

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

Prof. Dr. Sevim KARAASLAN
ANABİLİM DALI BAŞKANI

HİPERİNSÜLİNEMİK OBEZ ÇOCUK VE
ADOLESANLARDA PLAZMA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zafer BAĞCI

Tez Danışmanı
Yrd. Doç Dr. Mehmet Emre ATABEK

KONYA-2004

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağında Obezite	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Sıklık	2
2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması	2
2.1.3.1. Yağ dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre.....	
Sınıflandırma	2
2.1.3.2. Obezitenin Başlama Yaşına göre Sınıflandırma	3
2.1.3.3. Etiyolojide Rol Oynayan Faktörlere göre Sınıflandırma	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.4.1. Genetik Nedenler	4
2.1.4.2. Çevresel Nedenler	5
2.1.5. Tanı Yöntemleri	6
2.1.5.1. Direkt Yöntemler	6
2.1.5.2. İndirekt Yöntemler	6
2.1.6. Obezitenin Kardiyovasküler ve Endokrin Komplikasyonları.....	9
2.1.6.1. Obezite ve KVH	9
2.1.6.2. Obezite ve Hipertansiyon	10
2.1.6.3. Obezite ve Dislipidemi	10
2.1.6.4. Obezite ve Hiperinsülinemi	11
2.1.7. Çocuklarda Obezite Tedavisi.....	11
2.2. Homosistein	12
2.2.1. Homosisteinin Yapı ve Dağılımı	12
2.2.2. Homosistein Metabolizması	12
2.2.3. Plazma Total Homosisteini ve Tayin Edilmesi	15
2.3. Hiperhomosisteinemi	16
2.3.1. Hiperhomosisteinemi Nedenleri.....	17
2.3.1.1. Genetik Hiperhomosisteinemi.....	17
2.3.1.2. Genetik Olmayan Hiperhomosisteinemi Nedenleri.....	17
2.3.2. Hiperhomosisteineminin KVH ile İlişkisi	21
2.3.3. Hiperhomosisteineminin Tedavisi	23

3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Antropometrik Ölçümler	25
3.2. Kan Basıncı Ölçümleri.....	25
3.3. OGTT Testi.....	26
3.4. Biyokimyasal İncelemeler	26
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları	27
4.2. Grupların Antropometrik Ölçüm Karşılaştırmaları	27
4.3. Kan Basıncı, Nabız Değerlendirmeleri	28
4.4. AKŞ Açlık İnsülin ve Ortalama AUC Değerlendirmeleri	28
4.5. B12 ve Folat Düzeyleri	29
4.6. Lipid Profili Değerlendirmeleri	29
4.7. Homosistein Düzeylerinin Karşılaştırılması	30
4.8. Korelasyon Değerlendirmeleri	30
4.9. Multiple Regresyon Analizi	35
5. TARTIŞMA	36
6. ÖZET	43
7. SUMMARY	45
8. KAYNAKLAR	47

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Obezitenin nedenlerine göre sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. Çocukluk yaş grubunda obezitede ayırıcı tanı.....	4
Tablo 3. Çocuklarda vücut kompozisyonu belirleme teknikleri.....	8
Tablo 4. Obezitenin kardiyovasküler komplikasyonları.....	9
Tablo 5. Plazmada homosisteinin farklı formlarının yapı ve dağılımı.....	12
Tablo 6. Yaş gruplarına göre homosistein referans aralıkları.....	16
Tablo 7. Hiperhomosisteineminin dereceleri.....	16
Tablo 8. Hiperhomosisteineminin beslenme ile ilişkisi.....	18
Tablo 9. Plazma total homosistein seviyesini belirleyen faktörler.....	20
Tablo 10. Hiperhomosisteineminin tedavisi.....	23
Tablo 11. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş dağılımları.....	27
Tablo 12. Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları.....	27
Tablo 13. Grupların antropometrik ölçüm karşılaştırmaları.....	28
Tablo 14. Kan basıncı, nabız değerlendirmeleri.....	28
Tablo 15. AKŞ açlık insülin ve ortalama AUC değerlendirmeleri.....	29
Tablo 16. Vitamin B ₁₂ ve folat düzeylerinin değerlendirilmesi.....	29
Tablo 17. Çalışma ve kontrol gruplarında lipid değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 18. Normoinsülinemik grupta korelasyon değerlendirmeleri.....	31
Tablo 19. Hiperinsülinemik grupta korelasyon değerlendirmeleri.....	33
Tablo 20. Multiple regresyon analizi tablosu.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Basitleştirilmiş Metiyonin ve Homosistein Metabolizması.....	13
Şekil 2. Transsülfürasyon Yolu.....	14

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: Anabilim dalı
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AUC	: Area under the curve
BHMT	: Betain-homosistein metil transferaz
BKO	: Bel kalça oranı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CBS	: Sistatyonin beta sentaz
Çs	: Çeyrek sapma
DEXA	: Dual enerji x-ray absorpsiyometri
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
Hey	: Homosistein
HDL	: High dansity lipoprotein
HPLC	: High performance liquid chromatography
HT	: Hipertansiyon
IRS	: İnsülin rezistans sendromu
KB	: Kan basıncı
KVH	: Kardiyo vasküler hastalık
KVS	: Kardiyo vasküler sistem
LBM	: Lean body mass
LDL	: Low dansity lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein a
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTHFR	: Metilen tetra hidro folat redüktaz
µmol	: Mikromol
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Surveys
O. AUC	: Ortalama AUC
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PC	: Prohormone convertase
PLP	: Pridoksal 5'-Fosfat
SAH	: S-Adenozil homosistein

SAM	: S-Adenozil metiyonin
SKB	: Sistolik kan basıncı
SÜTMF	: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
SVO	: Serebro vasküler olay
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
tHcy	: Total homosistein
VA	: Vücut ağırlığı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Very low density lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yapılan birçok çalışmada, çocukluk çağı obezitesinin prevalansının son yıllarda artmakta olduğu gösterilmiştir (3,4,5,6). Çocuklarda kilo fazlalığının, kardiyovasküler risk faktörleri ile korele olduğu bilinmektedir (2,54). Hiperhomosisteinemi, erken kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından hipertansiyon, sigara içme, diyabet ve kolesterol yüksekliği gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız ve majör bir risk faktörü olabileceği gibi bunların etkisini de arttırabilmektedir (98). Homosisteinin, özellikle gençlerde myokard infarktüsü için kuvvetli bir risk faktörü olduğunun gösterilmesiyle bu durum desteklenmiştir (161). Folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği, homosistein yüksekliğine yol açmaktadır (70,149). Hiperinsülinemi de KVH için iyice kabul görmüş bir diğer risk faktörüdür (132). Obez çocukların obez olmayanlara göre hiperinsülinemik olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, obez çocuk ve adolesanlarda obezite-hiperinsülinemi birlikteliğinin, homosistein ve kardiyovasküler sisteme (KVS) ait diğer risk faktörlerinin plazma düzeylerini ne derecede etkilediği yönünde henüz yapılmış olan bir çalışma yoktur.

Çalışmada, OGTT uygulanan 17 obez çocuk ve adolesandan hiperinsülinemik olanlar ile normoinsülinemik olanlar arasında plazma tHcy, VKİ, bel-kalça oranı, kan basıncı, nabız, vitamin B₁₂, folat, LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımından herhangi bir farklılık olup olmadığı, hiperinsülineminin plazma tHcy düzeylerini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağında Obezite

2.1.1. Tanım:

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanmasıyla ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen enerji metabolizması bozukluğudur (1).

2.1.2. Sıklık:

Yapılan bir çok çalışmada, çocukluk çağı obezitesinin prevalansının son yıllarda artmakta olduğu gösterilmiştir (2,3,4,5,6). ABD' de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları (NHANES), obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. 1988-1994 yılları arasında gerçekleştirilen NHANES III tarama sonuçları itibarı ile, VKİ 95. persentil üzerinde olan 6-11 yaş grubundaki çocukların oranı %13.7, (erkeklerde %14.7, kızlarda %12.5) ve 12-17 yaş grubundaki çocukların oranı ise % 11.5 (erkeklerde %12.3, kızlarda %10.7) olarak belirlenmiştir (7). İngiltere'de bu oran %7.3, Kanada'da %7'dir (8). Ülkemizde geniş kapsamlı bir çalışma olmamasına rağmen, çocuklarda obezite prevalansının %10-15 olduğu tahmin edilmektedir (9).

2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması (10)

2.1.3.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre Sınıflandırma

2.1.3.1.A. Hiperselüler Obezite: Yağ hücresi sayısının artışı ile seyreden obezitedir. Çocuklardaki obezite bu tiptedir. Nadiren erişkinde de bu tip obezite görülebilir.

2.1.3.1.B. Hipertrofik Obezite. Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriğindeki artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite genellikle bu tiptedir.

2.1.3.1.C. Yağ Dağılımına Göre Obezite: Özellikle erkeklerde yağ, daha çok karın bölgesinde toplanmaktadır. Vücut yağ depolanmasının ana bölgesinin omentum ve karın duvarı olduğu durumlarda obezite, üst vücut obezitesi veya android obezite olarak adlandırılır. Kadınlarda ise, yağ dağılımı daha çok gluteal bölgede toplanma eğilimindedir ve yağın kalça ve karın bölgesinde toplanması, alt vücut obezitesi veya jinekoid obezite olarak adlandırılır.

Erişkinlerde abdominal obezitenin, insülin rezistansı, KVH, insüline bağımlı olmayan diyabet ve SVO gelişimi yönünden risk oluşturduğu belirlenmiştir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda da, abdominal obezite ile insülin rezistansı arasında ilişki gösterilmiştir.

2.1.3.2. Obezitenin Başlama Yaşına Göre Sınıflandırma

2.1.3.2.A. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

2.1.3.2.B. Erişkin dönemde başlayan obezite

2.1.3.3. Etyolojide Rol Oynayan Faktörlere Göre Sınıflandırma

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit (ekzojen, primer veya idiopatik) obezite olarak isimlendirilir (1).

Tablo 1’de, obezite, nedenlerine göre sınıflandırılmış ve tablo 2’de, ayırıcı tanıda kullanılabilecek bazı özellikler belirtilmiştir.

Tablo 1. Obezitenin nedenlerine göre sınıflandırılması (10)

1. Basit obezite (Ekzojen obezite)
2. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite
 - A. Endokrin nedenler
 - a. Hipotalamik bozukluklar
 1. Frohlich sendromu
 2. Travma
 3. Tümör (Kraniofarenjiom)
 4. Post enfeksiyöz (Ensefalit)
 - b. Cushing hastalığı ve sendromu
 - c. Hipotiroidizm
 - d. Büyüme hormonu eksikliği
 - e. Pseudohipoparatiroidi
 - f. İnsülinoma, hiperinsülinizm
 - g. Polikistik over sendromu
 - B. İlaçlar
 - a. Glukokortikoidler
 - b. Amitriptilin (Trisiklik antidepressanlar)
 - c. Siproheptadin
 - d. Fenotiazin
 - e. Östrojen
 - f. Progesteron
 - g. Lityum
3. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite
 - a. Prader Willi sendromu
 - b. Bardet Biedl sendromu
 - c. Cohen sendromu
 - d. Carpenter sendromu
 - e. Turner sendromu
 - f. Alström sendromu

Tablo 2. Çocukluk Yaş Grubunda Obezitede Ayırıcı Tanı (10)

	Endokrin nedenler ve genetik sendromlar	Basit obezite
Aile öyküsü	Negatif	Pozitif
Boy	Kısa	Uzun (>%50)
Zeka durumu	Genellikle geri	Normaldir
Kemik yaşı	Geridir	Normaldir
Fizik inceleme	Patolojik bulgu (+)	Normal fizik inceleme

2.1.4.Etyoloji

2.1.4.1.Genetik Nedenler

Şişman ebeveynlerin çocukları şişman olmayanlarınkine nazaran daha fazla risk altındadırlar (11,12,13,14). Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı dizigot ikizlere göre daha fazladır. Evlat edinilen çocukların VKİ konusunda biyolojik ebeveynlerine daha fazla benzedikleri ortaya konmuştur (16). Kilo alma ile ilgili genler, daha çok kilo almaya eğilimli ortamlara maruz kalan kişilerde kilo alma riskini artırırlar, kendileri direkt olarak kilo almaya sebep olmazlar (17).

Obezitenin genetik bağlantısını açıklamaya yönelik yapılan araştırmalar sonucunda insanlarda obeziteye neden olabilecek bazı tek gen defektleri bulunmuştur. Bu genlerden, 6. kromozom üzerinde lokalizasyonu gösterilen “ob” geni, adipozitler tarafından kana verilen ve plazma konsantrasyonu, vücutta bulunan yağ dokusu miktarı ile orantılı olan leptin üretiminde görev alır (9,18)). Beyindeki leptin reseptörlerinin, adipoz dokudan gelen bu sinyali, yağ depolanmasına enerji harcanmasını arttırarak veya besin alımını azaltarak engel olan düzenleyici bazı süreçlere çevirdiği düşünülmektedir (19). İnsanlarda konjenital leptin eksikliği yakın zamanda gösterilmiştir (20).

Yakın zamanda yapılan başka bir araştırmada leptin tarafından regüle edilen ve tokluk hissi yaratan bir protein tanımlanmıştır. Bu proteine kokain ve amfetamin ile regüle transkript (CART) denilmektedir. Rekombinant teknoloji ile oluşturulan CART proteininin farelerde intraserebroventriküler enjeksiyonu, hem normal ve hem de açlıkla uyarılmış beslenmeyi ve neuropeptide Y (NPY) ile uyarılmış beslenme tepkisini tamamen bloke etmiştir.

Leptin dışında prohormone convertase (PCI) geni, peroxisome-proliferator-activated receptor $\alpha 2$ geni (PPAR $\alpha 2$), B3-adrenerjik reseptörü, uncoupling protein (UCP) genleri ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) geni gibi genler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir (22).

Yapılan aile çalışmaları, vücut yağ kitlesine etki eden majör faktörlerden enerji alımı ve enerji sarfiyatına genetik temellerin etki ettiğini ve diyet değişikliklerine verilen cevabın genetik faktörlerle belirlendiğini gösterse de (4), genetik nedenlerin obezitede görülen prevalans artışını açıklamaları zordur.

2.1.4.2.Çevresel Nedenler

Son yirmi yılda obezitenin prevalansında meydana gelen artış ancak çevresel faktörlerle açıklanabilir (5). Çevresel faktörlerden kasıt, en yakın çevre olan aile, arkadaş çevresi ve televizyondur.

Prenatal dönem, obezite gelişiminde kritik ve duyarlı bir dönemdir. Annenin diyabetik veya obez olması ve hamilelik sırasında aldığı kilo, obezite riskini arttırmaktadır (23). Doğumdan sonra obeziteyi etkilediği düşünülen olgulardan biri, katı gıdalara erken geçmedir. Ancak katı gıdalara erken geçmenin, çocukluk veya adölesan dönemde obezite ile ilişkili olduğu gösterilememiştir (24,25).

Annelerin, şişman bebeklerin daha sağlıklı ve tavsiye edilenden daha erken yaşta katı gıdalara geçmenin daha iyi olduğuna inanmaları ve yiyecek ile ödüllendirmeyi benimsemeleri, çocuklar için obezite riski yaratmaktadır (26).

Aile yaşantısı ve yemek tarzı çocukluk çağı obezitesinde etkin rol oynamaktadır ve çocukluk döneminde edinilmiş olan aktivite ve yeme alışkanlığı erişkin dönemde de devam etmektedir (5). Sadece ebeveynler değil, arkadaşlar, kardeşler ve akrabalar da bu tip alışkanlıkların edinilmesinde rol oynamaktadırlar (28).

Sosyoekonomik düzey ve obezite arasında değişken sonuçlar bulunmuştur (29,30,31). Bu sonuçların bazıları yüksek sosyoekonomik düzeyde ve bazıları da düşük sosyoekonomik düzeyde obezitenin prevalansının arttığı görüşündedir.

