

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE VİTAMİN D RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMİNİN METABOLİK SENDROM VE KARACİĞER
YAĞLANMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif BİLGİHAN

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. BAYRAM ÖZHAN**

DENİZLİ – 2015

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE VİTAMİN D RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMİNİN METABOLİK SENDROM VE KARACİĞER
YAĞLANMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif BİLGİHAN**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. BAYRAM ÖZHAN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi'nin 04.08.2015 tarih ve 2015TPF019 nolu kararı
ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2015

Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN danışmanlığında Dr. ELİF BİLGİHAN tarafından yapılan “ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE VİTAMİN D RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN METABOLİK SENDROM VE KARACİĞER YAĞLANMASI ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı tez çalışması gün 18/12/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Yrd. Doç. Dr.
Bayram ÖZKAN

ÜYE

Doç. Dr.
Tolga ÜNAR

ÜYE

Yrd. Doç. Dr.
Sabahat YILMAZ
Ağlıoğlu

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.
gün 18/12/2015

Prof. Dr. 
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Öncelikle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen tüm değerli büyüklerime şükranlarımı sunarım. Tez çalışmam esnasında bilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen,büyük emeği ve desteği olan tez danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN'a; birlikte çalışma olanağı bulduğum, yetişmemde büyük katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarım Prof. Dr. Hacer ERGİN'e, Prof. Dr. Aziz POLAT'a, Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e, Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL'e, Doç. Dr. Yasemin Işık BALCI'ya, Doç. Dr. Özmert ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Emin METE'ye, Doç. Dr. Mehmet AKIN'a, Doç. Dr. Fatih FIRINCI'ya, Doç. Dr. Mustafa DOĞAN'a, Doç. Dr. İbrahim TURAN'a, Yrd. Doç. Dr. Sebahat YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Havva EVRENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Halil KOCAMAZ'a; her zaman yardım ve desteklerini gördüğüm başta Uzm. Dr. Özlem GÜL ve Uzm. Dr. Hakan SARBAY olmak üzere tüm uzmanlarıma, asistanlığım boyunca yıpratıcı ve stresli dönemleri birbirimize destek olarak atlattığımız, iyi ve kötü günler geçirdiğimiz ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma; tezimin genetik çalışmalarını fedakarlıkla yürüten, büyük emek ve zaman harcayan Tıbbi Biyolog Samet Türel'e ve Tıbbi Biyolog Elvan Tokgöz'e, tezimin genetik çalışmaları için laboratuvar desteği sağlayan Yrd. Doç. Dr. Ozan ÇETİN'e, tezimin istatistikleri için yardımcı olan Doç. Dr. Ahmet Ergin'e, tez çalışmamda tüm batın ultrasonografileri için sağladığı katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Kadir AĞLADIOĞLU'na; bugünlere gelmemde emeği geçen, sabır ve desteklerini esirgemeyen, sevgileriyle ve dualarıyla her zaman yanımda olan sevgili annem Melahat BİLGİHAN'a, babam Bekir BİLGİHAN'a, kız kardeşlerim Esmâ BİLGİHAN'a ve Sema BİLGİHAN'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ	4
1.Tanım	4
2.Prevelansı.....	4
3.Obezite Sınıflandırılması	5
4. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri	8
5.Tanı	11
6. Obezite Komplikasyonları	13
7. Metabolik Sendrom	13
Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	14
Metabolik Sendrom Etyopatogenez	16
8. Alkolik Olmayan Karaciğer Hastalığı (NAFLD)	17
VİT D, VİT D RESEPTÖRÜ VE VDR GEN POLİMORFİZMLERİ	19
1.Vitamin D Metabolizması	19
2. Vitamin D reseptörü (VDR).....	20
3. VDR Gen Polimorfizmleri	21
4.Polimorfizimlerin Önemi	22
5.VDR Polimorfizmleri	22
D VİTAMİNİ-OBEZİTE İLİŞKİSİ	24

GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	30
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	48
KAYNAKLAR	52
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÇÇO	Çocukluk çağı obezitesi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
1,25(OH)2 D3	1,25-dihidroksi D vitamini
HT	hipertansiyon
HDL	High density lipoprotein
İDF	İnternational Diabetes Federation,
İOTF	Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Obezite Çalışma grubu
LDL	Low density lipoprotein
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NAYK	Nonalkolik yağlı karaciğer
NASH	Non alkolik steatoheaptit
NHANES	Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi
NCEP-ATPIII'	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel
PCR	Polimeraz zincir rekasiyon
PPAR	peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RXR	retinoid X reseptörü
SREBP-1c	sterol reseptör bağlayıcı protein -1c
Tip 2 diyabetes mellitus	Tip 2 DM
TNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
USG	ultrasonografi
UTR	untranslated region
VDR	Vitamin D reseptörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Very low density lipoprotein
VDBP	vitamin D bağlayıcı proteindir
VDRE	vitamin D'ye yanıt veren elemanlar (vitamin D responsive elements)
WHO	World Health Organisation

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1	21
Kromozom 12q13.1 üzerindeki VDR-COL2A1 lokusunun genomik yapısı ve 228P16 ve 1057I20 PAC klonlarının pozisyonunun detaylı fiziksel haritası.....	
Şekil 2	23
VDR geninin exon-intron yapısı ve bilinen polimorfizmlerin pozisyonu	

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterleri	15
Tablo 2 Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Kriterleri	15
Tablo 3 Uluslararası Diyabet Fedarasyonun Çocuklarda ve Ergenlerde Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	16
Tablo 4 Obez ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri	31
Tablo 5 Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları	32
Tablo 6 Obez ve kontrol grubunda VDR gen polimorfizmi .	33
Tablo 7 Obeziteyi etkileyen faktörlerin regresyon analizi	33
Tablo 8 Obezlerde Hepatosteatoz olan ve olmayanların demografik ve antropometrik özellikleri	34
Tablo 9 Obezlerde Hepatosteatoz olan ve olmayanların biyokimyasal bulguları	35
Tablo10 Obezlerde Hepatosteatoz olan ve olmayanların VDR gen polimorfizmi	36
Tablo11 Obezlerde Metabolik Sendrom olan ve olmayanların demografik ve antropometrik özellikleri	37
Tablo12 Obezlerde Metabolik Sendrom olan ve olmayanların biyokimyasal bulguları	37
Tablo13 Obezlerde Metabolik Sendrom olan ve olmayanlarda VDR gen polimorfizm	38
Tablo14 Obez ve kontrol grubunda Hepatosteatoz olan ve olmayanlarda VDR gen polimorfizmi	39
Tablo15 Obez ve kontrol grubunda Hepatosteatozu etkileyen faktörlerin regresyon analizi	40
Tablo16 Obez ve kontrol grubunda Metabolik Sendrom olan ve olmayanlarda VDR gen polimorfizmi	41
Tablo17 Obez ve kontrol grubunda Metabolik Sendromu etkileyen faktörlerin regresyon analizi	41

ÖZET

Çocukluk çağı obezitesinde Vitamin D reseptör gen polimorfizminin metabolik sendrom ve karaciğer yağlanması üzerine etkisi

Dr Elif BİLGİHAN

Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla beraber, bütün dünyada artan bir prevalansa sahiptir. Artan obezite sıklığı, obeziteye bağlı komplikasyonların daha sık ve daha erken yaşlarda görülmesine yol açmıştır. Çocukluk çağına başlayan obezitenin yetişkin dönemde devam etmesi, obezite ile yaşam süresinin uzaması yetişkin dönemdeki morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Obezite bir çok faktörün ortak etkisi ile oluşmaktadır. Beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve genetik faktörler obezite gelişiminde baş aktörler olmasına rağmen, vitamin D'nin rolü göz ardı edilmemelidir. Vitamin D doku üzerindeki etkisini Vitamin D reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Bu çalışmanın amacı çocuk obez hastalarda vitamin D reseptör gen polimorfizminin obezite, metabolik sendrom, karaciğer yağlanması ile ilişkisini araştırmak ve karaciğer yağlanması, metabolik sendrom gelişiminde bu polimorfizmlerin rolünü belirlemektir.

Çalışmaya yaşları 10–16 yaş arasındaki 130 obez ve 130 sağlıklı çocuk alındı. Obez grupta IDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konuldu. Karaciğer yağlanması usg ile değerlendirildi. VDR gen polimorfizmlerinden FokI, BsmI, ApaI ve TaqI hasta ve kontrol grubu olgularında RFLP-PCR yöntemi ile çalışıldı.

BsmI, FokI ve TaqI polimorfizminin obez ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). BsmI polimorfizmin BB genotipi obezite gelişime riskini 36.92 kat arttırdığı tespit edildi ($p < 0.001$; OR=36.92; %95 CI 5.71-248.77).

Obez grupta metabolik sendromu olanlarda BsmI gen polimorfizmi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). BsmI gen polimorfizmin BB genotipi metabolik sendromu 27.82 kat arttırdığı ($p = 0.003$, OR=27.82; %95CI 3.10-249.23), Bb genotipi ise metabolik sendromu 20.13 kat arttırdığı tespit edildi ($p = 0.004$, OR=20.13; %95CI 2.60-155.89).

Çalışmamızda hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklar karşılaştırıldığında VDR gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, kontrol grubu ile birlikte değerlendirildiğinde BsmI, FokI ve TaqI gen polimorfizminde hepatosteatozu olan ve olmayan çocuklarda anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p < 0.05$). BsmI gen polimorfizmin BB genotipi hepatosteatozu 6.10 kat arttırırken ($p = 0.002$, OR=6.10; %95CI 1.93-19.25), Bb genotipi hepatosteatozu 32.36 kat arttırdığı tespit edildi ($p < 0.001$, OR=32.36; %95CI 13.62-76.91).

Sonuç olarak; BsmI gen polimorfizmi, enerji kullanımı ve adipogenezisinde etkili, obez olmaya yatkınlığa sebep olabilecek faktörlerden birisidir. Çalışmamız BsmI gen polimorfizmi olan bireylerin erken tespitinin, obezite gelişimi ve önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınmasına öncülük edebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: VDR polimorfizmi, obezite, metabolik sendrom, NAFLD, vitamin D, hepatosteatoz

SUMMARY

Influence of vitamin D receptor gene polymorphism on metabolic syndrome and hepatosteatosiis in childhood obesity

Elif Bilgihan, MD

Prevalence of childhood obesity is gradually increasing worldwide, mainly in developed countries. Increased obesity prevalence has led the obesity-related complications to increase and to emerge earlier. Childhood onset obesity's continuation in adulthood, prolonged lifetime with obesity increases morbidity and mortality in adulthood. Obesity develops with a common effect of many factors. Although nutritional habits, life style and genetic factors are the main causes of obesity, the role of vitamin D should not be neglected. Vitamin D shows its effect at tissue level through vitamin D receptors. The aim of this study is to investigate the relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and obesity, metabolic syndrome, hepatosteatosiis and to determine the role of these polymorphisms on hepatosteatosiis, metabolic syndrome development.

A total of 130 obese and 130 healthy children aged between 10-16 years were included in the study. Metabolic syndrome diagnosis was made according to IDF criteria. Hepatosteatosiis was evaluated with USG. VDR gene polymorphisms, FokI, BsmI, ApaI and TaqI were examined with RFLP-PCR method in patient and control groups.

A statistically significant difference was detected between patient and control groups with regard to FokI, BsmI and TaqI polymorphisms ($p < 0.001$). BB genotype of BsmI polymorphism was detected to increase obesity risk 36.92 fold ($p < 0.001$; OR=36.92; 95% CI 5.71-248.77).

BsmI gene polymorphism was found statistically significantly higher in children with metabolic syndrome in obese group ($p < 0.001$). BB genotype of BsmI polymorphism was detected to increase metabolic syndrome risk 27.82 fold ($p = 0.003$, OR=27.82; 95%CI 3.10-249.23), Bb genotype was detected to increase metabolic syndrome risk 20,13 fold ($p = 0.004$, OR=20.13; 95% CI 2.60-155.89).

When children with or without hepatosteatosiis were compared, while a significant difference was not detected with regard to VDR gene polymorphism, a statistically significant difference was found between the children with or without hepatosteatosiis with regard to BsmI, FokI and TaqI ($p < 0.05$). While BB genotype of BsmI gene polymorphism increased hepatosteatosiis

6.10 fold ($p=0.002$, OR=6.10; %95CI 1.93-19.25), Bb genotype was detected to increase hepatosteatosi 32.36 fold ($p<0.001$, OR=32.36; %95CI 13.62-76.91).

In conclusion, BsmI gene polymorphism is one of the factors which is effective on energy consumption and adipogenesis and can lead to susceptibility to obesity. The results of our study indicate that early detection of the individuals who have BsmI gene polymorphism could be pioneer for taking measures for prevention of obesity.

Key words: VDR polymorphism, obesity, metabolic syndrome, NAFLD, vitamin D, hepatosteatosi

GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Obezite, vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan, genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerle oluşan ve sosyal, psikolojik, medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır (2). Kalori alımı ile harcanması arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Beş-on yedi yaş grubunda görülen obeziteye, çocukluk çağı obezitesi (ÇÇO) denmektedir (3). Obezitenin prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte ÇÇO prevalansı son 30 yıldır tüm dünyada artmaktadır. Bu artış yalnız gelişmiş ülkelerde sınırlı kalmayıp, gelişmekte olan ülkelere de görülmektedir (4). Uluslararası Obezite Çalışma grubunun (İOTF) 2010 analiz sonuçlarına göre dünyada yaklaşık 1 milyar kişi kilolu, 475 milyon kişi obez olup, okul çağı çocuklarının 200 milyonu kilolu, 40-50 milyonu obezdir (3). Obezite sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Çocukluk çağı obezitesinin en sık nedeni basit ekzojen obezitedir. Altta yatan tıbbi bir patoloji bulunmaz. Ekzojen obezite kalori alımı ile harcanan kalori arasındaki dengenin alınan kalori lehine bozulmasıdır. Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyolojide rol aldığına ise sekonder obeziteden (=endojen obeziten) söz edilir. Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler %1'den daha az bir grubu oluşturmaktadır. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar arasında metabolik sendrom (koroner arter hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, karaciğer yağlanması), safra kesesi hastalıkları, uyku-apne sendromu, endokrin bozukluklar (amenore, anovuluar siklus, impotans), gut, bazı kanser tipleri (kolon, prostat, endometriyum, meme), ortopedik sorunlar (epifiz düzensizlikleri), deri değişiklikleri (stria, akantozis nigricans), pseudotümör cerebri, psikososyal bozukluklar (depresyon, öğrenme güçlükleri, kendini beğenmeme. . vs.) bulunmaktadır (5,6). Çocukluk çağında başlayan obezitenin erişkin dönemde gelişebilecek metabolik sendrom bileşenleri için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Obezite, çocuk ve adolesanların %25-30'unu etkileyen bir sağlık problemidir ve %30-60 oranında erişkin dönemde de devam etmektedir (7). Çocukluk çağında obezite metabolik sendrom için risk faktörüdür ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve koroner

arter hastalığı için predispozandır. Tip 2 DM'nin bir önceki basamağı olan metabolik sendrom çocukluk çağında obezite ile başlamaktadır. Metabolik sendrom her biri kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi birlikteliğidir. Obezite ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir (8,9,10). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı 'NAFLD'(Non-alcoholic fatty liver disease) basit steatozdan (hepatositlerde % 5'den fazla yağ depolanması), steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar ilerleyen geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. NAFLD metabolik sendromun karaciğer belirtisi olarak kabul edilir. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve NAFLD patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Son yirmi yılda tüm dünyada NAFLD'nin prevalansı çocukluk çağı obezitesi ile birlikte dramatik bir artış göstermiştir (11). Vitamin D serum kalsiyum ve fosfor homeostazını sağlamanın yanı sıra hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesinde de etkili bir hormondur. Vitamin D reseptörü (VDR) vitamin D'nin biyolojik işlevlerinde aracılık eden bir nükleer proteindir (12). VDR gen lokusu insanlarda 12q13.1 bölgesinde bulunmaktadır, 100 kilobaz kadar büyüklüktedir ve çeşitli dokuya spesifik transkriptler oluşturabilen bir gendir (13). VDR geninde 200'den fazla polimorfizm olduğu tahmin edilmektedir. VDR geni içindeki polimorfizmlerden özellikle 4'ü sık rastlanan ve çeşitli metabolik düzenlenmelerle ilişkisi gösterilen polimorfizmlerdir. Bunlar FokI, BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmleridir. Bunlardan BsmI, ApaI, TaqI polimorfizmleri genin 3'translasyona uğramayan bölgesine (UTR=untranslated region) yakın bulunmaktadır. Bunlar poly A bölgesindeki polimorfizm ile bağlantı göstererek mRNA stabilizasyonunu etkilemektedir. FokI polimorfizmi translasyonu başlatıcı kodon polimorfizmidir ve D vitamini yanıt elemanları ile yapılan transkripsiyonel aktivite çalışmaları bu polimorfizmin VDR fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir (14). Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve VDR bulundurlar. Yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Aktif D vitamini adipogenezde inhibisyona neden olmaktadır. İn vitro bir çalışmada 1,25-dihidroxyvitamin D3 VDR ile etkileşerek erken dönemde adipogenezini inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Kronik bir hastalık olan obezitenin özellikle çocukluk döneminde erkenden tanınması, gerekli önlemlerin alınarak tedaviye başlanması, hem çocukluk döneminde hem erişkin dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi

açısından önemlidir (16). Obezite tanısında ve değerlendirilmesinde vücuttaki yağ dokusunun belirlenmesi önemlidir (17,18).

