

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

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Dr. Adile Sema KARAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

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

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Dr. Adile Sema KARAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını gördüğüm ve üzerimde büyük emeği olan değerli hocam aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK'e teşekkür ederim. Çalışmamızdaki istatistik verilerinin düzenlenmesinde yardımcı olan Mehmet Sinan İYİSOY'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ekim 2018

Dr.Adile Sema Karaoğlu



ÖZET
OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ
ADİLE SEMA KARAOĞLU, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2018

Amaç: Obezite prevalansı artarken, eş zamanlı olarak D vitamini eksikliği prevalansı da artmaktadır. D vitamini eksikliği de, obezite gibi, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet mellitus, hipertansiyon, karaciğer yağlanması ve daha birçok benzer komplikasyonlara yol açmaktadır. Çalışmamızda, obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini düzeylerini ölçmek suretiyle D vitamini ve obezite arasındaki ilişkiyi ortaya koymak istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2010-2018 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve D vitamini düzeyi tayin edilen, yaşları 1-18 yaş arasında 200 ekzojen obez çocuk ve adolesan, hastane dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından yaş, cins, tanı, antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler ve pubertal gelişimlerine ait kayıtları alındı. Puberte evresi Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak değerlendirildi. VKİ \geq 95. persentil (p) olanlar, obez olarak değerlendirildi. Çalışmamıza endojen obez çocuk ve adolesanlar dâhil edilmedi. D vitamini düzeyi değerlendirmesi:

25 Hidroksi Vitamin D (25-OH D) için Vitamin D düzeylerinde;

- Eksiklik <20 ng/ml,
- Yetersizlik: 21-29 ng/ml,
- Yeterli vitamin D düzeyi ise >30 ng/ml

olarak tanımlandı (Holick 2011).

Bulgular: Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta sadece 28 kişide (%14) D vitamini düzeyi yeterli iken, 38 kişide (%19) D vitamini yetersizliği, 134 kişide (%67) ise D vitamini eksikliği saptandı. Obezlerde D vitamini eksikliği ile ilişkili diğer önemli parametreler ise açlık glukoz yüksekliği, cinsiyet, yaş ve mevsimsel değişiklikler olarak saptandı. Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile glukoz arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlarda yaş ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Çalışma grubumuzda, kızlarda D vitamini düzeyi erkeklere göre anlamlı olarak düşüktü. Çalışma grubumuzda, D vitamini düzeyi bakıldığı mevsimle anlamlı değişkenlik gösteriyordu. Kışın D vitamini düzeyi ilkbahara göre ortalama 4,7 birim daha az, sonbahara göre ortalama 6,1 birim daha az, yaza göre ortalama 7,3 birim daha azdı. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini ölçümü yapılan mevsimler kıyaslandığında; kışın özellikle D vitamini eksikliği olanların oranı

yüksekken, D vitamini yeterli olanların sayısı ise çok düşüktü. Yazın ise diğer mevsimlere göre D vitamini düzeyi normal olanların oranı daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda, obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini düzeyinin düşük olması ile ilişkili diğer parametreler; glukoz, kız cinsiyet, yaş artışı ve mevsimsel değişkenlik olarak saptanmıştır. Bu yüzden; obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini yönünden zengin ve glukozdan fakir diyetler ile kilo kaybının sağlanması, UVB ışınlarından faydalanacak şekilde fiziksel aktivitelerin artırılması ve kışın D vitamini replasmanı yapılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, D vitamini, çocuk, adolesan



ABSTRACT

VITAMIN D LEVELS OF OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

ADİLE SEMA KARAOĞLU, M.D. THESIS, KONYA, 2018

Purpose: In many cases, as obesity become prevalent, vitamin D deficiency get worse in parallel. Additionally, vitamin D deficiency and obesity manifest themselves similarly and share many common complications including insulin resistance, Hyperinsulinemia, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and fatty liver disease. This thesis studies the correlation between vitamin D deficiency and obesity by observing vitamin D levels in obese children and adolescents. In this work, roles of seasonality, patient gender, and age are also analyzed in the identification of vitamin D deficiency on obese patients.

Material and Methods: This study is based on the retrospective assessment of medical records of 200 obese patients treated in Children Endocrinology Unit in Pediatric Department of Meram School of Medicine at Necmettin Erbakan University over 8 years period between 2010 and 2018. Our study has focused on vitamin D blood levels of patients, adolescents as well as children of ages between 1 and 18. We have gathered diverse information about patients from medical records including patients age, gender, diagnosis, anthropometric measurements, biochemical parameters, and pubertal development. Any patient at Pubertal Stage Tanner 2 or later were considered at puberty and all other patients at Tanner 1 were considered to be at the prepubertal stage. Patients with body mass index at over 95 percentile were considered obese. We did not include any patient with endogenous obesity in our study. Regarding 25-Hydroxy Vitamin D test, any result below < 20 ng/mL is considered as deficiency whereas 21-29 ng/mL levels are considered insufficient and any result above 30 is considered sufficient.

Results: In our study, we have observed that only 28 (14%) out of 200 obese patients have healthy vitamin D levels whereas the majority of the group suffers from a significant or extreme level of vitamin D deficiency, 38 (19%) and 134 (67%) patients, respectively. Our study also has revealed that elevated fasting blood glucose levels exhibit scientifically strong correlation with vitamin D deficiency. Specifically, with each unit increase in glucose level, vitamin D level decreases exhibiting a negative correlation. Furthermore, our study shows that patient age is a strong indicator, as younger obese patients are more prone to vitamin D deficiency. Gender also plays a significant role in identifying vitamin D deficiency among obese patients as female patients have lower vitamin D levels than male patients. Another significant result of our study is that vitamin D levels in our patients fluctuate around the year showing high seasonality. The lowest point of vitamin D levels was observed during winter at

14.0125 (-/+ 6.73 ng/mL); 4.7 ng/mL, 6.1 ng/mL, 7.3 ng/mL lower than levels in observed during spring, fall and summer season respectively. Consequently, the number of patients suffering from vitamin D deficiency increases by winter and decreases by summer.

Conclusion: This thesis has shown that all patients with elevated glucose levels are more prone to vitamin D deficiency for both children and adolescent patient groups regardless of patient's age or gender. In light of these findings, it is recommended to supplement low-calorie diets with additional vitamin D content so as to increase diets' effectiveness in curing obesity. Furthermore, to take advantage of improving vitamin D levels with increasing sun light exposure, obese patients, especially female patients, should be advised to have more outdoor physical activity during the day.

Keywords: Obesity, vitamin D, Children, Adolescent



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OBEZİTE.....	2
2.1.1. OBEZİTEDE ÖLÇÜM METODLARI.....	2
2.1.2. OBEZİTE PREVALANSI.....	3
2.1.3. OBEZİTE ETİYOPATOGENEZİ.....	4
2.1.4. OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI.....	7
2.1.5. OBEZİTEYE YAKLAŞIM.....	13
2.1.6. OBEZİTEDE TEDAVİ METODLARI.....	14
2.1.7. OBEZİTEYLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN VE KOMORBİDİTELERİN TANISI VE TEDAVİSİ.....	16
2.2. D VİTAMİNİ	21
2.2.1. D VİTAMİNİ FİZYOLOJİSİ.....	21
2.2.2. D VİTAMİNİNİN GÖREVLERİ.....	23
2.2.3. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN SONUÇLARI.....	25
2.3. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE OBEZİTE	26
2.3.1. OBEZİTE VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN GENETİK OLARAK İNCELENMESİ.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ.....	29
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	30
3.3. ETİK KURUL.....	31
4. BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49



TABLÖLAR

Tablo 4.1. D Vitamini Ölçümünün Yapıldığı Mevsime Göre Katılımcıların Dağılımı

Tablo 4.2. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, mevsimlere göre ortalama D vitamini düzeyleri

Tablo 4.3. Çalışmamızdaki obez çocuk ve adolesanların D vitamini düzeylerinin sınıflandırılması

Tablo 4.4. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, D vitamini düzeyi açısından mevsimlerin birbiri ile kıyaslanması (Dunnet test)

Tablo 4.5. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, D vitamini ölçümlerinin aylara göre dağılımı ve D vitamini düzeyi aylık ortalamaları

Tablo 4.6. Çalışmaya dâhil edilen çocuk ve adolesanların dikkate alınan parametrelere göre toplu değerlendirilmesi

Tablo 4.7. Cinsiyete göre ortalama parametre değerlerinin toplu değerlendirilmesi

Tablo 4.8. Pubertal ve prepubertal döneme göre ortalama parametre değerleri

Tablo 4.9. Pubertal ve prepubertal döneme göre ortalama parametre değerleri

Tablo 4.10. D vitamini ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo 4.11. D vitamini ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo 4.12. Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, batin USG yapılanlarda elde edilen sonuçlar

Tablo 4.13. Obez çocuk ve adolesanlarda, adimsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

Tablo 4.14. Obez çocuk ve adolesanlarda, adimsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

Tablo 4.15. 2 yaş ve üstü obez çocuk ve adolesanlarda, adimsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

Tablo 4.16. 2 yaş ve üstü obez çocuk ve adolesanlarda, adimsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, mevsimlere göre D vitamini düzeyi dağılımı

Şekil 4.2. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, mevsimlere göre D vitamini yeterli (sufficient), yetersiz (insufficient) ve eksik (deficient) olanların dağılımı

Şekil 4.3. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, D vitamini ölçümlerinin aylara göre dağılımı ve D vitamini düzeyi aylık ortalamaları

Şekil 4.4. Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, puberte ve cinsiyet ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Şekil 4.5. Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, puberte ve cinsiyet ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi



SİMGELER VE KISALTMALAR

- 1,25(OH)2D:** 1,25-dihidroksivitamin D
- 25OHD:** 25-hidroksivitamin D
- ACE:** Anjiotensin Konvertaz Enzimi
- AGB:** Ayalanabilir Gastrik Banding
- AGRP:** Aguti-İlişkili Protein
- ALT:** Alanin Amino Transferaz
- AMPK:** Adenozin Monofosfat Aktive Edici Protein Kinaz
- ARB:** Anjiotensin Reseptör Blokörü
- AST:** Aspartat Aminotransferaz
- BDNF:** Brain-Derived Nörotropik Growth Faktör
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi
- CASR:** Kalsiyum Sensör Reseptörleri
- CCK:** Kolesistokinin
- CETP:** Kolesterol Ester Transfer Protein
- CFB:** Acylation-Stimulating Protein
- CHILD-1:** Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet
- CRH:** Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
- DBP:** D Vitamini Bağlayan Protein
- DHCR7:** 17-dehidrokolesterol Redüktaz
- DKK1:** Dickkopf İlişkili Protein
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DPP-IV:** Dipeptidil Peptidaz-4
- FDA:** Food And Drug Administration
- FSGS:** Fokal Segmental Glomerulosklerozis
- GHRH:** Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
- GLP-1:** Glukagon-Like Peptid 1
- GLUT-4:** Glikoz Transporter
- GWAS:** Genome-Wide Association Studies (Tüm Gen Analizi)
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HMGCoA:** 3-Hidroksi -3-Metil Glutaril Coa Redüktaz
- HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment Of İnsülin Resistance
- HOXC:** Homeobox Protein Hox-C

IGF-I: İnsülin Growth Faktör-1
IL-1 β : İnterlökin 1- β
IL-6: İnterlökin-6
IRS-1: İnsülin Substrat Reseptör
IRSPI3K: İnsulin Reseptör Substrat–Fosfatidilinositol 3-Kinaz
İNOS: İndüklenebilir Nitrikoksit
JNK: C-Jun N-Terminal Kinaz
KSR2: Kinaz Süppressör Ras 2
KVH: Kardiovasküler Hastalık
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAPK: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
MC3R, MC4R: Melanokortin Reseptörler 3,4
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein 1
MMIF: Makrofaj Migrasyon İnhibitor Faktör
MRAP-2: Melanokortin Reseptör Aksesuar Protein 2
MSH: Alfa Melanin Stimüle Edici Hormon
NAFLD: Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması
NASH: Alkole Bağlı Olmayan Hepatit
NCGS: National Cooperative Growth Study
NCoR: Nükleer Reseptör Korekspressör
NGS: Next-Generation Sequencing
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NHBLI: National Heart, Lung and Blood Institute
NPY: Nöropeptit-Y
NTRK2: Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptör tip 2
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
OXM: Oksintomodülin
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitor-1
PCSK1: Prohormon Konvertaz 1
POMC: Proopiomelanokortin
PP: Pankreatik Polipeptit
PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör-Aktivatör Reseptör- γ
PTH: Paratiroid Hormonu
PYY: Peptid YY
RXR: Retinoid X Reseptörleri

RYGB: Roux-en-Y Gastrik Bypass

SG: Sleeve Gastrektomi

SMRT: Retinoid ve Tiroid Hormon Receptörlerini Engelleyici Mediyatör,

TG: Trigliserit

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

UCP-1: Uncoupling Protein-1

VDR: Vitamin D Reseptörü

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada, çocukluk döneminde başlayan obezite ve obeziteye bağlı gelişen komorbid hastalıklar giderek yaygınlaşmaktadır. Obezitenin erken dönemde önlenmesi ve tedavisi için obeziteye yol açan nedenler araştırıldığında, en önemli faktörlerden birinin D vitamini eksikliği olduğu anlaşılmıştır (Hyppönen ve Boucher 2018).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler de dâhil olmak üzere, 2016 yılında beş yaşın altındaki kilolu çocukların sayısının 41 milyonun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (Sağlık Bakanlığı 2014). Dünya çapında WHO tarafından yaşa göre standardize edilmiş kriterlerle belirlenen obezite prevalansı 5-19 yaş arası çocuk ve adolesanlarda değerlendirildiğinde; kızlarda 1975 yılında %0,7, 2016 yılında %5,6, erkeklerde 1975 yılında %0,9, 2016 yılında %7,8 olarak tespit edilmiştir. Tüm dünyada, 2016 yılında adolesan ve çocuk nüfusu arasında, 50 milyon kızın ve 74 milyon erkeğin obez olduğu tahmin edilmektedir (Ezzati 2017).

