 3	P
Kışın Güneşe Çıkma	82 (%97,6)	25 (%89,3)	> 0,05
Fiziksel Aktivite	5 (%6,0)	0 (%0)	> 0,05

Çalışma ve kontrol grubunun AKŞ, insülin, IR, HOMA-IR ve QICKI değerleri karşılaştırıldığında insülin düzeyleri, IR, HOMA-IR, QICKI değerleri için her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanırken, AKŞ için anlamlı farklılık bulunmamıştır. Grup 1 kendi arasında insülin direnci olan ve olmayan diye ikiye ayrıldığında AKŞ, insülin, IR, HOMA-IR, QICKI açısından anlamlı farklılık saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 3'ün insülin direnci parametreleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1a	Grup 1b	Grup 3	P
AKŞ(mg/dl)	89 (72-107) ^{b,c}	84 (68-100) ^c	84 (78-107) ^b	> 0,05
İnsülin(uIU/ml)	20,1 (4,8-36,1) ^{b,c}	10,9 (6,2-15,6) ^c	8,9 (2,2-32,2) ^b	< 0,05
IR	4,1 (2,5-15) ^{b,c}	7,9 (5-14,4) ^c	9,3 (2,5-37,2) ^b	< 0,05
Homa-IR	4,6 (3,2-11,1) ^{b,c}	2,4 (1,3-3,1) ^c	1,8 (0,4-6,5) ^b	< 0,05
QUICKI	0,31 (0,28-0,39) ^{b,c}	0,34 (0,32-0,37) ^c	0,35 (0,29-0,44) ^b	< 0,05

a Kontrol grubu ile İnsülin Direnci (-) olan grup arasındaki fark (p<0,05).

b Kontrol grubu ile İnsülin Direnci (+) olan grup arasındaki fark (p<0,05).

b İnsülin Direnci (-) ile İnsülin Direnci (+) olan grup arasındaki fark (p<0,05).

Obezlerin düzenli takibe gelen (Grup 2a) ve takipte kilo veren grubu VKİ SDS değerlerindeki azalmaya düzeylerine göre karşılaştırıldığında AKŞ, IR, HOMA-IR, QUICKI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 2a ve 2b'nin VKİ SDS değerlerindeki azalmaya göre AKŞ, IR, HOMA-IR, QUICKI değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 2a	Grup 2b	p ^a	Değişim	p ^b
AKŞ(mg/dl)					>0,05
VKİ SDS<0,25	87 (73-94)	88,5 (82-96)	>0,025	2 (-7 – 13)	
VKİ SDS≥0,25	88 (72-100)	85 (78-105)	>0,025	-2 (-14 – 11)	
Homa-IR					>0,05
VKİ SDS<0,25	2,5 (1,3-6,5)	2,6 (0,3-8,1)	>0,025	0,1 (-2 – 5,4)	
VKİ SDS≥0,25	4,0 (1,8-8,5)	2,2 (1,6-6,7)	>0,025	-0,4 (-6,2 – 1,5)	
FGIR					>0,05
VKİ SDS<0,25	8,0 (3,2-13,7)	7,1 (2,5-54,6)	>0,025	0,4 (-7,2 – 46,3)	
VKİ SDS≥0,25	4,9 (2,8-15)	9 (2,7-10,6)	>0,025	0,3 (-5,6 – 7,0)	
QUICKI					>0,05
VKİ SDS<0,25	0,33 (0,29-0,37)	0,33 (0,28-0,48)	>0,025	0 (-0,05 – 0,14)	
VKİ SDS≥0,25	0,31 (0,28-0,39)	0,34 (0,29-0,36)	>0,025	0 (-0,04 – 0,06)	

a Grup içi karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret test, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025

b Gruplar arası karşılaştırmalar, Mann Whitney U test p <0,05

Grup 1a, Grup 1b ve Grup 3 vitamin D düzeyinin Ca alımı ile ilişkisi açısından değerlendirildiğinde her iki grubun Ca alımları yaşlarına göre almaları gereken miktarın altında bulundu. Ancak her iki grubunda kan Ca, P, ALP düzeyleri normal değerler arasındaydı (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma ve kontrol gruplarının kan Ca, P, ALP ve Ca alımları açısından değerlendirilmesi

Değişkenler	Grup 1a	Grup 1b	Grup 3	P
Ca(mg/dl)	9,7 (8,8-10,1)	9,6 (8,9-10,4)	9,6 (8,9-10,5)	> 0,05
P(mg/dl)	4,2 (3-5,6)	4,4 (3,2-5,6)	4,2 (3,3-5,5)	> 0,05
ALP(U/L)	208,5 (57-481) ^b	259,5 (63-521) ^{a,b}	183,5 (55-441) ^a	< 0,05
Ca Alımı(mg/gün)	381 (66-828)	315,5 (90-1461)	303,5 (113-988)	> 0,05

a Kontrol grubu ile İnsülin Direnci (-) olan grup arasındaki fark (p<0,05).

b Kontrol grubu ile İnsülin Direnci (+) olan grup arasındaki fark (p<0,05).

b İnsülin Direnci (-) ile İnsülin Direnci (+) olan grup arasındaki fark (p<0,05).