Sedanter yaşam şekli, çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir (32,33). Sedanter yaşam, obezitenin bir risk faktörü olabileceği gibi eşlik eden bir durum da olabilir. Sedanter yaşam tarzının çocuklarda yaygın olması, sosyal, çevresel ve psikolojik nedenlerle açıklanabilir. Televizyon seyretme, sedanter yaşam ve seyirle beraber yeme aktivitesi nedeni ile obezite riskini arttıran bir faktördür (34).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, diyetle alınan yağ miktarının arttığı ve obezitenin asıl nedeninin diyetin kompozisyonunda meydana gelen bu değişiklik olduğu ifade edilmektedir (5,35). Ayrıca obez çocuklar, diyetlerinde yağlı yiyecekleri tercih etmektedirler (36). Yağlı bir diyet, genellikle yağ depolanmasına ve obeziteye neden olmaktadır (36,37). Yağ, proteinler veya karbonhidratlar kadar doygunluk hissi vermemektedir (38). Yağ alımı, karbonhidrat veya protein alımındaki kadar termogeneze neden olmadığı için daha yüksek enerji depolanmasına da yol açmaktadır (39).

Yüksek kalorili yiyeceklerle beslenmenin yanısıra fiziksel aktivitede azalma ve enerji harcanma oranındaki azalma da obeziteden sorumludur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, çocukların toplam enerji tüketimlerinde %15 ile %25 arasında değişen oranlarda bir azalma olduğunu göstermektedir (40,41).

Sonuç olarak; bir gen-çevre etkileşmesi obezitenin muhtemel nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (42).

2.1.5.Tanı Yöntemleri (1)

Obeziteyi değerlendirirken, vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır.

2.1.5.1. Direkt Yöntemler: Su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması (hidrodansitometri), toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile hesaplanması, toplam vücut potasyumunun ölçülmesi, nötron aktivasyonu, vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması, dual enerji x-ray absorpsiyonunun DEXA ile değerlendirilmesi, impedans ölçümü, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme, vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt yöntemlerdir.

Bu metodlar vücut yağ miktarını doğru ve güvenilir olarak ölçebilseler bile kısıtlı kullanımları farklı metodların kullanımını gerektirmektedir.

2.1.5.2. İndirekt Yöntemler: Obezite yaygın bir sorun olduğu için, değerlendirmede kullanılan metodun ucuz, emin ve kolay tekrarlanabilir olması idealdir. Bu amaçla, vücut yağı hakkında fikir veren indirekt yöntemler geliştirilmiştir. Rölatif ağırlığın ölçümü, vücut kitle indeksi (Quetelet index) ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümü, en çok kullanılan antropometrik ölçümlerdir.

2.1.5.2.A. Rölatif Ağırlığın (boya göre ağırlık) Ölçümü: Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanarak, 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 hesaplanır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarını kullanması önerilmektedir.

Hastanın ölçülen ağırlığı

Rölatif ağırlık = ----- X100 formülü ile hesaplanır.

Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı.

Rölatif ağırlık %120'nin üzerinde ise obezite olarak kabul edilmektedir.

2.1.5.2.B. Vücut Kitle İndeksi (VKİ “Body Mass Index”, “Quetelet Index”): Direkt ölçüm metodları, daha doğru ve güvenilir olmalarına rağmen VKİ güvenli, basit, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile çocuklar için epidemiyolojik amaçlı yaygın olarak kullanılabilir (163).

Ağırlık (kg)

VKİ (Vücut kitle indeksi.) = ----- olarak hesaplanır.

Boy² (metre)

VKİ yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle yaşa ve cinse göre VKİ persantilleri belirlenmiştir (43). Obezite tanısında, bu persantil çizelgesinin %85'i üzerinde kalanlar aşırı kilolu, %95'i üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedirler (44). VKİ' nin tek bir çocuktaki yağ miktarının belirlenmesi için kullanılması, %4,7-7.3'lük bir yanılma payı göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (45).

VKİ, kolay ölçülmesi, çocuklarda ve erişkinde vücut yağı ile ve aynı zamanda obezitenin sekonder komplikasyonları olan kan basıncı, kan yağları, kan lipoproteinleri ve uzun dönem mortalite sonuçları ile de uyumlu olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır (46). VKİ'nin sensitivite ve spesifitesinin araştırıldığı ve 95. persentilin cut off olarak alındığı bir çalışmada, sensitivite %88 ve spesifite %94 olarak belirlenmiş ve optimum sensitivite (%92) ve spesifiteye (%92) cut off değerinin 92. persentil olarak alındığı durumda ulaşılmıştır (47). Bu

çalışma sonucunda, VKİ'nin çocukluk çağı obezite taramalarında güvenle kullanılabilmesi ifade edilmiştir.

2.1.5.2.C. Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü: Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için kaliper adı verilen özel aletlerle cilt kıvrım kalınlığı ölçülür. Triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerden yapılabilen bu ölçümlerin yaş ve cinse göre 85. persantilin üzerinde olması, obezite olarak değerlendirilir. Ölçüm yeri, ölçüm süresi, kaliper uçlarının cilt kıvrımlarını sıkıştırması ve dokunun elastik özellikleri, ölçülen kalınlığı etkiler.

Tablo 3'te çocuklarda kullanılan bazı vücut kompozisyonu belirleme teknikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Çocuklarda vücut kompozisyonu belirleme teknikleri (48).

Metod	Avantajları	Sınırlılıkları
Dansitometre	Vücut dansitesini direkt ölçer. Erişkinlerde altın standarttır.	Su altında yapılması pratik değildir. Pahalıdır.
DEXA(Dual Energy x-ray absorptiometry)	Hızlı ve basittir. Kemik dokuyu ayırır. Yağ dağılımı hakkında bilgi verir.	Laboratuvar şartları gerektirir. Pahalıdır.
BT/MRG	Spesifik anatomik bölgelerde doku ölçümleri yapılabilir.	BT radyasyon içerir. Pahalıdır. Her zaman hazır olmayabilir.
Deri kıvrımı ve Antropometrik ölçümler	Hızlı ve basittir. Ucuzdur. Geniş kitleler için kullanılabilir.	Kullanıcılar arasında değişiklikler gösterebilir. Değişik yaş ve cins gruplarında farklı sonuçlar verebilir.

2.1.6.Obezitenin Kardiyovasküler ve Endokrin komplikasyonları

Obezite, KVH için majör bir risk faktörü olduğu gibi artmış kan basıncı, dislipidemi ve glukoz intoleransının bağımsız bir belirleyicisidir (49,50). Obezitede oluşan metabolik değişikliklerin ve özellikle insülin direncinin, bu risk faktörlerine öncülük ettiği üzerinde ağırlıklı olarak durulmaktadır (51,52,53).

Obezitenin metabolik sonuçları, erken çocukluk döneminde tespit edilebilmektedir. Obezite uzun dönemde, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperinsülinizm, zamanla koroner arter hastalığı ve diabetes mellitusa neden olmaktadır (54). Obezitenin kardiyovasküler ve endokrin komplikasyonları, Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Obezitenin Kardiyovasküler Komplikasyonları (49).

- Hipertansiyon
- Hiperkolesterolemi
- Hipertrigliseridemi
- Artmış LDL
- Artmış VLDL
- Azalmış HDL

Obezitenin Endokrin Komplikasyonları

- Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı
- İnsüline bağımlı olmayan diyabet
- Kadınlarda azalmış fertilité, erken menarş, menstrüel bozukluklar, polikistik over hastalığı
- Erkeklerde azalmış testosteron, artmış östradiol

2.1.6.1.Obezite ve KVH

Çocukluk ve adolesan çağda KVH için tanımlanan majör risk faktörleri, sigara kullanımı, artmış kan basıncı, dislipidemi (artmış LDL, azalmış HDL), azalmış aktivite ve obezitedir (42).

Majör diyet modelleri, obezite ve KVH riskinin plazma biyomarkörlerinin belirleyicileridir. Fung ve ark, 466 sağlık çalışanı üzerinde belirledikleri 2 majör diyet modelini (Western ve Prudent), obezite ve KVH riskinin plazma biyomarkörleri ile karşılaştırmışlardır. Prudent diyet, meyve, sebze, bütün tahıllar ve kümes hayvanlarının artmış alımı; western diyet ise, kırmızı et, fazla yağlı süt ürünleri ve rafine edilmiş

tahılların artmış alımı olarak tanımlanmıştır. Diyet model skorlarını kullanarak, western diyet modeli ile insulin, C-peptid, leptin, ve homosistein konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon, plazma folat konsantrasyonları ile negatif korelasyon bulunmuştur. Prudent diyet modeli ile plazma folat düzeyi arasına pozitif, insülin ve homosistein konsantrasyonları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (55).

2.1.6.2.Obezite ve Hipertansiyon

Çocuklarda hipertansiyon, sistolik ve/veya diastolik kan basıncının yaşa ve cinse göre 95. persantilin üzerinde olması olarak tanımlanır. Sistemik hipertansiyon, pediatrik yaş grubunda klinik belirti vermese bile önemli problemler yaratabilir (56,57).

Hipertansiyon saptanan çocukların %60'ında, cins, yaş ve boya göre hesaplanan kilonun %120' nin üzerinde olduğu görülmüştür (48).

Obez çocukların 40 yıllık izlemi sonucunda, KVH ve hipertansiyon oranında obez olmayanlara göre 2 kat, diabetes mellitus oranında ise 3 kat artış olduğu saptanmıştır (54).

Obezitede, hipertansiyona neden olan faktörler arasında, hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, artmış sodyum reabsorpsiyonu ve azalmış natriürezise yol açan renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle, obez adolesanlardaki kan basıncı sodyum alımına hassastır. Obez olan ve olmayan adolesanlar, tuzlu diyetten tuzsuza geçince, obez olanlarda kan basıncı daha bariz şekilde azalmıştır (54).

2.1.6.3.Obezite ve Dislipidemi

Plazmada bulunan başlıca lipidler; kolesterol, trigliserid (TG), fosfolipidler ve serbest yağ asitleridir. Bu plazma lipidleri, dolaşımda apolipoproteinlerle birleşerek, lipoprotein adı verilen makro molekül kompleksleri halinde bulunurlar. Dansitelerine göre, dört majör lipoprotein vardır. Şilomikronlar, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL). Elektroforetik tekniklerle bu lipoproteinler, şilomikronlar, β lipoproteinler (LDL), pre β lipoproteinler (VLDL) ve α lipoproteinler (HDL) olarak ayrılırlar. Şilomikron ve VLDL'nin temel lipidi TG, LDL' nin ise kolesterol ve fosfolipiddir. HDL' nin büyük bölümü proteinden, geri kalanı kolesterol ve fosfolipidden oluşur. Serum lipoproteinlerinin temel görevleri lipid transportudur. Şilomikronlar, besinlerle alınmış ve intestinal mukozadan emilen lipidleri taşır. VLDL, karaciğerden dokulara lipid transferi yapar. Bu lipoproteinlerden TG moleküllerinin ayrılması lipoprotein lipazlar yardımı ile gerçekleşir. VLDL'den bunun sonucu olarak LDL oluşur.

LDL, serum kolesterol ve kolesterol esterlerinin esas taşıyıcısıdır. HDL ise, karaciğer dışı dokularda sentez edilen kolesterolü karaciğere taşıma görevini yapar (56).

Obez çocuklarda dislipidemi, genel olarak serum LDL, total kolesterol (TK) ve TG'de artış, HDL'de azalma şeklinde karşımıza çıkar (141).

2.1.6.4. Obezite ve Hiperinsülinemi

Bütün obez kişilerde değişik derecelerde hiperinsülinemi söz konusudur. Obezitenin şiddeti ve süresi arttıkça ve yaş büyüdükçe hiperinsülinemi artar. Kız çocuklarda ve abdominal obezitesi olanlarda hiperinsülinemi daha belirgindir.

Obezitede gelişen hiperinsülineminin nedeni, insülin sekresyonunun artmasıdır. İnsülin atılımının azaldığı konusunda ise çelişkili görüşler vardır. Lipidlerin β hücre fonksiyonunu düzenlemede rol oynadığı gösterilmiştir. β hücrelerinin uzun süre serbest yağ asitlerine maruz kalması, β hücre hiperplazisine ve insülin sekresyonunun artmasına neden olmaktadır.

Obez kişilerde aynı zamanda dolaşımdaki insüline karşı rezistans söz konusudur. İnsülin reseptörlerinde azalma ve postreseptör düzeyinde saptanan bozuklukların insülin rezistansında rol oynadığı düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Hiperinsülineminin mi insülin rezistansına yol açtığı veya insülin rezistansının mı hiperinsülinemiye neden olduğu açıklık kazanmamıştır. İnsülin rezistansı, primer olarak glukoz metabolizmasını etkilemektedir. Obez kişilerde DM gelişme riski konusunda genel olarak kabul edilen görüş, yaş ilerledikçe ve obezite derecesi arttıkça DM gelişme riskinin de arttığı yolundadır (15).

2.1.7. Çocuklarda Obezite Tedavisi

Çocuklarda genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan obezitelere tedavinin esası, nutrisyonel dengenin sağlanması ve davranış modifikasyonuna dayanır. Yetişkinlerde obezite tedavisinde kullanılan ilaçların ve cerrahi yöntemlerin çocukluk obezitesinin tedavisinde yeri yoktur (21). Nutrisyonel dengenin sağlanması için, diyet ve beslenmenin düzenlenmesi yoluyla alınan kalori kısıtlanır, diğer taraftan günlük aktivitenin düzenlenmesi ve düzenli egzersiz programlarıyla harcanan kalori artırılır (27).

2.2.Homosistein

2.2.1. Homosisteinin Yapı ve Dağılımı

Homosistein (Hcy), esansiyel bir aminoasit olan metiyoninin metabolizması sırasında oluşan sülfürlü bir aminoasittir (58).

İnsan plazmasında Hcy birkaç formda bulunur. Açlık plazma homosisteininin %70-80'i plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlı, %20-30'u serbest simetrik veya çoğunlukla karma disülfidler halinde bulunurken, eser miktarı (%1.5-4) serbest redükte formdadır (59).

Total homosistein (tHcy), plazma ve serumdaki tüm Hcy formlarını belirtmek için kullanılan kavramdır (60). Homosisteinin plazmada farklı formlarının yapı ve dağılımı Tablo 5' te gösterilmektedir (59).

Tablo 5. Plazmada Homosisteinin Farklı Formlarının Yapı ve Dağılımı (59).

TOTAL HOMOSİSTEİN	Proteine Bağlı (%70-80)	Protein- homosistein karma disülfid
	Serbest Okside (%20-30)	Homosistein-sistein karma disülfid
	Serbest Redükte (%1.5-4)	Homosistin
		Homosistein (sülfidril form)

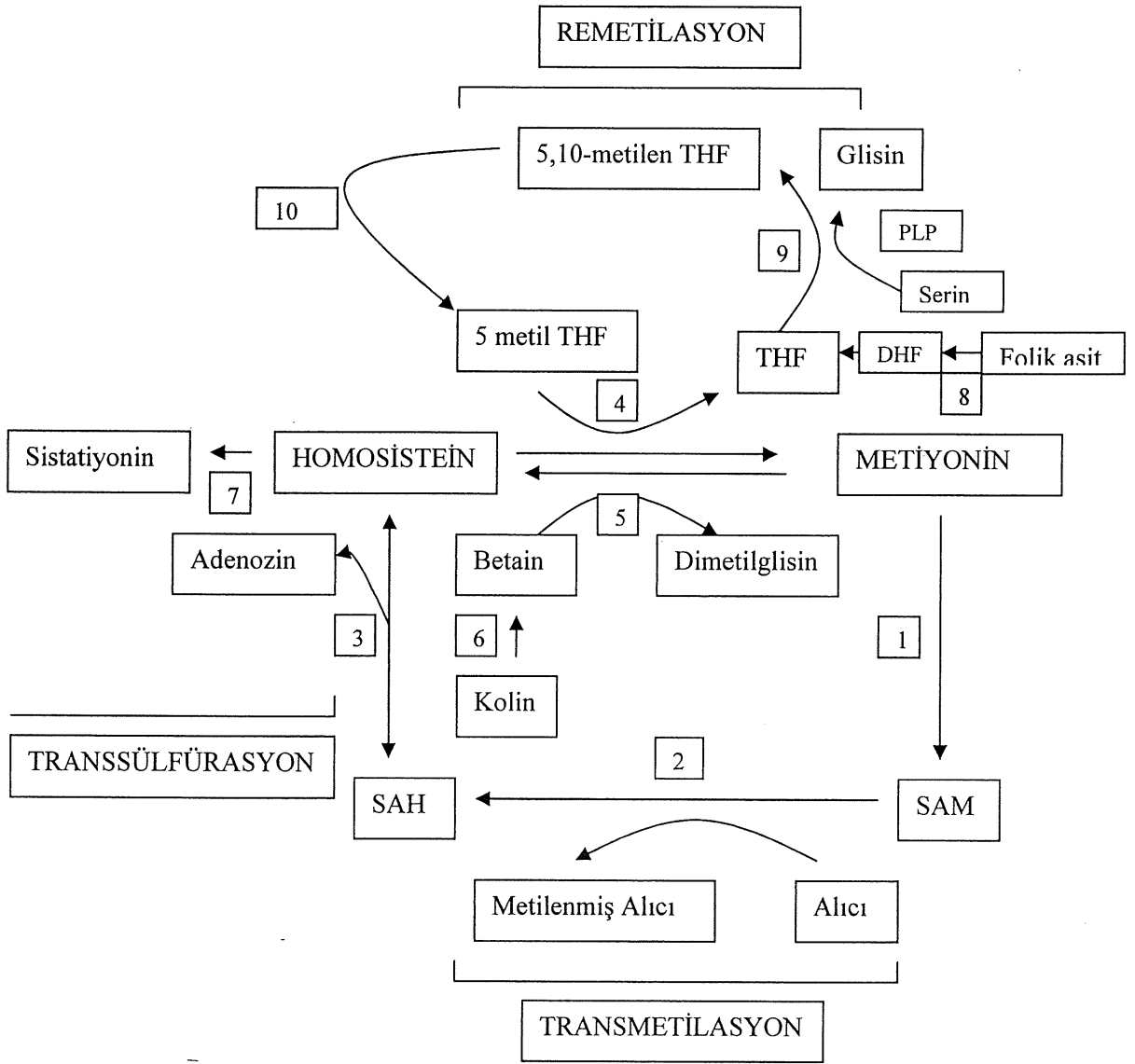
2.2.2. Homosistein Metabolizması (61,62,63,64).