Türkiye'de 6-18 yaş grubundaki obezite prevalansı genel olarak % 8,2'dir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında; kızlarda %7,3, erkeklerde %9,1, kentsel yerlerde %9,7, kırsal ortamlarda %4,5'dur (Sağlık Bakanlığı 2014).

Çocuklarda ve adolesanlarda obezitenin en yaygın sebebi; kentselleşmenin artması, şehir merkezinde yaşayan çocuklarda fiziksel aktivitenin azalması, karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek, D vitamininden fakir diyet ile beslenme olarak gösterilmektedir (Gibson ve ark 2017).

Son dönemde yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğine yol açan en önemli etkenlerin, azalan güneş ışığı maruziyeti ve obezite olduğu gösterilmiştir (Deschasaux ve ark 2016; Pannu ve ark 2016). Obezlerde serum D vitamini düzeyindeki düşüklük, artan adipoz dokunun yağda eriyebilen D vitamini için havuz oluşturmaya bağlıdır (Carelli et al 2017). Yağ dokusu, hem vitamin D sentezinde hem de yıkımında otokrin ve parakrin etki sağlar. Böylece adipogenezis, lipid metabolizması ve inflamasyon cevabını düzenler (Hyppönen ve Boucher 2018).

Kalsitriol, metabolik sendroma yol açan, kardiyovasküler hastalıkları indükleyen triaçilgliserol oluşumu engeller. Serbest yağ asitlerinin proinflamatuvar etkilerini ve insülin rezistansına bağlı olan hiperglisemiyi de azaltır (Hyppönen ve Boucher 2018). D vitamini eksikliğinin erken dönemde tedavisi ile riskli obez bireylerde diyabet mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi önlenir (Gibson ve ark 2017; Hyppönen ve Boucher 2018).

Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç; obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini düzeyini değerlendirmek suretiyle, obezite, yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametrelerin D vitamini düzeyi üzerine olan etkisini ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite, çevresel, genetik, hormonal ya da farklı nedenler ile ortaya çıkabilen, vücutta yağ oranının artmasına neden olan ve tüketilenden daha fazla enerji alınması ile ortaya çıkan metabolizma bozukluğudur (Gibson ve ark 2017).

2.1.1. Obezitede Ölçüm Metodları

Çocuk ve adolesanlarda obezite oranını belirlemek, obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan farklı metodlar bulunmaktadır. En sık kullandığımız metod ise vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümüdür. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda total, subkütanöz ve viseral yağ dokusu ile VKİ koreledir. Yetişkinlerde VKİ arttıkça, morbidite ve mortalitede de artar. Ancak bazen, atletik ve kas kitlesi artmış gençler ile kilolu olan gençler aynı VKİ'e sahip olabilmektedirler. VKİ ile adipoz doku ve kas dokusu ayırımının yapılamadığı bilinmektedir. Ayrıca VKİ, metabolik olarak aktif visseral doku ile aktif olmayan subkutan yağ dokusunu birbirinden ayırt edemez. Sonuçta VKİ'e göre; farklı ırk ve etnik kökenden gelen çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmiş farklı obezite prevalansları gerçeği yansıtmayabilir (Gibson ve ark 2017).

Bel/boy oranı ve bel çevresi ölçümü adipoziteyi değerlendirmek için daha fazla önerilmektedir. Özellikle yetişkinlerde bel/boy oranı ve bel çevresi ölçümü, kardiovasküler hastalık riskini tanımlamada daha fazla kullanılmaktadır. Bel/boy oranı ve bel çevresi, bazı spesifik etnik gruplarda özellikle güney asya kökenlilerde, VKİ gibi düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. VKİ, bel/boy oranı, bel çevresi ölçümü ile elde edilen yaşa göre ortalama değerler pubertal döneme göre ayarlanmış ve etnik kökene spesifik olması gerekirken, ne yazık ki bu faktörler göz ardı edilmektedir (Gibson ve ark 2017).

Obezite tanımlaması için tüm çocuklar, yılda en az bir defa boy ve kiloları ölçülerek VKİ ile değerlendirilmelidir. Birçok ülkenin kendi büyüme eğrileri mevcuttur ve kendi popülasyonunun karakteristik özelliklerine bağlı geliştirilmiştir. Türkiye'de de Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından, 1992-2006 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp

Fakültesinde takip edilen, sosyoekonomik düzeyi iyi olan ve standartlara göre yetiştirilmiş, sağlıklı Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi ölçümleri yapılmak suretiyle referans değerleri belirlenmiştir (Neyzi ve ark 2008).

Ancak bazı büyüme eğrileri uluslararası özellik taşıyor ve böylece populasyonların birbirleri ile mukayesesi sağlanır (Gibson ve ark 2017).

VKİ \geq 85th persentil ile $<$ 95th persentil arasında olanlar kilolu (Overweight) olarak kabul edilmektedir. VKİ \geq 95th persentil olanlar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. 2007 yılında WHO tarafından 5-19 yaş arasında kullanılmak üzere, yeni büyüme referans istatistiklerinin kullanılmasına izin verilmiştir. Standart büyüme oranları ile büyüme referans aralıkları belirlenmiştir. Değerlendirmede 85. persentil ve 97. Persentil arası kilolu ve 97 persentil üzeri obez olarak kabul edilmiştir (Gibson ve ark 2017).

Dünya Sağlık örgütü, 2006 yılında çocuklarda büyüme standartlarının düzenlenmesi için 5 yaş veya daha küçüklerle ilişkin VKİ'ini de ihtiva eden yeni çizelgelerin oluşturulmasına izin vermiştir. Ancak büyüme standartları, altın standartlara göre yetiştirilen çocuklarda (annesini sağlıklı olan ve en azından 4 ay sadece anne sütü ile beslenmiş ve en az 1 yaşına kadar anne sütü desteği almış) yapılmış kohort çalışmaları ile belirlenmiştir. 18 yaş ve üstü için büyüme eğrisi erişkinlerinki ile birleştirilerek VKİ değerleri 25 ve 30 kg/m² arası kilolu ve VKİ $>$ 30 kg/m² olanlar obez olarak sınıflandırılmıştır (Gibson ve ark 2017).

Obezitenin diğer bir ölçüm metodu olan cilt altı yağ dokusu kalınlığı ölçümüdür ve klinikte kullanımı yaygın değildir. Daha invaziv yağ dokusu ölçüm metodları ise biyoelektriksel impedans analizi (OBEC) ve dual-enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) olup, sadece araştırmalarda kullanılırken, klinikte kullanımı yaygın değildir (Gibson ve ark 2017).

2.1.2. Obezite Prevalansının Değerlendirilmesi

Dünya çapındaki 5-17 yaş arası bireylerde kilolu ve obez olanların oranı yaklaşık %10 iken, sadece obezlerin oranı %2-%3 arasındadır. Dünya çapında 5 yaş altı bireylerde obez ve kilolu olanların prevalansı 2010 yılında, %6,7'dir (yaklaşık 43 milyon). Gelişmiş ülkelerde, çocuklarda ve adolesanlarda obezite oranı %11 civarında iken gelişmekte olan ülkelerde ise %6,1 dir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve adolesanlarda obezite oranı daha az gibi görünse de gelişmekte olan ülkelerde çocuk sayısı yaklaşık 35 milyon iken gelişmiş ülkelerde ise çocuk sayısı yaklaşık 8 milyondur (Gibson ve ark 2017).

Farklı ülkelerde yapılan obezite çalışmalarında; katılımcıların sayısı, yaş grupları, antropometrik ölçüm metodlarının farklılığı, seçilen büyüme eğrisine göre kilolu ve obez çocuk prevalansında farklılıklar olabilir (Gibson ve ark 2017).

2.1.3. Obezitenin Etiyopatogenezi

Enerji alımı ve kullanılmasında, insan vücudundaki birçok değişik yolak ve sinyal etkili olmaktadır. Obezite gelişiminde başlıca faktörleri sırayacak olursak; şişmanlatıcı gıdalara ulaşım kolaylığı, fiziksel aktivitenin azlığı, stres, genetik polimorfizm, hipotalamus kontrolündeki iştah düzenleyici hormonlar ve gut mikrobiyatadır (Gibson ve ark 2017).

Barsak florası ve yağ dokusu büyük endokrin organlar gibi hareket ederler. Bazı bağırsak hormonlarının gıda alımında paradoksal etkileri bulunmaktadır. Beynin kontrolünde gıda alımı sırasında, hipotalamus kontrolünde, bağırsaktan sayısız hormon, vagus vasıtası ile salgılanır (Gibson ve ark 2017).

Ghreltin: Mideden salınır. Ghreltin, insülin sekresyonunu ve gastrik motiliteyi azaltır. Serum ghreltin seviyesi obez adolesanlarda, obez olmayanlara nazaran daha düşüktür. Ghreltin; açlık ile artarken, beslenme ile azalır (Gibson ve ark 2017).

Obestatin: Mideden salınır. Ghreltine ters etki gösterir. Plazma konsantrasyonları obez çocuklarda yükselmiştir ve kilo kaybının artmasını sağlar (Gibson ve ark 2017).

Peptid YY (PYY): Sindirilmiş besin parçaları etkisi ile distal barsağın L hücreleri tarafından salınır. PYY konsantrasyonları, yemeğin hemen ardından yükselir ve 1-2 saat yüksek olarak kalır. PYY; iştahı azaltır, doyumunu artırır (Gibson ve ark 2017).

Glukagon-Like Peptid 1 (GLP-1): Besinlerin sindirimi ile birlikte distal barsaklardan PYY ile birlikte salınır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-IV) tarafından inhibe edilir. Midenin boşalmasını azaltır ve yemeğin hemen ardından insülin sekresyonunu artırır. Obezitenin tedavisinde GLP-1 agonistleri ve DPP-IV inhibitörleri kullanılır. GLP-1 konsantrasyonları, OGTT yapılan adolesanlarda hızlıca artar ve bu artış oranı etnik kökeni farklı olan bireylerde değişkenlik gösterebilir (Gibson ve ark 2017).

Oksintomodulin (OXM): Proglukagon gen ürünü olup, GLP-1 ve PYY ile birlikte sindirilmiş gıdaların, distal gastrointestinal sisteme ulaşması sonrası salınır. OXM, GLP-1 reseptörlerine zayıfça bağlanmasına rağmen iştahı inhibe eder (Gibson ve ark 2017).

Kolesistokinin (CCK): Kolesistokinin, ince bağırsak tarafından postprandial olarak salgılanır ve konsantrasyonu yemek yenmesinden 15 dakika sonra artar. Hipotalamusta ve aynı zamanda vagus siniri boyunca bulunan CK1 reseptörleri aracılığıyla, anoreksik etki oluşturur. Obez gençlerde CCK konsantrasyonları yükselmiştir (Gibson ve ark 2017).

İnsülin: Pankreasın beta hücreleri tarafından salgılanır. Periferde hipoglisemik etki meydana getirir ve iştahı engeller. İnsülin, kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemi ile geçtikten sonra, insülin reseptör substrat–fosfatidilinositol 3-kinazı (IRSPI3K) aktive ederek, hipotalamus ventromedial nöronlarında bulunan insülin reseptörleri üzerinden iştah merkezini inhibe eder. Obezitede, hem santral hemde periferel insülin rezistansı gelişir ve bu durum ancak kilo kaybı sağlanarak düzelir (Gibson ve ark 2017).

Amilin: Pankreas beta hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanırlar. Mide boşalmasını geciktirir ve dolayısıyla yenen yemek miktarını azaltır. Obez çocuklarda amilin düzeyleri artmıştır ve kilo kaybı ile normal değerlere düşmesi sağlanabilir (Gibson ve ark 2017).

Glukagon: Pankreasın alfa hücrelerinden salınır. Hiperglisemik etkisi hipoglisemiye cevap olarak oluşur. Enerji harcanmasını artırır ve iştahı azaltır (Gibson ve ark 2017).