Çalışma ve kontrol grubu 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D ve PTH değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubunun insülin direnci olan ve olmayanlarında da 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D ve PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Grup 1a, Grup 1b ve Grup 3'ün 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1a	Grup 1b	Grup 3	P
25-OH Vit D (ng/ml)	42,1 (0,13-88,5)	40,4 (6,9-98,5)	37,7(18,5-77,1)	>0,05
1,25(OH) ₂ Vit D (pg/ml)	30,9 (8,6-64,0)	26,4 (6,7-64,4)	30,7 (4,5-66,9)	> 0,05
PTH (pg/ml)	11,7 (1,8-70,9)	11,7 (0,4-66,8)	10,5 (2,5-39,9)	> 0,05

Obezitesi olup düzenli takibe gelen ve takipte kilo veren grubun VKİ SDS değerlerindeki azalmaya göre 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D, PTH, TNF- α ve IL-6 değerlerinin karşılaştırıldığında; VKİ SDS $\geq 0,25$ azalma ile 25-OH

vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde sayısal olarak artış gözlemlendi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 11. Gr 2a ve Gr 2b'nin VKİ SDS değerlerindeki azalmaya göre 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D ve PTH değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 2a	Grup 2b	p ^a	Değişim	p ^b
25-OH Vit D					>0,05
VKİ SDS<0,25	39,8 (22,7-45,4)	44,5 (24,2-65,2)	>0,025	8,5 (-9,5 – 29,4)	
VKİ SDS≥ 0,25	39,8 (22,7-45,4)	48,6 (21,8-192,9)	>0,025	4,8 (-13,6 – 147,3)	
1,25(OH)₂ Vit D					> 0,05
VKİ SDS< 0,25	22,3 (6,7-39,5)	38,2 (22,0-154,2)	<0,025	17,1 (-15,3 – 131,9)	
VKİ SDS ≥ 0,25	31,0 (10,9-57,9)	36,7 (13,1-113,2)	>0,025	0,9 (-44,1 – 62,9)	
PTH					> 0,05
VKİ SDS< 0,25	11,2 (1,5-37,5)	8,9 (3,9-36,2)	>0,025	1,3 (-31,7 – 20,1)	
VKİ SDS≥ 0,25	7,4 (0,6-47,8)	17,0 (1,6-33,5)	>0,025	10,9 (-43,9 – 29,1)	
TNF-α					> 0,05
VKİ SDS< 0,25	0 (0-39,3)	0 (0-100,3)	>0,025	0(-30,9 – 82,2)	
VKİ SDS≥ 0,25	18,1 (0-30,9)	27,6 (15,8-146,2)	<0,025	16,5 (-2,5 – 132,8)	
IL-6					> 0,05
VKİ SDS< 0,25	10,0 (1,7-34,4)	16,9 (7,4-52,1)	>0,025	7,9 (-17,5 – 44,3)	
VKİ SDS≥ 0,25	9,2 (0,7-41,4)	24,9 (3,1-895,6)	<0,025	13,6 (-11,9 – 866,0)	

p^a < 0,025, p^b < 0,05

5.TARTIŞMA

Obezitede zaman içerisinde insülin duyarlılığında azalma ve pankreas β hücre fonksiyonunda bozulmaya bağlı olarak insülin direnci gelişmektedir (37). Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre, insülin direnci olan grupta ise insülin direnci olmayan gruba göre HOMA-IR değeri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Obezite sonucunda gelişen insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından büyük risk oluşturmaktadır. Çalışmamızda obez grubun aile öyküsünde kontrol grubuna göre kalp hastalığı ve obezite anlamlı olarak yüksek saptanırken, her iki grup arasında diyabet öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

D vitamininin büyüme, gelişme ve iskelet sisteminin sağlığı için vücutta yeterli düzeyde bulunması gereklidir (62). Vücutta D vitamininin yeterliliğini gösteren en önemli parametre 25-OH vitamin D'dir. Erişkinlerde normal 25-OH vitamin D düzeyini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar çocuklarda daha azdır. Guillement ve ark. (99) PTH'yı baskılayacak D vitamini düzeyinin >60 nmol/l olması gerektiğini belirtmişlerdir. Bischoff-Ferrari ve ark.(100) ise PTH değerini baskılamak için 25-OH vitamin D değerinin ≥ 75 nmol/l (30 ng/ml) olması gerektiğini belirtmişlerdir. Vitamin D düzeyini ≈ 30 ng/ml düzeyinde tutmak, barsaklardan en yüksek Ca emilimini sağlamanın yanı sıra böbrek dışı dokularda da 1α -hidroksilaz aktivasyonu için önemlidir (101). Yapılan çoğu çalışma ile vitamin D için; PTH seviyesini en fazla düşüren, en yüksek Ca emilimini ve kemik mineral dansitesini sağlayarak fraktürleri azaltan

miktar (75-80 ng/ml) ideal düzey olarak tanımlanmıştır (100). Çalışmamızda D vitamini yetersizliği <30 ng/ml altındaki değerler olarak belirlendi. Vitamin D eksikliğinin nedenleri arasında güneş ışığından yetersiz yararlanım, besinlerle alım azlığı, barsaklardan emilimde bozukluk nedenleri arasında sıralanır. Özellikle kış mevsiminde yeterli güneş alamama ve besinlerden günlük ihtiyacı karşılayamama nedeniyle vitamin D eksikliği sık görülmektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda 25-OH vitamin D eksikliği % 3,6, obez grupta ise % 11,9 iken, 25-OH vitamin D yetersizliği kontrol grubunda % 21,4 obez grupta % 13,1 olarak bulundu. 25-OH vitamin D eksikliği obez grupta daha fazla iken vitamin D yetersizliği kontrol grubunda sayısal olarak daha fazla bulundu. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnsülin direncinin vitamin D üzerindeki etkisini değerlendirmek için obez grup insülin direnci olan ve olmayan diye iki gruba ayrılarak vitamin D düzeylerine bakıldı. 25-OH vitamin D eksikliği insülin direnci olan grupta % 7,9, insülin direnci olmayan grupta % 15,2 bulunurken 25-OH vitamin D yetersizliği insülin direnci olan grupta % 15,8, insülin direnci olmayan grupta ise % 10,9 olarak saptandı. Gruplar arasında sayısal olarak fark bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız sadece obez değil normal ağırlıktaki çocukların da vitamin D yetersizliği açısından risk grubunda yer aldığını göstermektedir. Buna ek olarak insülin direncinin vitamin D üzerinde etkisi olmadığını düşündürmektedir. İzlemde obez, düzenli kontrollerine gelip kilo kaybeden grubun, başlangıç ve takip sonrası bakılan 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D değerlerinde istatistiksel olarak fark olmamakla beraber artış bulundu. Bunun nedeni, takip süresinin yetersiz