Homosistein, kofaktör olarak vitamin B₁₂ kullanılırsa remetilasyonla tekrar metiyonine veya vitamin B₆ kullanılırsa transsülfürasyonla sisteine metabolize olabilir (Şekil 1) (65).

Homosistein, 5-metil tetrahidrofolat varlığında B₁₂'ye bağımlı metiyonin sentaz (MS) tarafından metiyonine remetile olur. Daha sonra, 5,10,-metilen tetrahidrofolat, metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) ile 5-metil tetra hidrofolata indirgenir. Karaciğer ve böbrekte homosistein remetilasyonu, betain-homosistein metil transferaz (BHMT) aracılığıyla gerçekleşir. Metiyonin siklusunda, diyetle alınan metiyonin, metil transferaz için metil grubu vericisi olarak yardım eden S-adenozil metiyonin (SAM)'e dönüşür. Bu reaksiyonda

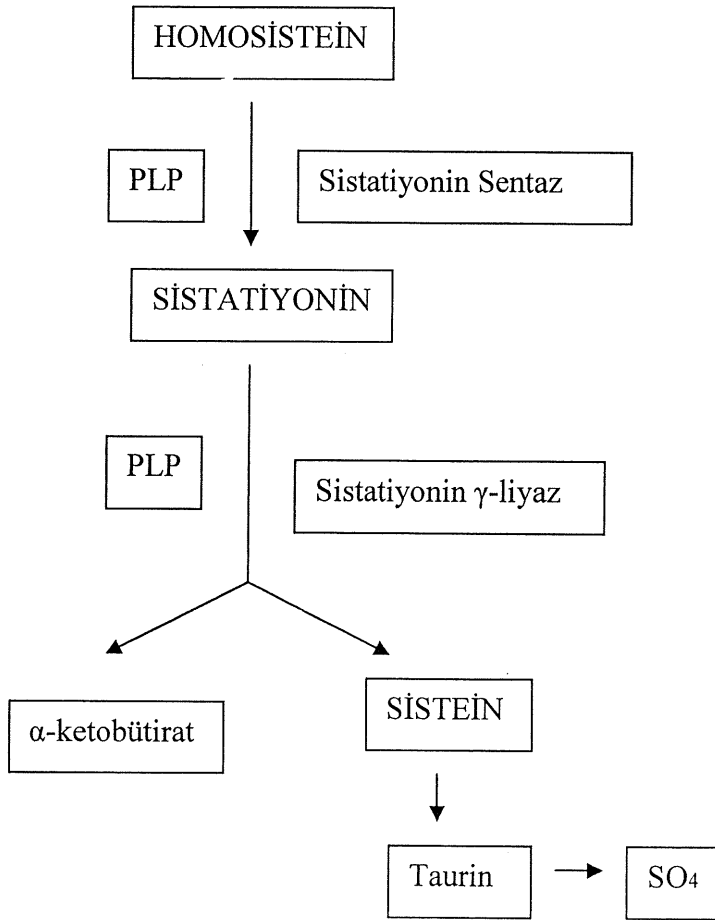
oluşan diğer bir ürün, SAH hidrolaz tarafından homosistein ve adenozeine hidrolizlenen S-adenozil homosistein (SAH)'dir.

Şekil 1. Basitleştirilmiş Metiyonin ve Homosistein Metabolizması (65).



Kısaltmalar. 1, metiyonin adenozil transferaz; 2, metil transferazlar; 3, S-adenozil-L-homosistein hidrolaz; 4, metiyonin sentaz; 5, betain-homosistein metiltransferaz; 6, kolin dehidrogenaz; 7, sistatyonin β -sentaz; 8, dihidrofolat redüktaz; 9, serin hidroksimetiltransferaz; 10; metilen tetrahidrofolat redüktaz; SAM, S-adenozilmetyonin; SAH, S-adenozilhomosistein; DHF, dihidrofolat; THF, tetrahidrofolat; PLP, pridoksal 5'-fosfat

Homosistein, ayrıca, katabolik transsülfürasyon yoluna da girer. Transsülfürasyon yolu, sınırlı doku dağılımı gösterir (karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin).



Şekil 2. Transsülfürasyon Yolu (PLP: Pridoksal 5'-Fosfat) (66,67)

Transsülfürasyon yolunda, homosistein sistatyonin oluşturmak üzere serin ile birleşmektedir. Reaksiyon, B6'ya bağımlı sistatyonin β-sentaz enzimiyle katalizlenmektedir (Şekil-2). Sistatyonin sentezinin fizyolojik önemi, bu reaksiyonun geri dönüşümsüz olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, sistatyonin sentez basamağından sonra homosisteinin artık, metiyonin öncülü olamayacağını göstermektedir. Sistatyonin sentezindeki artış, metiyonin fazlalığına karşı bir metabolik adaptasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Oluşan sistatyonin B6 içeren ikinci bir enzim olan sistatyonaz ile sistein ve α-keto bütirata hidroliz olmaktadır. Fazla sistein ise taurin ve inorganik sülfata okside olmaktadır. Böylece transsülfürasyon yolağı, sisteinin sentezine ek olarak, metil transferi için gerekli olmayan ve potansiyel olarak toksik olan homosisteini etkin bir şekilde katabolize etmektedir (66,67).

Fazla diyetsel proteine adaptasyon, sistatyonin sentezindeki artış ve metiyonin sentezindeki azalma ile sağlanırken, metiyoninin korunması, bunun tam tersi olarak transsülfürasyona oranla homosistein remetilasyonunun artırılması ile sağlanmaktadır (68).

Plazma homosistein düzeylerinin majör belirleyicileri; folat ,vitamin B₁₂, vitamin B₆ alımı, renal fonksiyon, daha az derecede sigara içimi, arteriyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, fiziksel egzersiz, kahve ve alkol tüketimidir (69). Plazmadaki vitamin B₁₂, B₆ (pridoksal fosfat) ve özellikle folat düzeyi ile plazma tHcy arasında zıt bir ilişki tespit edilmiş ve nütrisyonel faktörlerin de tHcy seviyesini etkilediği anlaşılmıştır (70).

Ayrıca, plazma homostein düzeylerinin diyetsel bileşeni yağ alımı olabilir, çünkü yağ alımı, sağlıklı erkeklerde muhtemelen esansiyel vitaminlerin azalmış alımından dolayı yüksek homosistein düzeyleri ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve yükselmiş kan basıncı gibi koroner kalp hastalığının elverişsiz profili ile ilişkili olan çocukluk çağı obezitesi ile artmış yağ alımı arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (71,72).

2.2.3. Plazma Total Homosisteini ve Tayin Edilmesi

Günümüzde, plazmadaki farklı homosistein formlarını topluca ölçebilen birçok teknik vardır. Bu metodlarla ölçüm sonuçları, total homosistein (tHcy) olarak verilir (73). Homosistein ölçümleri için genelde High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ve Floresans Dedektör Yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde genel olarak, redüksiyon, reoksidasyon, derivatizasyon, deteksiyon ve otomatizasyon basamakları ile homosistein ve homosistein dışındaki diğer tiyollerin düzeyi ölçülmektedir (74,75).

Homosistein normalde plazmada birikmez. Sıvı fazda çok dayanıksız olup miktarı artınca oksidasyonla homosistine döner.

Plazma tHcy tayinleri, demografik, genetik ve kazanılmış faktörlere bağlıdır. Plazma tHcy konsantrasyonu, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kadınlar erkeklere göre ve çocuklar yetişkinlere göre daha düşük plazma homosistein düzeylerine sahiptir ve yaş ilerledikçe, buna paralel olarak homosistein düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (167).

Plazma homosistein referans aralıkları Tablo 6'da verilmiştir (60,76).

Tablo 6. Yaş Gruplarına Göre Homosistein Referans Aralıkları (76).

Yaş Grubu	Yeni Doğan	Adölesan	Yetişkin Erkek	Yetişkin Kadın	Yaşlılar	Sentenaryan
Plazma Homosistein düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	3-6	5-8	6-15	3-12	15-20	25-27

2.3.Hiperhomosisteinemi

Homosisteinin, de novo metiyonin sentezi yönündeki veya sistatyonin sentaz aracılığı ile katabolize olma yönündeki dağılımı, metiyonin ihtiyacına bağlı olarak S-adenozilmetiyonin tarafından koordine bir şekilde regüle olmaktadır. Hücre içi homosistein konsantrasyonları, bu koordine regülasyonun bozulması sonucu artmakta ve hücrel atılım mekanizmaları aracılığı ile hücre içi homosisteini hücre dışı ortamlara atılmaktadır (77).

Hiperhomosisteinemi, hafif, orta ve ağır form olmak üzere gruplandırılmaktadır ve plazma homosistein konsantrasyonlarının bu gruplarda sırasıyla 15-25 $\mu\text{mol/L}$, 25-50 $\mu\text{mol/L}$, ile 50-500 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinde olduğu bildirilmektedir (62) (Tablo 7). Şiddetli hiperhomosisteinemi, yüksek konsantrasyonlarda homosisteinin idrara çıkması nedeniyle esasen homosistinüri olarak görülmekte ve nörolojik anormallikler, mental retardasyon ve çocuk yaşta görülen tromboembolik olaylardan oluşan klinik bir tablo arz etmektedir. Hiperhomosisteineminin orta ve hafif formlarında, yetişkin yaşlardaki okluziv vasküler hastalıklar ile olan pozitif ilişki dışında, şiddetli hiperhomosisteineminin klinik özellikleri görülmemektedir (78,79).

Tablo 7. Hiperhomosisteineminin dereceleri (62).

Hafif	15-25 $\mu\text{mol/L}$
Orta	25-50 $\mu\text{mol/L}$
Ağır	50-500 $\mu\text{mol/L}$

2.3.1. Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Hiperhomosisteinemi, etyolojik temeline göre genetik ve genetik olmayan hiperhomosisteinemi olarak ayrılabilir (80).

2.3.1.1.Genetik Hiperhomosisteinemi (80,81)

2.3.1.1.A. Sistatyonin Sentaz Eksikliği:

Bu defekt, homosistinürinin en yaygın nedeni olup, otozomal resesif geçişli, kalıtsal bir bozukluktur. Biyokimyasal olarak hastalar, transsülfürasyon yolağındaki blokasyona bağılı olarak hipermetiyoninemi ve düşük plazma sistein düzeyleriyle karakterizedir.

Bu enzim defektinde, en az iki farklı genetik tip ortaya çıkmaktadır. Biri, rezidüel enzim aktivitesinin olduğı ve enzimin kofaktörünün pridoksal-5'-fosfat olması nedeniyle yüksek dozda pridoksine cevap veren tip, diğeri ise enzimatik aktivitenin hiç olmadığı ve B6 vitaminine cevap vermeyen genetik tiptir.

2.3.1.1.B. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Eksikliği:

Sistatyonin β -sentaz eksikliğine oranla daha nadir görölmektedir. 5,10 MTHFR enzimi eksikliğinde, düşük veya normal plazma metiyonin düzeyi ve 11.6 ile 233 $\mu\text{mol/L}$ arasında değışen ve ortalama 57 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinde bir hiperhomosisteinemi mevcuttur.

2.3.1.1.C. Metilkobalamin Metabolizmasındaki Defekte Bağılı Olarak Metiyonin Sentaz Eksikliği:

Metilkobalamin, homosisteinin folat bağımlı metilasyonunda gerekli bir kofaktördür. Bu nedenle bu kofaktörün eksikliği, orta derecede hiperhomosisteinemi meydana getirmektedir.

2.3.1.2. Genetik Olmayan Hiperhomosisteinemi Nedenleri

2.3.1.2.A. Beslenme

Genetik olmayan faktörler arasında, plazma tHcy konsantrasyonlarının regölasyonunda etkili olan çeşitli bileşiklerin beslenmeye bağılı olarak ortaya çıkan

değişik düzeyleri en önemli parametredir. Folik asit ve kolin, sırasıyla metilen tetrahidrofolat ve betainin prokürsörleridir. Her iki metabolit de homosisteinin metilasyonunda metil grubu donörüdür (82,83). Siyanokobalamin, metiyonin sentazın kofaktörü olan metilkobalaminin, pridoksin ise sistatyonin β -sentazın kofaktörü olan pridoksal fosfatın öncülüdür. Bu nedenle bu bileşiklerdeki eksiklik, farklı formlarda hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır (84,85).

Bazı aminoasitler de homosistein metabolizmasının kontrolünde önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Aşırı metiyonin ve protein alımı, homosistein sentezinin artması nedeniyle plazma homosistein konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır. Serin amino asidi ise homosisteinden sistatyonin sentezinde ve tetrahidrofolattan metilen tetrahidrofolat sentezinde bir substrattır. Bu nedenle serin amino asidi potansiyel nongenetik faktörler arasındadır (80).

Tablo 8. Hiperhomosisteineminin Beslenme İle İlişkisi (86).

- Düşük serum pridoksin veya serin nedeniyle azalmış sistatyonin sentaz aktivitesi
- Düşük serum folat veya tetrahidrofolat nedeniyle azalmış MTHR aktivitesi
- Düşük serum vit.B₁₂ düzeyi nedeniyle azalmış metiyonin sentaz aktivitesi
- Düşük kolin nedeniyle azalmış betain-homosistein metiltransferaz aktivitesi
- Yüksek oranda metiyonin alımından dolayı artmış homosistein sentezi

2.3.1.2.B. Cinsiyet ve Yaş

Kadınlar erkeklerden daha düşük tHcy seviyesine sahiptir ve tHcy yaşla birlikte artar. 50 yaşın üzerindeki postmenapozal kadınlarda homosistein düzeylerinin erkeklerin düzeyine yaklaştığı, hatta aşabildiği gösterilmiştir (87). Bu farklılıkların nedeni, yaş ve cinsiyete bağlı olarak homosistein metabolizması için gerekli olan besin ve vitamin alımındaki değişkenlikler olabileceği gibi östrojenlerin etkilerinden dolayı da olabilir (88,70).

2.3.1.2.C. Yaşam Tarzı

Aşırı sigara, alkol ve kahve kullanımında tHcy yükselirken fizyolojik aktivite ile tHcy seviyesi düşer (89,70)

2.3.1.2.D. Renal Fonksiyon

Plazma homosistein yüksekliği ile serum kreatinin düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (87). Böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanan hastalarla yapılan birçok çalışmada, yüksek plazma homosistein düzeyleri bildirilmesi, azalmış glomeruler filtrasyon hızına bağlanmıştır (90,91,92). Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki homosistein düzeylerinde, normalin 2-4 misli artış saptanmıştır. Böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteinemin nedeni, üremik toksinlerin homosisteinin böbrek dışı metabolizmasında yol açtığı değişiklikler ve renal atılımda azalma olabilir (90).