Bu çalışmanın amacı çocuk obez hastalarda vitamin D reseptör gen polimorfizminin obezite, metabolik sendrom, karaciğer yağlanması ile ilişkisini araştırmak ve karaciğer yağlanması, metabolik sendrom gelişiminde bu polimorfizmlerin toplumumuzdaki rolünü belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

A. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ

1. Tanım

Obezite, vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan, genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerle oluşan ve sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır (2). Kalori alımı ile harcanması arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Beş-on yedi yaş grubunda görülen obeziteye, çocukluk çağı obezitesi (ÇÇO) denmektedir (3). Pediatrik çalışmalar, çocukların vücut kitle indeksi (VKİ) ile yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, ÇÇO'nun değerlendirilmesinde VKİ değerleri kullanılmaktadır. VKİ referans değerleri yaş, cinsiyet, ergenlik yaşı, ırk ve yağ dokusu ile ilişkili olduğu için ülkeden ülkeye değişmektedir (19,20)

2. Prevalansı

Son 30 yıldır tüm dünyada ÇÇO prevalansı artmaktadır. Bu artış yalnız gelişmiş ülkelerle sınırlı kalmayıp, gelişmekte olan ülkelere de görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde obezite riski, düşük gelirli gruplarda daha fazla iken (4,21), gelişmekte olan ülkelere yüksek gelir gruplarında fazladır (4). ÇÇO belirgin olarak 2001 yılından itibaren artmaktadır. İngiltere'de 2006 yılında 2-16 yaş çocuklarda obezite sıklığı %16 olarak bildirildi. Bu veri ile birlikte 1987-2006 yılları arasında obezite sıklığının 2.5 kat arttığı görülmektedir (22). Uluslararası Obezite Çalışma Grubunun (İOTF) 2010 analiz sonuçlarına göre dünyada yaklaşık 1 milyar kişi kilolu, 475 milyon kişi obez olup, okul çağı çocuklarının 200 milyonu kilolu, 40-50 milyonu obezdir (3). Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketinin (NHANES) 1999-2004 prevalans verileri 2011-2012 verileri ile karşılaştırıldığında, 2004 yılına kadar fazla kilolu ve obezite prevalansının arttığı (fazla kilolu prevalansı %28.5'den %33.6'ya, obezite prevalansı %13.9'dan %17.1'e) saptanırken, 2004-2012 yılları arasında fazla kilolu ve obezite prevalansının plato çizdiği gözlenmiştir (23,24,25,26). 2011-2012 NHANES verilerine göre çocuk ve ergenlerde fazla kilolu

ve obezite prevalansı sırasıyla %31.8 ve %16.9 olarak raporlanmıştır (24). NHANES verileri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, fazla kilolu ve obezite prevalansı 12-19 yaş grubunda 2-5 ve 6-11 yaş gruplarına göre yüksek saptanmıştır (23,24,25,26). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 ön çalışma raporuna göre Türkiye’de 0-5 yaşta obezite sıklığı %8.5 (erkek %10.1, kız %6.8), 6-18 yaşta obezite sıklığı %8.2 (erkek %9.1, kız %7.3) olarak bulunmuştur (27) Ercan ve ark. 2012 yılında Ankarada’ki 6 okulu tarayarak yaptıkları çalışmada 11-18 yaş arası çocuklarda obezite prevalansı %7.7 (%8,4’ü kız, %7’i erkek) olarak saptanmıştır. Olgular 11-14 yaş ve 15-18 yaş gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde, 11-14 yaş arasında fazla kilolu oranı %7.1 iken, 15-18 yaş arasında fazla kilolu %9.7 olarak saptanmıştır; obezite prevalansı 11-14 yaş arasında %5.9, 15-18 yaş arasında %9.6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada obezite ve fazla kilolu oranı erkek olgularda kız olgulara göre yüksek bulunmuştur (28). Norveç, Hollanda, Rusya gibi kuzey Avrupa ülkelerinde obezite oranları, Almanya, Macaristan gibi orta ve doğu Avrupa ülkelerinden düşüktür. Avrupa’da 7-11 yaş arası çocuklar incelendiğinde Rusya %10 ile en düşük, İtalya %36 ile en yüksek obezite oranına sahip ülkeler olarak bildirilmiştir. Tüm Avrupa’da 12-17 yaş arası adölesanlarda saptanan obezite prevalansı %8-25 arasında değişmektedir (29). 1999-2012 yılları arasında yapılmış olan NHANES çalışma verileri değerlendirildiğinde obezite prevalansı 2-19 yaş arası Amerikalı erkek çocuklarda kızlara göre biraz daha yüksek saptanmıştır (30).

3. Obezite Sınıflandırılması

Obezite; yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine, başlama yaşına ve etyolojide rol oynayan faktörlere göre sınıflandırılabilir.

Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre

- a) **Hipersellüler obezite:** Yağ hücre sayısının artışı ile karakterizedir. Çocukluk çağındaki görülen obezite tipidir. Nadiren erişkin dönemde de ortaya çıkabilir (31).
- b) **Hipertrofik obezite:** Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artışı ile karakterizedir. Yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir (31).

Vücut Yağ dağılımına göre obezite

- a) **Android tip obezite (abdominal/santral):** Yağ dokusu, karın ve göğüste birikmiştir.
- b) **Jinekoid tip obezite (gluteal/periferal):** Yağ dokusu, kalça ve uylukta toplanmıştır. Daha çok kadınlarda görülür.

Yağ dağılımına göre obezite değerlendirildiğinde; abdominal obezite erişkinlerde insülin rezistansı, kardiyovasküler hastalıklar, insüline bağımlı olmayan diyabet ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından risk oluşturmaktadır (31).

Obezitenin Etyolojisine Göre

a) Basit Obezite (Eksojen Obezite)

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan başka bir hastalık yoktur ve bu grup basit obezite veya ekzojen obezite olarak isimlendirilir. Daha çok artmış yiyecek alımı ile ilgilidir. Basit obezitede genellikle alınan enerji harcanandan fazladır. Kronik bir enerji birikimi söz konusudur. Çocuklarda genelde semptom yoktur, az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada zorluk ve ekstremitelerde ağrıları mevcuttur. Beslenme öykülerinde yağların, karbonhidratların ve hazır gıdaların tüketiminin fazla olduğu, meyve ve sebzeye karşı isteksiz oldukları öğrenilir (31). Basit obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşlarına göre iridirler ve hızlı gelişim gösterirler (31,32).

b) Sekonder Obezite

Obezite tanısı konan hastada altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar ekarte edilmelidir. Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığı sekonder obezite, endojen obeziteden sözedilmektedir. Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler %1'den daha az bir grubu oluşturmaktadır. Obez olup kısa boylu hastalarda altta yatan hormonal veya genetik bir bozukluk akla gelmelidir (33).

Sekonder Obezite Nedenleri

1-Genetik sendromlar

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

2-Endokrin nedenler

- Cushing Sendromu
- Hiperinsülinizm
- Büyüme hormonu eksikliği
- Hipotiroidi
- Psödohipoparatiroidizm
- Hipogonadal sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu)

3-Hipotalamik bozukluklar

- Tümörler (kraniofaringioma)
- Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)
- Travma
- İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)

- Fröhlich Sendromu

4-İlaçlar

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

4. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri

Yaş: Çocuklarda obezite gelişimi açısından üç riskli dönem gösterilmiştir. İlk risk dönemi birinci yaşın ikinci altı aylık dönemi, ikinci risk dönemi 4-6 yaş arası, üçüncü risk dönemi ise pubertal dönemdir. İlk 6 ay içinde obez olan bebeklerin 5 yıl içinde obez olacağını öngörülmektedir. VKİ değerleri 2. yıldan başlayarak 5. yıla kadar düşmekte, 6. yıldan başlayarak artmaktadır. Bu artışa adipoz rebound denmektedir. Bu dönemin erken yaşa kayması, obezitenin 5 yaşından ve 15 yaşından önce gelişmesi, erişkin çağda da devam etmesi yönünde risk oluşturmaktadır (4). Obez çocukların 1/3'ü ve obez ergenlerin %80'i erişkin dönemde de obez olarak kalmaktadır (3). On-onbeş yaşlar arasında vücut yağ oranı erkeklerde %17.8'den %11.2'ye düşerken, kızlarda ise %16.6'dan %23.5'e yükselmektedir (33). Bununla birlikte yağ dokusu kızlarda kalçalarda yoğunlaşırken erkeklerde santral yerleşim gösterir. Gövde yağlanması hipertansiyon, kardiyovasküler sorunlar, hiperlipidemi ve glukoz intoleransı açısından risk oluşturur. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin, çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir.

Genetik: Obezite oluşumunda genetik yatkınlığın varlığı ve bazı ailelerde obeziteye eğilimin olduğu bilinmektedir. Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn-çocuk ilişkisi yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Her iki

ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40, her ikisinde obez değilse %14 oranında bulunmuştur (34). İkizlerde yapılan çalışmalarda, obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin de obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır (35). Hipotalamik obeziteye yol açan tek gen mutasyonları olarak santral işlemlerde görevli reseptör ve nöropeptidlerle ilgili bozukluk (Propiomelanokortin, Prohormonkonvertaz 1/3, Melanokortin 4 reseptörü, Melanokortin 3 reseptörü mutasyonları) ve nöroendokrin gelişimi etkileyen gen mutasyonları (Beyin nörotrofik faktör miyozin ile ilgili kinaz (BDNF), (Tropomiyozin ilişkili kinaz B-TRKB) gösterilmiştir (36). Obeziteye neden olan tek gen defektleri bilinmekle beraber obezite büyük çoğunlukla pekçok genin ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel kalıtım gösteren bir hastalıktır.

Cinsiyet: Her iki cinste de obezite görülmekte birlikte kızlarda görülme oranı daha fazladır. Adölesan kızlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Kızlarda obezite, pubertenin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülür. Erkeklerin ise ergenliğe girmesi ile yağ dokusunda azalma olduğu dikkati çeker (37).

İntrauterin etkiler: İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğu bugün bilinmektedir. Düşük doğum ağırlıklı ve gestasyonel yaşa göre kilolu olan bebeklerde obezite riski artmaktadır (38). Düşük doğum ağırlıklı olan bebekler yaşamın ilk yılında standart büyümeyi yakaladada çocukluk ve erişkin dönemde obezite riski artmaktadır (39). Diyabetik anne çocuklarında 8 yaşlarında obezite oranı yüksek bulunmuştur (37).

Fiziksel aktivite: Sedanter yaşam tarzı çocukların kilo alımında önemli bir risk faktörüdür. Evlerde işleri kolaylaştıran aletlerin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımının ve televizyon izlemenin artması, aktivitenin azalmasına ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (40,41,42). Televizyon izlemek aktiviteyi azalttığı gibi yeme ile ilgili çeşitli mesaj ve gıda ürünlerinin duyurulması genellikle televizyon yolu ile olmaktadır. Televizyon izlerken atıştırmanın da fazla olması obezite riskini artıran diğer bir faktördür (43).

Beslenme alışkanlıkları: Çocuklukta yanlış ve dengesiz beslenme alışkanlıkları sonucu ortaya çıkan sorunların başında şişmanlık gelmektedir. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir (44). Emzirme, obezite riskini azaltmaktadır (39). Emzirme süresinin 3 aydan az olması, riski arttırmaktadır (39,45). Formül beslenme, karışık beslenmeye erken geçiş de obezite riskini arttırmaktadır (46). Beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme ve kalori yoğunluğu yüksek içecekler) obezite sıklığının artışında bir risk faktörüdür (47,48). Günümüzde, toplumların beslenmesinde yağdan, sukrozdan, sodyumdan zengin, posadan fakir bir diyetin yer aldığı görülmekte, işlem görmemiş gıdaların tüketimi giderek azalmaktadır. Esas problemin, diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki dengesizlikten kaynaklandığı ve beslenme bilgisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Aşırı kilolu çocukların diyetlerinde fazla enerjiyi yağdan aldıkları belirtilmektedir (49).

Psikolojik Faktörler: Bazı çocuklarda psikolojik sorunlara tepki olarak fazla yeme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Anne baba ve çocuk arasındaki ilişkiler, ev ortamındaki problemler, anne baba ayrılıkları, arkadaş grupları tarafından kabul edilmeme, derslerdeki başarısızlıklar bireyin ruhsal yapısını etkileyerek beslenme bozukluklarına neden olmaktadır. Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi ortaya çıkan psikolojik bozukluklar çocuğun obezite derecesini arttırmaktadır. Zeka geriliği ile olan çocuklarda obezite sıklığının fazla olduğu görülmüştür (50,51).

Sosyoekonomik kültürel düzey: Sosyoekonomik durumu iyi olan ailelerin çocukları, aşırı beslenme nedeniyle şişmanlarken, iyi olmayan ailelerin çocukları, dengesiz beslenme nedeniyle şişmanlamaktadır. Dengeli beslenme alışkanlığı kazanmamış okul çağı çocuklarında ve gençlerde, yağ ve şeker içeriği yüksek, hazır yemek türü gıdalarla beslenme eğilimi yüksektir (52). Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir (53). Anne ve babanın öğrenim düzeyi azaldıkça, obezite riski artmaktadır (54).

5. Tanı

Obeziteyi tanımlarken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranı önemlidir. Vücuttaki yağ ölçümü için direk ve indirek yöntemler kullanılmaktadır. (37,53). Yağ dokusunun önemli bir bölümü deri altındadır ancak azımsanmayacak bir bölümü de organların çevresindedir. Kas dokusunda da bir miktar yağ bulunmaktadır (37). Vücut yağ miktarını doğrudan gösteren yöntemlerin zaman alıcı, pahalı olması nedeni ile uzun ve geniş çalışmaların hepsi boy ve kilo parametreleri esas alınarak yapılmıştır (55).

a) Vücuttaki Yağın Direk Ölçümü

- Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir.
- Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması
- Dual enerji X Ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi ve dual foton absorpsiyometre
- Ultrasound ile yağ kalınlığının ölçülmesi
- Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi
- Toplam vücut elektriksel geçirgenliği (TOBEC)
- Dual foton absorpsiyometre ve Dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA)

b) Vücuttaki Yağın İndirek Ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik olduklarından dolayı obezite tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılanı boya göre ağırlık, bel/kalça oranı, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir (56).