olmasına bağılı olarak kilo kaybının istenilen düzeyde olmamasından kaynaklanabilir. Yine de bu durum, obezite ve vitamin D arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Obezite ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (83, 84, 86, 87, 88, 89). Çizmecioğlu ve ark.(85) yaptığı çalışmada vitamin D eksikliği ve yetersizliği yüzdeleri normal ağırlıklı, fazla tartılı ve obez grup arasında farklı saptanmamıştır. Buffington ve ark. (102) yaptığı çalışmada vitamin D düzeyi obez grupta daha düşük olarak bulunmuştur. Yanoff ve ark.(5) obezite ve ırka bağılı olarak vitamin D'deki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Siyah ırkta vitamin D daha düşük bulunmuş olmakla birlikte, her iki ırkta da benzer şekilde VKİ'de artış ile vitamin D seviyelerinde düşme olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde Smotkin-Tangorra ve ark.(8) 217 obez çocukta geriye dönük olarak yaptığı çalışmada, çocukların yarıdan fazlasında D vitamini yetersizliği saptanmış olup, vitamin D düzeyi ile VKİ arasında ters ilişki bulunmuştur. Vitamin D düşüklüğünün nedeni, artmış yağ dokusundaki D vitamininin birikmesine bağılı olarak, vitamin D'nin biyoaktivitesinin azalmasıdır.

Obezlerde 25-OH vitamin D düşüklüğü ile birlikte PTH düzeylerinde artışın eşlik ettiğini bilmekteyiz. 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerinde ise düşük ve yüksek değerler görülebilir. Yetersiz vitamin D alımı ve serumdaki Ca seviyelerinde düşme, hiperparatiroidizm ve kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir. Alemzadeh ve ark.(84) obez çocuklarda yaptığı çalışmada 25-OH vitamin D ile vücuttaki yağ miktarı ve PTH arasında negatif korelasyon, 25-OH vitamin D ile QICKI arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda 25-OH vitamin D ile QICKI, HOMA-IR ve FGIR değerleri arasında ilişki saptamadık. Snijder ve

ark. yaptığı çalışmada vücuttaki yağ miktarı ile 25-OH vitamin D arasında negatif, PTH ile pozitif orantı saptanmıştır. Obezlerde fizik aktivitenin daha az olması, kapalı giyinme alışkanlığı ve yağ dokusundaki fazlalığa bağlı olarak vitamin D düzeyinde düşme ve serum PTH seviyelerinde artış gözlenmektedir. PTH'daki artış yağ dokusuna Ca girişini arttırmaktadır. Hücre içi Ca artışı sonucunda lipogenezde artış ve katekolaminlerin başlattığı lipolizde baskılanma olmaktadır. (76). PTH, 25-OH vitamin D'nin böbrekte hidroksilasyonunu arttırarak 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşümünü sağlamaktadır. Çalışmamızda daha önceki çalışmalarda saptanan obezite ve PTH arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi. Kontrol grubu ve obez grup arasında PTH düzeyleri açısından fark yoktu. Obezlerde yükselen PTH etkisiyle 1,25(OH)₂ vitamin D seviyelerinde artış olmaktadır (88). Bell ve ark.(103) yaptıkları çalışmada obezlerin 25-OH vitamin D düzeyleri düşük, 1,25(OH)₂ vitamin D ve PTH düzeyleri yüksek olarak saptamıştır. Ancak son dönemde yapılan araştırmalarda 1,25(OH)₂ vitamin D ile obezite arasında ters ilişki olabileceği de gösterilmiştir. Parikh ve ark.(89) VKİ ve PTH arasında pozitif orantı, VKİ ve 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D arasında negatif orantı olduğunu göstermişlerdir. 1,25(OH)₂ vitamin D'deki düşüklüğün nedeninin ise substratı olan, 25-OH vitamin D'nin düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Young ve ark.(104) yaptıkları çalışmada 25-OH vitamin D ve 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyinin visseral ve subkutan yağ dokusu ile zıt ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu ve vitamin D arasındaki ilişkinin vitamin D'nin biyoaktivitesindeki azalma ve subkutan yağ dokusunda birikimi ile açıklanacak kadar basit olmayabileceğini ve vücuttaki yağ miktarından daha

ziyade dağılımının önemli olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda obez ve kontrol grup arasında 1,25(OH)₂ vitamin D, PTH ve 25-OH vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ca alımlarına bakıldığında her iki grupta da Ca alımı yaşlarına göre eksikti. Bu durum kontrol grubunun da obez grup kadar vitamin D açısından riskli olduğunu göstermektedir. İlginç şekilde fizik aktivite ve kışın güneşten faydalanma istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obez grupta daha fazla bulundu. Belki bu durum, obezlerde kontrol grubuna nazaran vitamin D eksikliğinin beklenenden daha az çıkmasının bir açıklaması olabilir.