2.3.1.2.E. Diyabet

Diabetik hastalarda, artmış glomeruler filtrasyon nedeniyle başlangıçta plazma homosistein düzeyleri normal ya da düşük bulunmaktadır. Vasküler tutulumun başlaması ve glomeruler filtrasyonun azalması ile beraber plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir (91).

2.3.1.2.F. Diğer Hastalıklar

İnflamatuvar barsak hastalıklarında, hipotiroidide psöriyazis, lösemi ve solid tümörlerde orta derecede plazma homosistein artışının olduğu gösterilmiştir (93). Down Sendromunda ve hipertroidili birçok hastada ise plazma homosistein düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (94).

2.3.1.2.G. İlaçlar

Folat antagonistleri (metotreksat, fenitoin), vitamin B12 antagonistleri (nitrikoksit), vitamin B6 antagonistleri (teofilin, azarabin), anti epileptikler (epdantoin, karbamazepin, valproat, primidon, fenobarbital), L-dopa, kolestimamin ve niasin hiperhomosistenemiye neden olurken, kontraseptif ve hormon tedavisi, aminotioller (asetilsistein, penisillamin) ve

adenozil homosistein hidrolaz enzimi inhibisyonu yapan 2-deoksikoformisin, plazma homosistein düzeyini düşürmektedir (61,62,63,64,95,96,97).

Total plazma homosistein düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Plazma tHcy seviyesini belirleyen faktörler (61,62,63,64,97).

Genetik	Homozigot MTHFR defekti	↑↑↑
	Heterozigot MTHFR defekti	↑
	Termolabil MTHFR defekti	↑
	Homozigot CBS defekti	↑↑↑
	Heterozigot CBS defekti	↑
	Kobalamin mutasyonu	↑↑↑
	Metiyonin sentaz defekti	↑
	Down sendromu	↓
Fizyolojik	Yaşlılık	↑
	Erkek cinsiyet	↑
	Glomeruler filtrasyon azalması	↑
	Kas kitlesinde artma	↑
Yaşam şekli	Vitamin alma	↓
	Sigara içme	↑
	Aşırı kahve	↑
	Aşırı alkol	↑
	Sedanter yaşam	↑
	Menapoz	↑
Fiziki aktivite	↓	
Hastaklar	Vitamin B12 eksikliği (penisyöz anemi)	↑↑↑
	Vitamin B6 eksikliği	↑
	Folat eksikliği	↑↑
	Böbrek yetmezliği	↑↑
	Hiperproliferatif bozukluklar	↑
	Hipotiroidi	↑

İlaçlar	Folat antagonistleri (metotreksat, fenitoin)	↑
	Vitamin B12 antagonistleri(nitrik oksit)	↑
	Vitamin B6 antagonistleri (teofilin)	↑↑
	Antiepileptikler	↑
	Kontraseptif ve hormon tedavisi	↓
	Aminotioller (asetilsistein, penisillamin)	↓
	Adenozil homosistein hidrolaz inhibisyonu	↓
	Diğerleri (L-dopa, kolestiramin, niasin)	↑

2.3.3. Hiperhomosisteineminin KVH ile İlişkisi

Hiperhomosisteinemi, erken KVH'lar açısından hipertansiyon, sigara içme, diyabet ve kolesterol yüksekliği gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız ve majör bir risk faktörü olabileceği gibi, bunların etkisini de arttırabilmektedir (98). Homosisteinin aterogenezdeki rolü henüz tam aydınlığa kavuşmamakla birlikte çalışmalar sürmektedir.

Hafif hiperhomosisteinemi ile KVH arasındaki ilişki, sayısız retrospektif vaka-kontrol çalışmasıyla bildirilmiştir. İlk kez 1975 yılında, McCully tarafından aterosklerozda homosistein teorisi ileri sürülmüş ve homosisteinin vasküler hastalıklara yol açabileceği hipotezi geliştirilmiştir (99). Homosistein, günümüzde kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar için, doza bağımlı bir tarzda etkili olan diğer risk faktörlerinden bağımsız, majör bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (100). 1995 yılında, Boushey ve ark, 27 prospektif ve retrospektif çalışmanın metaanalizini yayınlamışlar ve koroner arter hastalığı (KAH) ile hiperhomosisteinemi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (101). Yapılan çalışmada, tHcy'deki 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artışa karşılık KAH riskinin kadınlarda % 80 ve erkeklerde % 60 arttığı tespit edilmiştir. Kolesterolde 0.5 mmol/L'lik artma sonunda da aynı risk oranları tespit edilmektedir. Bu çalışmalarda, kontrol grubunun daha sağlıklı kişilerden seçilmesi durumunda homosistein etkisinin daha da belirginleşeceği iddia edilmektedir (102,103,104,105).

Clarke ve ark'larının (98) yapmış olduğu ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre koroner kalp hastalarında % 30, serebrovasküler hastalığı olanlarda % 28 ve periferik damar hastalığı olanlarda % 18 oranında daha fazla plazma homosistein yüksekliğinin saptandığı çalışma, vasküler hastalıklarla homosistein arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok vaka kontrollü çalışma ile desteklenmiştir (101,102,106).

Homosisteinin plazma düzeyinin 11-14 $\mu\text{mol/L}$ olduğunda KVH riski bulunduğu, bu değer 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerine çıktığında ise myokard infarktüsü için 3 kat, koroner arter darlığı için 2 kat fazla risk oluşturduğu gösterilmiştir (102). Plazma homosistein yüksekliği ile periferik vasküler hastalık (107), derin ven trombozu (108), ve serebrovasküler hastalık (109) arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir.

Hiperhomosisteinemi ve KVH ilişkisini kurmaya yönelik yapılmış olan prospektif çalışma sonuçları karmaşıktır. Bazı prospektif çalışmalarda, homosisteinin KVH'larda etkisinin olmadığı bildirilmiştir (110,111,112).

Homosisteinin aterogenez, ateroskleroz ve trombozda oynadığı roller henüz tam aydınlığa kavuşmamakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarla hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelin antikoagulan özelliğini prokoagulana dönüştürebildiği ve in vitro düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabildiği gösterilmiştir (113,114). Homosistein, vasküler düz kas hücrelerinde mitogeneze ve sitotoksik etkiye de neden olabilir (115). Homosisteinin, erken aterosklerotik lezyonlarla uygunluk gösteren, vasküler düz kas hücrelerinde DNA sentezini artırdığı, endotelial hücrelerin rejenerasyonunu engellerken, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir (113).

Bazı araştırmacılar, güçlü bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksitinin sığır endotelial hücrelerinden salınımının bozulduğunu göstermişlerdir (116). Nitrik oksit salınımının ve/veya etkilerinin azalması, hiperhomosisteinemde gözlenen trombotik olaylara neden olabilir (117).

Homosisteinin; glutatın/glutatyon peroksidaz tampon sisteminin düzeyini azalttığı, Monosit Kemoatraktan-1 düzeyini artırdığı, IL-8 nötrofil adhezyonunu artırarak endotel hücrelerinden migrasyona yol açtığı, endoplazmik retikulumdaki glikoproteinlerin sentezini artırdığı, vasküler düz kas hücrelerini çoğalttığı ve gelişen aterom plağı içerisinde kollajen birikmesine neden olduğu, pıhtılaşma faktörlerinden Faktör V ve XII'nin aktivasyonunu uyardığı, tromboksan yapımını ve fibrinojen salınımını artırarak lipoprotein(a)'nın fibrine bağlanmasını artırdığı, protein-C aktivasyonunu azalttığı, fibrinolizi azaltarak kan hemostazını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (98).

Aterosklerozda, endotel hasarı kritik öneme sahip olup hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (119). Bu nedenle, homosisteinin bazı etkileri endotelial disfonksiyon ve daha spesifik olarak nitrik oksidin salınım ve/veya etkilerinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Endotelial disfonksiyonda, damar içi kan dolaşımının oluşturduğu dilatasyon azalmaktadır. Endotelial disfonksiyon, klasik homosistinürlü çocuklarda gösterilmiş iken serbest homosistein ve metiyonin seviyeleri normal heterozigot CBS eksikliği olan çocuklarda gösterilememiştir (120).

Plazma tHcy konsantrasyonunun düşürülmesiyle, KVH'nın mortalite ve morbiditesinin azaltılabileceği sanılmaktadır. Hiperhomosisteineminin tedavisinde folik asitle desteklenmiş besinlerle beslenmenin tavsiye edilmesi gerektiği, günümüzde klinik deneyler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Günlük diyetle 0.5 mg folik asit eklenerek tHcy seviyeleri %25 azaltılabilmektedir (121,122).

2.3.2. Hiperhomosisteineminin Tedavisi

Hiperhomosisteineminin tedavisi, defektin etyolojik temeline ve şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Genetik hiperhomosisteineminin tedavisinde tercih edilen metod, kofaktör veya kofaktör öncülleri ile mutant enzimin aktivasyonuna dayanmaktadır. Eğer hiperhomosisteinemi bu tedaviye cevap vermezse, homosistein turnoverındaki alternatif yolları artırmak için, farmakolojik dozlarda folik asit ve betain kullanılmalıdır. Farmakolojik dozda betain, betain-homosistein metiltransferaz aracılığı ile, folik asit ise metiyonin sentaz aracılığı ile homosisteinin metilasyonunu kolaylaştıracaktır. Homozigot termolabil metilen tetrahidrofolat redüktaz veya heterozigot sistatyonin β -sentaz yetersizliği gibi tek bir genetik defektin olduğu durumlarda, kalıcı bir hiperhomosisteineminin oluşması ihtimali daha düşüktür. Buna bağlı olarak folat, B₁₂ vitamini, pridoksin ve kolin gibi bileşiklerin düşük normal serum değerlerini artırmak, bu tür minör genetik defektlerin tedavisinde yeterli olabilecektir (163). Hiperhomosisteineminin tedavisi ana hatlarıyla Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hiperhomosisteineminin Tedavisi (123)

Genetik Hiperhomosisteinemi

- Mutant enzim aktivasyonu: Pridoksin ile pridoksine cevap veren sistatyonin sentazın aktivasyonu.
- Substrat konsantrasyonunun artırılması: Termolabil metilen tetrahidrofolat redüktaz defekti vakalarında folik asit verilmesi.
- Homosistein sentezinin azaltılması: Metiyonin kısıtlaması.
- Homosistein turnoverinin artırılması: Folik asit, kolin ve betain verilmesi.

Diyetsel Hiperhomosisteinemi

- Diyetsel yetersizliğin giderilmesi: Folik asit, vitamin B₁₂, pridoksin ve kolin (betain) verilmesi.

Yükselmiş olan plazma homosistein düzeyini düşürmede, diyet tedavisi yanında ilaçla kombine vitamin tedavisi çalışmaları da yapılmıştır (123,124). Hiperhomosisteinemi nedenleri arasında folat ve vitamin B₁₂ yetersizliği önemli bir faktördür. Özellikle folik asit olmak üzere vitamin B₁₂ takviyesi, yükselmiş tHcy seviyesinin azalmasında etkin, güvenli ve ucuz bir yöntemdir. Yüksek homosistein düzeyleri için esas tedavi yaklaşımı folik asit suplementasyonudur (125). Bir çalışmada folik asitin, koroner arter hastalığı olan olgularda, 400 µgr/gün dozunda, 1-5 mg gibi dozlarıyla aynı oranda plazma homosistein düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (126). Birçok araştırmada 0.5-5 mg arasında değişen folik asit dozları tek başına ya da B₆ ve B₁₂ vitaminleri ile kombine edilerek denenmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (121). Yüksek homosistein düzeylerini tedavi etmede folik asit suplementasyonu dışındaki tedavi yaklaşımı, vitamin B₁₂ suplementasyonudur. Bir çalışmada, hiperhomosisteinemili olgularda 6 hafta süreyle vitamin B₁₂ uygulanmasının homosistein düzeylerini %10-15 oranında azalttığı gösterilmiştir (125). Kobalamin ya da folik asit tedavisi sonrası 14 gün içinde plazma homosistein düzeylerinin normale doğru indiği gözlemlenmiştir (127).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 02.07 2001-28.12.2001 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin Polikliniği'nde yapılmıştır. Çalışma, prospektif tipte bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

02.07 2001-28.12.2001 tarihleri arasında SÜMTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Endokrin Polikliniği'ne aşırı kilo şikayetiyle başvuran ve eksojen obez olarak kabul edilen 5-15 yaş arası 17 çocuk çalışmaya dahil edildi. İnsülin rezistansını belirlemek üzere yapılan OGTT testi sonuçları göz önüne alınarak hastalar, hiperinsülinemik ve normoinsülinemik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hiperinsülinemi (128) tespit edilen 7 çocuk çalışma grubu, normoinsülinemik 10 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı. Fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucu endokrin ya da metabolik hastalığı saptanan olgular çalışma dışında bırakıldı. Her iki gruba aşağıdaki ölçüm ve tetkikler uygulandı.

3.1. Antropometrik Ölçümler

Hastaların kilo ölçümleri, NAN marka mekanik tartı cihazında yapılarak kilogram cinsinden kaydedildi. Boy ölçümleri, standard tipte stabil boy ölçüm cihazı (TB/Hyssna/Sweden) ile ölçülerek metre cinsinden kaydedildi. Bu ölçümler kullanılarak tüm hastaların vücut- kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ hesaplanmasında, $VKİ: \frac{Ağırlık(kg)}{Boy^2(metre)}$ formülü kullanıldı (129). VKİ percentili % 95'in üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi. Bel/kalça oranı (BKO), bel çevresi(cm)/ kalça çevresi(cm) formülü ile elde edildi. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta elde edildi. Bel çevresi, arkus kostarum ile prosesus spina ilaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimuslar ve önde symphysis pubis üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi (130).

3.2.Kan Basıncı Ölçümleri

Kan basıncı ölçümleri, hastaların 20 dakikalık dinlenme periyodunu izleyerek, oturur pozisyonda, yaşına uygun manşonla, civalı sfigmomanometre ile yapıldı. On dakika ara ile sağ koldan iki ölçüm gerçekleştirildi. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu (1.faz) değer sistolik kan basıncı, Korotkoff seslerinin kaybolduğu (5.faz) değer diastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Hem sistolik hem de diastolik kan basınçları için iki ölçümün ortalaması alınarak hastaların kan basınçları elde edildi.

3.3. OGTT Testi

Hastalardan 8 saatlik açlıktan sonra AKŞ ve İnsülin için kan numuneleri alınıp hemen ardından 1,75 gr/ kg (max.75gr) oral glukoz yüklemesi yapıldı. Yüklemeden sonraki 30,60, 90 ve 120. dakikalarda kan şekeri ve insülin düzeyleri için kan numuneleri alındı. Kan alma işlemleri ile eş zamanlı olarak idrar glukozüri yönünden değerlendirildi. Ayrıca her hasta için trapezoidal modelle eğri altında kalan alan hesabıyla AUC değerleri bulundu.

3.4. Biyokimyasal İncelemeler

Hastaların 8 saat açlıktan sonra venöz kanları alındı. Alınan kanlar düz tüplere konulup santrifüj edilerek (2500 devir/ dk, 5 dk süreyle) serumları ayrıldı ve hemen çalışıldı. İnsülin, Immulite 2000 otoanalizöründe, DPC firmasına ait ticari kit kullanılarak “Immunometric Assay” metoduyla çalışıldı. Vitamin B₁₂ ve Folik asit ise, aynı otoanalizör ve aynı firmaya ait ticari kitler kullanılarak, sırasıyla “Immunometric Assay” ve “Competitive Assay” metodlarıyla çalışıldı.

Serum açlık kan şekeri, “Olympus 2700” marka ticari otoanalizörle, “Olympus” marka ticari kitler kullanılarak enzimatik kolorimetrik metodla çalışıldı. Serum TG, TK ve HDL düzeyleri, “Olympus 2700” marka ticari otoanalizörle, “Olympus” marka ticari kitler kullanılarak kolorimetrik metodla çalışıldı. Serum LDL düzeyleri ise $TK=LDL+HDL+TG/5$ formülüyle hesaplandı.