Boya göre Ağırlık

Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşın 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır. İdeal ağırlığın ölçülen vücut ağırlığına oranlanıp 100 ile çarpınca ideal vücut ağırlık yüzdesi

hesaplanır (56). (Rölatif ağırlık= hastanın ölçülen ağırlığı/ aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100) Rölatif ağırlık %110-120 arasında ise fazla kilolu (overweight), %120'nin üstünde ise obezite olarak kabul edilir (57,58,59).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Vücut yağ oranı, yaygın olarak vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilir. Kilo durumunu değerlendirmek için en yaygın ve pratik olarak kullanılan araç vücut kitle indeksinin hesaplanmasıdır (Vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi). Spesifitesi yüksek, sensitivitesi düşük bir yöntemdir. VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Buna göre 95 persentilin üzerinde olan vakalar obez, 85 ile 95 persentil arası fazla kilolu olarak değerlendirilir (59).

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \text{Kilo (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Bel / Kalça Oranı

Yağ dağılımını belirleyen ölçütlerden biridir. Özellikle obezite tiplendirilmesinde kullanılmaktadır. Bel çevresi ölçümü çocuklarda santral obeziteyi göstermede duyarlıdır. Kostalarla iliak kemik arasındaki en dar bölgenin çevresi ve kalçaların en geniş yeri ölçülür. Bunların birbirine oranlanması ile bel kalça oranı hesaplanır. Tanıda bel çevresi persentilleri kullanılır. Abdominal obezite ise kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet için risk yaratmaktadır (57,59)

Deri Kıvrımı Ölçümleri

Obezitede yağın büyük bir kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Deri altı yağ dokusunu belirlemek için deri kıvrım kalınlığı triceps, biceps, suprailiak, subskapular bölgelerden kaliper adında alet ile ölçülür. Yaş ve cinsiyete göre referans değerler kullanılır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemi özel eğitilmiş kişiler tarafından yapılması gerekmesi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır (59).

6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite, morbidite ve mortalite için başlı başına bir risk faktörüdür. VKİ arttıkça mortalite riskinde artış oluşur. Obezitenin neden olabileceği tıbbi sorunlar arasında metabolik sendrom, (koroner arter hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon (HT), DM, dislipidemi, hepatosteatoz), safra kesesi hastalıkları, uyku-apne sendromu, endokrin bozukluklar (amenore, anovulatuvar siklus, impotans), gut, bazı kanser tipleri (kolon, prostat, endometriyum, meme), ortopedik sorunlar (epifiz düzensizlikleri) ve deri değişiklikleri (stria, akantozis nigrikans), pseudotümör cerebri ve psikososyal bozukluklar bulunmaktadır (5,6).

7. Metabolik Sendrom

Obezite sıklığı arttıkça obezite ilişkili komorbiditelerin de sıklığı artmaktadır. Metabolik sendrom, obezitenin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Metabolik sendromda görülen insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile tip 2 DM ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskinde artış söz konusu olduğu ilk olarak 1988 yılında Reaven tarafından tarif edilmiştir (60). Günümüzde metabolik sendrom, abdominal obezite zemininde gelişen insülin direnci, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi (düşük HDL, yüksek trigliserit), hipertansiyon birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendrom bileşenleri kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM riskini doğrudan artırdığı ortaya konmuştur (61). Metabolik sendrom daha çok erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda çocukluk, özellikle de adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda da metabolik sendrom sıklığındaki artış obezite sıklığındaki artışa paraleldir. Metabolik sendrom fizyolojik insülin direncinin de etkisiyle genellikle pubertenin başlamasından sonra aşikar hale gelmektedir. Çocuklardaki sıklığı farklı çalışmalarda oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik kısmen ölçüm yöntemlerinin, kısmen de tanı kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (62). Örneğin farklı tanımlamaların kullanıldığı bir çalışmada metabolik sendrom sıklığının %13.4 ile %25.1 arasında değiştiği gösterilmiştir (63). Çizmecioğlu ve ark.'nın yaşları 2-18 yıl arasında değişen (81 kız, 49 erkek) 131 obez vakada DSÖ kriterlerine göre yaptığı değerlendirmede metabolik sendrom prevalansı obez çocuk

ve adolesanlar arasında %20 bulunmuştur (64). Yayınlanan bir başka çalışmada obez adolesanlarda metabolik sendrom sıklığının tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATPIII'e göre %19.5 iken, WHO kriterlerine göre %38.9 olduğu bildirilmiştir (65). Bu çalışma, çocukluk çağında hiperinsülinizm yerine açlık glukozu kriter alındığında metabolik sendrom sıklığının düşük bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte metabolik sendrom prevalansına ilişkin bazı özellikler benzerlik göstermektedir. Metabolik sendrom erkek çocuklarında kızlara göre daha fazla görülmektedir. Ayrıca metabolik sendrom sıklığı pubertede, puberte öncesine göre artmaktadır. Metabolik sendrom obezite derecesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. NHANES 2014 çalışmasına göre fazla kilolu erkek çocuklarında metabolik sendrom sıklığı %6.8 iken, obezlerde %34.5, kız çocuklarında ise bu oranlar sırasıyla %9.2 ve %24.6 olarak bildirilmiştir (66,67). Weiss ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada 4-20 yaş arası obez 490 kişi metabolik sendrom sıklığı yönünden incelenmiş olup hafif obez olanlarda %38.7, ciddi obezitesi olanlarda %49.7 oranda metabolik sendrom bulunmuştur (68).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanı kriterleri çeşitli sınıflamalarda ele alınmıştır. Bunlar DSÖ metabolik sendrom tanı kriterleri, Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation, (IDF)] tanı kriterleri, erişkinlerde Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III kriterleri (National Cholesterol Education Program (NCEP)- Adult Treatment Panel (ATP) III) ve Modifiye NCEP-ATP III kriterleri olarak belirlenmiştir. Erişkinlerde genelde ABD NCEP- ATP III ve DSÖ tanı kriterleri kullanılmaktadır (69).

NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre aşağıdaki tabloda belirtilen 5 kriterden 3'nün olması yeterlidir (70) (Tablo 1). Modifiye NCEP-ATP III kriterlerinde bel çevresi yerine, $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ kabul edilmiştir (71).

DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom hastada bulunan tip 2 DM, bozulmuş açlık glukozu veya insülin direncine ek olarak aşağıdaki tabloda verilen kriterlerden en az iki tanesinin eşlik etmesi ile tanı konulur (72) (Tablo 2).

Tablo 1. Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterleri

Faktör	Kriter
Abdominal Obezite	Bel çevresi: Kadınlarda > 88 cm, Erkeklerde: >102 cm
Hipertrigliseridemi	Trigliserid \geq 150 mg/dl
HDL	HDL: Kadınlarda: <50 mg/dl Erkeklerde <40 mg/dl
Hiperglisemi	Açlık kan glukozu \geq 110 mg/dl
Hipertansiyon	Kan basıncı: \geq 135/85 mmHg

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Kriterleri

Faktör	Kriter
Açlık kan şekeri	Tip 2 DM, Bozulmuş Açlık Glukozu (AŞ:100-110 mg/dl), Bozulmuş Glukoz Toleransı veya İnsülin Direnci Ek olarak aşağıdaki ölçütlerden en az iki tanesinin bulunması
Obezite	Bel /kalça oranı: Kadınlarda >0.85, Erkeklerde 0.90 veya Vücut Kitle İndeksi >30 kg/m ²
Hiperlipidemi	Trigliserid \geq 150 mg/dl HDL: Kadınlarda: <39 mg/dl, Erkeklerde <35 mg/dl
Hipertansiyon	Kan basıncı: >140/90 mmHg
Mikroalbuminüri	Üriner albümin atılımı hızı >20 μ g/dakika veya Albümin /kreatinin oranı >20 μ g/g

Çocuklarda metabolik sendrom; şiddetli obezite (bel çevresinin yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış cetvellerde 90 p'den fazla olması), dislipidemi (trigliserit düzeyinde artış, HDL düzeyinde azalma), hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması (açlık hiperglisemisi veya bozulmuş glukoz tolerans testi) bulgularından üç veya daha fazlasının görülmesi olarak tanımlanmaktadır. İDF, farklı tanımlamaların üstesinden gelebilmek için klinikte kullanımı kolay bir tanımlama önermiştir. İDF'ye göre metabolik sendrom tanısı santral obezitenin yanında diğer dört faktörden iki veya üçünün varlığında konulur (73) (Tablo3).

On yaş altındaki çocuklarda metabolik sendrom tanısı konulmamalı, bu çocukların ailelerinde metabolik sendrom, tip 2 DM, dislipidemi (trigliserid'de

artma, HDL'de azalma), kardiyovasküler hastalık, yüksek tansiyonu ve/veya obezite gibi risk kriterlerine sahip kişiler varsa bu çocukların metabolik sendrom yönünden incelenmesi önerilmiştir.

Tablo 3. Uluslararası Diyabet Fedarasyonun Çocuklarda ve Ergenlerde Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.

Yaş	Obezite (Bel çevresi)	Trigliserit	HDL	Kan basıncı	Glukoz
6- <10	>90p			Bu yaş grubunda MS tanısı konamaz;	Ailesinde Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve şişmanlık olanlarda ileri ölçümler yapılmalıdır
10- <16	>90p	≥150mg/dl	<40 mg/dl	Sistolik kan basıncı ≥130mm/Hg yada Diyastolik kan basıncı ≥85mm/Hg	Açlık kan şekeri ≥ 100mg/dl üzeri veya Bozulmuş glukoz tolerans testi veya Tip 2 Diyabet
16+ (Yetişkin kriterleri)	94cm(erkek) 80cm(kadın)	≥150mg/dl	<40mg/dl (erkek) <50mg/dl (kadın)	Sistolik kan basıncı ≥130mm/Hg yada Diyastolik kan basıncı ≥85mm/Hg	Açlık kan şekeri ≥ 100mg/dl üzeri veya Bozulmuş glukoz tolerans testi veya Tip 2 Diyabet

Metabolik Sendrom Etyopatogenez

İnsülin direnci ve bunun sonucunda gelişen hiperinsülinemi metabolik sendrom gelişiminde birincil sorumlu mekanizmadır. Çocuklarda metabolik sendrom ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Obezite direkt olarak insülin direncine yol açar ve kan insülin seviyelerini yükseltir. Özellikle visseral ve santral obezite daha fazla direnç gelişimine yol açmaktadır (74,75) Normal VKİ'ne sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir (76). İnsülin direncinde birincil patolojinin karaciğer, yağ hücresi, pankreas ve özellikle obez bireylerin iskelet kaslarında serbest yağ asitlerinin birikmesi ve bu birikimin normal insülin sinyalizasyon yolağını bozduğu bilinmektedir. Serbest yağ asitlerinin karaciğerde birikimi glukoz üretimini karaciğerde baskılayan insülin hormon direncine yol açar. Bu direnç karaciğeri yağ üreten bir fabrikaya dönüştürür. Yağ dokusundaki direnç ise

plazma lipidlerinin artmasıyla sonuçlanan lipolizisi hızlandırır (77). Pankreas ise insulin direncini yenmek ve normoglisemiye sağlamak için daha fazla insulin salgılar. Bu durum serbest yağ asid birikmesine ve insulin direncin şiddetlenmesine yol açar ve kısır bir döngü oluşur.

8. Alkolik Olmayan Karaciğer Hastalığı ‘NAFLD’ (Non-alcoholic fatty liver disease)

Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması ‘NAFLD’ (Non-alcoholic fatty liver disease) çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığıdır. NAFLD, alkol, viral metabolik, otoimmün, ilaç gibi diğer nedenlerin dışlanması ile hepatositlerde %5 ve üzerinde yağlanma olması durumunda tanımlanır ve basit steatozdan, statohepatit ve fibrozise kadar geniş sprektumu içermektedir (78). NFLD histolojik olarak nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak sınıflanır. NASH’de karaciğerde yağlanmaya ek olarak hepatositlerde balonlaşma ve inflamasyon bulgularının fibrozis ile birlikte yada fibrozis olmadan görülmesidir. Hastalığı progresyonu durumunda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir (79). NAFLD’in en önemli nedeni obezite ve metabolik sendromdur. NAFLD metabolik sendromun karaciğer belirtisi olarak kabul edilir. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve NAFLD patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Son yirmi yılda tüm dünyada NAFLD’in prevalansı çocukluk çağı obezitesi ile birlikte dramatik bir artış göstermiştir (78). NAFLD erkeklerde kızlara göre 2 kat daha fazla görülür. Kızlarda daha az görülmesi östrojenin karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu etkisi ile açıklanır. Androjenlerin ise NAFLD gelişimi üzerine potansiyel etkisi vardır (80). Hastalığın oranı yaş ile birlikte artmaktadır. Pubertede ortaya çıkan insülin karşıtı hormonal değişkenlikler, örneğin büyüme hormonu artışı pubertal insülin direncine neden olur. Pubertede aşırı kilo varsa karaciğerde yağlanma daha sık görülür. Çocuklarda NAFLD en sık 11-13 yaş arasında görülmektedir (81). Çocuklarda gerçek NAFLD sıklığı bilinmemektedir. Altın standart tanı yöntemi olan karaciğer biyopsi bulguları ile yapılan otopsi çalışmalarında sıklık oranı saptanmaya çalışılmıştır. 2-19 yaş arası 742 kadavra çalışmasında prevalans %6.9 saptanmıştır (82). Tüm obez çocuklarda NAFLD

gelişmemektedir. Gelişiminde genetik, etnik ve çevresel faktörlerin rol aldığı gösterilmiştir.

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Day ve ark. 1998 yılında iki darbe teoresinden bahsedilmiştir (83). NAFLD’de birinci darbede karaciğerde yağ birikimi ve insülin direnci rol almaktadır. Obezite ve insülin direnci varlığında karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarı artar. Bu artan serbest yağ asidi hepatik insülin rezistansını indükler (84). Artan insülin, sterol reseptör bağlayıcı protein -1 (SREBP-1c) ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR) transkripsiyonunu artırarak hepatik lipogenez artırır (85). Aynı zamanda, artmış glukoz düzeyi de lipid sentezinin artmasına katkıda bulunur. Hiperinsulinemi apolipoprotein B sentezini azaltarak trigliseritlerin VLDL şeklinde karaciğerden uzaklaşmasını önler. Karaciğere serbest yağ asidi alımı ve artmış lipogenez miktarı, yağ asidi oksidasyon ve trigliserit sekresyonunu aşarak karaciğerde yağ depolanmasına sebep olur. Birinci darbede esas rolü insülin direnci oynar. Karaciğerde yağ birikimi karaciğeri ikinci darbeye daha duyarlı hale getirir. Karaciğerde yağ birikimi mitokondrial yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezisi artırır. Mitokondrial ve peroksizomal oksidasyon, reaktif oksijen türlerinin ana kaynağı olup oksidatif stresi artırır. Yüksek beta oksidasyon hızı mitokondrial solunum zincirine elektron teminini artırır. Ama bu olay obez insanlarda adipoz dokuda çok miktarda salgılanan TNF alfa’nın etkisi altındadır. Şiddetli hepatosteatoz mitokondrial fonksiyonları bozar (86). NASH olan hastalarda mitokondriyal yapısal anormalliklerle birlikte şiddetli DNA eksikliğide olabilir. Mitokondriyal solunum zincirinin reaktif oksijen türleri üretimine yol açan aşırı yüklenmesi ve artmış lipid peroksidasyon ürünleri mitokondrial zedelenmenin nedenidir. Mitokondride önceden var olan anormallikler, aşırı reaktif oksijen türleri üretimine sebep olabilmektedir. Bu olay aynı derecede obezitesi veya insülin direnci olan bireylerin birinde neden sadece hepatosteatoz görülürken, diğerinde NASH ve siroz geliştiğini açıklamaktadır (87). Serbest yağ asitleri nükleer faktör kapp B yoluyla karaciğer kupfer hücrelerinden inflamatuvar aracılardan salımına sebep olur (88). Reaktif oksijen türleride NASH’ de hücre ölümü inflamasyon ve fibrozis gibi farklı lezyonlarda rol alan TNF alfa, Fas ligand, IL-8 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Yağ dokusunda proinflamatuvar ve profibrojenik birçok adipokini sentezler ve bu adipokinler portal ven yoluyla direk karaciğere ulaşırlar. Bu adipokinlerin düzeyi

hastalığın şiddeti ile koreledir (89). Fibrozisin ilerlemesi ve oluşumu inflamasyon, oksidatif stres ve hepatosellüler zedelenme ile ilişkilidir. İnflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres ilişkili moleküller hepatik perisinusoidal hücrelerinin miyofibroblasta dönüşümüne katkıda bulunurlar. Miyofibroblastlar kontraktil olup sitokin ve matriks parçaları üretirler (90).