Pankreatik Polipeptid (PP): Pankreas beta hücrelerinden yemeğe cevap olarak salınan peptiddir. PP, hipotalamustaki Y4 reseptörleri üzerinden ve vagus siniri aracılığı ile etki ederek iştahı inhibe eder. PP konsantrasyonları, obez adolesanlarda azalmıştır. PP konsantrasyonları kilo kaybı sağlanarak arttırılabilir ve DPP-IV aktivitesi azaltılabilir (Gibson ve ark 2017).

Leptin: Adipoz doku tarafından, adipoz dokunun kütlesi ile doğru orantılı olarak salınır. İştahı azaltır ve santral etki sağlayarak, enerji harcanmasını arttırır. Leptin, kan beyin bariyerini geçer ve beyin ve hipotalamus üzerine anoreksijenik etki meydana getirir. Obez çocuklarda ve adolesanlarda leptin konsantrasyonları yüksektir. Sebebi ise, leptin sinyallerinin zayıf iletilmesine bağlı iştahın inhibe edilememesi ve düzenlenememesidir (Gibson ve ark 2017).

Adiponektin: Yağ dokusu tarafından salgılanır. İnsülin rezistansını azaltır, inflamasyonu baskılar, enerji tüketimini arttırır ve kilo kaybını sağlar. Obezlerde adiponektin konsantrasyonu ve insülin direnci arasında ters bir ilişki vardır (Gibson ve ark 2017).

UCP-1: Termogenezisin sağlanmasında önemli bir proteindir. ATP'nin mitekondrilerde oksidatif fosforilasyon ile üretilmesi esnasında ısı açığa çıkmasını sağlar. Termogenezisin sağlanması ana hedef olsa da kilo yönetimini de sağlar. Triiyodotironin ve norepinefrin de, sinerjist etki sağlayarak 5'deiyodinazı aktifler ve termogenezisi sağlar. İnsülin ve leptin, sempatik sinir sistemini stimüle ederek termogenezisin artmasını sağlar. Ancak bu olaylar sonucu, hipotalamustaki arkuat nukleus, iştahı azaltmak suretiyle, insülin ve leptini inhibe eder (Gibson ve ark 2017).

Naloksan, opioid antagonisttir ve yemek yeme isteğini azaltır. Oksitosin, nöroendokrin yol ile hipotalamusu etkiler ve gıda alım isteğini azaltır (Gibson ve ark 2017).

Beslenmenin tamamlanması ve doyumluk arasındaki ilgiyi hormonlar kurmaktadır. İntestinal floranın modifiye edilmesi ile besin maddelerinin emilimi arasında da ilgi bulunmaktadır. Çocuklarda GLP-1 gibi barsak hormonları da kilo kaybı sağlamak için kullanılabilir. Termogenezisi uyarmak veya termogenezisi arttırmak için kullanılan çeşitli ajanlar ya da yiyecekler kilo kaybını sağlayabilir. Özellikle beyaz yağ dokusuna termoregülasyon özelliği kazandırılmak suretiyle kilo kaybı sağlanabilir (Gibson ve ark 2017).

Kilo kaybı sağlandığında leptin, amilin, insülin ve muhtemelen PYY konsantrasyonlarında azalma olurken; grelin ve PP konsantrasyonlarında da artış olur (Gibson ve ark 2017).

Enerji tüketimi, istirahat halinde harcanan enerji ve aktivite ile harcanan enerji olarak ayrılabilir. İstirahat halinde harcanan enerji, besinlerin sindirimi, emilimi ve depolanması esnasında harcanan enerjidir. Aktivite ile harcanan enerji ise koşmak, yüzmek gibi gönüllü olarak yapılan fiziksel aktiviteler ve bu aktiviteler esnasında sağlanan termogenezis ile bazen de ayakta kalmak veya oturmak yalanma yutkunma gibi farkında olmadan, günlük aktiviteler esnasında harcanan enerjidir. İstirahat halinde harcanan enerji, total harcanan enerjinin %60'ını oluşturmaktadır. İstirahat halinde harcanan enerji, bireyler arasında %10-%15 kadar farklılık oluşturabilir. Aktivite ile harcanan enerji ise %15 ile %50 arasında değişebilir. Bireyler arasındaki bu farklılık obezite gelişmesini etkiler. Çocuklarda, özellikle metabolik aktivitenin daha fazla olması daha çok enerji harcandığını gösterir. Çocukluk çağı boyunca büyüme devam ettiğinden kas kütlesi ile orantılı olarak enerji ihtiyacı da erişkinlerden fazladır (Gibson ve ark 2017).

Obezitenin Etiyolojisi:

Genetik predispozisyon ve çevresel faktörler dediğimiz epigenetik faktörler, obezite prevalansını arttırmaktadır. Sosyokültürel yapı ve sosyoekonomik yapı obeziteye neden olabilir. (Gibson ve ark 2017).

Zekâ geriliği, hiperfaji, hipogonadizm, monogenik obezite sendromlarının komponentleri olabilir (Gibson ve ark 2017).

Obez kadınlarda kilo kaybının sağlanması ile gebeliklerde hipergliseminin önlenmesi, bebeğin de normal doğum ağırlığına sahip olmasını sağlar. Obezite gelişme riski azalır. Erken dönemde kilo alınması, 4 aylıktan önce katı gıdalara geçiş, erken dönemde adipoz dokunun artmasına neden olmaktadır (Gibson ve ark 2017).

Uyku süresinin azaltılması, hormonal değişiklikler yaparak (artmış ghrelin ve azalmış leptin üretimi) obezite riskini arttırmaktadır. Uyanık kalınan sürenin uzun olmasına bağlı

oluşan yorgunluk, fiziksel aktivitenin azalmasına neden olur. Uyanık kalınan sürenin uzun olması, gıda alımının da artmasına neden olur. Uyku düzeni sağlanması, kalori alımının aktif dönemde olması ve kısıtlanması, obezitenin gelişmesini önler (Gibson ve ark 2017).

Çevresel kimyasallar, örneğin bisfenol A, organik yapıda zayıf östrojenik etki gösteren ve plastiklerin yapısında bulunan, oldukça yaygın kullanılan bir üründür. Endojen hormonlarla yarışarak reseptörlere bağlanır, endokrin bozukluklara yol açar, epigenetik değişikliklere neden olur. Adolesanlarda, idrarda Bisfenol A ile obezite arasında doğru orantı bulunmaktadır. Prospektif çalışmalar çevresel kimyasalların (bisfenol A, dioksinbenzeri bileşikler, bifeniller, organoklorlu pestisitler, fitalatlar ve florlanmış kimyasallar), obezite gelişmesine neden olduğunu göstermektedir (Gibson ve ark 2017).

İntestinal flora, fetal dönemde sterildir ve doğumdan hemen sonra bakteriler tarafından kolonize olur. Perinatal dönemde gelişen barsak florası, ilerleyen çocukluk dönemlerinde obezitenin gelişmesinde etkilidir. Sezeryan ile doğanların, 3 yaşından sonra, yaşlarına göre daha yüksek VKİ'ye sahip oldukları görülmüştür. Bunun nedeni, muhtemelen sezeryan doğumları nedeniyle annenin vajinal florası ile temas etmeyen bebeklerde, geç ve değişik flora oluşmasıdır (Gibson ve ark 2017).

Yapılan çalışmalarda erken yaşta, özellikle hayatın ilk 6 ayında antibiyotik ile temasın, kilo artışına ve VKİ de artışa neden olduğunu göstermektedir (Gibson ve ark 2017).

2.1.4. Obezitenin Sınıflandırılması

Obeziteye neden olan özel bir etiyoloji genelde saptanamaz. Hastaların büyük çoğunluğunda, “Yaygın Obezite” dediğimiz poligenik, çevresel ve epigenetik faktörlerin birleşmesi ile gelişen obezite olduğu düşünülmektedir. Yaygın obezite dediğimizde ise, çevresel etkenlerin etkisi ile oluşan ekzojen obezite mi, yoksa endojen obezite mi, mutlaka sorgulanmalıdır. Endojen obezite nedenleri olan Cushing sendromu, ciddi menenjitler, pituitör bezin ameliyatları ya da güçlü genetik yatkınlık oluşturan sendromların kendi içinde sınıflandırılabilmesi için obezitenin patofizyolojisi bilinmelidir. Bazen pediatrik obeziteyi, sendromik olan (konjenital malformasyon içeren) ve sendromik olmayan obezite olarak da ayırabilirler (Gibson ve ark 2017).

Nadir gen mutasyonları da enerji metabolizma hastalıklarına neden olabilmekte ve çoğunlukla çalışmalarda bu durum gözardı edilmektedir. Genetik mutasyonlar ile geliştiği düşünülen obez vakalar, rutin fizik muayeneden sonra zeka seviyesi, konjenital anomaliler, retinal dejenerasyon ve işitme kaybı açısından da değerlendirilmelidir. Ailedeki her iki

ebeveynin yakın akrabalarında obez bireylerin olması obezitenin gelişmesinde birincil etkenin genetik olabileceğini düşündürür (Gibson ve ark 2017).

Obezitenin Sınıflandırılması:

A)Yaygın Obezite

B)Genetik Obezite

B1)Monogenik Hastalıklar

İ)Melanokortin Yolak Defektleri

A)Konjenital Leptin Eksikliği Veya Disfonksiyonel Leptin

B)Leptin Reseptör Eksikliği

C)POMC Eksikliği

D)PCSK Eksikliği

E)MC4R Eksikliği

F)BDNF Eksikliği

G)NTRK2 Eksikliği

İi)Retinitis Pigmentoza Ve Obezite Gelişen Hastalıklar

A)Bardet Biedl Sendromu

B)Alström Sendromu

C)Cohen Sendromu

İii)Diğer Monogenik Obezite Hastalıkları (Sm1 Eksikliği)

B2)Oligogenik Genomik Hastalıklar

A)Prader Willi Sendromu

B)Becwith-Wiedeman Sendromu

C)Wagro Sendromu

D)Albright Herediter Distrofisi

E)Frajil X Sendromu

F)Maternal Uniparental Disomi Kromozom 14

G)Kromozomal Mikrodelesyon 16p11.2

E)Oligogenik Mikrodelesyon,Mikroduplikasyon,.....gibi

B3) Poligogenik Genomik Hastalıklar

Turner Sendromu, Down Sendromu

Her ne kadar mevcut ortam obeziteye zemin hazırlasa da bazı bireylerde obeziteye yatkınlık olduğu da bilinen bir gerçektir. Ekzojen obezitede de genetik etki ispatlanmıştır. Geçmişte ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda genetik katkının insan vücut ağırlığına olan etkisinin %40 ile %70 arasında olabileceği gösterilmiştir. Tek yumurta ikizleri,

paylaştıkları genlerin birbirine çok yakın olmasından dolayı vücut ağırlığı bakımından da çok benzemektedirler. Tek yumurta ikizlerinin genetik materyallerinin %100 aynı olduğuna inanılırdı. Ancak 'de novo post zigotik mutasyonlar' tek yumurta ikizlerinde genetik farklılık oluşturmaktadırlar. Eğer ikizlerin fenotipi birbirinden farklı ise bu genotip olarak da farklı olmalarından kaynaklanmaktadır. Bireysel farklılıkların zemininde, çevresel etkenler (mesela plasental yetersizlik) ve epigenetik etkenlerin sonucu olarak doğum ağırlıkları da farklı olacaktır (Gibson ve ark 2017).