Obez ve kontrol grubunun PTH seviyelerinde değişiklik saptanmaması serum Ca ve P düzeylerinin normal sınırlarda bulunduğunu yani kalsiyum metabolizmasının dengede olduğunu göstermektedir. Ayrıca PTH düzeylerinde değişiklik olmaması nedeniyle 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerinde değişiklik saptanmadı diyebiliriz.

Yapılan çalışmalarda vitamin D'nin tip 1 ve tip 2 diyabetin kontrol ve önlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir (7). Vitamin D tedavisi verilen tip 1 diyabetli olgularda, pankreatik adacık hücrelerindeki inflamatuvar reaksiyon ve otoimmün insülinite azalma görülmektedir. Tip 2 diyabette IL-6, TNF- α ve β , CRP (C reaktif protein), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bu artan inflamatuvar mediyatörler tip 2 diyabet gelişiminde öncü olabilir (7). Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun 7 ülkede anket ve görüşme yoluyla yaptığı çalışmada 15 yaş altında diyabet tanısı alan çocuklar ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Vitamin D tedavisi alan çocuklarda almayan çocuklara

göre tip 1 diyabet gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir (105). Başka bir çalışmada osteomalazili hastalar vitamin D ile tedavi edildiğinde kan glukoz seviyelerinde düzelme saptanmıştır (106). Açlık kan glukozu ile vitamin D seviyeleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (107). Clark ve ark. (107) vitamin D eksikliği olan farelerde insülin salınımında azalma olduğu ve vitamin D tedavisi verilmesi ile insülin salınımında artış olduğunu göstermişlerdir. Buna benzer başka bir çalışmada da Ayesha ve ark.(108) vitamin D eksikliği olan farelerde insülin yapımının azalmış olduğunu saptamışlardır. Scragg ve ark.(7) insülin direnci ve vitamin D düzeyi arasında zıt korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda obez grup ve kontrol grubu arasında vitamin D eksikliği ve insülin direnci yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Obez olup düzenli kontrole gelen grubun başlangıç değerleri ve kilo kaybettikten sonra bakılan HOMA-IR, FGIR ve QICKI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak VKİ SDS’de $\geq 0,25$ azalma ile HOMA-IR değerlerinde sayısal olarak azalma, QICKI değerlerinde ise artış gözlemlendi. Reinehr ve ark. (82) yaptığı çalışmada da kilo kaybı ile HOMA-IR ve QICKI değerlerinde değişme görülmüştür.

Vitamin D’nin kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizması dışında bağışıklığı düzenleyici etkileri de bulunmaktadır. Bağışıklık sistemine ait birçok hücrede (APCS ve aktive T lenfosit) VDR reseptörleri bulunmaktadır. $1,25 (OH)_2$ vitamin D tedavisi T lenfositlerin aktivasyon ve çoğalmasını inhibe eder ve sitokin salgılama profillerini değiştirir. Vitamin D ve sitokinler arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Peterson ve ark.(4) sağlıklı kadınlarda 25-

OH vitamin D ve sitokinler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada, TNF- α ve 25-OH vitamin D arasında ters ilişki bulmuşlardır. Ancak 25-OH vitamin D ile IL-6, IL-10 ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Zhu ve ark. (109) yaptığı çalışmada ise inflamatuvar barsak hastalığı bulunan farelerin kolon dokusunda 1,25(OH) $_2$ vitamin D'nin TNF- α ile ilişkili çeşitli genlerde down-regulasyona yol açtığı gösterilmiştir. Konjestif kalp hastalığı olanlara vitamin D ile tedavisi uygulandığında TNF- α düzeylerinin sabit kaldığı, tedavi verilmeyenlerde ise TNF- α düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir (110). İnanır ve ark.(97) osteoporozlu post-menopozal kadınlarda vitamin D tedavisi öncesi ve sonrasında TNF- α , IL-6, IL-1, PTH ve ALP düzeylerini değerlendirmişlerdir. Vitamin D tedavisi sonrasında TNF- α , IL-1 ve PTH düzeylerinde azalma, KMD değerlerinde ise artış saptanmıştır. IL-6 değerlerinde ise değişiklik bulunmamıştır. Borazan ve ark.(96) yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalara vitamin D tedavisi uygulandığında TNF- α , IL-6, IL-1, PTH seviyelerinde düşme görülmüştür. Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan ve olmayan grup arasında IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptamadık. Bunun nedeni hastaların Ca homeostazının normal olması, buna bağlı olarak PTH seviyelerinde bozulma olmaması ve kemik metabolizmasının etkilenmemesi olabilir. TNF- α düzeyleri ise obez grupta daha düşük olarak bulundu. Dixon ve ark.(111) prepubertal obez çocuklardaki TNF- α düzeyini benzer şekilde düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada TNF- α düzeyindeki düşüklük peripubertal dönemdeki gonadal steroidler, büyüme hormonu, insulin-like growth faktör-1 ve insülin gibi hormonların seviyelerindeki değişikliklerle açıklanmıştır.