Karaciğer yağlanması keskin tanısında altın standart biyopsidir. Toplum tarama ve klinik araştırmalarda ultrasonografi (USG) bu amaçla kullanılmaktadır. USG'nin karaciğer yağlanma tespitinde orta ve ağır yağlanmada sensitivite %89 spesifitesi %93'e ulaşmaktadır. Bu oran basit yağlanmada (karaciğer yağlanmasının %30'un altında olduğu durumda) daha düşmektedir (91). Ultrasonografi ile karaciğer yağlanma tanısı, USG'de karaciğerin parlaklığı, ekojenitesi, damarların bulanıklığı ve karaciğer-böbrek kontrast oranına göre yapılır. Karaciğer yağlanması grade 1, grade 2 ve grade 3 yağlanma olarak derecelendirilir (92). NAFLD olan çocuklar genellikle asemptomatiktir. Çoğu obeziteye bağlı yapılan incelemelerde aminotranferaz yüksekliği ile saptanmaktadır.

B. VİTAMİN D, VİTAMİN D RESEPTÖRÜ VE VDR GEN POLİMORFİZMLERİ

Vitamin D, normal bir kemik gelişimi ve kalsiyum-fosfor homeostazı için gereklidir. Araştırmalar, vitamin D'nin hormonal sistemlerle yakın ilişkisi olduğunu, hücre farklılaşması, çoğalması üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. D vitamini eksikliği kanser, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet ile ilişkili bulunmuştur. D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂ D₃ biyolojik yüksek affiniteli VDR varlığını gerektirir (12). Hücrel reseptörüne bağlanma sonrası biyolojik etkilerine aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle eder.

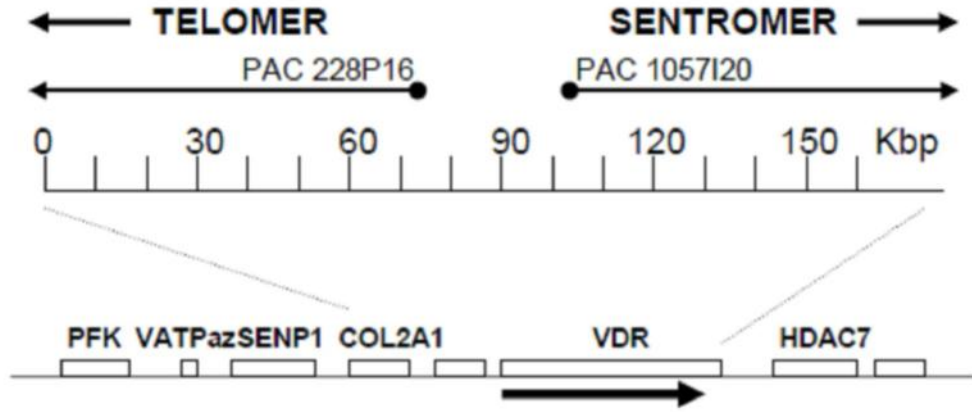
1. Vitamin D Metabolizması

Vitamin D diyetle elde edilir veya deride güneş ışınlarının etkisi ile üretilir. Metabolik aktivasyonunda ilk basamak 25.karbonun primer olarak karaciğerde hidroksilasyonudur. İkinci basamak esas olarak böbreklerde olan 25-hidroksivitamin

D'den 1,25(OH)₂D₃ oluşumudur (12). Vitamin D metabolitleri lipofiliktir ve plazmada proteinlere bağlı olarak taşınır. Bu taşıyıcı proteinlerden en önemlisi vitamin D bağlayıcı proteindir (VDBP) (93). VDBP multifonksiyonel, yüksek oranda eksprese edilen, polimorfik bir serum proteindir (94). Dolaşan vitamin D bileşiklerinin %99'dan fazlası proteine bağlıdır. Aktif vitamin D bileşiklerinin biyolojik aktivitesi serbest hormon konsantrasyonu ile ilişkilidir (95-97). Steroid bir hormon olan 1,25(OH)₂ D₃ reseptörü VDR'ye bağlanır.

2. Vitamin D reseptörü (VDR)

1,25(OH)₂D₃'ün çoğu biyolojik aktivitesi yüksek afiniteli reseptör olan VDR varlığını gerektirir (12). Hücre siklusu, apoptoz ve farklılaşmayı içeren pek çok kompleks genlerin transkripsiyonunu bu ligand reseptör kompleksi regüle etmektedir. VDR nükleer bir reseptördür. VDR gen lokusu insanlarda 12q13.1 bölgesinde bulunur, 11 eksonu kapsar ve >100 kb uzunluğundadır (şekil 1) (13). VDR, steroid-tiroid-retinoid asit reseptör üst ailesine ait 50-60 kDa'lık bir selüler polipeptittir ve retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerik bir kompleks oluşturur. Vitamin D₃ aracılı etkiler, ligand-VDR-RXR kompleksinin, vitamin D ilişkili genlerin promoter bölgelerinde bulunan, vitamin D'ye yanıt veren elemanlar (vitamin D responsive elements=VDRE) olarak adlandırılan bölgelere bağlanması ile ortaya çıkar (98). VDR hedef hücrelerdeki nükleer DNA ile ilişkilidir ve bir dizi biyolojik cevaba veya selektif gen transkripsiyonunu baskılamaya aracılık eden spesifik RNA kodlayıcı proteinlerin sentezini başlatır (12). VDR lokusunun genom organizasyonu ile yapılan analizde, VDR geninin kendisinin oldukça büyük olduğu tespit edilmiştir (100 kb den fazla). VDR genin birçok dokuya spesifik transkripsiyon yapma yeteneği olan geniş promotör bölgesinin olduğu ve tip 2 kollajen alfa 1 (COL2A1) geninin hemen altında bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (99,100).



Şekil 1. Kromozom 12q13.1 üzerindeki VDR-COL2A1 lokusunun genomik yapısı ve 228P16 ve 1057I20 PAC klonlarının pozisyonunun detaylı fiziksel haritası. Ok, VDR geninin transkripsiyon yönünü göstermektedir. PFK: fosfofruktokinaz; VATPaz: Vakuölar ATPaz; SENP1= sentrin/SUMO'ya özgü proteaz; DAC7=histon deasetilaz 7

3. VDR Gen Polimorfizmleri

Gen polimorfizmi, aynı genin DNA dizisindeki değişikliklerdir. Bir veya daha fazla bazın diziye katılması (insersiyon), diziden baz eksilmesi (delesyon) veya bir bazın diğeri ile yer değiştirmesi (substitüsyon) sonucu meydana gelebilir. Polimorfizm bir genin popülasyonda %1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan çeşidinin (alellerinin) bulunmasını tanımlamak için kullanılır. Bundan daha az rastlanan aleller mutasyon olarak adlandırılır ve polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Polimorfizmler iki ana grupta incelenmektedir.

1. Tek nükleotid polimorfizmi/ TNP (Single nükleotid polymorphism: SNP)
2. Değişen sayıda DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat: VNTR)

a-Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP) = SNP

TNP'ler tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelen ve insan genomunda en çok görülen polimorfizmlerdir. TNP'ler genomda yaklaşık her 1000 bazda bir tane olacak sıklıkla bulunurlar. TNP'ler, molekülün ekspresyon seviyesini veya protein yapısında meydana getirebileceği değişiklikler yoluyla da fonksiyonunu etkileyebilirler (101).

b-Mikrosatellitler

VNTR'nin en sık incelenen bir alt tipi "kısa tekrar edilen dizi= mikrosatellit" tir. Mikrosatellitler genomda tekli, ikili, üçlü, dörtlü tekrarlanan ardışık kısa DNA dizileridir (TGT...TG, CAACAA...CAA, AAATAAAT...AAAT gibi). Mikrosatellitler popülasyonlarda bireyden bireye farklı sayıda nükleotid tekrarları gösterirler ve genom içerisinde rastgele dağılmışlardır (102).

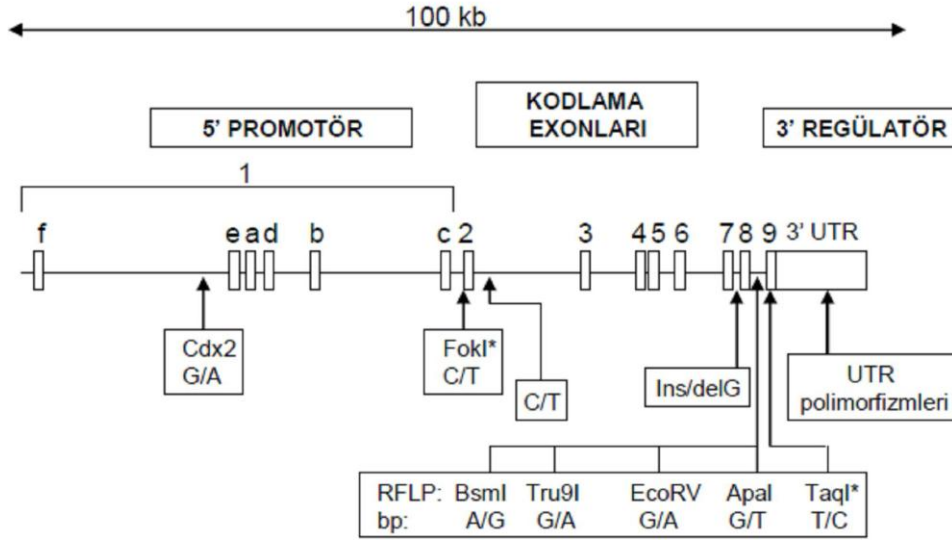
4. Polimorfizmlerinin Önemi

Bir polimorfizmin etkisi, o polimorfizmin yerleşimine bağlıdır. Genin kodlanan bölgesinde meydana gelen farklılıklar protein dizisini etkileyebileceğinden protein yapısı ve fonksiyonu değişebilir. Ayrıca proteinin kodlayan bölgenin dışında, genin sonundaki düzenleyici bölgede veya intronik dizilerde de pek çok nükleotid değişiklikleri görülebilir. Genin promoter bölgesinde transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için uygun DNA motifleri vardır. Bu bölgede meydana gelen polimorfizmler transkripsiyon faktörlerinin bağlanmalarını veya bağlanma etkinliklerini değiştirebilir. Böylece genin transkripsiyon aktivitesi artabilir veya azalabilir. mRNA kopyasının kalıcılığını ve dayanıklılığını ise 3'UTR bölgesi etkiler. Bu bölgedeki polimorfizmler, mRNA kalıcılığını düzenleyen proteinlerin mRNA'ya bağlanmasını ve sentez edilen protein miktarının değişmesine sebep olabilir (13).

5.VDR Polimorfizmleri

İnsan popülasyonunda doğal olarak birçok VDR gen polimorfizmi oluşmaktadır, ırklar ve etnik gruplar arasında önemli farklar bulunur (13,103,104). Bunların ekspresyonları azalmış kemik yoğunluğu, hiperparatiroidiye yatkınlık, hiperkalsüri, vitamin D tedavisine direnç, enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara, kansere yatkınlık ile ilişkilidir (14,105-109). Ekzonik bölgede bulunan ve proteindeki aminoasit dizilimini değiştirmeyen polimorfizmler sinonim polimorfizmler olarak adlandırılır. Bu polimorfizmler enzim kesim bölgesini değiştirebilir ve bu durumda restriksiyon fragmentinin uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism=RFLP) adını alırlar. VDR geni içinde farklı restriksiyon enzimleri ile birkaç RFLP saptanmıştır. En sık çalışılanlar ekson 8 ve ekson 9'u ayıran intronda yer alan BsmI, ApaI ve TaqI'dir (12). Bir diğer önemli polimorfizm olan FokI (başlangıç kodon) polimorfizmi 3 aminoasit daha uzun bir VDR proteini ile

sonuçlanır (Şekil 2). İntronik dizideki değişimlerin protein ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir (110). VDR geninin “translasyon başlangıç” bölgesinde yer alan FokI polimorfizmi ise VDR proteininin fonksiyonunu olası değiştirebilen bir yapısal değişiklikle sonuçlanır.



Şekil 2. VDR geninin exon-intron yapısı ve bilinen polimorfizmlerin pozisyonu.

* Bu polimorfizmlerin kodlama dizisinde olduğunu belirtmektedir.

FokI Polimorfizmi

Genin 2. ekzonunda bulunur. Baz değişikliği başlangıç kodonu (ATG) içindedir ve T→C değişikliği vardır. Çalışmalar diğer VDR polimorfizmleri ile bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium=LD) göstermediğini ortaya koymaktadır. Fonksiyonel bir mutasyondur (29). Bu polimorfizmin F aleli 424, f aleli 427 aminoasit uzunluğunda protein kodlar. Kısa, 424 aminoasitlik proteinin transkripsiyonel aktivite açısından daha aktif olduğu ileri sürülmektedir (111).

3' UTR Polimorfizmleri (BsmI, ApaI, TaqI)

BsmI, ApaI, TaqI polimorfizmleri genin 3' UTR bölgesinde 8. intronda ve 9. ekzonda bulunurlar. Yapılan çalışmalar bu polimorfizmlerin LD gösterdiklerini ortaya koymaktadır (112). Fonksiyonel olmayan polimorfizimlerdir (13).

Bu bölgede bulunan polyA polimorfizmi ile Bsm polimorfizminin de LD gösterdikleri belirtilmektedir. Bu polimorfizmlerden BsmI için BB ve TaqI tt genotiplerini taşıyanlarda barsaktan Ca absorpsiyonunun daha az olduğu saptanmıştır (113). Bu bölgedeki polimorfizmler tüberküloza yatkınlık gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarında, tip I DM, osteoporozda, riketsde araştırılmış ve bazı risk genotipleri ve haplotipleri ortaya konmuştur (114,115,116).

C. D VİTAMİNİ – OBEZİTE İLİŞKİSİ

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve VDR bulundurlar. Yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Aktif D vitamini adipogeneziste inhibisyona neden olur. İn vitro bir çalışmada 1,25-dihydroxyvitamin D3 VDR ile etkileşerek erken dönemde adipogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir (15)

Bir çalışmada Alemzadeh ve ark. tarafından obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile adiposite, insülin duyarlılığı etnisite ve mevsimler arasındaki ilişki araştırılmış. D vitamini yetersizliği/eksikliği olan vakalarda vücut kile indeksi olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Obezitede artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Düşük D vitamini düzeyinin de aktivitenin azalmasından dolayı indirek olarak obeziteye yol açabileceği bildirilmiştir (117).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde Ocak 2015–Haziran 2015 arasında yürütüldü. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Pamukkale Üniversitesi ilaç dışı etik kuruldan (13.01.2015 tarihli 01 sayılı karar) onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2015TPF019 no'lu karar ile desteklendi.