Monogenik Obezite Bozuklukları

Konjenital Leptin Eksikliği'nde erken yaşlarda başlayan ciddi obezite ve hiperfaji vardır. Santral FSH ve LH eksikliğine bağlı hipogonadizm ve hipotalamik hipotiroidi gelişir. İmmün yetmezlik de görülebilir. Leptin ile tedavisi mümkündür. Leptin reseptör eksikliğinde de hiperfajik obezite, hipogonadotropik hipogonadizm, immün yetmezlik gelişir. Ancak entellektüel seviye normaldir. POMC eksikliği, neonatal dönemde adrenal kriz ile gelen kızıl saçlı ve açık ten rengi olan infantlarda düşünülmelidir. POMC eksikliği olanlarda obezite ile birlikte TSH, GH, LH ve FSH eksikliği de olabilir. Prohormon konvertaz 1 (PCSK1) eksikliğinde prekürsör proteinler örneğin; proinsülin, protirotropin ve provazopressin defektif üretilir. Neonatal dönemde ciddi diyare görülür. Hastalarda ciddi hiperfaji, obezite, anormal glukoz homeostazi, hipogonadotropik hipogonadizm, santral hipotiroidizm, diyabet mellitus, diabetes insipidus ve persistan diyare görülür. Melanocortin-4 reseptör (MC4R) aktivite eksikliği olanlar erken dönemde gelişen ciddi obezite, hiperinsülinemi ve gelişim geriliği şikâyeti ile başvururlar. BDNF (brain-derived neurotrophic growth factor) eksikliği, nadir görülen obezite sendromlarından. BDNF'nin azalması ile obezite ile giden WAGRO mikrolezyon sendromu da gelişebilir. Bu çocuklarda gelişim geriliği, hiperaktivite ve hiperfajik obezite görülür. NTRK2 (nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip 2) eksikliğinde gelişme geriliği, otizm, bozulmuş ağrı duyarlılığı, hafızada bozulma, lineer büyümede hızlanma ve hiperfajik obezite görülmektedir. Retinitis pigmentosa ve obezitenin birlikte görüldüğü sendromlar; Bardet-Biedl, Alström, ve Cohen Sendromudur. Bardet-Biedel Sendromunun en karakteristik özelliği post aksiyel polidaktilidir. İnfantlarda trunkal obezite, mikropenis, gelişme geriliği görülebilir. Gece körlüğü ise geç çocukluk çağında farkedilir ve oftalmolojik değerlendirme ile rod-cone distrofisi, retinitis pigmentosa tanısı konur. Hipogonadizm, renal anomaliler ve işitme kaybı da olabilir. Alström Sendromu; obezite ve retinal dejenerasyonla giden otozomal resesif hastalıktır. ALMS1 gen defektine bağlı gelişir. Erken dönemde ciddi görme kaybı, sensörinöral işitme kaybı, insülin direnci,

hipotiroidizm, hipertansiyon, dilate ya da restriktif kardiyomyopati, hepatik ve renal hastalıklar, progresif olabilir. Kızlarda puberte prekoks, PCOS, menstrüel düzensizlikler ve amenore görülebilir. Erkeklerde testiküler fibrozis veya hipogonadotropik hipogonadizme bağlı, gecikmiş puberte görülebilir. Cohen sendromunda; kısa boy, trunkal obezite, mikrosefali, retinal dejenerasyon, miyopi, buruşuk yüz, büyük kesici dişler, zekâ geriliği, nötropeni vardır. SIM1 eksikliğinde hiperfajik obezite, hiperaktivite, otizm, kognitif fonksiyonlarda azalma, fasiyal dismorfizm, yapısal malformasyonlar, hipogonadizm ve kalp anomalileri görülebilir. Melanokortin reseptör Aksesuar Protein 2 (MRAP-2) eksikliği, erken dönemde gelişen obezite ile karakterizedir. SH2B1 eksikliğinde insülin, growth hormon, leptin gibi daha birçok hormonun, sinyalizasyonuna aracılık eden reseptör olmadığından hiperfajiye bağlı obezite, disproporsiyone kısalık, hiperinsülinemi, konuşma ve dil gelişiminde gerilik görülebilir. Kinaz süppressör Ras 2 (KSR2) eksikliğinde, glukoz ve yağ asidi oksidasyon defekti, ciddi obezite, insülin rezistansı, metabolik hızda azalma olur. Börjeson-Forssman-Lehmann sendromu X'e bağlı geçiş gösterir. PHF6 gen mutasyonuna bağlı, çinko parmak proteininde defekt sonucu etkilenen erkek çocuklarda, obezite, gelişme geriliği, büyük kulaklar, küçük testisler ve mikropenis görülür.

Oligogenik Obezite ve İmprint Bozuklukları

Prader-Willi Sendromunda neonatal dönemde emmede zayıflık, hipotoni ve büyüme geriliği olurken; ileriki yaşlarda hiperfajik obezite, hipogonadizm, zekâ geriliği görülür. Angelman sendromu olan hastalarda tipik olarak hiperfaji şikâyeti olmasa da obezite şikâyeti ile başvururlar. Beckwith-Wiedemann sendromunda (BWS) umbilikal herni, büyük iç organlar, büyük dil, kulak deformitesi görülebilir. BWS'lu hastalar Wilms tümörü ve hepatoblastom yönünden taranmalıdır. WAGRO sendromu, Wilms tümörü-aniridi-genital anomali-mental retardasyon-obeziteden oluşan, birleşik gen sendromudur. WT1 (Wilms tm) geni ve PAX 6 (aniridiye neden olur) gen mutasyonu sonucu gelişim geriliği, zekâ geriliği, konjenital aniridi, Wilms tümörü ve hiperfajik obezite görülür. Albright Hereditör osteodistrofisi (Pseudoparatiroidizm), birçok hormon reseptörü olan GNAS protein mutasyonu sonucu kısa boy, obezite, kısa metakarpaller, yuvarlak yüz, kısa boy, heterotopik ossifikasyon, gelişim geriliği, zekâ geriliği paratiroid hormon rezistansı sonucu hipokalsemi ve hiperpotasemi, TSH rezistansı, hipogonadizm, GH eksikliği, GnRH rezistansı görülebilir. Fragile X sendromu klasik obezite sendromlarından biri olarak kabul edilmez. Ancak neonatal hipotoni, beslenmede azlık, hiperfajik obezite, hipogonadizm görülebilir. Mikrodelesyon 16p11.2'de de, obezite, nörolojik bozukluk ve davranış anomalileri görülür (Gibson ve ark 2017).

Poligogenik Obezite

Down sendromu ve Turner sendromunda nasıl bir mekanizma ile obezitenin geliştiği bilinmemektedir. Aile hikâyesi olanlarda, atalarından kalıtılan ortak genom bölgelerinin aydınlatılmasında, homozigot ve otozomal resesif hastalıkların tanısında ve genetik rehberlik hizmeti verebilmek için genetik tetkiklerden faydalanılır. Poligenik hastalıklarda klinik açıktır ve sadece karyotip analizi yeterli olabilir (Gibson ve ark 2017).

Obeziteye Neden Olan Endokrinolojik Hastalıklar

Obezitenin endokrin patolojilere bağlı geliştiği düşünülüyorsa hasta öncelikle hipotiroidizm yönüyle değerlendirilmelidir.

GH replasmanı normal kilolu ve gürbüz çocuklarda VKİ'de artışa neden olurken, zayıf çocuklarda belirgin VKİ artışına neden olmaz. VKİ'deki artış GH replasman tedavisinin ilk 6 ayında görülür. GH eksikliği, vücut kompozisyonunu etkilemekle beraber obezitenin esas sebebi değildir (Gibson ve ark 2017).

Diyabetin komplikasyonlarını önlemek için yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki intensiv tedavi, konvansiyonel tedaviye kıyasla daha fazla kilo alımı ile ilişkilidir. Yüksek insülin dozlarından bağımsız olarak tedavi ile hipoglisemik ataklar azalmakta, glukozüri gerilemekte, kalori kaybında azalma sağlanmakta ve gıda alımında artış olmaktadır (Gibson ve ark 2017).

Mauriac sendromu günümüzde nadir olarak görülen patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen diyabet, kısa boy, trunkal obezite, hepatomegali ile prezente olan bir sendromdur. Persistant hiperinsülinemik hipoglisemi ve insülinoma vakaları, gıda alımını takiben gelişen hipoglisemik ataklar ve ciddi obezite ile karşımıza çıkar. Tedavi ile kilo kontrolü sağlanabilir (Gibson ve ark 2017).

Kilo artışı şikâyeti olan adolesanların %84'ünde PCOS saptanmıştır. PCOS'da obezite prevalansı çok yüksektir.

ROHHAD sendromu (obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon otonomik disregulasyon sendromu) panhipopituitarizm ve erken çağda gelişen obezite ile presente olur; nöralcrest tümörü, obstrüktif uyku apne sendromu ve kardiyopulmoner arrest gelişebilir (Gibson ve ark 2017).

Konjenital adrenal hiperplazi olan çocuk ve erişkinlerde, kilo artışı ve obezite görülür (Gibson ve ark 2017).

Kraniyofarenjioma, glioma, germ hücreli tümör, lösemi, kemoterapötikler, enfeksiyonlar, SSS infiltratif hastalıkları (ensefalit, sarkoidoz, menenjit); hipotalamusta, beyin sapında hasara ve sekonder obeziteye neden olurlar. Hasarın nedeni; tümörün

kendisine bağı olabildiği gibi, cerrahi tedaviye ve radyoterapiye bağı da olabilir. İştah ile ilgili merkezler veya sempatik sinir sisteminin etkilenmesi ya da azalmış egzersiz kabiliyetine bağı enerji harcanması azalmıştır. Travmatik beyin hasarı obeziteye neden olabilir. Spina bifida ile meningomyelosele olan gençlerde de, obezite prevalansı %74'dür (Gibson ve ark 2017).

Duchenne musküler distrofisinde; azalmış kas iskelet metabolizması, azalmış bazal metabolizma, azalmış fiziksel aktivite obeziteye neden olabilmektedir. Ayrıca DMD tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerde obeziteye neden olmaktadır (Gibson ve ark 2017).

Zekâ geriliği olan adolesanlarda obezite daha çok görülmektedir. Kognitif fonksiyonların azlığına bağı sağlıklı yaşam bilinci de olmadığından beslenme, fiziksel aktivite ve kilo kontrolü dengesi sağlanamaz. Ayrıca verilen tedaviler de kilo almalarına sebep olur (Gibson ve ark 2017).

Çocukluk çağı kanserleri de obeziteye neden olabilmektedir. Özellikle obezite, akut lenfoblastik lösemide (ALL) gözlense de obezitenin nedeni daha çok ALL tedavisinde kullanılan yüksek doz kortikosteroidlerdir. Erken yaşta tanı alan ve kraniyal radyasyon uygulananlarda, leptin reseptör polimorfizminin olmasından dolayı obezite gelişebilir (Gibson ve ark 2017).

Obeziteye Neden Olan İlaçlar

İkinci kuşak antipsikotiklerin çocuklarda ve adolesanlarda bipolar mani, dikkat eksikliği, hiperaktivite sendromu, borderline-saldırgan kişilik bozukluğu tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaktadır. Olanzapin, klozapin, risperidon ve ketiapin tedavileri, çocuklarda kullanılan geçerli tedaviler olup kilo artışı, hiperglisemi ve dislipidemiye neden olmaktadır. Bu etkiler muhtemelen iştah artışı, enerji harcanmasının azalması, insülin sekresyonunun artışına bağı oluşur. Leptin, ghrelin ve adiponektin salınımının etkilendiği düşünülmektedir. Sodyum valproat, özellikle tedaviye başlanılan ilk yılda VKİ artışına ve insülin rezistansına neden olmaktadır. Siproheptadin; psikotrop stimülasyonla adolesanlarda kilo artışına neden olmaktadır. Antihipertansif ilaçlar (özellikle propranolol, nifedipin, klonidin), insülin sekretagogları ve antihistaminikler genellikle erişkinlerde kilo artışına neden olan ilaçlardır. Ancak çocuklarda kullanımı ilgili yeterli çalışma yoktur (Gibson ve ark 2017).

2.1.5. Obeziteye Yaklaşım

Çoğu zaman obezlerde yaşam tarzı değerlendirildiğinde, obezitenin sebebinin sağlıksız yaşam biçiminin sonucu olarak gelişen, poligenik ve epigenetik predispozisyon olduğu görülür. Obezite ile ilgili olan temel faktörler (diyet alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sedanter yaşam, sosyokültürel bakış açısı) değerlendirilerek, müdahale edilmesi gereken esas problem tespit edilmelidir (Gibson ve ark 2017).

Anne ve babanın obez olması Avrupa kökenli olan çocuklarda, çocukluk döneminde, obezite ve insülin rezistansı gelişmesi için bağımsız risk faktörleridir. Pedyatik yaş grubu hastalarda, ailede tip 2 diyabet mellitus ve kardiyovasküler hastalık olması (miyokard enfarktüs, inme, hipertansiyon gibi), birinci veya ikinci derece akrabalarda obezite ile ilişkili komorbid hastalıkların gelişmiş olması, obezite gelişme riskini artırır (Gibson ve ark 2017).

Fizik muayene obezitenin nedenini ve sonuçlarını anlamamızı sağlayabilir. Komplike olmayan obezitede boy uzama hızı artmıştır ve final boy da etkilenmez (Gibson ve ark 2017).

Obez adolesanlarda yapılan pubertal değerlendirme çoğu zaman güvenilir değildir. Erken adrenarj ve pubarj; obez çocuklarda, çoğu zaman IGF-1 aksındaki obeziteye bağlı değişikliklerden, erken kemik gelişiminden ve azalan insülin duyarlılığından kaynaklanmaktadır. Obezitenin prematür telarşi veya hipotalamo–pituitar aksı gerçekten aktive edip etmediği tam olarak bilinmemektedir. Obez kızlarda telarji anlamak zordur. Erkeklerde ise yanlışlıkla jinokomasti tanısı konmasına neden olmaktadır (Gibson ve ark 2017).

Aile hikâyesi olması, ebeveynler arası akrabalık olması, ciddi hiperfaji olması daha çok iştah kontrolünü etkileyen genetik hastalıkları düşünmeye sevk etmelidir. LEP, LEPR, POMC, PCSK1 veya MC4R mutasyonu olan hastalarda normal zekâ seviyesi vardır. Tam tersi olarak BDNF ve NTRK2 eksikliği olanlarda, nörolojik gelişim ile iştahı kontrol eden ortak yollardaki defekt nedeni ile obezite ve gelişim geriliği olur (Gibson ve ark 2017).