Kontrolde kilo kaybeden grubun ilk bakılan TNF- α , IL-6 değerlerinde kilo kaybı sonrasında sayısal olarak artış görüldü. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuçta çalışmamızda obez ve kontrol grupları arasında vitamin D eksikliği açısından fark saptanmamıştır. Bu durum obez olmayanların da ülkemizde D vitamini eksikliği açısından riskli olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde her iki grup arasında PTH ve 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bakılan Ca, P, ALP değerlerinin her iki grupta da normal sınırlar içerisinde bulunması bu durumu açıklayabilir. Vitamin D eksikliği olan obez ve kontrol grubunda, IL-6 açısından farklılık saptanmaz iken TNF- α düzeyi obez grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Bu durum vitamin D'nin bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri açısından düşündürücüdür. Obez grupta takibe gelerek kilo verenlerde ilk değerlere göre 25-OH vitamin D ve 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerinde sayısal olarak artış saptandı. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Eğer hastalarımızı daha uzun süreli takip edebilseydik, hastalarda daha fazla kilo kaybı olduğunu görebilirdik. Yeterli miktarda kilo kaybı sonucu, vücuttaki yağ miktarındaki azalmaya bağlı olarak yağ dokusunda birikmiş olan vitamin D miktarı azalacak ve kontroldeki vitamin D seviyeleri daha yüksek bulunacaktı. Böylece vitamin D ve obezite arasındaki ilişkiyi gösterebilecektik. Bu sebeple, sonuçların doğrulanması açısından daha geniş serili ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmadaki obez çocuklarda başlangıç ve takipte kilo verenlerde vitamin D düzeyini ve vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlandı. Ayrıca obez çocuklarda TNF- α ve IL-6 düzeyleri bakılarak; vitamin D ile ilişkileri değerlendirildi.

1. Çalışmamıza 84 obez, 28 sağlıklı çocuk alındı.
2. Obez grupta yaş ortalaması $12,4 \pm 2,1$ yıl iken kontrol grubunda $13,6 \pm 2,5$ yıl idi.
3. İnsülin direnci olan obez grubun (Grup 1a) VKİ ortalaması $30,8 \pm 4,2$ VKİ SDS $2,41 \pm 0,61$ iken insülin direnci olmayan obez grubun VKİ ortalaması $28,3 \pm 2,6$ VKİ SDS $2,32 \pm 0,45$ olarak bulundu. Kontrol grubunun VKİ ortalaması $19,2 \pm 2,2$ VKİ SDS $-0,41 \pm 1,01$ idi. Grupların VKİ ve VKİ SDS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).
4. Aile öykülerine bakıldığında, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon obez grupta istatistiksel olarak yüksekti.
5. Obez grupta insülin direncini gösteren parametrelerden HOMA-IR değerindeki yükseklik ve FGIR, QICKI değerlerindeki düşüklük kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$)
6. Obez olup kontrollerde kilo kaybı gözlenen grubun son bakılan HOMA-IR değerlerinde azalma ve QICKI değerlerinde sayısal olarak artış bulundu.
7. Obez ve kontrol grubunda Ca alımları açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ancak iki grubun da Ca alımı yaşlarına göre almaları gereken miktardan düşüktü.

8. Vitamin D düzeyleri ve insülin direnci arasında ilişki saptamadık.
9. İnsülin direnci olan-olmayan obez ve kontrol grubunun vitamin D eksikliği ve yetersizliği görülme oranları birbirinden farklı değildi.
10. İnsülin direnci olan ve olmayan obez olguların vitamin D ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
11. Obez olup kontrollerde kilo kaybı gözlenen grupta son bakılan 25-OH vitamin D ve 1,25(OH)₂ vitamin D değerlerinde ilk değerlerine göre sayısal olarak artış saptandı.
12. Vitamin D eksikliği saptanan obez olan ve olmayan grubun IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. TNF- α değerleri ise obez olan grupta daha düşük saptandı.
13. Obez olup kontrollerde kilo kaybı gözlenen grupta son bakılan TNF- α ve IL-6 değerlerinde sayısal olarak artış gözlemlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak, obez ve kontrol grubu arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmasa da obez grupta kilo kaybı sonrasında vitamin D düzeylerinde artış saptandı. Bu durum, vitamin D değerlerinde düşüklüğün obeziteden kaynaklandığını düşündürdü. Obezlerde vitamin D ve insülin direnci arasında ilişki saptamadık. Daha geniş serili, uzun dönem çalışmalarla bu durum desteklenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity İn: E Pediatric Endocrinology, Lifshitz F(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823-858.
2. Cinaz P. Obezite. Güncel Çocuk Sağlığı 2008; 1(3): 289-303.
3. Mulder C, Kain J, Uauy R, Seidell JC. Maternal attitudes and child-feeding practices: relationship with the BMI of Chilean children. Nutr J 2009, 8; 37.
4. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. J Inflamm (Lond) 2008;5: 10.
5. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinge B, Sebring NG, Slaughter P ve ark. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64(5): 523-9.
6. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1995;27(3): 181-8.
7. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. Endocrine 2009 35(1): 11-7.
8. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20(7): 817-23.
9. Miguel Valle Jimenez, Rosario Martos Estepa1, Rosario Ma Morales Camacho, Ramo'n Canete Estrada, Felix Gasco'n Luna and Francisco Bermudo Guitarte Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. European Journal of Endocrinology (2007) 156 497–502.
10. Büyüzgebiz A. Obezite tanımı ve tanı kriterleri. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kursu-1 Kitabı 2002, 1-6.
11. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000;21(4): 500-06.
12. Serena Low, Mien Chew Chin, Mabel Deurenberg-Yap. Review on Epidemic of Obesity. Ann Acad Med Singapore 2009;38: 57-6.
13. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. Nutr J 2005 Sep 2; 4:24.
14. Oner N, Vatansever U, Sari A, Ekuklu E, Güzel A, Karasalihoğlu S, Boris NW. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. Swiss Med Wkly 2004; 134 (35-36):529-33.
15. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295 (13): 1549-55.
16. Martorell R, Kettel Khan L, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24(8): 959-67.
17. Neyzi O, Saner G, Alp H, Binyıldız P, Yazıcıoğlu S, Emre S, Gürson C.T. Relationships between bodyweight in infancy and weight in later childhood and