Çalışma grupları

Hasta grubu olarak Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve takipli olan, yaşları 10–16 arasında olan 130 eksojen obez çocuk seçildi. Obezite tanısı VKİ'ne göre kondu. VKİ yaş ve cinsiyetine göre 95 persentil ve üzerinde olanlar obez olarak tanımlandı. Obez çocuklara karaciğer yağlanmasını değerlendirmek amacıyla batın ultrasonografisi yapıldı. Obez hastalarda İDF kriterleri kullanılarak metabolik sendrom tanımlandı. Kontrol grubu olarak, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, obezitesi ve kronik sistemik hastalığı olmayan benzer yaştaki sağlıklı 130 çocuk çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki bütün olguların VKİ'leri 85 persentilin altındaydı. Olgulara serumdan açlık kan şekeri, Total kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL, İnsülin, AST ve ALT bakıldı. Bu çalışmadaki hastaların hepsine puberte muayenesi yapılarak çocuklar pubertal ve prepubertal olarak ayrıldı. Puberte evrelemesi Marshall and Tanner evrelerine göre yapıldı.

Tanımlamalar

Metabolik Sendrom Tanısı

Obez hastalar metabolik sendrom ve metabolik sendrom olmayanlar olarak ayrıldı. Metabolik Sendrom tanısı, Uluslararası Diyabet Federasyonunun çocuk ve ergenler için metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılarak konuldu. Abdominal obeziteye (bel çevresi ≥ 90 persentil veya 16 yaş üzeri için kızlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm) ek olarak aşağıdakilerden ikisinin varlığını tanı için yeterlidir.

- 1) Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl;

- 2) HDL düzeyi <40 mg/dl;
- 3) Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mm Hg;
- 4) Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya bilinen Tip 2 DM varlığı

Fizik İnceleme ve Antropometrik Ölçümler

Ayrıntılı bir fizik inceleme sonucunda olguların yaş, cins, boy, kilo, boy ve kilo persentilleri, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri kaydedildi.

a) Boy Ölçümü

Düz bir duvara tespit edilmiş boy ölçer cihazıyla 1 mm'ye duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergesi kullanıldı. Ölçüme başlamadan önce çocuğun ayaklarının çıplak olmasına dikkat edildi. Olguların topukları birbirine bitişik olacak şekilde ayarlandı.

b) Vücut Ağırlığı Ölçümü

Olguların ayakkabısız olarak hafif giysilerle ve aynı kişi tarafından ölçümler yapıldı.

c) Kan Basıncı Ölçümü

Olgu oturur vaziyette 30 dakika dinlendikten sonra sağ kol kalp seviyesine getirilerek kan basıncı ölçümü yapıldı. Yaş ve cinsiyetine göre sistolik veya diyastolik tansiyonu 95 persantilin üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak “National High Blood Pressure Education Program Working Group” tarafından 2004 yılında çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004).

d) Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması

Olguların tartı ve boy ölçerle ölçümleri yapıldıktan sonra, vücut kitle indeksi (vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi) (kg/m^2) şeklinde hesaplandı. Vücut kitle indeksi ve standart sapma skoru, cinsiyet ve yaşa göre Türk çocukları için hazırlanan persentil kartları kullanılarak değerlendirildi. Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocuklarını referans alan büyüme ve gelişme eğrilerine

göre, yaşa ve cinsiyete göre VKİ değerleri 85.-95. persentiller arasında ise kilolu, 95 persentilden fazlaysa obez olarak değerlendirildi (19).

e) Diğer Ölçüm ve Hesaplamalar

Standart bir mezura kullanılarak, kostaların en alt noktası ile krista iliakanın en üst noktası belirlenerek bu iki noktanın arasındaki mesafenin tam ortasından ekspiriyum sonunda cm cinsinden bel çevresi ölçümü yapıldı.

Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm tetkikler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında gerçekleştirildi.

Kan glukozu: Venöz kan örneğinden glikoz heksokinaz metodu ile yapıldı.

İnsülin: Serum insülin Sandviç prensibi ile ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-İR (Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance=Homeostaz Modeli Değerlendirme-İnsülin direnci) indeksi ile belirlendi:

$$\text{HOMA-İR} = \frac{\text{Glukoz (mmol/L)} \times \text{İnsülin mU/L}}{22.5}$$

Lipid Profili: Serum trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. VLDL, VLDL= Trigliserid değeri/5 formülü ile hesaplandı. LDL düzeyi ise Friedewald formülü; LDL = T. Kolesterol - [HDL + (Trigliserid/5)] kullanılarak hesaplandı.

AST/ALT: enzimatik yöntemle ölçüldü.

Vitamin D resptör gen polimorfizmin değerlendirilmesi

Obez hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan VDR gen polimorfizmi çalışmak için EDTA'lı tüpe alınan kanlar (2 ml) -20°C'de saklandı. VDR gen polimorfizmlerinden *Apal*, *BsmI*, *TaqI* ve *FokI* Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında PCR-RLFP yöntemi ile topluca çalışıldı.

Moleküler Analiz

DNA İzolasyonu:

Çalışma ve kontrol grubu hastalarından 2 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alınarak moleküler genetik laboratuvarında kit yardımı ile DNA izolasyonu yapıldı.

VDR gen reseptörü ile ilişkilendirilmiş Polimorfizmlerin RFLP yöntemi ile İncelenmesi:

Bu çalışmada, VDR genine yönelik tanımlanmış 4 polimorfik bölge (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* ve *FokI*) RFLP yöntemi ile incelendi. Elde edilen DNA örneklerinden VDR geninin bu tanımlanmış polimorfizm bölgelerine yönelik spesifik dizayn edilen 4 primer çifti ile PCR çalışması yapıldı. Daha sonra PCR ürünlerinin polimorfizm bölgelerine spesifik restriksiyon enzimleri kullanılarak kesimleri gerçekleştirildi. Kesim ürünleri jel elektroforezinde yürütülerek allel tanımlaması ve genotiplenmeler yapıldı. *BsmI* bölgesi için “b” ve “B”, *FokI* bölgesi için “f” ve “F”, *ApaI* bölgesi için “a” ve “A”, *TaqI* bölgesi için “t” ve “T” gibi. bb, ff, aa, tt wild tip; Bb, Ff, Aa, Tt heterozigot; BB, FF, AA, TT ise homozigot olarak tanımlandı. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında allel sıklıkları ve saptanan genotipler karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Radyolojik Değerlendirme

Obez hastalar karaciğer yağlanması açısından batin ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi. B-mod USG aynı radyolog tarafından 3.5 MHz konveks transduserli USG cihazıyla yapıldı. USG'de karaciğerin ekojenitesi, damarların bulanıklığı ve karaciğer-böbrek kontrast oranına göre yapıldı. B mod USG'de karaciğerde yağlanmanın varlığı veya yokluğu 0'dan 3'e kadar numaralandırılarak (yok=0, hafif=1, orta=2, ağır=3) derecelendirildi (93).

İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 18.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli degiskenler ortalama±standart sapma ve kategorik degiskenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenleri için p değerleri Pearson ki kare yada Fisher Exact testinden elde edildi. Sürekli değişkenler için p değerleri Mann–Whitney U testinden elde

edildi. VDR polimorfizmleri ve obezite, hepatosteatoz ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Verilen VDR genotipi için risk analizinde ki-kare testi kullanılarak Odds ratio (OR) ve %95 güven aralığı (CI) hesaplandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 10–16 yaş arasındaki 130 obez ve 130 sağlıklı çocuk toplam 260 çocuk dahil edildi. Yaş ve cinsiyete göre VKİ 95 persentil ve üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi ve hasta grubuna dahil edildi. Çalışmaya alınan obez çocukların 70'i kız (%53.8) ve 60'ı erkek (%46.2) olup, ortalama yaş 13.0 ± 2.25 yıl idi. Kontrol grubun 69'u kız (%53.1) ve 61'i erkek (%46.9) olup, ortalama yaş 12.9 ± 1.9 yıl idi. Obez ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.901$; $p=0.514$).

Obez grubun vücut ağırlığı ortalama 76.27 ± 19.59 kg, ağırlık sds ortalaması 2.47 ± 1.03 , boy ortalaması 158.23 ± 12.73 cm, boy sds'si ortalama 0.24 ± 1.16 olarak bulundu. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalama 46.85 ± 9.04 kg, ağırlık sds ortalama -0.42 ± 0.78 , boyları ortalama 155.94 ± 11.18 cm olarak bulundu. Obez çocuklarda VKİ ortalama 30.04 ± 4.48 kg/m² saptanırken, kontrol grubunda VKİ ortalama 18.93 ± 2.13 kg/m² saptandı. Vücut ağırlığı, ağırlık sds, boy sds ve VKİ ortalamalarında obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0.001$), boy ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.222$).

Obez grubun sistolik kan basıncı ortalama 118.42 ± 12.26 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama 75.96 ± 9.04 mmHg bulundu, kontrol grubunda ise sistolik kan basıncı ortalama 107.73 ± 9.46 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama 68.35 ± 6.97 bulundu. Obez çocukların bel çevresi ortalama 98.03 ± 12.58 cm, kontrol grubundaki olguların bel çevresi ortalama 69.86 ± 6.97 cm idi. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve bel çevresi ortalamasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Obez çocukların 7'sinde (%5.4) akantozis nigrikans saptanırken, kontrol grubunda çocukların hiçbirisinde (%0) akantozis saptanmadı. İki grup arasında akantozis nigrikans açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.014$).

Obez çocukların 14'ü (%10.8) prepubertal ve 116'sı (%89.2) pubertal dönemde olurken, kontrol grubunda çocukların 8'i (%6.2) prepubertal ve 122'si (%93.8) pubertal dönemdedi. İki grup arasında puberte açısından istatistiksel olarak

anlamli fark bulunmadı (p=0.181). Obez ve kontrol grubun demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 4’de gösterildi.

Tablo 4. Obez ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri

	Obez (n:130)	Kontrol (n:130)	P
Cinsiyet (K/E) (n,%)	70/60(53.8/46.2)	69/61(53.1/46.9)	0.901
Yaş (yıl) (ortalama)	13.08±2.25	12.93±1.91	0.514
Vücut ağırlığı (kg)	76.27±19.59	46.85±9.04	<0.001*
Ağırlık SDS	2.47±1.03	-0.42±0.78	<0.001*
Boy (cm)	158.23±12.70	155.94±11.18	0.222
Boy SDS	0.24±1.16	-0.09±0.87	0.026*
VKİ (kg/m ²)	30.04±4.48	18.93±2.13	<0.001*
VKİ SDS	2.41±0.62	-0.44±0.79	<0.001*
Bel çevresi (cm)	98.03±12.58	69.86±6.97	<0.001*
Tansiyon			
Sistolik (mm/Hg)	118.42±12.26	107.73±9.46	<0.001*
Diyastolik (mm/Hg)	75.96±9.04	68.35±6.97	<0.001*
Puberte (prepubertal/pubertal) (n,%)	14/116 (10.8/89.2)	8/122 (6.2/93.8)	0.181
Akantozis nigrikans (var/yok) (n,%)	7/123 (5.4/94.6)	0/130 (0/100)	0.014*

* p<0.05 anlamlı

Obez olguların trigliserid düzeyi ortalaması 105.50±50.29 mg/dL, total kolesterol düzeyi ortalaması 157.18±29.83 mg/dl, LDL düzeyi ortalaması 87.58±25.16 mg/dL ve HDL düzeyi ortalaması 48.55±11.19 mg/dl olup, kontrol grubunda trigliserid düzeyi ortalaması 85.03±41.36 mg/dL, total kolesterol düzeyi ortalaması 139.06 ±27.69 mg/dl, LDL düzeyi ortalaması 70.86±18.30 mg/dL, HDL düzeyi ortalaması 56.90±12.93 mg/dl idi. Obez grubunda trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p<0.001, p=0.002, p<0.001), HDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.001).

Obez grupta kontrol grubuna göre açlık kan şekeri açısından anlamlı fark bulunmazken (p=0.966), açlık insülin düzeyi ve HOMA-İR obez grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.001). Obez grubunda ALT düzeyi ortalaması 19.83±11.12 IU/L, AST düzeyi ortalaması 20.00±5.11 IU/L bulundu, kontrol grubunda ALT düzeyi ortalaması 13.21±4.97 IU/L, AST düzeyi ortalaması

19.35±5.45 IU/L saptandı. Obez çocuklarda ALT düzeyi kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken (p<0.001), gruplar arasında AST düzeyi açısından anlamlı fark yoktu (p=0.340). Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 5. Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları

	Obez (n:130)	Kontrol (n:130)	P
Glukoz (mg/dl)	90.97±7.05	90.63±8.76	0.966
İnsülin (uIU/mL)	20.87±10.48	9.05±2.78	<0.001*
HOMA-IR	4.72±2.51	2.02±0.63	<0.001*
AST (IU/L)	20.00±5.11	19.35±5.45	0.340
ALT (IU/L)	19.83±11.12	13.21±4.97	<0.001*
Trigliserid (mg/dl)	105.50±50.29	85.03±41.36	<0.001*
Total Kolesterol (mg/dl)	157.18±29.83	139.06±27.69	0.002*
LDL (mg/dl)	87.58±25.16	70.86±18.30	<0.001*
HDL (mg/dl)	48.55±11.19	56.90±12.93	<0.001*

* p<0.05 anlamlı

BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı (bb, Bb, BB) açısından obez grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001). BB genotipi obezite gelişim riskini 36.92 kat arttırdığı tespit edildi (p<0.001; OR=36.92; %95 CI 5.71-248.77).

FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001), ancak regresyon analizinde obeziteyi etkileyen faktör değildi.

ApaI gen polimorfizmi genotip dağılımı açısından obez grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.087). Regresyon analizinde ApaI gen polimorfizimdeki anlamlılık AA genotipi ile Aa genotipi arasında gözlenmiştir. AA genotipi obezite riskini 9.63 kat artırmaktadır (p=0.019, OR= 9.63; %95CI 1.46-63.38). TaqI gen polimorfizmi genotip dağılımı açısından obez grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001), ancak regresyon analizinde obeziteyi etkileyen faktör değildi. Obez grubu ve kontrol grubunda bakılan vitamin D reseptör gen polimorfizmlerinin BsmI, FokI, ApaI, TaqI genotip sıklığı Tablo 6’da, obeziteyi etkileyen faktörler Tablo 7’de verildi.