Eğer çocukta kısa boy yoksa ya da boy uzama hızında azalma yoksa (tam tersi olarak ekzojen obezlerde boy yaşlarına göre daha hızlı uzar) tiroid hormon veya growth hormon testleri yapmak çoğu zaman gereksizdir. Obez adolesan ve çocuklarda görülen hafif TSH yüksekliliği, obezitenin nedeni değil sonucudur. Cushing sendromu, obezite ile birlikte kortizolizm bulguları (kısa boy, hipertansiyon, stria, akne, hirsütizm, yüzde pleatore, kolay morarma) olanlarda mutlaka araştırılmalıdır (Gibson ve ark 2017).

2.1.6. Obezitede Tedavi Metodları

Farmakoterapi:

Orlistat: İntestinal lipaz inhibitörü olup, lipidlerin gastrointestinal absorpsiyonunu azaltır. Orlistatın çocuklardaki kullanım şekli erişkinlerdeki ile aynı olarak belirlenmiştir ve 120 mg/kg/gün, bölünmüş 3 doz şeklinde olmalıdır. Orlistat tedavisi, ilk 3 ay kullanım süresi sonrasında değerlendirilmeli ve eğer kilo kaybı, vücut ağırlığının %5'inden daha fazla ise VKİ' de azalma yaklaşık 3,7 kg/m² ise tedaviye devam edilmelidir. Orlistat tedavisi, ilk 3 ay kullanım süresi sonunda değerlendirildiğinde kilo kaybı, vücut ağırlığının %5'inden daha az ya da VKİ de azalma 0,1 kg/ m²'den daha az ise, tedaviye devam etme kararı, 3 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir (Gibson ve ark 2017).

Metformin: Esas olarak tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan biguanid türevi olup obez çocuk ve adolesanlarda kilo kaybının sağlanması için kullanılmaktadır. Metformin, hepatik glukoz üretimini, plazma insülin konsantrasyonunu azaltır ve lipogenezisi inhibe eder. Adenozin monofosfat aktive edici protein kinaz yolağı üzerinden GLP-1'i arttırarak gıda alımını azaltır. Metformin ile ilişkili yan etkiler; mide bulantısı, kusma ve ishaldir. Ancak bu yan etkiler metformin dozunun kademeli ve yavaş olarak arttırılması ile hafifletilebilir. Metformin, insülin duyarlılığını arttırır ve bu sayede 6-12 yaş arası çocuklarda, HOMA-IR indeksinde düzelme sağlanır. Testosteron düşer, HDL kolesterol yükselir ve polikistik over sendromu olan adolesanlarda menstrüel siklusta düzelme sağlanır. Metforminin, direk olarak insülin sensitivitesini mi arttırdığı, yoksa kilo kaybı sağlayarak mı insülin duyarlılığını arttırdığı bilinmemektedir. Metforminin, hiperinsülinemik obezitenin tedavisinde kullanımı fayda sağlamaktadır. PCOS olan 16-18 yaş arası kızlarda, obezite ve insülin rezistansının tedavisi için, FDA onayı olmaksızın metformin kullanımı artış göstermiştir. Antipsikotik ilaçların, hiperlipidemi, insülin rezistansı ve obezite gibi ciddi yan etkileri tedaviye metformin ilave edilmesi azaltılmıştır (Gibson ve ark 2017).

Glukagon-Like Peptid-1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri: GLP-1, ince bağırsaktan, besinlere cevap olarak salgılanır. Antihiperglisemik ajan olarak kullanılır. Glukoza bağlı olarak aktive olur ve insülini arttırarak glukagonu azaltır. GLP-1 reseptör agonistlerinden ekzenatidin erişkinlerde tip 2 diyabet tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. GLP-1 reseptör agonistleri ayrıca kilo kaybı sağladıklarından, tip 2 diyabet olsun ya da olmasın, obezite tedavisinde kullanılabilir. GLP-1 analoglarının ise henüz obez adolesanlarda ve çocuklarda kilo kaybı sağladığı gösterilmemiştir (Gibson ve ark 2017).

Hipotalamik Obezitede Farmakolojik Tedavi: Obezite, kraniofarenjiomaya sekonder olarak da gelişebilir. Pitüiter hormonların replasmanı, kilo alımını azaltmaz. Hipotalamusun zedelenmesine bağlı iştah merkezi ve kilo kontrol merkezi etkilenir. Vagal stimülasyon artışına bağlı, pankreas beta hücre uyarımı ile insülin sekresyonu artar ve sonuçta obezite gelişebilir. İki pediatrik deneysel çalışmada, hiperinsülinemik bireylerde kilo kaybı sağlamak amacıyla, somatostatin analogları ve metformin+diazoksit kombinasyonu kullanılmıştır. Somatostatin analogları, beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltarak, metformin+diazoksit kombinasyonu, insülin duyarlılığını arttırıp, insülin sekresyonunu azaltarak, kilo kazanımı belirgin şekilde azalmıştır. Ancak bu ilaçların güvenilirliği konusunda uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır (Gibson ve ark 2017).

Ekzojen Leptin Tedavisi: Sadece leptin genindeki mutasyona bağlı gelişen biyoaktif leptin sentezinde ve leptin eksikliğinde gelişen obezitede kullanılırken, genel olarak insanlardaki yaygın obezitenin tedavisinde kullanılmaz (Gibson ve ark 2017).

Prader-Willi Sendromuna Bağlı Obezitede Farmakolojik Tedavi: Fluoksetin kullanımı, beslenme ile ilgili davranış bozukluğuna etkili olabilir. Growth hormon tedavisi; yağsız vücut kütlesini artmasını, vücut ağırlığının azalmasını, VKİ'in azalmasını ve egzersiz kapasitesinin artmasını sağlamıştır. Topiramet, kilo kaybına katkı sağlayabilir (Gibson ve ark 2017).

Çocuk ve Adolesanlarda Obezitenin Cerrahi Tedavisi

Pediyatrik yaş grubunda olup, bariatrik cerrahi uygulanmış 300 çocuğa dair veriler toplanmış ve yayınlanmıştır. Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), ayalanabilir gastrik banding (AGB), son zamanlarda sleeve gastrektomi (SG) metodu, adolesanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bariatrik cerrahi metodlarının karşılaştırılması üzerine yapılan metaanaliz çalışmalarında, pediyatrik yaş grubu hastalarda, 1 yıl içinde en fazla kilo kaybı RYGB metodu ile sağlanmıştır. RYGB metodu ile VKİ'de azalma 17,2 kg/m² iken, SG metodu ile VKİ'de azalma 14,5 kg/m², AGB metodu ile VKİ'de azalma 10,4 kg/m² olarak bildirilmiştir. RYGB metodu ile gelişen komplikasyonlar, beslenme eksikliği, herniler, enfeksiyonlar, ince bağırsak tıkanıklıkları, kolelitiyazis ve ülserlerdir. AGB metodu ile gastrik bandın kayması veya poş dilatasyonu gibi komplikasyonlar gelişirken, beslenme ile ilgili komplikasyonlar daha nadirdir. SG metodu ile postoperatif komplikasyonlar daha az raporlanmıştır. Obezite cerrahisinden sonra mekanizması tam olarak anlaşılamayan hormonal değişiklikler de bildirilmiştir. Bu hormonal değişiklikler, gıda alımının azalmasına, enerji harcnamasının artmasına, malabsorbsiyona bağlı ortaya çıkmış olabilir.

Gut mikrobiyotanın değişmesine bağlı (özellikle RYGB'de) ve safra asitlerinin düzeyine bağlı hormonal değişiklikler olabilir. RYGB (restriktif ve malabsorptif cerrahi) ve SG (restriktif cerrahi) sonrası nicelik ve nitelik bakımından gıda alımı azalır. Yani yüksek yoğunlukta, kalorili gıda alımı azalır. RYGB metodu ile kilo kaybı sağlanmasında malabsorbsiyondan daha çok hormonal değişiklikler rol oynar. GLP-1 ve PYY (anoreksijenik hormonlar) konsantrasyonları, RYGB ve SG sonrası artarken, ghrelin (oreksijenik hormon) azalır. Tam tersi AGB sonrası, GLP-1 ve PYY azalır ve ghrelin konsantrasyonu artar. RYGB ve SG metodu ile AGB metodundan daha fazla kilo kaybı sağlanmasının nedeni de bu hormonal farklılıklar olabilir (Gibson ve ark 2017).

Bariatrik cerrahi, obez adolesanlarda kapsamlı kilo kontrol programları, yaşam biçimi değişiklikleri ve obeziteye yönelik farmakoterapi yarar sağlamamışsa düşünölmelidir.

2.1.7. Obeziteyle İlişkili Komplikasyonların ve Komorbiditelerin Tanısı ve Tedavisi

Metabolik Sendrom: Dislipidemi, hipertansiyon, anormal kan glukozu, obezite (özellikle santral obezite) ile oluşan klinik durumdur. Metabolik sendrom gelişmesi, çocukluk döneminde de erişkinlerdekine benzer şekilde, artmış kardiyovasküler hastalık riskini göstermektedir.

İnsülin Rezistansı ve Prediyabet: Açlık glukozu normal olsa da, insülin düzeyi yüksek, periferik insülin direnci olanlara, oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. HOMA -IR, hepatik insülin rezistansı ile koreledir, periferik insülin rezistansını göstermez. Diyabet semptomları gösteren bütün çocuklar taranmalıdır. Ancak semptom göstermeyen obez çocukların ayırt edilmeksizin diyabet mellitus (DM) açısından taranması tavsiye edilmez. ADA rehberlerine göre asemptomatik obez veya kilolu çocuklar, eğer iki veya daha fazla risk faktörü taşıyorsa, 10 yaşından sonra ya da puberteden sonra, her 3 yılda bir DM taramasından geçirilmelidir. Kanada rehberlerine göre, benzer şekilde ilave risk faktörleri taşıyanlarda açlık glukozu ile DM taraması önerilmektedir. Standart oral glukoz tolerans testi (1,5 gr glukoz/kg, maximum 75gr) uygulanarak prediyabet ya da diyabet mellitus tanısı konabilir. Çocuklarda HbA1c ölçümü ile elde edilen değerler, %99 spesifik olmakla birlikte sensitivitesi %75'dir. HbA1c değeri, tanı koymak için yeterince güvenilir bir ölçüm olmamakla birlikte klinikte diyabet takibi için kullanılması pratiktir. HbA1c ölçümlerinde, çocuklar için prediyabet ya da diyabet sınırı HbA1c $\geq 5,7$ iken, erişkinler için HbA1c $\geq 6,5$ olmalıdır. İnsülin rezistansı gelişenlerde ve prediyabet tanısı konanlarda kilo kaybının sağlanması, fiziksel aktivitenin artırılması, yaşam biçimi değişikliklerinin

sağlanması, tedavide başlıca yapıtaşlarıdır. Tip 2 diyabet mellitus tedavisinde metformin etkisi kanıtlanmış olsa da insülin duyarlılığını artırarak, rezistansını azaltmak için de kullanılabilir. Obez çocuklarda metformin tedavisinin etkinliğini kontrol etmek amacı ile açlık glukozu ve insülin düzeyi ölçülmeli, VKİ ve HOMA –IR’de düzelme oranları takip edilmelidir (Gibson ve ark 2017).

Polikistik Over Sendromu: Obezite ve insülin rezistansı nedeni ile menstrüel periyodlar düzensizleşir, androjenler artar ve polikistik over morfolojisi gelişir. Pubertal dönem, PCOS gelişmesi için kritik bir dönemdir. Metformin tedavisi, PCOS’da endikasyonu olmasa da iyileşme sağlayabilir (Gibson ve ark 2017).