Plazma tHcy düzeyleri için, 8 saat açlıktan sonra alınan kan numuneleri, EDTA’lı tüplere konulduktan sonra plazmaları ayrıldı ve -20 santigrad derecede muhafaza edildi. Elde edilen plazma, Immulite 1000 otoanalizöründe, DPC firmasına ait kitler kullanılarak “Competitive Immunoassay” metodu ile çalışıldı. Kullanılan kitin 22-66 yaş arası sağlıklı kadın ve erkek erişkinler için normal kabul edilen değer aralığı 5-12 $\mu\text{mol/L}$ idi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler, “SPSS for Windows Release 10.0” programına yüklendi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından farklılık olup olmadığı “Mann-Whitney U Testi” ile, cinsiyet açısından farklılık olup olmadığı ise “Ki-kare Testi” ile değerlendirildi. Her iki grubun parametrelerinin dağılımı parametrik koşulları sağlamadığı için nonparametrik testlerden “Mann-Whitney U Testi” yapıldı. Parametreler arası ilişkilerde “Spearman Korelasyon Analizi” kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin tHcy üzerindeki belirleyiciliği “Multiple Regresyon Analizi” ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri anlamlılık kriteri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Çalışma grubunun yaş ortalaması $12,9 \pm 2,2$ yıl olarak saptandı. Grubun 4'ünü (%57,1) kız, 3'ünü (%42,9) erkek olgular oluşturdu.

Kontrol grubununun yaş ortalaması $13,0 \pm 2,4$ yıl olarak saptandı. Grubun 6'sını (%60) kız, 4'ünü (%40) erkek olgular oluşturdu.

Bu iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 11,12).

Tablo 11. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş dağılımları

	Hiperinsülinemik (n=7)	Normoinsülinemik (n=10)	z	p
Yaş (yıl) (ortalama \pm SD)	$12,9 \pm 2,2$	$13 \pm 2,4$	-0,221	0,825

* $P < 0,05$

Tablo 12. Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları

	Hiperinsülinemik(n=7)		Normoinsülinemik(n=10)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Kız	4	57,1	6	60	1,00
Erkek	3	42,9	4	40	

* $P < 0,05$

4.2. Grupların Antropometrik Ölçüm Karşılaştırmaları

Hiperinsülinemik grup ile normoinsülinemik grup arasında boy, kilo ve VKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. İki grup arasında bel-kalça oranı yönünden de anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların antropometrik ölçüm karşılaştırmaları

	Hiperinsülinemik	Normoinsülinemik	z	p
Boy (cm)	160± 3,75	149,5 ±9,75	-1,416	0,157
VA (kg)	78 ±17,25	64 ±14,81	-0,537	0,591
VKi	29,55 ±3,55	29,25 ±2,78	-0,146	0,884
Bel-kalça Oranı	0,85 ± 0,025	0,875 ±0,04	-0,343	0,732

*P<0,05

4.3.Kan Basıncı, Nabız Değerlendirmeleri

Normoinsülinemik grupta yer alan 15 yaşındaki bir erkek hastada anlamlı hipertansiyon saptandı (>%95). İki grup arasında nabız, sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Kan basıncı ve nabız değerlerinin karşılaştırılması

	Hiperinsülinemik	Normoinsülinemik	z	p
Nabız (/dk)	80 ±15	83 ±13,5	-0,547	0,585
Sistolik KB (mmHg)	100 ±5	105 ±5	-0,475	0,635
Diastolik KB (mmHg)	70 ±10	70 ±10	-0,411	0,681

*P<0,05

4.4. AKŞ, Açlık İnsülin ve Ortalama AUC Değerlendirmeleri

Açlık kan şekeri değerleri her iki grupta istatistiksel olarak farklı olmamasına karşın (p>0,05), açlık insülin ve ortalama AUC değerleri, hiperinsülinemik grupta anlamlı olarak yüksekti (p<0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. AKŞ açlık insülin ve ortalama AUC değerlendirmeleri

	Hiperinsülinemik	Normoinsülinemik	z	p
AKŞ (mg/dl)	104 ±9,5	90 ±11,37	-1,562	0,118
A. İnsülin (µU/ml)	27,4 ±12,6	16,4 ±5,62	-2,245	0,025
O. AUC (µU/ml)	3667,87 ± 907,31	1348,87 ± 448,87	-3,416	0,001

*P<0,05

4.5. Vitamin B₁₂ ve Folat Düzeyleri

İki grup arasında vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16. Vitamin B₁₂ ve folat düzeylerinin değerlendirilmesi

	Hiperinsülinemik	Normoinsülinemik	z	p
Vit. B ₁₂ (pg/ml)	221±40,5	268,5±39,75	-0,879	0,379
Folat (ng/ml)	8,47 ±2,6	9,8 ±1,52	-0,293	0,77

*P<0,05

4.6. Lipid Profili Değerlendirmeleri

İki grup arasında TK, TG,HDLve LDL düzeyleri yönünden anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışma ve kontrol gruplarında lipid değerlerinin karşılaştırılması

	Hiperinsülinemik	Normoinsülinemik	z	p
TK (mg/dl)	171 ±13,5	175 ±19,5	-0,488	0,625
HDL (mg/dl)	29 ±5	38 ±7,75	-1,711	0,087
LDL (mg/dl)	118,1 ±27	104,5 ±13,9	-0,976	0,329
TG (mg/dl)	197 ±75,5	120 ±42,75	-1,269	0,205

*P<0,05

4.7. Homosistein Düzeylerinin Karşılaştırılması

İki grup arasında, plazma tHcy düzeyleri yönünden anlamlı farklılık yoktu. ($5,7\mu\text{mol/L} \pm 2; 5,75 \pm 1,47; z=-0,732; p>0,05$)

4.8. Korelasyon Değerlendirmeleri

4.8.1. Normoinsülinemik Grupta Korelasyon Değerlendirmeleri

Yaş ile boy ($p=0,004$ $r=0,811$) ve VA ($p=0,002$ $r=0,842$) arasında; boy ile VA ($p=0,001$ $r=0,879$) ve AKŞ ($p=0,023$ $r=0,705$) arasında; VA ile VKİ ($p=0,008$ $r=0,782$) ve ortalama AUC ($p=0,011$ $r=0,758$) arasında; TK ile TG ($p=0,012$ $r=0,754$) arasında; TG ile BKO ($p=0,004$ $r=0,818$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, sistolik ($p=0,02$ $r=-0,717$) ve diastolik ($p=0,043$ $r=-0,649$) kan basınçları ile folat arasında; folat ile tHcy ($p=0,003$ $r=-0,83$) arasında negatif korelasyon saptandı (**Tablo 18**).

4.8.2. Hiperinsülinemik Grupta Korelasyon Değerlendirmeleri

Yaş ile VA ($p=0,004$ $r=0,908$), VKİ ($p=0,01$ $r=0,872$), açlık insülin ($p=0,045$ $r=0,763$) ve TG ($p=0,014$ $r=0,854$) arasında; boy ile VA ($p=0,001$ $r=0,936$), VKİ ($p=0,0004$ $r=0,964$) ve TG ($p=0,023$ $r=0,821$) arasında; VA ile VKİ ($p=0,005$ $r=0,9$) ve TG ($0,016$ $r=0,846$) arasında; sistolik KB ile diastolik KB ($p=0,01$ $r=0,872$) ve folat ($p=0,009$ $r=0,879$) arasında; açlık insülin ile TG ($p=0,013$ $r=0,857$) arasında; TK ile LDL ($p=0,002$ $r=0,928$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, HDL ile LDL ($p=0,023$ $r=-0,821$) ve BKO ($p=0,014$ $r=-0,852$) arasında negatif korelasyon ($p<0,05$) saptandı (**Tablo 19**).

Tablo 18. Normoinsülinemik grupta korelasyon değerlendirmeleri.

		YAŞ	BOY	VA	VKİ	SKB	DKB	NBZ
BOY (cm)	-r-	0,811						
	P	0,004*						
VA (kg)	-r-	0,842	0,879					
	P	0,002*	0,001*					
VKİ	-r-	0,619	0,479	0,782				
	P	0,056	0,162	0,008*				
SKB (mmHg)	-r-	0,13	-0,127	0,054	0,482			
	P	0,72	0,726	0,883	0,158			
DKB (mmHg)	-r-	-0,171	-0,276	-0,077	0,128	0,618		
	P	0,637	0,44	0,832	0,724	0,057		
NBZ (/dk)	-r-	0,047	-0,185	-0,043	-0,142	-0,123	0,255	
	P	0,897	0,608	0,906	0,696	0,735	0,477	
AKŞ (mg/dl)	-r-	0,298	0,705	0,401	-0,109	-0,333	-0,248	-0,059
	P	0,403	0,023*	0,25	0,763	0,348	0,49	0,872
A.INS. (µU/ml)	-r-	-0,006	-0,212	-0,321	0,018	0,449	-0,026	-0,062
	P	0,986	0,556	0,365	0,96	0,193	0,944	0,865
B12 (pg/ml)	-r-	-0,31	-0,273	-0,188	-0,212	-0,543	-0,347	0,012
	P	0,384	0,446	0,603	0,556	0,105	0,326	0,973
FOLAT (ng/ml)	-r-	-0,031	0,067	-0,103	-0,358	-0,717	-0,649	-0,296
	P	0,932	0,855	0,777	0,31	0,02*	0,043*	0,406
TK (mg/dl)	-r-	0	-0,055	0,049	0,432	0,481	-0,1	-0,573
	P	1	0,881	0,894	0,213	0,16	0,784	0,083
HDL (mg/dl)	-r-	-0,006	0,273	0,115	-0,079	-0,235	-0,424	-0,031
	P	0,986	0,446	0,751	0,829	0,514	0,222	0,933
LDL (mg/dl)	-r-	-0,186	-0,358	-0,236	0,091	0,315	-0,141	-0,401
	P	0,607	0,31	0,511	0,803	0,375	0,697	0,25
TG (mg/dl)	-r-	0,037	0,067	0,067	0,321	0,147	-0,36	-0,593
	P	0,919	0,855	0,855	0,365	0,684	0,307	0,071
HCY (µmol/L)	-r-	0,012	-0,067	-0,079	0,055	0,596	0,604	0,432
	P	0,973	0,855	0,829	0,881	0,069	0,065	0,212
O.AUC (µU/ml)	-r-	0,557	0,6	0,758	0,552	0,235	0,475	0,179
	P	0,094	0,067	0,011*	0,098	0,514	0,165	0,621
BKO	-r-	0,043	0,079	0,079	0,236	0,06	-0,109	-0,543
	P	0,905	0,829	0,829	0,511	0,869	0,764	0,105

*p<0,05

VA: Vücut ağırlığı. VKİ: Vücut kitle indeksi SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diastolik kan basıncı. NBZ: Nabız. AKŞ: Açlık kan şekeri. A. INS.: Açlık insülin. B12: Vitamin B12. TK: Total kolesterol. HDL: High density lipoprotein. LDL: Low density lipoprotein. TG: Trigliserid. HCY: Homosistein. O. AUC: Ortalama AUC. BKO: Bel-kalça oranı

Tablo 18' in devamı

		AKŞ	A. INS.	B12	FOLAT	TK	HDL	LDL	TG	HCY	O. AUC
A. INS. (µU/ml)	-r-	-0,243									
	P	0,498									
B12 (pg/ml)	-r-	-0,359	-0,321								
	P	0,309	0,365								
FOLAT (ng/ml)	-r-	0,182	-0,273	0,297							
	P	0,614	0,446	0,405							
TK (mg/dl)	-r-	-0,329	0,213	-0,249	-0,176						
	P	0,353	0,555	0,487	0,626						
HDL (mg/dl)	-r-	0,322	-0,079	0,236	-0,248	0,158					
	P	0,364	0,829	0,511	0,489	0,663					
LDL (mg/dl)	-r-	-0,529	0,006	0,067	-0,03	0,827	0,152				
	P	0,116	0,987	0,855	0,934	0,003*	0,676				
TG (mg/dl)	-r-	-0,036	0,236	-0,358	0,321	0,754	-0,152	0,479			
	P	0,92	0,511	0,31	0,365	0,012*	0,676	0,162			
HCY (µmol/L)	-r-	0,067	0,515	-0,552	-0,83	-0,109	0,079	-0,297	-0,333		
	P	0,854	0,128	0,098	0,003*	0,763	0,829	0,405	0,347		
O. AUC (µU/ml)	-r-	0,328	-0,491	-0,406	-0,382	-0,03	-0,03	-0,224	-0,176	0,224	
	P	0,354	0,15	0,244	0,276	0,934	0,934	0,533	0,627	0,533	
BKO	-r-	0,024	0,103	-0,37	0,503	0,371	-0,6	0,103	0,818	-0,382	-0,055
	P	0,947	0,777	0,293	0,138	0,291	0,067	0,777	0,004*	0,276	0,881

*p<0,05

VA: Vücut ağırlığı. VKİ: Vücut kitle indeksi. SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diastolik kan basıncı. NBZ: Nabız. AKŞ: Açlık kan şekeri. A. INS.: Açlık insülin. B12: Vitamin B12. TK: Total kolesterol. HDL: High density lipoprotein. LDL: Low density lipoprotein. TG: Trigliserid. HCY: Homosistein. O. AUC: Ortalama AUC. BKO: Bel-kalça oranı

Tablo 19. Hiperinsülinemik grupta korelasyon değerlendirmeleri

		YAŞ	BOY(cm)	VA(kg)	VKİ	SKB	DKB	NBZ(/dk)
BOY (cm)	-r-	0,927						
	P	0,002						
VA (kg)	-r-	0,908	0,936					
	P	0,004*	0,001*					
VKİ	-r-	0,872	0,964	0,9				
	P	0,01*	0,0004*	0,005*				
SKB (mmHg)	-r-	0,028	-0,28	-0,236	-0,336			
	P	0,951	0,542	0,610	0,46			
DKB (mmHg)	-r-	-0,03	-0,336	-0,179	-0,43	0,872		
	P	0,935	0,460	0,7	0,335	0,01*		
NBZ (/dk)	-r-	0,339	0,36	0,39	0,144	-0,169	-0,094	
	P	0,456	0,427	0,385	0,757	0,715	0,84	
AKŞ (mg/dl)	-r-	0,109	0,035	0,126	0,214	-0,112	0,018	-0,684
	P	0,815	0,939	0,787	0,644	0,81	0,968	0,089
A.INS.(µU/ml)	-r-	0,763	0,678	0,612	0,642	0,28	-0,037	0,342
	P	0,045*	0,093	0,143	0,119	0,542	0,936	0,452
B12 (pg/ml)	-r-	0,527	0,357	0,558	0,214	0,187	0,523	0,396
	P	0,223	0,431	0,192	0,644	0,687	0,227	0,378
FOLAT (ng/ml)	-r-	0,163	-0,035	-0,126	-0,07	0,879	0,598	-0,198
	P	0,725	0,939	0,787	0,879	0,009*	0,155	0,67
TK (mg/dl)	-r-	0,490	0,25	0,27	0,107	0,224	0,224	0,558
	P	0,263	0,588	0,557	0,819	0,628	0,628	0,192
HDL (mg/dl)	-r-	-0,145	-0,035	0	0,107	-0,074	0,074	-0,738
	P	0,755	0,939	1	0,819	0,873	0,87	0,057
LDL mg/dl)	-r-	0,2	0	0	-0,1	0,074	0,056	0,486
	P	0,667	1	1	0,819	0,873	0,904	0,268
TG (mg/dl)	-r-	0,854	0,821	0,846	0,714	0,018	-0,074	0,666
	P	0,014*	0,023*	0,016*	0,071	0,968	0,873	0,101
HCY (µmol/L)	-r-	-0,272	-0,214	-0,342	-0,071	-0,467	-0,58	-0,342
	P	0,553	0,644	0,452	0,879	0,289	0,172	0,452
O. AUC (µU/ml)	-r-	-0,054	-0,392	-0,18	-0,428	0,617	0,673	0,054
	P	0,907	0,383	0,699	0,337	0,139	0,097	0,908
BKO	-r-	-0,339	-0,481	-0,448	-0,593	0,194	0,135	0,486
	P	0,456	0,273	0,312	0,16	0,676	0,771	0,268