Tablo 6. Obez ve kontrol grubunda VDR gen polimorfizmi

	Obez (n:130)	Kontrol (n:130)	P
	(n /%)	(n/%)	
BsmI gen polimorfizmi			<0.001*
BB	18 (%64.3)	10 (%35.7)	
Bb	103 (%100)	0 (%0)	
bb	9 (% 7)	120 (%93)	
FokI gen polimorfizmi			<0.001*
FF	94 (%61)	60 (%39)	
Ff	34 (%34.7)	64 (%65.3)	
ff	2 (%25)	6 (%75)	
ApaI gen polimorfizmi			0.087
AA	43 (%47.3)	48 (%52.7)	
Aa	64 (%47.4)	71 (%52.6)	
aa	23 (%67.6)	11 (% 32.4)	
TaqI gen polimorfizmi			<0.001*
TT	43 (%97.7)	1 (%2.3)	
Tt	65 (%36.3)	114 (%63.7)	
tt	22 (%59.5)	15 (%40.5)	

* p<0.05 anlamlı

Tablo 7. Obeziteyi etkileyen faktörlerin regresyon analizi

	OR	%95 CI	P
Bsm-I gen polimorfizmi			0.001*
BB	36.92	5.48-248.77	<0.001*
Bb	2.934x10 ⁻¹¹	0	0.992
bb	referans		
Apa-I gen polimorfizmi			0.048+
AA	0.57	0.04-8.12	0.682
Aa	0.06	0-1.25	0.070
aa	Referans		

**Model quikie, Fok I gen polimorfizmi ve TaqI gen polimorfizmi açısından düzeltilmiştir.

+ ApaI gen polimorfizimindeki anlamlılık AA ile Aa genotipi arasında gözlenmiştir (p=0,019, OR= 9.63; %95 CI 1.46-63.38)

* p<0.05 anlamlı

Toplam 126 obez çocuk B-mod USG ile karaciğer yağlanması açısından değerlendirildi. Dört obez hastaya randevusuna gelmediği için karaciğer USG'si yapılamadı. Obez çocukların 78'sinde B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptandı. Karaciğer yağlanması saptanan obez çocukların 42 tanesi kız (%53.8), 36 tanesi (%46.2) erkekti. Karaciğer yağlanması olan obez çocukların ortalama yaşı 13.12±2.24 yıl, karaciğer yağlanması olmayanların ortalama yaşı 12.97±2.36 yıl idi. Karaciğer yağlanması olan ve olmayanlar arasında cinsiyet, yaş ortalaması ve puberte açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p= 0.623, p=0.776, p=0.697). B-Mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan ve saptanmayan obez çocukların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Karaciğer yağlanması olanlarda VKİ ve bel çevresi yağlanma olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0.032, p=0.017).

Tablo 8. Obezlerde Hepatosteatoz olan ve olmayanların demografik ve antropometrik özellikleri

	Hepatosteatoz yok (n:48)	Hepatosteatoz var (n:78)	P
Cinsiyet (K/E) (n,%)	28/20 (58.3/41.7)	42/36(53.8/46.2)	0.623
Yaş (yıl) (ortalama)	12.97±2.36	13.12±2.24	0.776
Vücut ağırlığı (kg)	72.70±21.32	78.43±18.76	0.070
Ağırlık SDS	2.32±1.00	2.59±1.06	0.129
Boy (cm)	156.73±14.05	158.92±12.08	0.354
Boy SDS	0.15±1.11	0.31±1.21	0.246
VKİ (kg/m ²)	29.01±4.22	30.72±4.63	0.032*
VKİ SDS	2.31±0.61	2.49±0.63	0.106
Bel çevresi (cm)	94.64±12.61	100.12±12.33	0.017*
Tansiyon			
Sistolik (mm/Hg)	117.19±13.08	119.17±12.01	0.452
Diastolik (mmHg)	75.62±9.98	76.09±8.66	0.992
Puberte (prepubertal/pubertal) (n,%)	6/42 (12.5/87.5)	8/70 (10.3/89.7)	0.697
Akantozis nigrikans (yok /var) (n,%)	44/4 (91.7/8.3)	75/3 (96.2/3.8)	0.426

* p<0.05 anlamlı

B-mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan obez çocuklarda ALT, AST, total kolesterol ve LDL düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0.003, p=0.006, p=0.032 ve p=0.043) (Tablo 9).

Tablo 9. Obezlerde Hepatosteatoz olan ve olmayanların biyokimyasal bulguları

	Hepatosteatoz yok (n:48)	Hepatosteatoz var (n:78)	P
Glukoz (mg/dl)	90.27±6.76	91.11±7.04	0.324
İnsülin (uIU/mL)	18.67±7.69	22.34±11.86	0.171
HOMA-İR	4.19±1.82	5.06±2.84	0.153
AST (IU/L)	18.22±3.93	21.14±5.56	0.003*
ALT (IU/L)	17.83±6.30	24.43±12.84	0.006*
Trigliserid (mg/dl)	97.04±46.91	110.79±52.66	0.164
Total Kolesterol (mg/dl)	148.93±26.45	162.42±31.12	0.032*
LDL (mg/dl)	80.62±22.74	91.88±26.21	0.043*
HDL (mg/dl)	48.97±10.11	48.42±11.87	0.631

* p<0.05 anlamlı

Obezlerde hepatosteatozu olan ve olmayanlar arasında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı, FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı, ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TaqI gen polimorfizminin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.166, p=0.840, p=0.737, p=0.212). Obezlerde hepatosteatozu olan ve olmayanlarda bakılan vitamin D reseptör gen polimorfizmlerinin BsmI, FokI, ApaI, TaqI genotip sıklığı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 130 obez çocuğun 20'sinde metabolik sendrom tanısı konuldu. Metabolik sendrom saptanan obez çocukların 9 tanesi kız (%45), 11 tanesi (%55) erkekti. Metabolik sendrom olan obez çocukların ortalama yaşı 13.45±2.43 yıl, metabolik sendrom olmayanların ortalama yaşı 13.01±2.22 yıl idi. Metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p= 0.388; p=0.371) (Tablo 11).

Tablo 10. Obezlerde Hepatosteatoz olan ve olmayanların VDR gen polimorfizmi

	Hepatosteatoz yok (n:48)	Hepatosteatoz var (n:78)	P
	(n/%)	(n/%)	
BsmI gen polimorfizmi			0.166
BB	10 (%58.8)	7 (%41.2)	
Bb	35 (%35)	65 (%65)	
bb	3 (%33.3)	6 (%66.7)	
FokI gen polimorfizmi			0.840
FF	36 (%39.1)	56 (%60.9)	
Ff	11 (%33.3)	21 (%63.6)	
ff	1 (%50)	1 (%50)	
ApaI gen polimorfizmi			0.737
AA	18 (%42.9)	24 (%57.1)	
Aa	22 (%35.5)	40 (%64.5)	
aa	8 (%36.4)	14 (%63.6)	
TaqI gen polimorfizmi			0.212
TT	13 (%33.3)	26 (%66.7)	
Tt	23 (%35.4)	42 (%64.6)	
tt	12 (%54.5)	10 (%45.5)	

* p<0.05 anlamlı

Metabolik sendrom olanların vücut ağırlığı, ağırlık sds, boy, boy sds, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyonu metabolik sendrom olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0.009, p=0.019, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Metabolik sendrom olan ve olmayan obez çocukların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Metabolik sendrom olan obez çocuklarda açlık kan şekeri, İnsülin, HOMA-İR, trigliserid ve LDL düzeyleri metabolik sendrom olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0.015, p<0.001, p<0.001, p<0.001), HDL düzeyleri ise anlamlı düşük saptandı (p<0.001) (Tablo 12).

Tablo 11. Obezlerde Metabolik Sendrom olan ve olmayanların demografik ve antropometrik özellikleri

	Metabolik Sendrom yok (n:110)	Metabolik Sendrom var (n:20)	P
Cinsiyet (K/E) (n,%)	61/49 (55.5/44.5)	9/11 (45 /55)	0.388
Yaş (yıl) (ortalama)	13.01±2.22	13.45±2.43	0.371
Vücut ağırlığı (kg)	73.63±16.74	90.82±27.12	0.009*
Ağırlık SDS	2.38±1.0 1	2.97±1.02	0.019 *
Boy (cm)	156.57±11.55	167.35±15.04	0.002*
Boy SDS	0.10±1.14	1.01±0.90	<0.001*
VKİ (kg/m ²)	29.75±4.28	31.66±5.27	0.121
VKİ SDS	2.39±0.62	2.54±0.64	0.299
Bel çevresi (cm)	96.69±11.38	105.40±16.24	0.030*
Tansiyon			
Sistolik (mm/Hg)	117.00±11.87	126.25±11.68	<0.001*
Diyastolik (mmHg)	74.86±8.79	82.00±8.17	<0.001*
Puberte (prepubertal/pubertal (n,%)	13/97 (11.8/88.2)	1/19 (5.0/95.0)	0.694
Akantozis nigrikans (yok /var) (n,%)	105/5 (95.5/4.5)	18/2 (90.0/10.0)	0.293

* p<0.05 anlamlı

Tablo 12. Obezlerde Metabolik Sendrom olan ve olmayanların biyokimyasal bulguları

	Metabolik sendrom yok (n:110)	Metabolik sendrom var (n:20)	P
Glukoz (mg/dl)	90.20±6.41	95.20±8.89	0.015*
İnsülin (uIU/mL)	19.35±9.58	29.21±11.52	<0.001*
HOMA-IR	4.31±2.19	6.95±3.02	<0.001*
AST (IU/L)	19.99±5.01	20.10±5.75	0.972
ALT (IU/L)	21.45±10.89	23.90±12.39	0.283
Trigliserid (mg/dl)	93.90±36.70	169.25±66.23	<0.001*
Total Kolesterol (mg/dl)	156.88±23.93	158.85±29.98	0.872
LDL (mg/dl)	87.56±25.67	87.70±22.78	0.933
HDL (mg/dl)	50.63±10.77	37.10±4.71	<0.001*

* p<0.05 anlamlı

Obezlerde metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı, FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı, ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TakI gen polimorfizminin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.286, p=0.341, p=0.563, p=0.401). Metabolik sendrom olanlarda BsmI gen polimorfizmin Bb genotipi daha yüksek oranda bulundu.

Obezlerde metabolik sendrom olan ve olmayanlarda bakılan vitamin D reseptör gen polimorfizmlerinin BsmI, FokI, ApaI, TaqI genotip sıklığı Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Obezlerde Metabolik Sendrom olan ve olmayanlarda VDR gen polimorfizmi

	Metabolik sendrom yok (n:110)	Metabolik sendrom var (n:20)	P
	(n/%)	(n/%)	
BsmI gen polimorfizmi			0.286
BB	13 (%72.2)	5 (%27.8)	
Bb	89 (%86.4)	14 (%13.6)	
bb	8 (%88.9)	1 (%11.1)	
FokI gen polimorfizmi			0.341
FF	81 (%86.2)	13 (%13.8)	
Ff	28 (%82.4)	6 (%17.6)	
ff	1 (%50)	1 (% 50)	
ApaI gen polimorfizmi			0.563
AA	36 (%83.7)	7 (%16.3)	
Aa	56 (%87.5)	8 (%12.5)	
aa	18 (%78.3)	5 (%21.7)	
TaqI gen polimorfizmi			0.401
TT	39 (%90.7)	4 (%9.3)	
Tt	53 (%81.5)	12 (%18.5)	
tt	18 (%81.8)	4 (%18.2)	

* p<0.05 anlamlı

Obez ve kontrol grubunda hepatosteatozu olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında iki grup arasında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı, FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TaqI gen polimorfizmin genotipi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.036$, $p<0.001$).

Obez ve kontrol grubunda hepatosteatozu olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.285$) (Tablo 14).

BsmI gen polimorfizmin BB genotipi hepatosteatozu 6.10 kat artırırken ($p=0.002$, OR=6.10; %95CI 1.93-19.25), Bb genotipi hepatosteatozu 32.36 kat arttırdığı tespit edildi ($p<0.001$, OR=32.36; %95CI 13.62-76.91) (Tablo 15).

Tablo 14. Obez ve kontrol grubunda Hepatosteatoz olan ve olmayanlarda VDR gen polimorfizmi

	Hepatosteatoz yok (n:177)	Hepatosteatoz var (n:79)	P
	(n/%)	(n/%)	
BsmI gen polimorfizmi			<0.001*
BB	20 (%74.1)	7 (%25.9)	
Bb	35 (%35.0)	65 (%65.0)	
bb	122 (%94.6)	7 (% 5.4)	
FokI gen polimorfizmi			0.036*
FF	96 (%63.2)	56 (%36.8)	
Ff	74 (%77.1)	22 (%22.9)	
ff	7 (%87.5)	1 (%12.5)	
ApaI gen polimorfizmi			0.285
AA	65 (%72.2)	25 (%27.8)	
Aa	93 (%69.9)	40 (%30.1)	
aa	19 (%57.6)	14 (%42.4)	
Taq-I gen polimorfizmi			<0.001*
TT	14 (%35.0)	26 (%65.1)	
Tt	137 (%76.5)	42 (%23.5)	
tt	26 (%70.3)	11 (%29.7)	

* $p<0.05$ anlamlı

Tablo 15. Obez ve kontrol grubunda Hepatosteatozu etkileyen faktörlerin regresyon analizi

	OR	%95 CI	P
BsmI gen polimorfizmi			<0.001*
BB	6.10	1.93-19.25	0.002*
Bb	32.36	13.62-76.91	<0.001*
bb	referans		

**Model FokI gen polimorfizmi, ApaI gen polimorfizmi ve TakI gen polimorfizmi açısından düzeltilmiştir.

* p<0.05 anlamlı

Obez ve kontrol grubunda metabolik sendrom olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken (p<0.001), FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı, ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TakI gen polimorfizminin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.697, p=0.229, p=0.646). (Tablo 16)

BsmI gen polimorfizmin BB genotipi metabolik sendromu 27.82 kat arttırdığı (p=0.003, OR=27.82; %95CI 3.10-249.23), Bb genotipi ise metabolik sendromu 20.13 kat arttırdığı tespit edildi (p=0.004, OR=20.13; %95CI 2.60-155.89) (Tablo 17).

Tablo 16. Obez ve kontrol grubunda Metabolik Sendrom olan ve olmayanlarda VDR gen polimorfizmi

	Metabolik sendrom yok (n:240) (n/%)	Metabolik sendrom var (n:20) (n/%)	P
Bsm-I gen polimorfizmi			<0.001*
BB	23 (%82.1)	5 (%17.9)	
Bb	89 (%86.4)	14 (%13.6)	
bb	128 (%99.2)	1 (% 0.8)	
Fok-I gen polimorfizmi			0.697
FF	141 (%91.6)	13 (% 8.4)	
Ff	92 (%93.9)	6 (% 6.1)	
ff	7 (%87.5)	1 (%12.5)	
Apa-I gen polimorfizmi			0.229
AA	84 (%92.3)	7 (% 7.7)	
Aa	127(%94.1)	8 (% 5.9)	
aa	29 (%85.3)	5 (%14.7)	
Tak-I gen polimorfizmi			0.646
TT	40 (%90.9)	4 (% 9.1)	
Tt	167 (%93.3)	12 (% 6.7)	
tt	33 (%89.2)	4 (%10.8)	

* p<0.05 anlamlı

Tablo.17. Obez ve kontrol grubunda Metabolik Sendromu etkileyen faktörlerin regresyon analizi

	OR	%95 CI	P
Bsm-I gen polimorfizmi			0.010*
BB	27.82	3.10-249.23	0.003*
Bb	20.13	2.60-155.89	0.004*
bb	referans		

**Model Fok-I gen polimorfizmi, Aapa-I gen polimorfizmi, Tak-I gen polimorfizmi açısından düzeltilmiştir.

* p<0.05 anlamlı

TARTIŞMA

Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla beraber, bütün dünyada artan bir prevalansa sahiptir. Artan obezite sıklığı, obeziteye bağlı komplikasyonların daha sık ve daha erken yaşlarda görülmesine yol açmıştır. Çocukluk çağında başlayan obezitenin yetişkin dönemde devam etmesi, obezite ile yaşam süresinin uzaması erişkin dönemdeki morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Obezite bir çok faktörün ortak etkisi ile oluşmaktadır. Beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve genetik faktörler obezite gelişiminde baş aktörler olmasına rağmen, vitamin D 'nin rolü göz ardı edilmemelidir. Vitamin D eksikliğinin obezite gelişimine katkı sağlayan faktör mü yoksa sonuç mu olduğu tartışmalıdır. Vitamin D doku üzerindeki etkisini Vitamin D reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir.

Bu çalışmada obez çocuklarda VDR polimorfizminin metabolik sendrom ve NAFLD gelişimi üzerine etkisi amaçlanmış, BsmI, FokI ve TaqI polimorfizminin obez çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır. BsmI polimorfizmi BB genotipinin regresyon analizinde obezite gelişim riskini 36.92 kat arttırdığı hesaplanmıştır. VDR gen polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Elde edilen veriler neden-sonuç ilişkisinden çok bir birlikteliği veya spesifik bir durum lehine duyarlılık artmasına işaret etmektedir.