Dislipidemi: LDL kolesterolün artışı, HDL kolesterolün düşmesi ve trigliserid artışı ile aterojenik lipid profili gelişir. Çocukluktan erişkin çağa kadar görülebilmektedir ve çoğu zaman çocuklarda obezite ile ilgilidir. Lipid anomalilerinin nedenleri arasında kalıtsal hastalıklar, diyabet mellitus, hipotiroidizm, PCOS, renal hastalıklar sayılabilir. Trigliserit > 500 mg/dL veya LDL > 250 mg/dL ise müdahale edilmelidir. Tedavide ilk adım kalori alımının kısıtlanması, fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kaybının sağlanmasıdır. CHILD-1 diyetinin (Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet) 3-6 ay arası uygulanmasını takiben, CHILD-2 diyeti 6-12 ay süre ile uygulanmalıdır. Dislipidemiye ilişkin rehberlerde farmakoterapinin sadece 10 yaşın üstündekilerde, ciddi dislipidemide ve yüksek kardiyovasküler hastalık riskinde verilmesi önerilmektedir. Hedef; 10 yaşın altında TG < 100 mg/dL, 10 yaşın üstünde TG < 130 mg/dL olmasıdır. TG > 200 mg/dL olduğunda; balık içeren, yüksek metal içermeyen diyet tavsiye edilmelidir. TG > 200 mg/dL olduğunda, NHLBI rehberleri, tedavide omega-3 yağ asitleri kullanımını tavsiye eder. TG yüksekliği için omega-3 yağ asidi tedavisinin çocuklarda FDA onayı bulunmadığından, çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler de çok sınırlıdır. Sadece omega-3 yağ asidi içeren balık yağı takviyesi alması önerilebilir. Benzer şekilde fibratların da kullanımına yönelik veriler azdır. HMGCoA redüktaz inhibitörleri veya statinler, yüksek LDL değerleri olan çocuklarda kullanılabilir. Ezetimib tedavisinin, dislipidemisi olan 10 yaş üstü çocuklarda faydası kanıtlanmıştır ve 5 yaş altı çocuklarda kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Tüm statinler ve ezetimib, çocuklarda test edilip kullanılmasına rağmen ailevi hiperlipidemisi olan çocuklarda mı, yoksa obeziteye sekonder gelişen dislipidemisi olan çocuklarda mı kullanılması gerektiğine dair optimum kullanım şartları belirlenmemiştir (Gibson ve ark 2017).

Hedefimiz LDL < 130 mg/dL olmasıdır. Öncelikle diyet ve fiziksel aktivite de artış önerilir. Ciddi risk faktörleri taşıyanlar; 1) Evre 2 hipertansiyon olup hipertansif ilaç

kullananlar, 2) VKİ>97 persentil olanlar, 3) Sigara kullananlar, 4) Tip1 DM olanlar, 5) tip2 diyabet mellitus olanlar, 6) Kronik böbrek yetmezliği olanlar, 7) Kalp ve böbrek nakli olanlar, 8) Koroner arter tutulumu olan Kawazaki hastalarıdır. Ciddi risk faktörleri taşıyan dislipidemi vakalarında, farmakolojik tedavi önerilir. Düzenlenebilir hafif risk faktörleri taşıyanlar; 1) Hipertansiyonu olup antihipertansif kullanımı önerilmeyenler, 2) VKİ 95. - 97. persentil arası olanlar, 3) HDL<40 mg/dL olanlar, 4) Koroner arter tutulumu olmayan Kawazaki hastaları, 5) Nefrotik sendromu olanlar, 6) Hiv infeksiyonu olanlar, 7) Kronik inflamatuvar hastalığı olanlardır. Hafif risk faktörü olanlarda dislipidemi için farmakoterapi önerilmez. LDL>190 mg/dL ise NHLBI rehberleri, yaşam şekli değişiklikleri ve diyet sonrası, farmakolojik tedavi önermektedir. LDL 130-159 mg/dL arasında ise, iki veya daha fazla ciddi risk faktörü varsa ya da bir ciddi risk faktörü ve iki hafif düzenlenebilir risk faktörü varsa farmakolojik tedavi önerilmektedir. LDL 160-189 mg/dL arasında olan çocuklarda, eğer ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü varsa, birden fazla ciddi risk faktörü ya da ikiden çok hafif risk faktörü taşıyorsa statin tedavisi verilebilir. Risk faktörü taşımayan çocuklarda sadece diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Ateroskleroz çocukluk çağına nadirdir, erken dönemde risk faktörü gelişenlerde, muhtemelen erişkin çağda ortaya çıkar (Gibson ve ark 2017).

Hipertansiyon: Obez çocuklar, hipertansiyon için risk altındadırlar ve çocukluk çağı boyunca kilo artışı olması erişkin çağda da hipertansiyon riskinin arttığını göstermektedir. Hipertansiyon tarama rehberlerinde, 3 yaşın üzerinde yıllık kan basıncı ölçülmesi önerilir. Hipertansiyon, çocuklarda 3 defa yapılan ölçüm sonrasında, sistolik veya diyastolik kan basıncının (genellikle sistolik) yaş, cinsiyet ve boya göre 95. persentilden yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Pozitif aile hikâyesi olanlarda, hipertansiyon geliştiğinde, daha çok primer hipertansiyon düşünülür. Obez çocuklarda, EKO'da sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon geliştiğinin kanıtı olabilir. NHLBI güncel rehberlerine göre, 3 yaşın üzerinde prehipertansiyon tespit edilen çocuklarda yaşam şekli değişiklikleri tavsiye edilirken, evre 1 ve evre 2 hipertansiyon gelişen çocuklarda öncelikle hipertansiyonun nedeni ve komplikasyonları araştırılmalıdır. Evre 1 hipertansiyon gelişen 3 yaş üstü çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi gelişirse ve yaşam şekli değişikliklerine rağmen tedavi sağlanamazsa ya da evre 2 hipertansiyon varsa, antihipertansif tedavi verilmelidir. Tedavi için seçilecek antihipertansif ajanın seçimi için hipertansiyonun sebebi, tedavi riskleri ve tedavi verilecek yaş grupları göz önüne alınmalıdır. Teratojenik potansiyeli göz önüne alındığında anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerler (ARB), çocuk doğurma yeteneğine sahip tüm genç kadınlarda kontrendikedir, astımı olanlarda ise

beta blokerler kontrendikedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, 12 yaş ve üstü çocuklarda gelişen hipertansiyon tedavisinde, en çok ACE inhibitörlerinin kullanıldığı gösterilmiştir. Diğer kullanılan antihipertansif ajanlar ise beta blokör, kalsiyum kanal blokörleri, alfa-2-agonistler, tiazid diüretikler, anjiyotensin reseptör blokörleri ve loop diüretikleridir (Gibson ve ark 2017).

Kronik Böbrek Yetmezliği: Obezite, nonglomerulonefrit IgA nefropatisi, benign nefrosklerozis, fokal segmental glomerülosklerozis gibi patolojilere yol açabilir, proteinüriye ve sonrasında da kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir (Gibson ve ark 2017).

Gastroözefageal Reflü Hastalığı: Daha çok abdominal obezite gelişen çocuklarda, gastroözefageal reflü hastalığı görülebilir. VKİ ile bel çevresi artanlarda daha sık reflü semptomları olsa da, gerçekte gastroözefageal reflü hastalığı olan çocuklar, normal ağırlıktadırlar (Gibson ve ark 2017).

Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması (NAFLD) ve Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit (NASH): Visseral yağ dokusu artışı ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. NAFLD gelişmesinde, lipotoksisite, oksidatif stres, mitekondriyal disfonksiyon, inflamasyon, adipositokinlerin karaciğerde birikmesi suçlanmaktadır. Tüm çocuklar arasında NAFLD oranı %3 ile %10 arasında iken, obez çocuklar arasında bu oran %80'e kadar çıkmaktadır. Bazen basit karaciğer yağlanması şeklinde gelişirken bazen de steatohepatit ve uzun dönemde siroza yol açabilmektedir. NAFLD gelişen çocuklarda, sıklıkla histopatolojik bulgular, insülin rezistansının derecesine ve tip 2 diyabet mellitusa bağlıdır. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, yüksek oranda bulunur. NAFLD prevalansı, adolesan dönem boyunca artar ve özellikle erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Bunun nedeni ise seks hormonlarıdır. Rehberlere göre, obez çocuklarda, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olması, özellikle de ALT yüksekliği olması, obezite ile ilişkili morbiditelerin gelişmesi ve pozitif aile hikâyesi olması durumunda NAFLD ve NASH'den şüphelenilmelidir. Tanı için altın standart karaciğer biopsisi ise de, invaziv ve ciddi komplikasyonları olan bir işlemdir. Ultrason sık kullanılmasına rağmen duyarlılığı %20'dir ve obezlerde bu duyarlılık daha da azalmaktadır. NASH ve NAFLD tedavisinde, çocuklarda metformin ve E vitamini gibi antioksidanların kullanımının plaseboya kıyasla fayda sağlamadığı ve ALT üzerine etkisi olmadığı ancak E vitamininin, histolojik değişikliklerin düzelmesinde fayda sağlayabildiği gösterilmiştir. Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada, çocuklarda AST ve GGT seviyelerinin karaciğer yağlanmasıdaki düzelmeyi, diğer parametrelerden daha iyi gösterdiği, USG ve karaciğer

biopsisi ile kanıtlanmıştır. Probiyotiklerin, NAFLD olanlarda, gut mikrobiyaya üzerinden barsak permeabilitesini değiştirdiği ve karaciğer yağlanmasında fayda sağladığı görülmüştür. Diyetten zararlı yağların çıkarılması, poliansatüre yağların tercih edilmesi, glukozdan zengin gıda alımının azaltılması gereklidir. NASH için ispatlanmış bir tedavi protokolü olmasa da, çocuklarda kilo kaybının sağlanması ile ALT seviyelerinin normale geldiği ve karaciğerde histopatolojik düzelme sağlandığı gösterilmiştir (Gibson ve ark 2017).

Kolelitiyazis: Adolesan dönem boyunca safra kesesi taşı insidansı özellikle obez çocuklarda artar. Kadın olmak ve latin ırkından olmak kolelitiyazis riskini daha da arttırır. Kolanjit, koledokolitiyazis ve pankreatite bağlı sarılık gelişebilir (Gibson ve ark 2017).

Psödotümör Serebri: Psödotümör serebri, artmış intrakranial basıncı ve artmış BOS basıncı olmasına rağmen, BOS'da herhangi bir patoloji olmamasıdır. Hidrosefali ve beyinle ilgili yapısal anomaliler açısından görüntüleme yapılmalıdır. Semptomlar genelde, intrakranial basıncı artışına bağlı baş ağrısı, papil ödeme bağlı görme kaybıdır. Çoğu zaman psödotümör serebrinin sebebi bilinmiyor dense de, çocuklarda ve erişkinlerde obezite ile %90 ilişkisi vardır. Eğer obez bir ocuk başağrısı ve görme kaybı ile geliyorsa ve fundoskopik muayenesinde papil dem tespit edilmişse, tanıda psödotümör serebri dşnlmelidir. Lumbal ponksiyon tanı ve tedavi amaçlı yapılabilir (Gibson ve ark 2017).

Kognitif fonksiyonlar: Metabolik sendromlu erişkinlerde nörokognitif işlevlerde bozukluk olmaktadır. Bir çalışmada, metabolik sendrom gelişen adolesanlarda, yaş cinsiyet, sosyoekonomik seviye ve etnik köken bakımından benzer özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aritmetik, yazı yazma, dikkatin yoğunlaştırılması gibi konularda performans eksikliği tespit edilmiştir. Ayrıca obezite ile beyinde ortaya çıkan yapısal değişiklikler de beyin MR ile gösterilmiştir (Gibson ve ark 2017).

Ortopedik Komplikasyonlar: Obez ocuklarda, kırık ve kırığa bağlı komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. Obezlerde kas iskelet sistemi ağrıları, özellikle diz ağrısı daha fazladır. Büyüme plağı üzerine fazla yük binmesi, anormal büyümeye neden olmaktadır. Adolesanlarda obezite nedeni ile femurun kapital epifizinde kayma, Blount hastalığı, dizde prematür artrit gelişebilir. Fizik muayenede proksimal tibiada anormal büyüme olduğu görülür. Diz ve kalçada kronik ağrı, travma hikayesi olmadan ortaya çıkar. Özellikle büyümenin hızlı olduğu puberte döneminde veya GH eksikliği nedeni ile GH tedavisi alanlarda, hipotiroidizm olanlarda da femur epifizinde kayma görülebilir. Obezite nedeni ile oluşan femur epifizinin kayması, genelde bilatetal olur ve tedavisi cerrahidir. Erken tanı ve tedavi avasküler nekrozu ve kalıcı deformiteleri önler (Gibson ve ark 2017).

Astım: Santral obezite, akciğer kapasitesini düşürmesi nedeni ile astım gelişme riskini arttırmaktadır. Prospektif çalışmalar obezitenin, astımı ilerlettiğini göstermektedir. Obezitenin neden olduğu inflamasyon, adipokinler astımın gelişmesine neden olabilirler. Kilo kaybı sağlanarak, astımlı obez hastalarda klinik düzelme sağlanabilir (Gibson ve ark 2017).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Uyku apne sendromu, çocuklarda %1 ile %6 arasında görülürken, obez çocuklarda %59 oranında görülmektedir. Uyku apne sendromu olan çocuklarda tipik fenotip olarak, lenfoid hipertrofi, kraniyofasiyal anomaliler, nöromusküler disfonksiyon ve obezite görülür. Santral obezite, uyku apne sendromu gelişimi için, yüksek VKİ'den daha önemli belirleyicidir. Obez çocuklarda tonsiller hipertrofi, normal kiloda olup, tonsiller hipertrofisi olan çocuklardan daha fazla uyku apne sendromuna neden olmaktadır. Uyku apne sendromunun, gelişim geriliği, enürezis ve hipertansiyon gelişme riskini arttırdığı, kognitif fonksiyonlarda azalma yani hafıza zayıflığı, dürtü kontrolünde azalma, öğrenme ve dil becerisinde azalma, dikkat eksikliği, görsel becerilerde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Polisomnografi, obezlerde sık görülen uyku apne sendromu taraması ve tanısı için altın standarttır (Gibson ve ark 2017).