- adolescence. *Pediatric and adolescent Endocrinology*, Vol 1, Eds: Z. Laron, Karger Banel, 1976, p: 89-93.
18. Günöz H. Obezite etyoloji ve epidemiyolojisi. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kursu-1 Kitabı* 2002, 7-21.
19. Cinaz P, Çamurdan O, Maral I. 6-16 yaş arası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. *VIII. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kitabı*, 2003, s.230.
20. Vibha Singhal, W. Frederick Schwenk and Seema Kumar. Evaluation and Management of Childhood and Adolescent Obesity *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10): 1258-1264.
21. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132: 768-76.
22. Strauss RS. Effects of the intrauterine environment on childhood growth. *BrMedBull* 1997;53: 81-95.
23. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (9): 4211-8.
24. Phyllis W. Speiser, Mary C. J. Rudolf, Henry Anhalt, Cecilia Camacho-Hubner, Francesco Chiarelli, Alon Eliakim ve ark. Consensus Statament: Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1871–1887, 2005.
25. Kristensen ST. Social and cultural perspectives on hunger, appetite and satiety. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 473-478.
26. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E. Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 29-39.
27. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
28. De Spiegelaere M, Dramaix M, Hennart P. Socioeconomic status and changes in body mass from 3 to 5 years. *Arch Dis Child* 1998; 78: 477-478.
29. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-854.
30. Süzek H, Arı Z, Uyanık BS. Muğla’da yaşayan 6-15 yaş okul çocuklarında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. *Türk Biyokimya Dergisi* 2005; 30: 290-295.
31. Akyol N. Okul öncesi ve ilkokul çocuklarında obezite prevalansının belirlenmesi, obezlerde psikolojik bozuklukların tespiti, serum lipid ve askorbik asit düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişkinin araştırılması. *Doktora Tezi*. Ankara; 1996.
32. I Sadaf Farooqi, Stephen O’Rahilly. Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch Dis Child* 2000; 83:31–34.
33. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(6):1308-13.
34. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374-77.
35. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372: 425-432.
36. Gregory S. Barsh, I. Sadaf Farooqi, Stephen O’Rahilly Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404: 644-651.
37. Alikaliçoğlu M, Tunçbilek E. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetik faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4): 507-512.

38. Keiichi Imagawa, Yoshito Numata, Goro Katsuura, Isako Sakaguchi, Atsushi Morita, Shino Kikuoka. Structure-Function Studies of Human Leptin. *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 273, No. 52, pp. 35245–35249, 1998.
39. Christos S. Mantzoros. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130: 671-680.
40. A Michael Wallace. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation *Ann Clin Biochem* 37(3): 244-252.
41. Rexford S. Ahima and Suzette Y. Osei. Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends in Molecular Medicine* Vol.7 No.5 2001.
42. Mulder C, Kain J, Uauy R, Seidell JC. Maternal attitudes and child-feeding practices: relationship with the BMI of Chilean children. *Nutr J* 2009 13; 8:37.
43. Choudhary AK, Donnelly LF, Racadio JM, Strife JL. Diseases associated with childhood obesity. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188 (4): 1118-30.
44. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683-9.
45. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2526-39.
46. Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr* 2008, 12; 8: 31.
47. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology* 2009; 55 (4): 379-86.
48. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106 (4): 473-81.
49. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı: 1241.
50. Gönç N.E. Obezitenin endokrin sonuçları .*Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(4): 513-517.
51. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev* 2007; 21(12): 1443-55.
52. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106 (2): 171-6.
53. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002 967: 363-78.
54. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 314-9.
55. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115 (4): 500-3.

56. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (6): 571-8.
57. Plourde G. Preventing and managing pediatric obesity. Recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* 2006; 52: 322-8.
58. Bilginturan N. Çocukluk yaşı obezitetlerinde tedavi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4): 527-36.
59. Joseph A, Skelton and Colin D. Rudolph. Overweight and obesity. In: Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia Elsevier, 2007; 240-250.
60. Wilson P, O'Meara S, Summerbell C, Kelly S; Effective Health Care Review Team. The prevention and treatment of childhood obesity. *Qual Saf Health Care* 2003; 12(1): 65-74.
61. Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc* 2005; 64 (2): 193-203
62. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88 (2): 296-307.
63. Kimball S, Fuleihan Gel H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45 (4): 339-414.
64. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (2): S 500-506.
65. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116 (8): 2062-72.
66. Van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2): S 125-34.
67. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (1): F 8-28.
68. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Baron R, Delling G, Demay MB. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139 (10): 4391-6.
69. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14): 2579-85.
70. Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E, Stahl PD, Barbieri MA, Dusso A. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2002; 277(41): 38965-71.
71. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1196-207.
72. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev* 2008;66 (10 Suppl 2): S 116-24.
73. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53(6): 1696-705.

74. Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol* 2008;40(2): 419-26.
75. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88 (2): 327-31.
76. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4119-23.
77. Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1987; 262 (30): 14385-8.
78. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23 (1):43-8.
79. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, Borretta G. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002; 19(11): 958-61.
80. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344–7.
81. Pietschmann P, Scherthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988; 31: 892–5.
82. Thomas Reinehr, Wieland Kiess, Thomas Kapellen, Werner Andler. Insulin Sensitivity Among Obese Children and Adolescents, According to Degree of Weight Loss. *Pediatrics* 2004 ; 114(6):1569-73.
83. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (1): 90-5.
84. Ramin F, Jessica Kichler, Ghufan Babar, Mariaelena Calhoun. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 183-191.
85. Filiz Çizmecioglu, Nilay Etiler, Uzay Görmüş, Onur Hamzaoglu, Şükrü Hatun. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2008; 1(2): 89-96.
86. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB 2001 1,25 Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 15: 2751–2753.
87. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (2): 225-32.
88. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008;47 (2): 87-91.
89. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The relationship between obesity and serum 1,25-

- dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1196-9.
90. Razzaghy-Azar M, Shakiba. Subclinical vitamin D deficiency in healthy children and adolescents. 47th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) İstanbul, Turkey, September 20-23, 2008.
 91. Kurşun OS, Tütüncüler F, Erkukulu G. Serum levels of 25 hydroxyvitamin D (25-OH-vit D) and 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25-OH-vit D) in obese adolescents. 47th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) İstanbul, Turkey, September 20-23, 2008.
 92. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97 (1-2): 93-101.
 93. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): S 1717-20.
 94. Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002; 39 (9): 531-6.
 95. Thien R, Baier K, Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. Interactions of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116 (3): 683-9.
 96. Borazan A, Ustün H, Cefle A, Sekitmez N, Yilmaz A. Comparative efficacy of oral and intravenous calcitriol treatment in haemodialysis patients: effects on serum biochemistry and cytokine levels. *J Int Med Res* 2003; 31 (6): 489-96.
 97. Inanir A, Ozoran K, Tutkak H, Mermerci B. The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. *J Int Med Res* 2004; 32 (6): 570-82.
 98. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendereliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006; 95: 194-8.
 99. Guillemant J, Le H.-T, Maria A, Allemandou, Guillemant S. Wintertime Vitamin D Deficiency in Male Adolescent: Effect on Parathyroid Function and Respose to Vitamin D₃ supplements. *Osteoporos int* (2001) 12: 875-879.
 100. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84 (1): 18-28. Review. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (5): 1253.
 101. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005; 16 (7): 713-6
 102. Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr, Scruggs D. Vitamin D Deficiency in the Morbidly Obese. *Obes Surg* 1993; 3 (4): 421-424
 103. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76(1): 370-3.
 104. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, Hairston KG, Haffner SM, Bryer-Ash M, Norris JM. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3306-13.

105. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42 (1): 51-4.
106. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62 (6): 738-41.
107. Clark SA, Stumpf WE, Sar M. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion. *Diabetes* 1981;30 (5): 382-6.
108. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14 (2): 78-84.
109. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005;35 (1): 217-24
110. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83 (4): 754-9.
111. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Gender differences in TNF-alpha levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(4): 696-9.

8. ÖZET

Çocukların sağlıklı beslenmesi fiziksel, kognitif ve psikolojik gelişimleri açısından önem taşımaktadır. Günümüz çocuklarında beslenme bozuklukları nedeniyle birçok sağlık problemi görülmektedir. Bu sorunlardan birisi olan obezitenin sıklığı giderek artmakta ve beraberinde başka sağlık sorunlarını da getirmektedir. Yapılan çalışmalarda obezlerde insülin direnci ve vitamin D eksikliği sık görülmektedir. Vitamin D'nin sadece kalsiyum ve kemik metabolizmasında değil immün sistem ve insülin sekresyonu üzerinde de etkileri gösterilmiştir. Çalışmamız pubertal obez çocuklarda vitamin D'nin insülin direnci, TNF- α , IL-6 düzeyleri ile ilişkisini ve kilo kaybı sonucu bu parametrelerdeki değişiklikleri araştırmak için yapılmıştır.

Çalışma Ocak-Haziran 2009 tarihleri arasında yapılmıştır. 84 obez, 28 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Olguların serum AKŞ, insülin, Ca, P, ALP, 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D, PTH, TNF- α , IL-6 seviyeleri çalışılmıştır. Kontrol grubunda 25-OH vitamin D eksikliği % 3,6, yetersizliği % 21,4 bulunmuş iken, insülin direnci (-) grupta 25-OH vitamin D eksikliği % 15,2, yetersizliği % 10,9, insülin direnci (+) grupta ise 25-OH vitamin D eksikliği % 7,9 iken yetersizliği %15,8 olarak saptanmıştır. Sadece obez olgularda saptanan insülin direnci ve vitamin D arasında ilişki bulunmamıştır. Vitamin D eksikliği ile IL-6 düzeyleri arasında ilişki saptanmazken, TNF- α düzeyleri obez grupta daha düşük bulunmuştur. Kilo kaybı ile, vitamin D seviyelerinde yükselme ve insülin direncini gösteren HOMA-IR değerinde düşme, QICKI değerinde ise yükselme

saptanmıştır. Ancak vitamin D, insülin direnci ve sitokin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Vitamin D, TNF- α , IL-6

9. SUMMARY

Children must have a healthy nutrition in order to achieve a good physical, cognitive and psychological development. Nowadays, several health issues due to nutrition disorders are seen in children. Obesity, one of these nutrition problems, is increasing in frequency each day and it brings along many other health problems. Studies show insulin resistance and vitamin D deficiency are common in the obese children. Vitamin D does not only act on calcium and bone metabolism but also has effects on insulin secretion. Our study was done in order to investigate the relationship between vitamin D and other parameters such as, insulin resistance, TNF- α and IL-6 levels in pubertal obese children and the effects of weight loss on these parameters.