*p<0,05

VA: Vücut ağırlığı. VKİ: Vücut kitle indeksi. SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diastolik kan basıncı. NBZ: Nabız. AKŞ: Açlık kan şekeri. A. INS.: Açlık insülin. B12: Vitamin B12. TK: Total kolesterol. HDL: High density lipoprotein. LDL: Low density lipoprotein. TG: Trigliserid. HCY: Homosistein. O. AUC: Ortalama AUC. BKO: Bel-kalça oranı

Tablo 19' un devamı

		AKŞ	INSÜL	B12	FOLAT	TK	HDL	LDL	TG	HCY	OAUC
A.INS.(µU/ml)	-r-	-0,285									
	P	0,534									
B12 (pg/ml)	-r-	0,178	0,071								
	P	0,701	0,879								
FOLAT (ng/ml)	-r-	-0,25	0,5	-0,071							
	P	0,588	0,253	0,879							
TK (mg/dl)	-r-	-0,071	0,357	0,535	0,035						
	P	0,879	0,431	0,215	0,9394						
HDL (mg/dl)	-r-	0,571	-0,392	-0,035	0	-0,75					
	P	0,180	0,383	0,939	1	0,052					
LDL (mg/dl)	-r-	-0,071	0,142	0,285	-0,142	0,928	-0,821				
	P	0,879	0,759	0,534	0,759	0,002*	0,023*				
TG (mg/dl)	-r-	-0,321	0,857	0,428	0,142	0,464	-0,428	0,214			
	P	0,482	0,013*	0,337	0,759	0,293	0,337	0,644			
HCY (µmol/L)	-r-	0,428	-0,321	-0,5	-0,464	0,071	-0,107	0,357	-0,464		
	P	0,337	0,482	0,253	0,293	0,879	0,819	0,431	0,293		
O. AUC (µU/ml)	-r-	0,142	0,035	0,392	0,2142	0,571	-0,392	0,571	0	-0,071	
	P	0,759	0,939	0,383	0,644	0,18	0,383	0,18	1	0,879	
BKO	-r-	-0,481	-0,037	-0,074	-0,037	0,555	-0,852	0,741	-0,037	0,185	0,592
	P	0,273	0,937	0,874	0,937	0,195	0,014*	0,056	0,937	0,690	0,16

*p<0,05

VA: Vücut ağırlığı. VKİ: Vücut kitle indeksi. SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diastolik kan basıncı. NBZ: Nabız. AKŞ: Açlık kan şekeri. A. INS.: Açlık insülin. B12: Vitamin B12. TK: Total kolesterol. HDL: High density lipoprotein. LDL: Low density lipoprotein. TG: Trigliserid. HCY: Homosistein. O. AUC: Ortalama AUC. BKO: Bel-kalça oranı

4.9. Multiple Regresyon Analizi

Her iki grupta plazma tHcy düzeylerini etkileyebilecek olan yaş, cinsiyet, boy, VA, VKİ, bel-kalça oranı, B12, folat, nabız, sistolik ve diastolik KB, AKŞ, açlık insülin, ortalama AUC, TK, HDL, LDL, TG gibi değişkenlerin model içine dahil edildiği Multiple Regresyon Analizi'nde, hiperinsülinemik grupta plazma tHcy artıran veya azaltan bağımsız herhangi bir faktör tespit edilemezken, normoinsülinemik grupta, folat düzeylerinin plazma tHcy düzeylerindeki değişime ters orantılı olarak katkıda bulunduğu ve bu değişimi %76 oranında açıkladığı görüldü. ($p<0,05$; $R^2=0,768$) (Tablo 20).

Tablo 20. Multiple regresyon analizi tablosu

	Hiperinsülinemik					Normoinsülinemik				
	R ²	F	β	t	p	R ²	F	β	t	p
Yaş	0,452	1,653	-0,429	-1,357	0,246	0,248	1,153	0,292	1,090	0,312
Cinsiyet			1,962	1,503	0,207			-1,745	-1,373	0,212
Boy	0,542	0,592	0,207	0,469	0,685	0,620	2,043	0,271	1,017	0,356
VA			-0,155	-1,251	0,338			-0,297	-1,137	0,307
VKİ			0,363	0,350	0,760			0,680	1,456	0,205
BKO			13,745	0,515	0,658			-15,931	-2,607*	0,048
NBZ	0,249	0,331	-0,03	-0,674	0,549	0,694	4,544	0,084	2,768	0,033
SKB			0,059	0,341	0,756			0,113	2,232	0,067
DKB			-0,119	-0,590	0,597			-0,03	-0,416	0,692
B12	0,368	1,167	0,005	-0,356	0,740	0,768	11,56	-0,005	-1,502	0,177
Folat			-0,263	-1,461	0,218			-0,581	-3,974	0,005*
AKŞ	0,201	0,252	0,046	0,511	0,644	0,530	2,258	-0,01	-0,316	0,763
A. İNS.			-0,05	-0,548	0,622			0,172	2,130	0,077
O. AUC			0,0003	0,302	0,783			0,0024	1,990	0,094
HDL	0,678	1,055	-0,112	-0,649	0,583	0,064	0,137	0,045	0,406	0,699
LDL			0,043	0,644	0,586			-0,008	-0,156	0,881
TG			-0,007	0,790	0,790			-0,003	-0,205	0,844
TK			-0,05	-0,410	0,722			0,008	0,068	-0,006

*P<0,05

VA: Vücut ağırlığı. VKİ: Vücut kitle indeksi. SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diastolik kan basıncı. NBZ: Nabız. AKŞ: Açlık kan şekeri. A. İNS.: Açlık insülin. B12: Vitamin B12. TK: Total kolesterol. HDL: High density lipoprotein. LDL: Low density lipoprotein. TG: Trigliserid. O. AUC: Ortalama AUC. BKO: Bel-kalça oranı.

5. TARTIŞMA

Çocuklarda kilo fazlalığının, kardiyovasküler risk faktörleri ile korele olduğu bilinmektedir (2,54). Hiperhomosisteinemi, erken KVH'lar açısından hipertansiyon, sigara içme, diyabet ve kolesterol yüksekliği gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız ve majör bir risk faktörü olabileceği gibi bunların etkisini de arttırabilmektedir (98). Homosisteinin, özellikle gençlerde myokard infarktüsü için kuvvetli bir risk faktörü olduğunun gösterilmesiyle, bu durum desteklenmiştir (161). Hiperinsülinemi de KVH için iyice kabul görmüş bir diğer risk faktörüdür (132). Obez çocukların obez olmayanlara göre hiperinsülinemik olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, obez çocuk ve adolesanlarda obezite hiperinsülinemi birlikteliğinin homosistein ve diğer KVS risk faktörlerinin plazma düzeylerini ne derecede etkilediği yönünde henüz yapılmış olan bir çalışma yoktur.

Bu düşünceden yola çıkarak yapılan bu çalışmada, OGTT uygulanan 17 obez çocuk ve adolesandan hiperinsülinemik olanlar ile normoinsülinemik olanlar arasında plazma tHcy ve diğer KVS risk faktörleri yönünden herhangi bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Obezitede hiperinsülinemi ve insülin rezistansı karakteristiktir (54). Obez çocuklar, obez olmayan çocuklara göre hiperinsülinemiktir ve insülinle uyarılmış glukoz harcanımı %40 oranında daha düşüktür. Obez adolesanlarda visseral yağ miktarı, bazal ve glukozla uyarılmış hiperinsülinemi ile direkt ve insülin duyarlılığıyla ters orantılıdır(133). Çalışmamızda, visseral yağ miktarı ölçülmedi. Fakat her iki grupta, açlık insülin ve Orta AUC değerleri ile VKİ arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 18,19). Artan VKİ ile DM rölatif riski artmaktadır. Uzun dönem izlemlerde, obezite ile OGTT sırasındaki plazma glukoz düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, obez adolesanların %2.4'ünün 30 yaşına geldiklerinde Tip-2 DM geliştirdikleri, buna karşılık, çalışmadaki obez olmayan adolesanların hiçbirinin bu yaşta DM geliştirmediği gözlenmiştir (54). Tip 1 DM'dan farklı olarak tip 2 DM'lu çocukların %85'i ilk başvuruda fazla kilolu yada obezdir (134,135). Çalışmamızda, tüm olguların %41,1'i hiperinsülinemik, %58,8'i normoinsülinemikti. OGTT testi süresince glukoz değerleri diyabetik değerlere ulaşmadı.

Kesitsel çalışmalar, çocuk ve adolesanlarda obezite ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (136). Bu veriler, mevcut ilişkiyi doğrulayan longitudinal çalışmalarla desteklenmiştir. ABD'de Hipertansiyon Klinik Değerlendirme Komitesi'nin bir milyonu aşkın bir populasyon üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kilo fazlalığının, çocuk ve erişkinlerde hipertansiyon prevalansını %50 arttırdığını saptanmıştır (137). Lauer ve Clarke, yapmış

oldukları kohort araştırmasında, ilk olarak okul çağında değerlendirilen çocukları, erişkin dönemde takip etmişler ve erişkin dönemdeki kan basıncının, çocukluk dönemindeki kan basıncı ile korele olduğunu bulmuşlardır (138). Manatunga ve ark, çocukları 2 yaşından 5,5 yaşına kadar her 6 ayda bir kan basıncı ile takip etmişler, yaş, boy, kilo ve VKİ'nin kan basıncı ile yüksek oranda korele olduğunu tespit etmişlerdir (139). Sinaiko ve ark, 679 olguyu 7 yaşından 23 yaşına kadar monitörize etmişler ve çocukluk çağındaki VKİ yüksekliğinin genç erişkindeki sistolik kan basıncı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (137).

Obezitedeki kan basıncı yüksekliği patogenezi açık değildir. Weidman ve ark'nın yaptığı bir derlemede, obezlerdeki kan basıncı yüksekliği; obezlerde bulunan normal plazma renin aktivitesi ile birlikte artmış aldesteron seviyelerine, obezlerin tuz alımına aşırı duyarlı olmasına, rölatif olarak normal vücut yüzey alanı olmasına rağmen artmış total kan volümüne, eksantrik sol ventrikül hipertrofisine, sitozolik Ca^{++} düzeylerinin artışı ve Mg^{++} düzeylerinin azalması gibi teorilere bağlanmıştır (140). Son yıllarda yapılan çalışmalarda üzerinde en sık durulan konu, insülin rezistansının patolojik rolüdür (48,141,142). İleri yaşlarda obez hastaların %20'sinde diyabet gelişmesi, ve diyabetli obez hastalarda hipertansiyon görülme sıklığının artış göstermesi (143), bu görüşü desteklemektedir, İnsülinin bu etkiyi, sodyum ve su tutulumunu artırma, sempatik sinir aktivasyonu yapma, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açarak vasküler rezistansı artırma yoluyla gerçekleştirdiği belirtilmiştir (140).

Yağlı dokuda, yağsız dokudan daha az damarlanma vardır. Obezite hipertansiyonunun hemodinamik açıklaması, düşük damarlanması olan yağlı dokudan dolayı, rölatif olarak restrikte olmuş arteriyel kapasitenin uygunsuz olarak kardiyak outputun artışına neden olması şeklinde yapılmıştır (144).

Glowinska ve ark, ortalama yaşları 14,3 yıl olan 49'u obez, 56'sı hipertansif ve obez, 58'i hipertansif ve 122'si diabetli olan toplam 285 çocuk ve adolesan , ortalama yaşları 14,1 yıl olan 79 sağlıklı çocuk ve adolesan ile, aterokleroza ait risk faktörleri yönünden karşılaştırılmışlar ve hipertansif olan iki grupta homosistein düzeylerini yüksek bulmuşlardır (145).

Çocukluk çağındaki kan basıncı ile ilgili geniş serili epidemiyolojik çalışmalarla elde edilen verilerle hazırlanan persentil eğrileri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmeler sonucunda normoinsülinemik grupta yer alan 15 yaşındaki bir erkek hastada anlamlı hipertansiyon saptandı (>%95). Çalışmamızda, hiperinsülinemik obez çocuklar ile normoinsülinemik obez çocuklar arasında nabız, sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo 14).

Obez çocuklarda dislipidemi, genel olarak serum LDL, TK ve TG düzeylerinde artma, HDL düzeyinde azalma şeklinde karşımıza çıkar. Dislipidemi patogenezi, obezitede artmış visseral yağ hücrelerinin lipolizinin artışı ve üretilen serbest yağ asitlerinin serumda artışı ile açıklanmıştır (48,141). Bu durumun, obezitede görülen bir diğer metabolik değişiklik olan periferik insülin direnci ile ilgili olduğu yönündeki açıklamalarda son yıllarda yoğunlaşma vardır. İnsülin düzeyleri ile TG, TK, LDL düzeyleri arasında pozitif korelasyon, HDL düzeyi ile negatif korelasyon bulunmuştur (48,51,137,141).

Bizim çalışmamızda, normoinsülinemik grupta insülin ile lipid profili arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken ($p>0,05$) (Tablo 18), hiperinsülinemik grupta insülin ile TG arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 19).

Lauer ve ark, ilk inceleme yaşları 8-18 yaş olan 2446 olguyu 20-25 yaşlarında genç erişkin dönemde tekrar incelemişler ve çocukluk çağındaki yüksek kolesterol düzeylerinin erişkin dönemdeki yükselmelerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (146).

Obezite ile ilişkili dislipideminin mekanizması iyi bilinmemektedir. VLDL partiküllerinin üretim hızı, obez bireylerde artmış görünmektedir. Obez bireylerde kolesterol sentezindeki artış, VLDL üretimini uyaran, daha büyük bir hepatik kolesterol havuzu oluşturur. (147). Obezite, daha yüksek derecede aterosjenik olduğu düşünülen, küçük, yoğun LDL partiküllerinin artışına neden olabilir (148).

Yağ dağılımı, lipid ve lipoprotein konsantrasyonları için kısmen önemli olabilir. Santral yağ dağılımı veya abdominal boşluktaki yağ birikimleri, elverişsiz lipid düzeyleri ile ilişkili görünmektedir. Visseral yağ birikimi, insülin rezistansı ile ilişkilidir ve intraabdominal yağ hücrelerinde artmış lipoliz yoluyla üretilen serbest yağ asitlerinin artmasıyla sonuçlanabilir. Bu durum, karaciğerde TG ve LDL kolesterolün artışı ile sonuçlanabilir. Daniels ve ark, obez çocuk ve adolesanlarda, bel ve üst abdomen bölgesinde, kalça ve uyluktakine göre artmış yağ kitlesinin, daha yüksek TG ve daha düşük HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (141).

Çalışmamızda, normoinsülinemik grupta bel-kalça oranı ile TG düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanırken (Tablo 18), hiperinsülinemik grupta bel-kalça oranı ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 19). Bu durum, literatür bilgileri ile uyumludur.

Hiperhomosisteineminin özellikle vitamin B₁₂, folat ve B₆ gibi homosistein metabolizmasının verimliliğini belirleyen beslenme ile ilgili faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (70,149).

Francoise ve ark, şiddetli obezite için yapılan gastroplastisi sonrası oluşan sınırdaki bir folat eksikliğinin, hiperhomosisteinemiye ilerletebileceğini düşünerek; ortalama yaşları 37±1 yıl olan 49'u kadın, 4'ü erkek, toplam 53 erişkin obez hastada (VKİ 42±1), vertikal gastroplastiden önce ve 1 yıl sonra HPLC metodu ile plazma Hcy konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Sonuçta, plazma Hcy konsantrasyonları sınırın üzerinde anlamlı şekilde artmıştır. Hcy değişimlerinde cinsiyet farklılığı saptanmazken, Hcy düzeyleri 53 hastanın 40'inde artmış, plazma konsantrasyonu 15 µmol/L'nin üzerinde olarak tanımlanan hiperhomosisteinemi, ameliyat öncesi %6 iken, gastroplastiden 1 yıl sonra %32 oranına ulaşmıştır. Diğer taraftan, ameliyat öncesi hastaların %40'ında Hcy konsantrasyonları 9 µmol/L'nin altında iken ameliyat sonrası bu oran %20 olarak tesbit edilmiştir. Hcy konsantrasyonlarındaki değişimler, kilo kaybı ve plazma folat konsantrasyonlarındaki azalma ile korele olarak bulunmuştur. Oysa gastroplastisi, ortalama 32 kg'lık kilo kaybıyla birlikte, konvansiyonel risk faktörlerinde (TG düzeyleri, glisemi, insülin rezistansı-insülin/glukoz olarak değerlendirildi-Lp(a) ve HDL konsantrasyonları) belirgin bir düzelme sağlamıştır. Yapılan çalışmanın, gastroplastisi sonrası sistemik etkili folat ilavesini desteklediği belirtilmiştir (150).