Ürolojik Komplikasyonlar: Obez adolesan kızların %10'undan fazlasında üriner inkontinans şikâyeti vardır ve bu durum hayat kalitesini bozmaktadır (Gibson ve ark 2017).

Dermatolojik Komplikasyonlar: Akantozis nigrikans, dirsekler, eklemler, aksillalar, dizlerde özellikle belirgin olup, insülin rezistansının yaygın klinik belirtisidir. Akantozis nigrikans, hiperinsülinizm nedeni ile stimüle olan IGF-1 reseptörlerinin, fibroblast ve keratinositler üzerine etki etmesi ile oluşur. Atopik dermatitin obezlerde yaygın olmasının nedeni ise, artan adipoz dokunun cildin bariyer fonksiyonunu, ter ve yağ bezlerinin kontrolünü, lenfatik dolaşımını, mikrosirkülasyonunu bozmasından kaynaklanır. Obezite kollajen yapısına da etkileyerek, yara iyileşmesini bozar (Gibson ve ark 2017).

2.2. D Vitamini

2.2.1. D Vitamini ve Fizyolojisi

D vitamini artık vitaminden ziyade prohormon olarak kabul edilmektedir. Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) formları, metabolizmada bulunan en önemli iki D vitamini'dir. Yapıları farklı olmakla beraber fonksiyonları benzerdir. D3 vitamini, deride sentezlenir ve esas kaynağı balık yağları gibi hayvansal gıdalardır. D2 vitamini bitkisel kaynaklardan elde edilir. Diyetle alınan D vitamini, ince bağırsaktan diyetteki yağlar ile

absorbe edilir. Barsak lümeninde yağlarla birlikte absorbe edildikten sonra, ekzojen D vitamini, karaciğere taşınmak üzere şilomikronlar içinde paketlenir. Şilomikronlardaki D vitamini karaciğere ulaştığında, özel bir taşıyıcı protein olan D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır. DBP, D vitamininin hepatositlere girebilmesini sağlarken, ihtiyaç olan farklı dokulara da taşınmasını kolaylaştırır. Endojen vitamin D3, deride güneş ışığı ile sentezlenebilir. 7-Dehidrokolesterol (provitamin D3) güneşten gelen ultraviyole B (UVB) radyasyon ile previtamin D3 (prekalsiferol) formuna dönüşür. Epidermis, D3 vitamini için termal izomerizasyon alanı sağlar (Cisneros ve ark 2017).

Dermise ulaşabilen UVB radyasyonun kalitesi, süresi ve deride 7-dehidrokolesterole etki edebilmesi ve cildin özelliklerine bağlı olarak, D3 üretim miktarı değişkenlik gösterir. D vitamini, deriden veya lenfatiklerden, kan dolaşımına geçer ve birkaç saat sonra, karaciğer tarafından alınır veya adipoz dokuda depolanır. CYP2R1, sitokrom p450 enzimi olup, 25-hidroksilaz olarak da adlandırılır ve karaciğerde, prekalsiferolden, 25-hidroksivitamin D (kalsidiol) formunu oluşturur. 25(OH)D'nin plazmadaki ömrü yaklaşık 3 haftadır ve D vitamini düzeyi ve deposu hakkında fikir verir. Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak dolaşıma geçer, kalsiyum ve fosfor eksikliği geliştiğinde böbrekte 1 α -hidroksilaz tarafından hidroksillenerek aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol) formuna dönüştürülür ve dolaşımdaki yarı ömrü 4 saattir. 1 α -hidroksilaz sitokrom p450 enzimidir ve CYP27B1 olarak da bilinir. 1 α -hidroksilasyon, proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinin mitokondrilerinde oluşur ve parathormon hormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), serum kalsiyum ve serum fosfat seviyeleri ile çok sıkı denetim altındadır. Ancak 1,25 (OH) 2D arttığında, tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile CYP27B1'i suprese eder (Gil ve ark 2018).

D vitamini, adipoz dokuda depolanır. Ancak D vitamininin depolanması obezlerde daha fazladır ve gerekli olduğunda salınımı da yetersizdir (Savastano ve ark 2017).

24-hidroksilaz (CYP450), sitokrom p 450 enzimlerinden biridir ve proksimal kıvrımlı tubül hücrelerinde ve hedef hücrelerde VDR sentezler. Kalsitriol, 24-hidroksilazı indükleyerek kendi yıkımını da arttırır. Kalsitriol 24-hidroksilasyondan sonra oksidatif reaksiyonlara girer ve glukronik asitle konjugasyonu sonrası safra asitleri ile atılır. DBP-vitamin D kompleksi glomerullardan filtre edilir ve muhtemelen kübilinmegalın reseptör sistemi tarafından geri alınır (Gil ve ark 2018).

Kalsitriolün düzenlenmesi, 1 α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz arasındaki dengeye bağlıdır. 1 α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz ise serum kalsiyum, kalsitriol ve fosfat ile düzenlenir. Ayrıca PTH, 1 α -hidroksilaz sentezini arttırır ve sonuçta aktive 1,25(OH)2D

artar. PTH, 24-hidroksilazı inhibe eder ve aynı zamanda böbrek sodyum-fosfat taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltan FGF-23'ün, osteoklast ve osteositlerdeki sentezini indükler. FGF-23, 1 α -hidroksilazın renal ekspresyonu suprese eder, 24-hidroksilazı indükler, serum kalsitriol ve dolayısıyla da serum kalsiyumu düşürerek hiperfosfatemiye yol açar (Gil ve ark 2018).

2.2.2. D Vitamininin Görevleri

Kalsitriol, bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini sağlar, renal kalsiyum ve fosfat dengesi ve kalsiyum kemik mobilizasyonu üzerine etki ederek plazma iyonize kalsiyum ve fosfat düzeylerinin düzenlenmesinde rol alır. Serum kalsiyum seviyesi düştüğünde, PTH sekresyonu artar ve kalsitriol sentezini artırır. PTH ve kalsitriol, kalsiyumun renal reabsorbsiyonunu artırırken, kemiklerden mobilizasyonunu sağlar. Tam tersi, eğer serum kalsiyum seviyesi yükselirse, PTH seviyesi düşer, kalsitriol seviyesi düşer ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu azalır. Eğer kalsiyum çok fazla yükselirse, tiroid parafoliküler hücrelerden kalsitonin sekrete edilir. Kalsitonin, kemikten kalsiyum mobilizasyonunu bloklar, kalsiyum ve fosfor ekskresyonunu artırır (Gil ve ark 2018). Böylece kalsiyumun normal aralıklar arasında kalması sağlanır. Kalsitriol, optimal kalsiyum seviyesini oluşturmak için 3 hedef doku üzerine etki eder. Vitamin ile kalsitriol paratiroid gen ekspresyonunu suprese ederler, paratiroid hücrelerinin çoğalmasını engellerler ve parathormonun, kalsiyum arttırıcı etkisini baskırlar. Kalsitriol için ilk hedef organ bağırsaklardır. Kalsitriol, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu, besinlerdeki kalsiyum varlığına ve intestinal absorpsiyon kapasitesine bağlı olarak düzenler (Wongdee ve Charoenphandhu 2015). Kalsitriol için ikinci hedef organ, böbreklerdir. Kalsitriol, PTH'u teşvik ederek renal distal tübüllerden kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır. D vitamini, fosfat reabsorbsiyonu indirek olarak inhibe eder, bunu da osteositlerde FGF-23 ekspresyonunu arttırarak sağlar. Vitamin D, fosfat reabsorbsiyonu, direk olarak α -klotho (FGF-23 ko-reseptör) indüksiyonu ile sağlar. Kalsitriolün, üçüncü hedefi ise kemiklerdir. Kalsitriol, PTH ile kemiklerden kalsiyumu mobilize eder. Kalsiyum seviyesi düştüğünde, PTH'a bağlı kalsitriol aktivasyonu ve osteoklastların VDR ilişkili diferansiasyonu sağlanır. Böylece kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonu ve sekresyonu için nükleer faktör kappa-B ligand reseptörü uyarılır, osteoklastogenezis ve kemik rezorbsiyonu sağlanır (Gil ve ark 2018).

D vitamini, pirofosfat ve osteopontin seviyelerini de arttırarak mineralizasyonu geciktirir, kemik matürasyonunu sağlar (Murali ve ark 2016).

Kalsitriol, kondrosit diferansiasyonunu sağlar, serum kalsiyum ve fosfor miktarını arttırır, kemik yapılanmasını ve büyümesini sağlar. D vitamini eksikliği iskeletin yetersiz mineralizasyonuna neden olur. Ancak serum D vitamini düzeyi, uzun süre çok düşük olursa, kalsiyum ve fosfat tükenmesi nedeniyle kemik büyüme plakları da mineralize edilemez (Nakamichi ve ark 2017; Courbebaisse ve Lanske 2017).

D Vitamininin Etki Mekanizması

VDR, nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olup, hedef hücrede transkripsiyon faktörlerini retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer yapılarına dönüştürerek etki eder. VDR, kalsitriolün etkilerine aracılık eder. VDR hemen hemen bütün hücre tiplerinde bulunmaktadır ve VDR'nün farklı etkileri de, yaygın olarak bulunmasından kaynaklanmaktadır. VDR'deki bazı mutasyonlar, fonksiyonları ciddi şekilde etkiler. Örneğin, tip II rikets olarak da bilinen, nadir görülen otozomal resesif bir hastalık olan D vitaminine dirençli raşitizme, VDR'deki mutasyonlar neden olmaktadır (Gil ve ark 2018).

İskelet sisteminin dışında da, D vitamininin VDR aracılığı ile ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, oksidatif stresin azaltılması, nöroprotektif fonksiyonların sağlanması, antimikrobiyal defansın sağlanması, immün regülasyonun sağlanması, antiinflamatuvar ve antikanser aktivitenin sağlanmasında da görevli olduğu bildirilmiştir.

D vitamini aktivitesine aracılık eden VDR'ünü bulunduran dokular, keratinosit, promyelosit, monosit, lenfosit, over hücreleri, pankreastaki islet hücreleridir. Kalsitriol ve VDR'nün, hücrel proliferasyon ve farklılaşması ile ilişkili genlerin ekspresyonunu kontrol ettiğini, böylece kanserin önlenmesinde anahtar rol oynadığını göstermektedir. Kolon, meme, prostat ve over kanseri üzerine yapılan bazı çalışmalarda, vitamin D3 düzeylerinde azalma ile kanser insidansında artış arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (Gil ve ark 2018). Preklinik çalışmalarda, kalsitriol ve metabolitlerinin, in vitro ve in vivo ortamda, hücre yaşam döngüsünde apoptozisi sağlayarak, inflamasyonu, diferansiasyonu, angienezisi, invazyonu ve metaztazi suprese ederek anti tümoral etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ma ve ark 2016).

D vitamininin, promyelositlerin monositlere terminal diferansiasyonunun sağlanmasında etkili olduğu bilinmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, D vitamininin embriyogenez sırasında doku farklılaşmasını sağladığı, erişkinlerde de kök hücrenin yapısını koruduğu bildirilmiştir. Vitamin D / VDR sinyali etkileşiminin derinin

bazal hücreli kanseri gelişimin önlenmesinde önemli bir fizyolojik rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kalsitriol ve VDR, ciltte kemoterapötik etki sağlar. UVB radyasyona uzun süre maruz kalma, keratinositlerin DNA'sında hasarına neden olur. Kalsitriol ve analoglarının topikal olarak uygulaması bu hasarı önleyebilir (Gil ve ark 2018).

2.2.3.D Vitamini Eksikliğinin Sonuçları

Kardiyomyositlerde kalsitriol hücre proliferasyonunun inhibisyonunu, apoptozisi uyarmadan sağlar, kardiyomyotübüllerinin formasyonunu ve promosyonunu sağlar, embriyonik gelişim sırasında ve yetişkin hücrelerde kardiyak farklılaşmayı indükleyen, nonkanonikal Wnt11 ekspresyonunu artırır (Kim ve ark 2016).

Cilt atrofisinin önlenmesi, osteopeninin önlenmesi, hiperfosfateminin önlenmesi, endotelial disfonksiyonun önlenmesi, nörodejeneratif bozuklukların engellenmesi ve işitme kaybının engellenmesi gibi daha birçok görevi olan 1,25 (OH) 2D3, bu işlevlerini bir çeşit yaşlanma karşıtı enzim ve renal hormon olan α -klotho'nun indüksiyonu ile sağlar (Gil ve ark 2018). α -klotho ve 1,25(OH)2D3 birlikte çalışarak moleküler sinyal sistemini düzenlerler. Bu moleküler sinyal sisteminde, p21 ile büyüme, Wnt ile gelişme, Nrf2/FOXO ile antioksidasyon ve FGF-23 ile homeostaz sağlanır. Bu sistem ile normal fizyoloji korunurken aynı zamanda malignensi ve dejenerasyona karşı da korunma sağlanır (Xu ve Sun 2015).