Yiannis Vasilopoulos ve ark.'nın erişkin obez hastalarda yaptığı çalışmada VDR TaqI polimorfizmin TT genotipi ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmış ve Taq-I polimorfizmin TT genotipi trigliserid ve HDL düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. VDR Taq-I T allelinin obezite gelişiminde predispozan rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (118).

Daniela A.F. Ferrarazi ve ark.'nın obez çocuk ve adolesanlarda (173 prepubertal, 146 pubertal obez çocuk) yaptığı çalışmada BsmI, TaqI, ApaI gen polimorfizmlerin boy üzerine etkileri ve polimorfizmlerin glukoz toleransı, insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı arasındaki etkileşim araştırılmıştır. BsmI ve TaqI gen polimorfizimleri ile pubertedeki obez çocukların boyları ile anlamlı ilişki bulunmuş olup bu ilişkinin insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı, glukoz toleransı, vücut yağ kitlesi ve anne baba boylarından bağımsız olduğu gösterilmiştir (119).

VDR polimorfizmleri ile tip 2 DM arasındaki ilişkiyi destekler şekilde, ApaI polimorfizmi tip 2 DM ile BsmI polimorfizmi ise insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Uitterlinden AG. ve diğerleri,2004) (13). Kuzey Hindistan popülasyonunda Hemant Kumar BID ve ark.'nın yaptıkları çalışmada FFBbt genotipinin tip 2 DM gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda beyaz ırk popülasyonunda BsmI polimorfizmi ile tip 2 DM, Asya popülasyonunda ise ApaI polimorfizmi ile tip 2 DM arasında anlamlı bağlantı bulunduğu bildirilmiştir. Ancak Polonya popülasyonunda VDR polimorfizmleri ile tip 2 DM arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır (120).

Metabolik sendromda D vitamini eksikliği gözlenirken, VDR gen polimorfizmlerinin metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Schuch ve ark.'nın erişkin obez hastalarda yaptığı çalışmada VDR polimorfizmleri insülin sekresyonu, insülin direnci ve HDL düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Metabolik sendromlu ve resessif homozigot FokI polimorfizimli olgular heterozigot genotiplilerle karşılaştırıldığında insülin direnci yüksek bulunmuştur. Metabolik sendromu olmayan ve heterozigot FokI polimorfizimli olgular FokI polimorfizmi olmayanlarla karşılaştırıldığında trigliserid düzeyi yüksek, HDL düzeyi düşük bulunmuştur. BsmI polimorfizmi ile metabolik sendrom komponentleri arasında ilişki saptanmamıştır. Vitamin D düzeyi ise metabolik sendromu olmayan ve BsmI polimorfizimli olgularda düşük saptanmıştır (121).

TaqI, BsmI, ApaI ve FokI gen polimorfizmlerin metabolik sendrom bileşenleri, tip 2 DM ve D vitamini eksikliği ilişkisine bakıldığında; obezite, düşük HDL düzeyi ve tip 2 DM VDR geniyle ilişkili bulunmuştur. FokI ve BsmI genotiplerinin tip 2 DM'e karşı koruyucu etkisi saptanırken, ApaI genotipi D vitamini yetersizliğini azaltmakla ilişkilendirilmiştir (122).

Yi Zhao ve ark.'nın erişkin metabolik sendromlu hastalarda yaptığı başka bir çalışmada Bsm-I ve Fok-I polimorfizmleri metabolik sendrom gelişimi için risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Genotip Bb/bb ve alel b ile karşılaştırıldığında, genotip BB ve alel B kontrol grubuna göre metabolik sendromlu olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmış ve Alel B ve Bsm-I BB genotipi metabolik sendrom için

risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu çalışmada metabolik sendromlu olgularda BsmI polimorfizmin bel çevresini ve Fok I polimorfizmin VKİ etkilediği gösterilmiştir. BsmI BB genotipli olgularda bel çevresi daha yüksek, FokI FF genotipli olgularda VKİ daha düşük bulunmuştur (123). Çalışmamızda obez grupta metabolik sendromu olanlarda BsmI gen polimorfizmi anlamlı yüksek bulunmuştur. BsmI gen polimorfizmin BB genotipinin metabolik sendromu 27.82 kat arttırdığı, Bb genotipinin ise metabolik sendromu 20.13 kat arttırdığı tespit edildi.

Çalışmamızda obez grubunda trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, HDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Weiss ve ark. 439 obez çocukta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği saptamıştır (124).

Bel çevresi ölçümü, santral obezitenin değerlendirilmesinde VKİ yanında önemli bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. Santral obezite, çocukların metabolik komplikasyonları açısından bir risk faktörüdür. Bu yüzden bel çevresi ölçümü, yüksek derecede sensitif ve spesifik olması nedeniyle çocuk ve adölesanların obezite yönünden değerlendirilmesi sırasında rutinde uygulanması önerilmektedir (125). Hirschler ve arkadaşları bel çevresinin 75'inci persentil veya üzerinde olmasını çocuklarda metabolik sendrom gelişimini öngörmek için en uygun eşik olabileceğini göstermişlerdir (126). Bizim çalışmamızda bel çevresi metabolik sendromu olan obez çocuklarda metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır.

Metabolik sendrom prevalansı değişik tanımlamalara göre değişmektedir. Fazla kilolu ve obez çocuklarda IDF tanı kriterleri kullanılarak metabolik sendromun median prevalansı Avrupa'da %21.0 ve Amerika'da %9.6-%21.0 olduğu bildirilmiştir (127). Yayınlanan bir başka çalışmada obez adölesanlarda metabolik sendrom sıklığının NCEP/ATP III' e göre %19.5 iken, WHO kriterlerine göre %38.9 olduğu bildirilmiştir (65). Bu çalışma, çocukluk çağında hiperinsülinizm yerine açlık glukozu kriter alındığında metabolik sendrom sıklığının düşük bulunduğunu göstermektedir.

Friend ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında metabolik sendrom prevalansı küçük çocuklar ile karşılaştırıldığında büyük çocuklarda daha yüksek olduğu ve kızlarla kıyaslandığında erkeklerde daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (127). Benzer sonuçlar Atabek ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Atabek ve ark. yaşları 7-18 yıl arasında 169 obez türk çocuk ve adölesan üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, çocuklara yönelik uyarlanmış modifiye WHO kriterleri kullanarak metabolik sendrom prevalansını %27.2 bulmuşlardır (128).

Metabolik sendrom obezite derecesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. NHANES 2014 çalışmasına göre fazla kilolu erkek çocuklarında metabolik sendrom sıklığı %6.8 iken, obezlerde %34.5, kız çocuklarında ise bu oranlar sırasıyla %9.2 ve %24.6 olarak bildirilmiştir (66,67). Çalışmamızda 10-16 yaş arası obez çocuklarda metabolik sendrom prevalansı metabolik sendrom IDF tanı kriterleri kullanılarak %15 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom obez erkeklerde (%55) ve pubertal obez çocuklarda daha sık görüldü.

Çalışmamızda hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklar karşılaştırıldığında VDR gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, kontrol grubu ile birlikte değerlendirildiğinde BsmI, FokI ve TaqI gen polimorfizminde hepatosteatozu olan ve olmayan çocuklarda anlamlı farklılık olduğu saptandı. BsmI gen polimorfizmin BB genotipinin hepatosteatozu 6.10 kat, Bb genotipinin ise hepatosteatozu 32.36 kat arttırdığı tespit edildi.

Obezite, kardiyovasküler hastalık için tek başına bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, obeziteye eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi, glukoz metabolizması bozukluğu, ateroskleroz varlığında bu risk daha da artmaktadır. Abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci veya tip 2 DM birlikteliği metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendrom yalnızca erişkinler için ciddi bir problem olmayıp, artan bir oranda çocuk ve adölesanları da tehdit etmektedir. Çocuklarda son yıllarda metabolik sendrom sıklığının obezite sıklığına paralel olarak arttığı bildirilmektedir. Metabolik sendromun temelinde insülin direnci vardır ve bu vakaların önemli bir bölümünden tip 2 DM

gelişmektedir. NAFLD metabolik sendromun karaciğer belirtisi olarak kabul edilir. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve NAFLD patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır. Son yirmi yılda tüm dünyada NAFLD'in prevalansı çocukluk çağı obezitesi ile birlikte dramatik bir artış göstermiştir (78).

Çocukluk çağı obezitesindeki artışa paralel olarak alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve alkolik olmayan steatohepatit sıklığı artmaktadır. Yağlı karaciğer hastalığı; alkol tüketimi olmaksızın hepatosit içinde makrovezikuler yağ depolanması ile karakterizedir. Basit steatozis'in prognozu iyi olmakla birlikte, NASH siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilmektedir (129,130).

Karaciğer yağlanma tanısında biopsi altın standarttır. Kabul edilebilir özgünlük ve duyarlılık yüzdelerine rağmen ultrasonografi, MRI, komputeze tomografi gibi görüntüleme metodlarının hiçbirisi biopsinin yerini tamamen alamamıştır. USG nin sensitivitesini %89 spesifitesinin %93 olduğunu rapor eden çalışmalar vardır (130,131).

Çocuklarda gerçek NAFLD sıklığı bilinmemektedir. Altın standart tanı yöntemi olan karaciğer biyopsi bulguları ile yapılan otopsi çalışmalarında sıklık oranı saptanmaya çalışılmıştır. Schwimmer ve ark. 2-19 yaş arası 742 otopsi çalışmasında prevalansı %9.6 saptanmıştır (82). Obez ve fazla kilolu bireylerdeki prevalansı %12 ile %80 arasında değişmektedir (132). Toplumda NAFLD sıklığı yaşla birlikte artmakta en önemli artış erken puberte dönemine denk gelmektedir (133). Bu çalışmada obez çocuklarda B-mod USG ile karaciğer yağlanma prevalansı %61.9 saptanmıştır. Karaciğer yağlanması pubertal obez çocuklarda yüksek bulunmuştur. Pubertal obez çocuklarda yağlı karaciğer prevalansının yüksek bulunması obezite süresinin uzun olması ve seks hormonları ve büyüme hormonlarının uzun süre etkisiyle açıklanabilir. Özkol ve arkadaşları obez pubertal grupta yaptıkları çalışmada karaciğer yağlanma sıklığını B-Mod USG ile %51 olarak tespit etmişlerdir (91).

Karaciğer yağlanması için bir risk faktör olan cinsiyet hakkında çelişkili kanıtlar mevcuttur. Çocuklarda yağlı karaciğer hastalığı erkeklerde daha sık görülmektedir. Biyopsi ile kanıtlanmış karaciğer yağlanmasında erkek kız oranı 2.2:1 saptanmıştır (135,136). Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda karaciğer

yağlanması obez erkeklerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (134,136). Bununla birlikte Tominaga ve ark. ile Franzese ve ark. obez erkek ve kızlarda yağlı karaciğer prevalansının farklı olmadığını göstermişlerdir (137,138). Bizim çalışmamızda obez kızların %53.8'inde, obez erkeklerin %46.2'inde hepatosteatoz tespit edilmiş olmasına rağmen kız ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda karaciğer yağlanması olan obez çocuklarda VKİ ve bel çevresi yağlanma olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu. NAFLD'in en önemli nedeni obezite ve metabolik sendromdur. NAFLD metabolik sendromun karaciğer belirtisi olarak kabul edilir. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve NAFLD patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hepatosteatoz gelişiminde vücut yağ dağılımı, vücut toplam yağ kütesinden daha önemlidir. Fazla miktarda visseral (abdominal) yağlanması olan bireyler metabolik sendrom açısından riskli grubu oluştururlar. Bel çevresi abdominal yağ kütesi ile ilişkilidir. Bel çevresi ölçerek visseral yağlanmayı tespit eden klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda, VKİ ve total vücut yağından bağımsız, karaciğer yağ miktarı ile abdominal yağ miktarı arasında direkt ilişki bulmuşlardır (139). İntraabdominal yağ birikimi, yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde hem insülin direncine sebep olarak hemde serbest yağ asit kaynağı gibi davranarak anahtar rol oynar (140). Yapılan çalışmalarda abdominal obezitenin, obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom ve insülin direncini tahmin etmek için kuvvetli bir gösterge olduğu ve santral adipoziteyi tespit edip metabolik riskleri değerlendirmek için bel çevresi ölçmenin kolay bir metod olduğu vurgulanmıştır (141). Bizim çalışmamızda, B-Mod USG ile obezlerde saptanan karaciğer yağlanması ve bel çevresi arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmiştir

Sonuç olarak; BsmI gen polimorfizmi, enerji kullanımı ve adipogenezinde etkili, obez olmaya yatkınlığa sebep olabilecek faktörlerden birisidir. Çalışmamız BsmI gen polimorfizmi olan bireylerin erken tespitinin, obezite gelişimi ve önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınmasına öncülük edebileceğini düşündürmektedir.

SONUÇLAR

1. Obez ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p= 0.901$; $p=0.514$).
2. Vücut ağırlığı, ağırlık sds, boy sds ve VKİ ortalamalarında obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0.001$), boy ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.222$).
3. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve bel çevresi ortalamasında obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).
4. Obez ve kontrol grubu arasında akontozis nigrikans açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.014$).
5. Obez ve kontrol grubu arasında puberte açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.181$).
6. Obez grubunda trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$), HDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$).
7. Obez grupta kontrol grubuna göre açlık kan şekeri açısından anlamlı fark bulunmazken ($p= 0.966$), açlık insülin düzeyi ve HOMA-İR obez grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).
8. Obez çocuklarda ALT düzeyi kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p<0.001$), gruplar arasında AST düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.340$).
9. BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı (bb, Bb, BB) açısından obez grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). BB genotipi obezite gelişim riskini 36.92 kat arttırdığı tespit edildi ($p<0.001$; OR=36.92; %95 CI 5.71-248.77).

10. FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı açısından obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$), ancak regresyon analizinde obeziteyi etkileyen faktör olarak bulunmadı.
11. ApaI gen polimorfizmi genotip dağılımı açısından obez grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.087$). Regresyon analizinde ApaI gen polimorfizimdeki anlamlılık AA genotipi ile Aa genotipi arasında gözlemlendi. AA genotipi obezite riskini 9.63 kat arttırmaktadır ($p=0.019$, OR= 9.63; %95CI 1.46-63.38).
12. TaqI gen polimorfizmi genotip dağılımı açısından obez grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).
13. Obez grupta karaciğer yağlanması olan ve olmayanlar arasında cinsiyet, yaş ortalaması ve puberte açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p= 0.623$, $p=0.776$, $p=0.697$).
14. Obez grupta karaciğer yağlanması olanlarda VKİ ve bel çevresi yağlanması olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.032$, $p=0.017$).
15. B-mod USG ile karaciğer yağlanması saptanan obez çocuklarda ALT, AST, total kolesterol ve LDL düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.006$, $p=0.032$ ve $p=0.043$).
16. Obez grupta hepatosteatozu olan ve olmayanlar arasında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı, FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı, ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TaqI gen polimorfizminin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.166$, $p=0.840$, $p=0.737$, $p=0.212$).
17. Obez ve kontrol grubunda hepatosteatozu olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında iki grup arasında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı, FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TaqI gen

polimorfizmin genotipi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.036$, $p<0.001$). BsmI gen polimorfizmin BB genotipi, hepatosteatozu 6.10 kat arttırırken ($p=0.002$, OR=6.10; %95CI 1.93-19.25), Bb genotipi hepatosteatozu 32.36 kat arttırdığı tespit edildi ($p<0.001$, OR=32.36; %95CI 13.62-76.91).