Çalışmamızda, vitamin-B₁₂ ve folat düzeyleri her iki grupta normal düzeylerde olduğu için, bu vitaminlerin nutrisyonel eksikliklerinin plazma tHcy düzeyleri üzerindeki muhtemel rolü ekarte edildi.

Çalışmamızda, iki grup arasında vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri yönünden anlamlı farklılık yoktu (Tablo 16). Normoinsülinemik grupta tHcy düzeyleri ile folat arasında negatif korelasyon saptanırken (Tablo 18), hiperinsülinemik grupta tHcy düzeyleri ile folat arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 19). Her iki grupta tHcy ile vitamin B₁₂ arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 18,19).

Hiperinsülinemik obez erişkinlerde, plazma tHcy düzeylerinin artmış olduğu, Sanchez ve ark'nın yapmış oldukları bir çalışmada gösterilmiştir. Yaşları 33-55 (ort. 45) yıl arasında değişen 20 obez erkek olguya (VKİ>29) OGTT uygulanmış ve olgular açlık insülin düzeylerine göre hiperinsülinemik (Açlık insülin>9 µU/ml) ve normoinsülinemik (açlık insülin<9 µU/ml) olmak üzere iki gruba ayrılarak, OGTT süresince glukoz, insülin ve homosistein düzeyleri monitörize edilmiş, ayrıca açlık kan örneklerinde, vitamin B₁₂, folat, TK, TG ve HDL düzeyleri de değerlendirilmiştir. Hastaların %60'ında (n=12) hiperinsülinemi, %40'ında (n=8) normoinsülineminin tespit edilmiş olduğu çalışmada; açlık tHcy ve TG düzeyleri hiperinsülinemik grupta normoinsülinemik gruba göre patolojik değerlere ulaşmaksızın anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, bununla birlikte, folat ve vitamin

B₁₂ düzeyleri her iki grupta benzer ve normal sınırlar içinde tesbit edilmiştir. Olguların hiçbirisinde kolesterol değerleri normal sınırları aşmamış, iki grup arasında TK ve HDL yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır. Normoinsülinemik grupta, glukoz yüklemesine cevap olarak tHcy düzeyleri 1. saatte az fakat anlamlı şekilde azalmasına ve 2. saatte bu düzeyleri korumasına rağmen, hiperinsülinemik grupta glukoz yüklemesinden sonra tHcy düzeyleri değişmemiştir (151).

Bizim çalışmamızda, hiperinsülinemik ve normoinsülinemik obez gruplar arasında tHcy ve TG düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 17).

Sağlıklı, obez olmayan bireylerde, insülin rezistansının artmış plazma tHcy düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (152). Gotsland ve ark ise, sağlıklı erkeklerde, plazma homosistein konsantrasyonları ile insülin duyarlılığı ve metabolik sendromun komponentleri (açlık serum trigliseridleri, HDL kolesterol, kan basıncı, ürik asit ve VKİ'ni içeren) arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Bunun muhtemel nedenini, sağlıklı erkeklerde homosistein metabolizmasının insülin aksiyonundan büyük ölçüde etkilenmemesine bağlamışlardır (153).

Sanchez ark'nın, homosistein düzeylerinin, glukoz yüklemesinden sonra normoinsülinemik hastalarda azalmasına rağmen, hiperinsülinemik grupta değişmediğini tespit etmeleri (151), homosistein düzeylerindeki yükselmeye, insülin etkisinin yokluğunun, muhtemel katkısını göstermektedir. Ayrıca, açlık insülin ve plazma homosistein düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmesi, homosistein düzeylerindeki artışta insülinin rolü ile aynı doğrultudadır. Diğer taraftan, homosistein düzeylerindeki artış, oksidatif stres aracılığıyla insülin rezistansını kötüleştirebilir. Bu bağlamda yakın zamanda, homosisteinin in vitro yüksek konsantrasyonda (50µM) insülin uyarısının inhibisyonu yoluyla insülin rezistansını indüklediği ve bu etkinin, glutasyon tarafından önlenebilen oksidatif stres yoluyla oluşturulabildiği tespit edilmiştir (154).

Bizim çalışmamızda, hiperinsülinemik ve normoinsülinemik gruplar arasında plazma tHcy düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta plazma tHcy düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Her iki grupta da plazma tHcy düzeyleri ile açlık insülin ve orta AUC değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 18,19).

Meigs ve ark, homosistein düzeyleri ile İnsülin Rezistans Sendromu (IRS)'nin özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Katılımcılarını, KVH'nın risk faktörlerine yönelik toplum tabanlı, gözlemsel bir çalışma olan "Framingham Offspring Study" çalışmasından seçmişler ve nondiyabetik 2011 olguyu IRS'nin 3 fenotipine (glukoz tolerans bozukluğu, hipertansiyon ve/veya metabolik sendrom) sahip olma durumlarına göre kategorize etmişlerdir. Metabolik Sendrom fenotipi, "obezite" (jeneralize veya santral

obezite), “dislipidemi” (düşük HDL kolesterol veya yüksek TG düzeyi) ve “hiperinsülinemi” den oluşan 3 özellikten en az ikisinin mevcudiyeti olarak tanımlanmıştır. Ortalama yaşları 54 yıl (28-82 yıl) olan ve %55’ini kadınların oluşturduğu çalışmada, olguların %12,3’ü hiperinsülinemik, %15,9’u iki veya daha fazla IRS fenotipine sahip olarak tespit edilmiştir. Düzeltilmiş ortalama Hcy düzeyleri, hiperinsülinemik olanlarda, olmayanlara göre ve iki veya daha fazla IRS fenotipine sahip olanlarda, 1 adet IRS fenotipine sahip olan veya hiç IRS fenotipi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, hiperhomosisteinemi, hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmiş ve hiperhomosisteineminin, insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiş olan KVH’ nin artmış riskinden kısmen sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (155). Hiperhomosisteinemi, aynı zamanda endotelial hasarı yansıttığı (156) için, bu gözlemlerin aynı zamanda “endotelial disfonksiyon, IRS’ nin ortaya çıkması ile ilişkilidir” hipotezini desteklediği görüşü ifade edilmiştir.

Gallistl ve ark, obez çocuk ve adolesanlarda, plazma homosistein düzeyleri ile insülin arasında bağımsız bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. Bu amaçla, 84 çocuk ve adolesan, açlık tHcy, MTHFR polimorfizmi (C677T mutasyonu), folat, vitamin B₁₂ düzeyleri, KVH ‘nın antropometrik ve metabolik risk faktörleri yönünden değerlendirilmiş, çalışma sonucunda, homosistein erkeklerde, kızlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, homosistein düzeylerinin yaş ve cinsiyet gözetmeksizin, VKİ, yağ kitlesi, yağ kitle yüzdesi ve insülin ile anlamlı şekilde doğru, folat düzeyleri ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Homosistein ile vitamin B₁₂, TK, LDL, HDL, VLDL, TG, glukoz düzeyleri ve C677T mutasyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Elde edilen bulgulara dayanılarak, yağ kitlesiyle ilişkili hiperinsülinizmin, çocukluk çocukluk çağı obezitesinde homosistein metabolizmasındaki bozulmaya katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (157).

Kilo verme programlarındaki yağ kitlesi kaybına, protein katabolizmasını yansıtan yağsız vücut kitlesi (LBM)’nin önemli derecede kaybı eşlik edebilir (158). Yüksek LBM, protein miktarının yüksekliğini ifade eder, ve özellikle fiziksel aktivite yokluğundaki kilo azaltma sırasında metabolize olabilir (159).

Gallistl ve ark, kilo azaltma programındaki obez çocuk ve adolesanlarda, vücut kompozisyonundaki değişimlerin, Hcy konsantrasyonları üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapmış oldukları başka bir çalışmada; 37’si kız, 19’u erkek toplam 56 beyaz obez çocuk ve adolesan üzerinde uygulanan ve fiziksel aktiviteleri de içeren 3 haftalık bir kilo azaltma programı sırasında, vücut kompozisyonundaki değişimle birlikte, insülin rezistans markerleri, folat, vitamin B₁₂ ve açlık total plazma homosistein düzeylerindeki değişimleri incelemişlerdir. Kilo azaltma sırasında VKİ, yağ kitlesi, yağ kitle yüzdesi, insülin ve C -

Peptid'in anlamlı şekilde azaldığı, buna rağmen Hcy ve vitamin B₁₂ 'nin anlamlı şekilde arttığı, folat ve biyoelektiksel impedans aracılığıyla ölçülen LBM'nin ise değişmeden kaldığı gösterilmiştir. Kilo azaltma öncesi tHcy konsantrasyonu, yaş, ve C –peptid ile doğru ve folat ile ters orantılı iken, kilo azaltma sonrası, folat ve bazal LBM ile ters orantılı olarak bulunmuş, LBM'si artmış çocukların, LBM'si azalmış çocuklara göre tHcy'lerinde daha az artmalar olduğu gösterilmiştir. Multiple Lineer Regresyon analizinde, tHcy'deki değişimlere sadece LBM'nin bağımsız ve anlamlı şekilde katkıda bulunduğu ve kilo azaltma sürecinde, LBM'nin tHcy metabolizması üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (160).

Sonuç olarak biz, obez çocuk ve adolesanlarda, hiperinsülineminin plazma tHcy düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Bu sonuç, daha önce obez erişkinlerde hiperinsülinemi ve hiperhomosisteinemi birlikteliğini gösteren çalışmalar ile uyumlu değildir. Bunun muhtemel nedeni, yapmış olduğumuz çalışmada kullanılan olgu sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Diğer bir sebep te, çocukluk çağı obezitesinde metabolik yan etkilerin daha az ortaya çıkması, obezite süresi ve şiddetinin erişkinlere göre daha hafif olması olabilir. Obez çocuk ve adolesanlarda, hiperinsülinemi ile plazma tHcy düzeyleri arasında ilişkinin olup olmadığını ifade etmek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

HİPERİNSÜLİNEMİK OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ

GİRİŞ

Çocuklarda obezitenin ve insülin rezistansının KVH ile korele olduğu bilinmektedir. (2,54,132,164) Obezitede hiperinsülinemi ve insülin rezistansı karakteristiktir. Hiperhomosisteinemi, erken KVH'lar açısından diğer risk faktörlerinden bağımsız ve majör bir risk faktörü olabileceği gibi, bunların etkisini de arttırabilmektedir (98). Obez çocukların obez olmayanlara göre hiperinsülinemik olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, obez çocuk ve adolesanlarda obezite hiperinsülinemi birlikteliğinin homosistein ve diğer KVH risk faktörlerinin plazma düzeylerini etkileyip etkilemediği yönünde henüz yapılmış olan bir çalışma yoktur.

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, hiperinsülinemik ve normoinsülinemik olarak ayrılan obez çocuk ve adolesanlarda, plazma tHcy ve diğer KVH risk faktörleri yönünden herhangi bir farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu amaçla, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Endokrin Polikliniği'ne aşırı kilo şikayeti ile başvuran, yapılan tetkiklerine ve fizik muayene bulgularına göre herhangi bir endokrin veya metabolik hastalık saptanmayan ve eksojen obez olarak değerlendirilen 5-15 yaş arası 17 çocuktan, uygulanan OGTT testinde hiperinsülinemi saptanan 7 tanesi çalışma grubu, hiperinsülinemi saptanmayan 10 tanesi ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Her iki grupta boy ve VA ölçülerek, VKİ ve bel-kalça oranları hesaplandı. Nabız, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalarda açlık homosistein, vitamin B₁₂, folat, total kolesterol, trigliserid LDL ve HDL düzeyleri değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun yaş ortalaması 12,9±2,2 olarak saptandı. Grubun 4'ünü (%57,1) kız, 3'ünü (%42,9) erkek olgular oluşturdu. Kontrol grubununun yaş ortalaması 13,0±2,4 olarak

saptandı. Grubun 6'sını (%60) kız, 4'ünü (%40) erkek olgular oluşturdu. Bu iki grup arasında yaş dağılımları, cinsiyet, boy, VA, VKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). İki grup arasında nabız, sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$). Normoinsülinemik grupta yer alan 15 yaşındaki bir kız hastada anlamlı hipertansiyon saptandı (>95). AKŞ değerleri her iki grupta istatistiksel olarak farklı olmamasına karşın ($p>0,05$), açlık insülin ve ortalama AUC değerleri, hiperinsülinemik grupta anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). İki grup arasında vitamin B12 ve folat düzeyleri, kolesterol, TG, HDL, LDL ve plazma tHcy düzeyleri yönünden anlamlı farklılık yoktu.

Normoinsülinemik grupta yapılan korelasyon analizlerinde; yaş ile boy ve VA arasında; boy ile VA ve AKŞ arasında; VA ile VKİ ve ortalama AUC arasında TK ile TG arasında; TG ile BKO arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p<0,05$), sistolik ve diastolik kan basınçları ile folat arasında; folat ile tHcy arasında negatif korelasyon ($p<0,05$; $r = -0,830$) saptandı.

Hiperinsülinemik grupta yapılan korelasyon analizlerinde; yaş ile VA, VKİ, açlık insülin ve TG arasında; boy ile VA, VKİ ve TG arasında; VA ile VKİ ve TG arasında; sistolik KB ile diastolik KB ve folat arasında; açlık insülin ile TG arasında; TK ile LDL arasında pozitif korelasyon ($p<0,05$) saptanırken, HDL ile LDL ve BKO arasında negatif korelasyon ($p<0,05$) saptandı

Multiple Regresyon Analizi'nde, hiperinsülinemik grupta plazma tHcy artıran veya azaltan bağımsız herhangi bir faktör tespit edilemezken, normoinsülinemik grupta, folat düzeylerinin plazma tHcy düzeylerindeki değişime ters orantılı olarak katkıda bulunduğu görüldü. ($p<0,05$; $R^2=0,768$)

SONUÇ

Sonuç olarak biz, obez çocuk ve adolesanlarda, hiperinsülineminin plazma tHcy düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Bu sonuç, daha önce obez erişkinlerde, hiperinsülinemi ve hiperhomosisteinemi birlikteliğini gösteren çalışmalar ile uyumlu değildir. Bunun muhtemel nedeni, yapmış olduğumuz çalışmada kullanılan olgu sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Diğer bir sebep te, çocukluk çağı obezitesinde metabolik yan etkilerin daha az ortaya çıkması, obezite süresi ve şiddetinin erişkinlere göre daha hafif olması olabilir. Obez çocuk ve adolesanlarda, hiperinsülinemi ile plazma tHcy düzeyleri arasında ilişkinin olup olmadığını ifade etmek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

PLASMA HOMOCYSTEIN LEVELS IN HYPERINSULINEMIC OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

INTRODUCTION

It is known that, obesity and insulin resistance in children are correlated with cardiovascular disease (CVD). Hyperinsulinemia and insulin resistance are the characteristics of obesity. Hyperhomocysteinemia is unrelated to other risk factors in terms of early CVD and it may also increase the effects of these in addition to being a major risk factor. Even though obese children are determined to be more hyperinsulinemic than non-obese children, no studies have been existed as to whether to coexistence of obesity and hyperinsulinemia affects the plasma levels of homocysteine and other CVD risk factors in obese children and adolescents.

OBJECTIVE

The target of this study was to determine if there existed a difference between plasma total homocysteine and other risk factors of CVD in obese children and adolescents classified as hyperinsulinemic and normoinsulinemic.

MATERIALS AND METHODS

For this reason, of 17 children, admitted to the Endocrine Clinic of the Medical School of Selcuk University with the complaint of excess weight, on whom no endocrinal or metabolic diseases were detected on their tests and physical examination, and evaluated as exogen obese, 7 with hyperinsulinemia on their OGTT tests were assessed as study group, and 10 with normoinsulinemia on their OGTT tests were assessed as control group. In two groups, their height, BMI, waist-hip ratio, pulse, systolic and diastolic blood pressure values were measured. In the patients, the levels of homocysteine, vitamine B₁₂, folate, total cholesterol, trigliseride, LDL and HDL were also evaluated.