Study was performed between January-June 2009. 84 obese and 28 healthy children were included in this study. The serum levels of fasting blood sugar, insulin, calcium, phosphorous, alkaline phosphatase, 25-OH vitamin D, 1.25(OH)₂ vitamin D, PTH, TNF- α , IL-6 were analyzed. In the insulin resistant group 25-OH vitamin D deficiency was seen in 7.9% of the cases, 25-OH vitamin D insufficiency was seen in 15.8% of the cases where as in the insulin non-resistant group 25-OH vitamin D deficiency was found to be 15.2% and insufficiency was found to be 10.9%. In the control group 25-OH vitamin D deficiency was seen in 3.6% of the cases and insufficiency was seen in 21.4% of the cases. No relationship between insulin resistance and vitamin D was observed in obese cases. TNF- α levels found to be lower in the obese group while no relationship was detected between vitamin D deficiency and IL-6 levels. Weight

loss caused an increase in vitamin D levels, decrease in HOMA-IR levels, a parameter showing insulin resistance and increase in QUICKI levels were found. However long term studies are necessary in order to investigate the relationship between vitamin D levels, insulin resistance and cytokine levels.

Key words: Obesity, Vitamin D, TNF- α , IL-6

10. EKLER

EK-1

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İLAÇ DIŞI ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Pubertal obez çocuklarda vitamin D metabolizması, insülin direnci, TNF- α ve IL-6 düzeyleri” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır.

Vitamin D kemik gelişimi ve kalsiyum metabolizması için gerekli en önemli vitamindir. Ayrıca hücre büyümesinin düzenlenmesi, immün fonksiyonların düzenlenmesi, kanser önlenmesi, Tip 1 DM ve diğer otoimmün hastalıkların önlenmesi vb görevleri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda normal ağırlıktaki çocuklara göre obez çocuklarda vitamin D düzeyi daha düşük, insülin direnci daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışma alınan kan örneklerinde vitamin D düzeyi, kalsiyum, fosfor, vitamin D düşüklüğüne bağlı etkilenen 1,25(OH)₂ vitamin D ve Paratiroidhormon, insülin direnci için açlık kan şekeri, insülin düzeylerine bakılacaktır. Vitamin D eksikliğinde diyetinde rolü olabileceğinden çalışmaya alınan çocukların vitamin D alımı da hesaplanacaktır. Yaşına uygun vitamin D desteği almayanların diyeti düzenlenecektir. Yaşına uygun vitamin desteği almalarına rağmen eksiklik saptananlar (vitamin kullanan, kronik hastalığı olan, steroid tedavisi alan, insülin veya antidiabetik ilaç alanlar

hariç) çalışmaya dahil edilecek, belirli aralıklarla kontrollere çağrılarak diet ve ağırlık kontrolleri yapılacaktır. İzlemde çalışmanın başlangıcındaki tetkikler tekrarlanacak ve sonuçlar değerlendirilecektir.

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Serap KİRKİZ

GÖREVİ : GÜTF Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi

TELEFON : 0312 202 60 65

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim dalında, Dr. Serap KİRKİZ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

Ebeveyn/Vasi Onayı:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Ad soyadı, ünvanı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

EK-2

**GAZİ HASTANESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE GENEL ÇOCUK
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN PUBERTAL OBEZ-SAĞLIKLI
ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYİ VE İNSÜLİN DİRENCİNİN BELİRLENMESİ**

Adı, soyadı:

Anket Tarihi:

Dosya numarası:

Anket No:

Ev telefonu:

Cinsiyet :

Doğum tarihi:

YAŞyıl.....ay VA: BOY: VKI:

Anneye yönelik sorular:

1. Gebelik süresiniz ne kadardı? a) <36 hafta b) ≥36 hafta
2. Ailenizin aylık geliri.....YTL
3. Sosyal güvenceniz nedir? a) SSK b) Emekli Sandığı c) Bağkur
d) Yeşil kart e) Özel sigorta f) Diğer

Çocuğa yönelik sorular:

4. Sadece anne sütü ne kadar verdinizay
5. Çocuğunuzun kol,yüz,bacak açık şekilde güneş ışığına çıkma süresi günde
(saat 10:00-17:00) ne kadardır ?dk/gün
6. Çocuğunuz ayda kaç gün balık tüketiyor.....gün /ay
7. Çocuğunuz düzenli fiziksel aktivite (en az haftada 3 gün, günde 20 dk
düzenli egzersiz) yapar mı? a)Evet b) Hayır
8. Çocuğunuz günde kaç öğün ve ne kadar peynir, yoğurt, ayran tüketiyor?
Peynir.....öğün.....miktar
Yoğurt.....öğün.....miktar
Ayran.....öğün.....miktar

9. Çocuğunuza D vitamini ve/veya kalsiyum desteği (tablet/efervesan tb) veriyormusunuz ? a) Evet b) Hayır
10. Çocuğunuzun hiç kemik kırığı oldu mu? a) Evet b) Hayır
11. Ailenizde kemik erimesi olan var mı? a) Evet b) Hayır
12. 12 yaşından büyük kız çocuğu ise giyim tarzı:
a) Eller ve baş açık b) Baş kapalı c) Eller ve baş kapalı
- 13-Günde ne kadar kola ve kafeinli içecek tüketiyorsunuz?
- 14.Araştırmacı tarafından doldurulacaktır:

Tarih		
Ca		
P		
ALP		
25-OH vit D		
1,25 OH vit D		
PTH		
AŞK		
İnsülin		
FGIR		
HOMA-IR		
QICKI		
IL-6		
TNF-α		

11. ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacının Adı Soyadı: Dr.Serap KİRKİZ

Doğum tarihi: 24.05.1978

Doğum yeri : Ankara

Eğitim Durumu:

1996-2003: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

1990-1996: Dr.Şerafettin Tombuloğlu Lisesi

1985-1990: Atatürk İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Email: serapkrkz@gmail.com