18. Obez ve kontrol grubunda hepatosteatozu olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.285$).
19. Obez grupta metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.388$; $p=0.371$).
20. Obez grupta metabolik sendrom olanların vücut ağırlığı, ağırlık sds, boy, boy sds, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyonu metabolik sendrom olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.019$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).
21. Metabolik sendrom olan obez çocuklarda açlık kan şekeri, İnsülin, HOMA-İR, trigliserid ve LDL düzeyleri metabolik sendrom olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.015$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), HDL düzeyleri ise anlamlı düşük saptandı ($p<0.001$).
22. Obez grupta metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı, FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı, ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TakI gen polimorfizminin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.286$, $p=0.341$, $p=0.563$, $p=0.401$).
23. Obez ve kontrol grubunda metabolik sendrom olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında BsmI gen polimorfizmin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p<0.001$), FokI gen polimorfizmin genotip dağılımı, ApaI gen polimorfizmin genotip dağılımı ve TakI gen

polimorfizminin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.697$, $p=0.229$, $p=0.646$). BsmI gen polimorfizmin BB genotipi metabolik sendromu 27.82 kat arttırdığı ($p=0.003$, OR=27.82; %95CI 3.10-249.23), Bb genotipi ise metabolik sendromu 20.13 kat arttırdığı tespit edildi ($p=0.004$, OR=20.13; %95CI 2.60-155.89).

KAYNAKLAR

1. Cuuran JS, Barness LA, Obesity İn; Behrman RE, Kleigman RE, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics 19. Edition; W. B. Saunders, 172-6.
2. World Health Organization: Preventing and Managing the Global EpidemicReport of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
3. Aslı Çalışkan, Nazlı Atak. A General Review of Childhood Obesity. TAF Prev Med Bull 2013;12(5):571-582.
4. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. The International Association for the Study of Obesity 2004. Obesity reviews 5 (Suppl. 1), 4-85.
5. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000;404: 635-43.
6. Wabitsch M. Overweight and obesity in Europeanchildren: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome. Eur J Pediatr 2000;159:8-13.
7. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. Eur J Pediatr 2000;159:35-44.
8. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350(23):2362-74.
9. Lee YS. Consequences of childhood obesity. Ann Acad Med 2009;38(1):75-7
10. Svetlana T, Noel M. Insulin Resistance Syndrome in Children. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(6):2526–39.

11. S. A. Al Khater. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obes rev* 2015;16(5):393–405.
12. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):F8-28.
13. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms (review). *Gene* 2004;338(2):143-156.
14. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D-related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89:187-193.
15. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25 dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(5):E916-24.
16. Rössner S. Childhood obesity and adulthood consequences. *Acta Paediatrica* 1998; 87(1);1-5.
17. Poskitt A. The fat child. In: *Clinical Pediatric Endocrinology*. 3rd Edition Oxford. Pp. 1995; 3:210-233.
18. Günöz H. Çocuk ve Adölesanlarda Obezite. *Aktüel Tıp* 2001;6:58-62.
19. Garipoglu M, Budak N, Sut N, Akdikmen O, Oner N, Bundak R. Obesity Risk Faktors in Turkish Children. *J Ped Nursing* 2009;24(4):332-37.
20. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica* 2006;95(2):194-98.
21. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obesity* 2006;1(1):11-25.

22. Health and Social Care Information Centre. Statistics on obesity, physical activity and diet: England, January 2008. <http://www.hscic.nhs.uk>
23. Ogden CI, 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.
24. Ogden CI, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311(8):806-14.
25. Ogden CI, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents 2007-2008. *JAMA* 2010;303(3):242-9.
26. Ogden CI, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008;299(20):2401-5.
27. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu–Obezite, DM, Metabolik Hastalıklar Daire başkanlığı <http://thsk.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: 19.09.2015
28. Ercan S, Dallar YB, Onen S, Engiz O. Prevalence of obesity and associated risk factors among adolescents in Ankara, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(4):204-7.
29. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003;4(4):195-200.
30. Ogden CI, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5):483-90.
31. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In: *Pediatric Endocrinology* Lifshitz F.(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823–858.

32. Kiess W, Galler A, Reich A. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity reviews* 2001;2(1):29-36.
33. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001 Aug;48(4):823-54.
34. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989 Dec;50(6):1308-1313.
35. Fait MS, Pietrobelli A, Nunez C. Evidence for independent genetic influences on fat mass index in a pediatric twin sample. *Pediatrics* 1999;104:61-67.
36. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:909-930.
37. Günöz H. Şişmanlık. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatric 3 Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002;221-226.
38. Han JH, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *The Lancet* 2010;375 (15):1737-48.
39. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obesity* 2006;30:610-7.
40. Livingstone MBE. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000;159:14-34.
41. Raitakari OT, Poekka KV, Taimela S. Effect of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults. *Am J Epidemiol* 1994;140:195-205.
42. Baysal A. Şişman kişilerin beslenmesi, genel beslenme bilgisi. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1988.
43. Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. Children's food consumption during television viewing. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1088-1094.

44. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet*. 2002;359(9322):2003-4.
45. Garipoglu M, Budak N, Sut N, Akdikmen O, Oner N, Bundak R. Obesity Risk Faktors in Turkish Children. *J Ped Nursing* 2009;24(4):332-37.
46. Birch LL, Ventura AK. Preventing childhood obesity: What Works? *Int J Obesity* 2009;33:74-81.
47. Harnack L, Stang J, Story M. Soft drink consumption among US children and adolescents: nutritional consequences. *J Am Diet Assoc*. 1999 Apr;99(4):436-441.
48. Kristensen ST. Social and cultural perspectives on hunger, appetite and satiety. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(6):473-478.
49. Maffeis C, Provera S, Filippi L. Distribution of food intake as a risk factor childhood obesity. *International Journal of Obesity* 2000;24:75-80.
50. Yiğit H, Ertekin V, Altinkaynak S (2002). “Çocukluk Çağında Obesite”. *Sendrom* 14: 66-73.
51. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: Ekşi A, Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999; 441-50.
52. Özenoğlu A, Sabuncu T, Ünüvar E. Eksojen Obezitesi Olan Adölesanların Günlük Dietlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı, *Endokrinolojide Yönelişler*, cilt 9 sayı: 1. 38-42.
53. Alikışıfoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi*.2000;21(4):475-481.
54. Pirinççi E, Durmuş B, Gündoğdu C, Açık Y. Prevalence and risk factors of overweight and obesity among urban school children in Elazig city, Eastern Turkey, 2007. *Ann Human Biol* 2010;37(1):44-56.

55. Kandemir D. Obezitenin Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4);500–506.
56. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:909-930.
57. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: Lifshitz F(ed): Obesity, diabetes mellitus insülin resistance and hipoglisemia. Informa healthcare USA, inc. New York: 2007;1-37.
58. Cinaz P, Bideci A. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*; 2003;487-505.
59. Fox RA, Mejer DJ. Obesity: Diagnostik and measurement issues in: Rotatar AF, Fox RA (eds) obesity in children and youth measurement Characteristic, Causes and treatment.1989;3-18.
60. Santa B. *Pediatric Endocrinology*. Fifth edition, 2007, 3; 211-235.
61. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovasculer risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004;4(1):63-8.
62. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, *Arc Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
63. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comperison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal obesity, insülin resistance, adiponectin and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 2008;152 (2):177-84.
64. Çizmecioglu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatric Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27-30 Eylül 2004, Malatya. Kongre Kitapçığı, s. 307.

- 65.** Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004;145: 445-451.
- 66.** Laurson KR, Welk GJ, Eisenmann JC. Diagnostic performance of BMI percentiles to identify adolescents with metabolic syndrome: *Pediatrics* 2014;133(2):e330-8.
- 67.** Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
- 68.** Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2362-74.
- 69.** Laurson KR, Welk GJ, Eisenmann JC. Diagnostic performance of BMI percentiles to identify adolescents with metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133(2):e330-8.
- 70.** Steven V, Haffner MD, David G, et al. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 71.** Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and allcauses: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004;173(2):309-314.
- 72.** Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes

mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7): 539–53.

73. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. , IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299–306.
74. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26(3):650-655.
75. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(6):881-883.
76. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003;52(5):1210–1214.
77. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7–18.
78. S. A. Al Khater. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obesity reviews* 2015;16(5):393–405.
79. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
80. Marzuillo P, Del Giudice EM, Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. *World J Hepat* 2014;6(4):217-25.
81. Ozturk Y, Soylyu OB. Fatty liver in childhood. *World J Hepatol* 2014;6(1): 33-40.

82. Schwimmer JB, Behling C, Newbury 2, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(3):641-9.
83. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998;114:842–84.
84. Lam TK, van de Werve G, Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E281–E290.
85. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1139–1142.
86. Quash G, Fournet G, Reichert U. Anaplerotic reactions in tumour proliferation and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2003;66:365–370.
87. Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab* 2004;30:121–138.
88. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NFkappaB. *Nat Med* 2005;11:183–19.
89. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412–421.
90. Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, Town T, Badou A, Flavell RA, et al. Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9. *Hepatology* 2007; 46:1509–1518.

91. Ozkol M, Ersoy B, Kasirga E, Taneli F, Bostanci IE, Ozhan B. Metabolic predictor for early identification of fatty liver using doppler and B-mode ultrasonography in overweight and obese adolescents. *Eur J Pediatr* 2010 Nov;169(11):1345-52.
92. A.R. Dâmaso, W.L. do Prado, A. de Piano, L. Tock, D.A. Caranti, J. Carnier, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis.* 2008 Feb;40(2):132-9.
93. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein(gc-globulin). *Endocr Rev* 1989;10(3):294-307.
94. Leandro AC, Rocha MA, Cardoso CS, Bonecini-Almeida MG. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon- γ genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz J Med Biol Res* 2009;42(4):312-22.
95. Bikle DD, Gee E. Free, and not total, 1,25-dihydroxyvitamin D regulates 25-hydroxyvitamin D metabolism by keratinocytes. *Endocrinology* 1989;124(2):649-654.
96. Brown AJ, Finch J, Grieff M, Ritter C, Kubodera N, Nishii Y, Slatopolsky E. The mechanism for the disparate actions of calcitriol and 22-oxacalcitriol in the intestine. *Endocrinology* 1993;133(3):1158-64.
97. Dusso AS, Negrea L, Gunawardhana S, Lopez-Hilker S, Finch J, Mori T, et al. On the mechanisms for the selective action of vitamin D analogs. *Endocrinology* 1991;128(4):1687-92.
98. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.

- 99.** Huang MC, Seyer JM, Thompson JP, Spinella DG, Cheah KS, Kang AH: Genomic organization of the human procollagen alpha 1 (II) collagen gene. *Eur J Biochem* 1991;195(3):593-600.
- 100.** Takahashi E, Hori T, Sutherland GR. Mapping of the human type II collagen gene (COL2A1) proximal to fra(12) (q13.1) by nonisotopic in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1990;54(1-2):84-85.
- 101.** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson *Genetics in Medicine* 2001. 6th edition. Chapter 12, 221- 222.
- 102.** Schlötterer C. Evolutionary dynamics of microsatellite DNA. *Chromosoma*. 2000;109:365-371.
- 103.** Koshiyama H, Sone T, Nakao K. Vitamin-D-receptor-gene polymorphism and bone loss. *Lancet* 1995;34:990-1.
- 104.** Morrison NA, Qi Jc, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-287.
- 105.** Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 1999;20:788-804
- 106.** Carling T, Kindmark A, Hellman P, Lundgren E, Ljunghall S, Rastad J, et al. Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nat Med* 1995; 1(12):1309-1311.
- 107.** Gomez Alonso J, Naves Diaz ML, Diaz-Corte C, Fernandez Martin JL, Cannata Andia JB. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on bone mass, bone loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:73-77.
- 108.** Kontula K, Valimaki S, Kainulainen K, Viitanen AM, Keski-Oja J. Vitamin D receptor polymorphism and treatment of psoriasis with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1997;136(6):977-978.

- 109.** Özkaya O, Söylemezoğlu O, Mısırlıoğlu M, Gönen S, Buyan N, Hasanoğlu E. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the risk of calcium nephrolithiasis in children. *Eur Urol* 2003; 44(1):150-4.
- 110.** Mocharla H, Butch AW, Pappas AA, Flick JT, Weinstein RS, De Togni P, et al. Quantification of vitamin D receptor mRNA by competitive polymerase chain reaction in PBMC: lack of correspondence with common allelic variants. *Bone Miner Res* 1997;12(5):726-733.
- 111.** Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY, Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res* 1998;13(11):1691-99.
- 112.** Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(15):6665-9.
- 113.** Gennari L, Becherini L, Masi L, Gonnelli S, Cepollaro C, Martini S, et al. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997;61(6):460-3.
- 114.** Baroncelli GI, Bereket A, El Kholy M, Audi L, Cesur Y, Ozkan B, et al. Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1743-50.
- 115.** Selvaraj P, Vidyarani M, Alagarasu K, Prabhu Anand S, Narayanan PR. Regulatory Role of Promoter and 3' UTR Variants of Vitamin D Receptor Gene on Cytokine Response in Pulmonary Tuberculosis. *J Clin Immunol* 2008;28(4):306-13.
- 116.** Babb C, Van der Merwe L, Beyers N, Pfeiffer C, Walzl G, Duncan K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and sputum conversion time in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)* 2007;87(4):295-302.

- 117.** Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
- 118.** Vasilopoulos Y, Sarafidou T, Kotsa K, Papadimitriou M, Goutzelas Y, Stamatis C, et al. *Gene* 2013 Jan 10;512(2):237-9.
- 119.** Ferrarezi DA, Bellili-Muñoz N, Nicolau C, Cheurfa N, Guazzelli IC, Frazzatto E, et al. Allelic variations in the vitamin D receptor gene, insulin secretion and parents' heights are independently associated with height in obese children and adolescents. *Metabolism* 2012;61(10):1413-21.
- 120.** Bid HK, Konwar R, Aggarwal CG, Gautam S, Saxena M, Nayak VL, Banerjee M. Vitamin D receptor (FokI, BsmI and TaqI) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a North Indian study. *Indian J Med Sci.* 2009 May;63(5):187-94.
- 121.** Schuch NJ, Garcia VC, Vívolo SR, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J* 2013;12:96.
- 122.** Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene* 2014;542(2):129-133.
- 123.** Zhao Y, Liao S, He J, Jin Y, Fu H, Chen X, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control design of population-based cross-sectional study in North China. *Lipids in Health and Dis* 2014;13:129.
- 124.** Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2362-74.

- 125.** Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;152:1179-1184.
- 126.** Hirschler V, Maccallini G, Calcagno M, Aranda C, Jadzinsky M. Waist circumference identifies primary school children with metabolic syndrome abnormalities. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:149-57.
- 127.** Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 2013;11:71-80.
- 128.** Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:315-21.
- 129.** Artz E, Haqq A, Freemark M. Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005 Sep;34(3):643-58.
- 130.** Ko JS, Yoon JM, Yang HR, Myung JK, Kim HR, Kang GH, et al. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009 Oct;54(10):2225-30.
- 131.** Joseph AE, Saverymuttu SH, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
- 132.** D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, Capanna R, Impicciatore M, Chiarelli F, Mohn A. The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. *Metabolism* 2010;5:671-676.
- 133.** Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-733.

- 134.** Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561–e565.
- 135.** Widhalm K, Ghods E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Int J Obes* 2010;10:1451-1467.
- 136.** Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–1393.
- 137.** Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40(9):2002-9.
- 138.** Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42(7):1428-32.
- 139.** Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Calí AM, Goodman TR, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 2008 Feb;57(2):367-71.
- 140.** Fan JG, Farrell GC. VAT fat is bad for the liver, SAT fat is not! *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Jun;23(6):829-32.
- 141.** Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jul;87(7):3023-8.