RESULTS

The average mean age of the study group was $12,9 \pm 2,2$. Of 7 subjects, 4 (57,1 %) were female, 3 (42,9 %) were male. In the control group, the average mean age was $13 \pm 2,4$. Of 10 subjects (60 %) were female, 4 (40 %) were male. There were no statistically significant differences between the two groups as to the distribution of their ages and the values of their height, weight and BMI ($p > 0,05$). There were no significant differences with regard to their pulse and systolic and diastolic blood pressures between the two groups ($p > 0,05$). Still, a 15 year old female patient in normoinsulinemic group was detected to have hypertension significantly ($> 95\%$). Even though, fasting plasma glucose levels weren't significantly different in two groups ($p > 0,05$), fasting insulin and average AUC values were significantly high in the hyperinsulinemic group ($p < 0,05$). There were no significant differences as for the levels of their vitamin B₁₂, folate, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL and plasma tHcy in two groups.

Correlation analysis of normoglycemic group were determined positive correlation by age with height and weight; height with weight and blood glucose; weight with body mass index and median AUC; TK with TG and TG with BKO ($p < 0,05$). There was negative correlation in systolic and diastolic blood pressure with folate and tHcy with folate ($p < 0,05$; $r = -0,830$).

Correlation analysis of hyperinsulinemic group were determined positive correlation by age with weight, BMI, fasting insulin and TG; height with weight, BMI and TG; weight with BMI and TG; systolic BP with diastolic BP and folate; fasting insulin with TG; TK with LDL. There was negative correlation in HDL with LDL and BKO ($p < 0,05$).

Normoinsulinemic group had determined negative correlation with folate concentration in tHcy concentration changes by multiple regression analysis ($p < 0,05$; $R^2 = 0,768$).

CONCLUSION

As a result, we determined that hyperinsulinemia doesn't have a significant effect on plasma tHcy levels in obese children and adolescents. Our result isn't the same as the studies previously displaying a coexistence of hyperinsulinemia in obese adults. The possible cause of the case can be explained by the fact that the number of the case may also be the following: metabolic side effects appear less during the childhood obesity, the duration and the severity of obesity is less than those of adults. Studies with more cases are required to determine whether there is a connection between hyperinsulinemia and plasma levels in obese children and adolescents.

8. KAYNAKLAR

1. Alikasıfoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı pediatri dergisi* 2000;21:475-481.
2. Daniels SR. Obesity in the pediatric patient: cardiovascular complications. *Prog Pediatr Cardiol* 2001;12:161-167.
3. Rossner S. Childhood obesity and adulthood consequences. *Acta Paediatr* 1998;87:1-5.
4. Perusse L, Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *Ann Med* 1999;31:19-25.
5. Strauss R. Childhood obesity. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:1-29.
6. Freedman DS, Sirinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1997;99:420-426.
7. Update: prevalence of overweight among children, adolescents and adults-United States, 1988-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:198-202.
8. Dietz WH Jr. Childhood obesity: susceptibility, cause and management. *J Pediatr* 1983;103:676-686.
9. Alikasıfoğlu A, Yordam N. Obez çocuğun beslenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996;341-343.
10. Kandemir N, Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21;500-506.
11. Garn SM, Clark DC. Trends in fatness and origins of obesity. Ad Hoc Committee to Review the Ten-State Nutrition Survey. *Pediatrics* 1976;57:443-456.
12. Power C, Parsons T. Nutritional and other influences in childhood as predictors of adult obesity. *Proc Nutr Soc* 2000;59:267-272.
13. Lissau Lund Sorensen I, Sorensen TI. Prospective study of the influence factors in childhood on risk of overweight in young adulthood. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:169-175.
14. Poskitt EM, Cole TJ. Nature, nurture and childhood overweight. *Br Med J* 1978;1:603-605.
15. Gönç N. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:513-517.
16. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986;314:193-198.
17. Gürel FS, İnan G. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;2;39-46.
18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1995;374:479.
19. Friedman JM. The alphabet of weight control. *Nature* 1997;385:119-120.
20. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
21. Kınık E. Adölesansta yeme ve beslenme bozuklukları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996;17:454-476.
22. Maffei C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000;159:35-44.
23. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-776.
24. Agras WS, Kraemer HC, Berkowitz RI, Korner AF, Hammer LD. Does a vigorous feeding style influence early development of adiposity? *J Pediatr* 1987;110:779-804.
25. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:926-927.
26. Baughcum AE, Burklow KA, Deeks CM, Powers SW, Whitaker RC. Maternal feeding practices and childhood obesity: a focus group study of low-income mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1010-1014.
27. Bilginturan N. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:527-536.
28. Klesges RC, Stein RJ, Eck LH, Isbell TR, Klesges LM. Parental influence on food selection in young children and its relationship to childhood obesity. *Am J Clin Nutr* 1991;53:859-864.
29. Klish WJ. Childhood obesity, Pathophysiology and treatment. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:1-6.
30. Kromeyer K, Hauspie RC, Susanne C. Socioeconomic factors and growth during childhood and early adolescence in Jena children. *Ann Hum Biol* 1997;24:343-353.
31. De Spiegelaele M, Dramaix M, Hennart P. The influence of socioeconomic status on the incidence and evolution of obesity during early adolescence. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:268-274.
32. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Europe J Pediatr* 2000;159:14-34.

33. Raitakari OT, Poekka KV, Taimela S, Telama R, Rasanen L, Viikari JS. Effect of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults. *Am J Epidemiol* 1994;140:195-205.
34. Kimm SY, Obarzanek E, Barton BA, Aston CE, Similo SL, Morrison JA et al. Race, socioeconomic status, and obesity in 9- to 10- year-old girls: the NHLBI Growth and Health Study. *Ann Epidemiol* 1996;6:266-275.
35. Story M, Evans M, Fabsitz RR, Clay TE, Holy Rock B, Broussard B. The epidemic of obesity in American Indian communities and the need for childhood obesity-prevention programs. *Am J Clin Nutr* 1999;69:747-754.
36. Gazzaniga JM, Burns TL. Relationship between diet composition and body fatness, with adjustment for resting energy expenditure and physical activity, in preadolescent children. *Am J Clin Nutr* 1993;58:21-28.
37. Lissner L, Heitmann BL. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:79-90.
38. Blundell J, Burley VJ, Lawton CL. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and post-meal satiety. *Am J Clin Nutr* 1993;57:772-777.
39. Jequier E, Schutz Y. Energy expenditure in obesity and diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1998;4:583-593.
40. Energy and protein requirements Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;724:1-206.
41. Goran MI, Carpenter WH, Poehlman ET. Total energy expenditure in 4 to 6 year old children. *Am J Physiol* 1993;264:706-711.
42. Gidding SS. Preventive pediatric cardiology. Tobacco, cholesterol, obesity, and physical activity. *Pediatr Clin. North Am* 1999;46:253-262.
43. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25-29.
44. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Referans data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-846.
45. Ellis KJ, Abrams SA; Wong WW. Monitoring childhood obesity: assessment of the weight/height index. *Am J Epidemiol* 1999;150:939-946.
46. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998;102:1-II.
47. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1623-1627.
48. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology and demographics. *Pediatrics* 1998;101:497-504.
49. Dietz W, Robinson TN. Assessment and treatment of childhood obesity. *Pediatrics.* 1993;14:337-344.
50. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA. Usefulness of childhood low-density lipoprotein cholesterol level in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks. The Bogalusa Heart Study. *Arch. Intern. Med* 1996; 156:1315-1320.
51. Özinel S, Sarıoğlu B, Can Ş. Obez çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri. *Ulusal Endokrin Der* 1995;5:217-221.
52. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood, and adolescent body size? *J Pediatr* 1998;132:90-97.
53. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation.* 1983;67:968-977.
54. Işık P, Naçar N. Obezitenin komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:587-597.
55. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73:61-67.
56. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1999 Apr;46:235-252.
57. Goble MM, Mosteller M, Moskowitz WB, Schieken RM. Sex differences in the determinants of left ventricular mass in childhood. *Circulation* 1992;85:1661-1665.
58. Cooper AJ. Biochemistry of sulfur-containing amino acids. *Annu Rev Biochem* 1983;52:187-222.
59. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995;41:340-342.
60. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;9:149-157.

61. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
62. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1833-1843.
63. Doshi SN, Goodfellow J, Lewis MJ, McDowell IF. Homocysteine and endothelial function. *Cardiovasc Res* 1999;42:578-582.
64. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Indian Heart J* 2000;52:18-26.
65. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive disease. *J Int. Med* 1994;236:603-617.
66. Stipanuk MH. Metabolism of sulfur-containing amino acids. *Annu Rev Nutr* 1986;6:179-209.
67. Finkelstein JD. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:219-225.
68. Finkelstein JD, Martin JJ. Methionine metabolism in mammals :Distribution of homocysteine between competing pathways. *J Biol Chem* 1984;259:9508-9513.
69. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;81:165-76.
70. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
71. Gidding SS, Leibel RL, Daniels S, Rosenbaum M, Van Horn L, Marx GR. Understanding obesity in youth. A statement for healthcare professionals from the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in the Young of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Nutrition Committee, American Heart Association. Writing Group. *Circulation.* 1996;94:3383-3387.
72. Zwiauer KF, Pakosta R, Mueller T, Widhalm K. Cardiovascular risk factors in obese children in relation to weight and body fat distribution. *J Am Coll Nutr* 1992;11:41-50.
73. Still RA, McDowell IF. ACP Broadsheet No 152: March 1998. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol* 1998;51:183-188.
74. Garg UC, Zheng ZJ, Folsom AR, Moyer YS, Tsai MY, McGovern P, Eckfeldt JH. Short-term and long-term variability of plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 1997;43:141-145.
75. Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr* 1991;565:441-446.
76. Wu LL. Review of risk factors for cardiovascular diseases *Ann Clin Lab Sci* 1999;29:127-133.
77. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992;55:131-138.
78. Cacciari E, Salardi S. Clinical and laboratory features of homocystinuria. *Haemostasis* 1989;19:10-13.
79. Kang SS. Treatment of hyperhomocysteinemia: Physiological basis. *J Nutr* 1996;126:1273-1275.
80. Skovby F. Inborn error of metabolism causing homocysteinemia and related vascular involvement. *Haemostasis* 1989;19:4-9.
81. Bailey LB, Gregory JF. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999;129:919-922.
82. Jacob RA, Jenden DJ, Alman-Farinelli MA, Swendseid ME. Folate nutrition alters choline status of women and men fed low choline diets. *J Nutr* 1999;129:712-717.
83. Bailey LB, Gregory JF. Folate metabolism and requirements. *J. Nutr;* 1999;129:779-782.
84. van der Griend R, Haas FJ, Biesma DH, Duran M, Meuwissen OJ, Banga JD. Combination of low-dose folic acid and pyridoxine for treatment of hyperhomocysteinemia in patients with premature arterial disease and their relatives. *Atherosclerosis.* 1999;143:177-183.
85. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 1993;7:1344-1353.
86. Jacobsen DW. Determinants of hyperhomocysteine. *Am J Clin Nutr* 1996;64:641-642.
87. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994;236:633-641.
88. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:550-553.
89. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA* 1995;274:1526-1533.
90. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;57:11-17.
91. Massy ZA, Chadeveaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader CA, Drueke TB, Legendre C et al. Hyperhomocysteinemia: A significant factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1103-1108.

92. Mostapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobsen DW, Schreiber MJ, Dennis VW. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999;55:1470-1475.
93. Seshadri N, Robinson K. Homocysteine, B vitamins and coronary artery disease. *Med Clin North Am* 2000;84:215-237.
94. Chadeaux B, Ceballos I, Hamet M, Coude M, Poissonnier M, Kamoun P, Allard D: Is absence of atheroma in Down Syndrome due to decreased homocysteine levels. *Lancet* 1988;2:741.
95. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501.
96. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991;88:1906-1914.
97. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2000;101:217-223.
98. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991;324:1149-1155.
99. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinoemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
100. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
101. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
102. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-881.
103. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998;158:862-867.
104. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-709.
105. Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJ. Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998;140:349-356.
106. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
107. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PW, Coull B, Inahara T et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989;79:1180-1188.
108. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijkman PW, Bos GM. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-885.
109. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44.
110. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19.
111. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, et al. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997;17:1947-1953.
112. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98:204-210.
113. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369-6373.
114. Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998;136:169-173.

115. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res* 2000;88:26-33.
116. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-318.
117. Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000;101:485-490.
118. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: A potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10193-10197.
119. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
120. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, Robinson J, Thomas O, Leonard JV, Deanfield JE. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:854-858.
121. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ* 1998;316:894-398.
122. Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:13-21.
123. Franken DG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Kloppenborg PW. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1994;14:465-470.
124. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994;124:1927-1933.
125. Wilcken DE, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease and carrier state for homocystinuria. *Metabolism* 1983;32:363-370.
126. Lobo A, Naso A, Arheart K, Kruger WD, Abou-Ghazala T, Alsous F. Reduction of homocystein levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B12. *Am J Cardiol* 1999;83:821-825.
127. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1995;99:444-446.
128. Vidal-Puig A, Moller DE 1997 Insulin resistance: classification, prevalence, clinical manifestations, and diagnosis. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 227-236.
129. Despres JP, Prudhomme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple antropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:471-477.
130. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson, JK. Do upper body and centralized adiposity measure different aspects of regional body fat distribution? Relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus, lipid and lipoproteins. *Diabetes* 1987;36:43-51.
131. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-210.
132. Serrano Rios M. Relationship between obesity and the increased risk of major complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1998;28:14-17.
133. Caprio S, Hyman LD, Limb C, McCarthy S, Lange R, Sherwin RS et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995;269:118-126.
134. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YD, Vadheim CM. Early presentation of Type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-86.
135. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-615.
136. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-525.
137. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR Jr, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. *Circulation* 1999;99:1471-1476.
138. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989;84:633-641.

139. Manatunga AK, Jones JJ, Pratt JH. Longitudinal assessment of blood pressures in black and white children. *Hypertension* 1993;22:84-89.
140. Weidmann P, de Courten M. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs* 1993;46:197-209.
141. Daniels SR, Morrison J, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99:541-545.
142. Sarioğlu B, Özerkan E. Şişman çocuklarda yüksek tansiyon. *J SSK Tepecik Hosp* 1996;6:188-193.
143. Karaca F, Özer N. Obezitenin hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz ve kalp hastalıkları ile ilişkisi. *Alsancak Dev Hast Tıp Der* 1995;3:1-4.
144. Messerli F.H. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982;1:1165-1168.
145. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003;167:275-286.
146. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatin Study. *Pediatrics* 1988;82:309-318.
147. Howard BV. Obesity, lipoproteins, and heart disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:202-205.
148. Williams PT, Krauss RM. Associations of age, adiposity, menopause, and alcohol intake with low-density lipoprotein subclasses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1082-1090.
149. Ubbink JB. The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocyst(e)inaemia. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:316-325.
150. Borson-Chazot F, Harthe C, Teboul F, Labrousse F, Gaume C, Guadagnino L et al. Occurrence of hyperhomocysteinemia 1 year after gastroplasty for severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:541-545.
151. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascon F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem.* 2002;13:75-79.
152. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998;139:197-198.
153. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:719-723.
154. Najib S, Sanchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling, and glutathione has a protective effect. *J Mol Endocrinol* 2001;27:85-91.
155. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al; Framingham Offspring Study. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care.* 2001;24:1403-1410.
156. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
157. Gallistl S, Sudi K, Mangge H, Erwa W, Borkenstein M. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:1348-1352.
158. Hoie LH, Bruusgaard D, Thom E. Reduction of body mass and change in body composition on a very low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17:17-20.
159. Pozefsky T, Tancredi RG, Moxley RT, Dupre J, Tobin JD. Effects of brief starvation on muscle amino acid metabolism in nonobese man. *J Clin Invest.* 1976;57:444-449.
160. Gallistl S, Sudi KM, Erwa W, Aigner R, Borkenstein M. Determinants of homocysteine during weight reduction in obese children and adolescents. *Metabolism* 2001;50:1220-1223.
161. Chen P, Poddar R, Tipa EV, Dibello PM, Moravec CD, Robinson K et al. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* 1999;39:93-109.
162. Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M, Pedersen AM, Dybkjaer L. Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem.* 1996;42:630-636.
163. Brattstrom L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J Nutr* 1996;126:1276-1280.
164. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med.* 1996;2:386-389.