D vitamini metabolitleri, kan-beyin bariyerinden geçerek nöronal ve glial hücrelere ulaşırlar. Çeşitli nörolojik ve nöromusküler bozukluklarda, D vitamininin rolü bulunmaktadır (Orme ve ark 2016). Santral sinir sistemindeki mikrogliaların, insitu ortamda kalsitriol ürettikleri ve antitümoral yanıt oluşturdıkları gösterilmiştir. Kalsitriol, indüklenebilir nitrik oksit sentezini de inhibe eder, glutatyon sentezini artırır ve böylece nöroprotektif ve nöromodülatuar etki sağlar. İnsan beyninde, VDR ve 1α -hidroksilaz olmasının nedeni, kalsitriol için gerekli enzim üretiminin sağlanması içindir. Özellikle dopamin sentezleyen nöronların bulunduğu bölge olan substantia nigra, VDR ve 1α -hidroksilaz'ın yoğun olması, Parkinson hastalığı ile D vitamininin alakası olduğunu düşündürmektedir (Gil ve ark 2018).

D vitamini, önemli bir immün modülatuardır. Doğuştan gelen immün cevabı artırırken, sonradan gelişen adaptif immün cevabı baskılar. Bu düzenlemeyi, D vitamini, Th-2 lenfositlerde IL-4 üretimini artırarak ve regülatuar T lenfositleri (T-reg) artırarak sağlar. İmmün hücrelerin birçoğu, örneğin makrofajlar, T ve B lenfositler, VDR eksprese

ederler ve proinflamasyon geliştiğinde yani bakteriyel lipopolisakkarid artışı, TNF- α artışı olduğunda, kalsitriol sentezleyerek cevap oluştururlar. Makrofajdan üretilen sitokinler, Th'leri, Th0'a dönüştürür. Daha sonra, makrofajlar, Th0'ları, Th1 veya Th2'e dönüştürürler ve antikor cevabı oluştururlar. Kalsitriol, makrofajların defans ve fagositöz kapasitesini arttırarak, antimikrobial etkinliğini arttırır, katelisidinlerin ekspresyonunu arttırır, makrofajların diferansiyasyonunu sağlar. Kalsitriol, monositlerin çoğalmasını inhibe eder ve monositlerin makrofajlara diferansiyasyonunu teşvik eder. Kalsitriol, antijen sunan hücrelerin (APC) sitokin ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- α oluşumunu inhibe eder, makrofajlarda MHC-Class 2 hücre yüzey proteinlerinin sentezini azaltır, Th1 ve Th17 hücrelerinin proinflamatuvar özelliğini geliştirir. Kalsitriol, IL-12 üretimini inhibe eder, IL-10 üretimini aktive eder. Kalsitriol, dendritik hücre ve APC için gerekli CD40, CD80 ve CD86 ekspresyonunu da azaltır. Kalsitriol, IL-2' nin sekresyonunu inhibe ederek, lenfositlerin klonal genişlemesini, B hücre diferansiyasyonu ve antikor üretimini de inhibe eder. Enterositlerin apoptozisini inhibe eder, antimikrobiyal peptidlerin sentezini uyarır, psöriaziste keratinositlerin proliferasyonunu azaltır. Sonuçta D vitamini, yabancı antijenlere karşı daha az tolerojen durum oluşmasını sağlar (Gil ve ark 2018).

2.3. D Vitamini Eksikliği ve Obezite

Beyaz yağ dokusunun artışı ile insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gelişmekte ve IGF-I düzeylerinde artış olmaktadır. Aslında tip2 diyabet mellitus gelişimi için asıl risk faktörü, abdominal obezitedir. tip2 diyabet mellitus, azalmış insülin sensitivitesi nedeni ile hiperinsülinizm gelişmesi ve sonrasında pankreas beta hücre rezervlerinin tükenmesine bağlı ortaya çıkar. İnsülin rezistansı adipoz dokuda, kaslarda ve karaciğerde anormal yağlanmaya ve obeziteye neden olur. İnsülin rezistansını kompanse etmek amacı ile başlangıçta pankreas beta hücrelerinden aşırı insülin salınımı, tip2 diyabet mellitus 'de oluşan hiperinsülinizmi açıklamaktadır Adipoz hücreler, tip2 diyabet mellitus'da büyük rol oynar. Obezitede, preadipozitlerin adipoziteye dönüşümünde bozukluk olması, kronik inflamasyona ve proinflamatuvarların üretiminde artışa neden olur. Obezlerde vücut adipoz dokusundaki artış ile korele olarak TNF α 'da artar, kilo kaybı sağlandığında ise TNF α azalır. Obezitedeki kronik inflamasyon, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve tip2 diyabet mellitus gelişimine neden olur. Adipoz dokudan salınan inflamatuvar faktörler ve makrofajlar, B hücrelerinin NF- κ B ile aktivasyonuna ve JNK (c-Jun N-terminal kinase)

aktivasyonu ile değişik sinyalizasyon yolaklarının uyarılmasına sebep olur. Obezitede, kronik stimölasyon sonucu, periferik adipoz dokuda endoplazmik retikulumlarda katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin biriktiği patolojik bir süreç oluşur. JNK sinyal yolağı, endoplazmik retikulumda gelişen stres cevabına karşılık, insülin rezistansı ile hiperinsülinizm ve sonuçta tip2 diyabet mellitus gelişmesine yol açar. Obezitenin endoplazmik retikulumlarda indüklediği strese bağlı IRS-1 fosforillenir ve insülin reseptör sinyallerinin inhibe edilmesine neden olur (Avtanski ve ark 2018).

Beyaz yağ dokusu leptin ve homeobox protein Hox-C (HOXC) 8 ve 9 genlerinin ekspresyonunu sağlarken, kahverengi yağ dokusu adipozitleri uncoupling protein 1 (UCP1) dediğimiz termoregülasyon ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde görevli proteini eksprese ederler. Obezite aslında beyaz yağ dokusundaki adipozitlerin hipertrofisine (adipozitlerin hacmi büyür), hiperplazisine (adipozitlerin sayısı artar) neden olduğu gibi adipozitlerin diferansiasyonunu, hormonal fonksiyonlarını da bozar. Başta leptin ve adiponektin olmak üzere hormon salınımı bozulur. Obezite, ayrıca adipoz dokunun T hücreler ve monositler ile infiltrasyonuna, proinflamatuvar sitokinler olan TNF α , IL-6, iNOS (indüklenebilir nitrikoksit sentetaz) artışına neden olur ve bu durum direk olarak insülin sinyalizasyon yolaklarında supresyon etkisi yapar. TNF α , ERK (ekstraselüler sinyal-regüle edici kinaz) ve JNK (c-Jun N-terminal kinaz) sinyal yolaklarını aktive ederek, lipolizi artırır. Diğer adipoz dokularda obeziteye karşı yanıt oluşturur. Örneğin kahverengi yağ dokusu içindeki adipozitlerin mitekondriyal fonksiyonları, oksidasyon ve enerji metabolizmaları, obeziteyle birlikte değişir. (Avtanski ve ark 2018).

Kemikte obezite, mezenşimal kök hücrenin değişmesine yani adipozit ve osteoblastların prekürsör hücrelerinin değişmesine neden olur. Çalışmalarda adipoz doku ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif korelasyondan bahsedilir (Dolan ve ark 2017).

VDR, bir liganda bağlandığında, PPAR γ ve C / EBP β ekspresyonunu inhibe eder ve böylece adipogenezisi inhibe eder. Kemikte ve kemik iliğindeki stromal hücreler (bone marrow stromal cells (BMSCs)), adipozitlerin ve osteoblastların prekürsörleri olup, VDR tarafından diferansiasyonları sağlanır. CYP27B1 inhibe edilmiş farelerde 1 α -hidroksilaz yoktur ve buna bağlı leptin seviyesi düşüktür, hiperfaji görülür. VDR inhibe edilmiş farelerde leptin düzeyinin düşük olduğu, çok yağlı diyetin neden olduğu obezitenin geliştiği, UCP1 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. D vitamini, adipozitlerin maturasyonunu ve diferansiasyonunu etkileyerek, adipokin sekresyonunu ve inflamatuvar cevabı etkiler.

D vitamini, adipozitlerde adipokin sekresyonunu düzenler. (Roy et al 2015). Adiponektin, anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını arttıran bir hormondur ve başlıca adipozitlerden salınır. Obez çocuklarda, düşük adiponektin ile D vitamini arasında ilişki bulunmaktadır. tip2 diyabet mellitus'da, D vitamini takviyesi ile sistemik inflamatuvar biyomarkerlar ve adiponektin seviyesinde düzelme saptanmaktadır. 1,25(OH)2D, adiponektin sekresyonunu aktive eden GLUT4'ü stimule eder, adipozit genlerin ekspresyonunu sağlar (Avtanski ve ark 2018). Preadipozitlerin adipozitlere dönüşümü, kalsitriol tarafından inhibe edilmektedir (Boutens ve Stienstra 2016). Bu yüzden D vitamini replasmanı yapılması, yağ dokusunun genişlemesini önleyebilir ancak mevcut yağ kütlelerinde azalmayı sağlamaz (Landrier ve ark 2016). Fizyolojik seviyedeki hormonal D vitamini (kalsitriol) etkisinin obezite için koruyucu olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Kalsitriol lipolizi artırır, lipid içeren adipozitlere dönüşen hücre sayısını azaltır, adipojen genlerin aktivitesini ve ekspresyonunu azaltır, lipolitik genlerin ekspresyonunu artırır kalori tüketen bir yanıt oluşturur. Obezlerde, kalsitriol beyaz adipoz dokuda kalsiyum duyarlı reseptör gen ekspresyonunu olmadan, nükleer VDR yolundan bağımsız olarak, hücre içi kalsiyumda artış sağlayarak olgun adipozitlerin apoptozunu artırır (Hyppönen ve Boucher 2018).

2.3.1. D Vitamini Düzeyi ve Obezite Arasındaki Genetik İlişki

D vitamini eksikliği, çocuklarda ve erişkinlerde, obezite başta olmak üzere çok geniş bir hastalık grubu ile ilişkilendirilmektedir. Ancak D vitamini ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, D vitamininin yağda çözünür özelliği nedeniyle yağ dokusu tarafından tutulduğunu ve obezitede metabolik özelliklerinin değiştiği iddia edilmektedir (Golzarand ve ark 2018).

Obezite ve 25(OH)-D ile ilgili genetik belirleyicilerin çalışılmasının nedeni ise, genetik değişikliklerin obeziteden önce gelişmesi, obeziteye bağlı değişkenlik göstermemesi ve hangi proteinlere bağlı etki gösterdiğini belirleme imkânıdır. DBP/GC, CYP2R1 ve DHCR7'deki mutasyonlar, serum 25(OH)-D ile ilgili çalışılmakta olan mutasyonlardır. Obezite ile ilgili mutasyonlardan, en çok VDR gen mutasyonları araştırılmıştır (Bahrami et al 2018; Jolliffe ve ark 2016). Genetik çalışmalarda, D vitamini düzeyi ve obezite ile ilgili genetik belirleyicilerin örtüşmesi çok ilginçtir. Obezite ile ilgili genetik çalışmalar, VDR geni hariç, kısıtlıdır. Ancak VDR gen mutasyonu da, serum 25 (OH)D konsantrasyonundan ziyade, obezite fenotipinin belirlenmesinde etkilidir. Bunun

nedeni VDR proteininin yağ dokusunda bulunmasından dolayı olabilir ya da adipozitler içindeki metabolitlerin ve D vitamininin aktivitesini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. VDR polimorfizmleri, obezite ile ilişkili olabileceği gibi, adipozitlerin farklılaşması, adipozitlerin metabolizması ve D vitamininin insülin sekresyonu üzerindeki modülasyonu ile ilişkili olabilir. Dört tane obezite ile ilişkili VDR gen polimorfizmi saptanmıştır. Bunlar, rs10735810 FoKI, rs7975232 ApaI, rs1544410 BsmI ve rs731236 TaqI'dır ve etnik kökene bağlı olarak, örneğin Kafkaslar, Amerikalılar ve Asyalılarda, farklı özellik göstermektedirler (Almesri ve ark 2016).

Avrupalılar üzerinde yapılan çalışmada, obezite ile DBP / GC geni arasında çok kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir. Cinsiyet farklılığına dayanan genetik çalışmalarda artan VKİ ile düşük D vitamini düzeyi arasındaki ilişki daha net ortaya çıkmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Şekli

Çalışmamızda 2010-2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, D vitamini düzeyi, yaşları 1-18 yaş arasında değişen 200 ekzojen obez çocuk ve adolesanın, hastane dosyalarının, retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya, endojen obez çocuk ve adolesanlar dâhil edilmedi. Çalışma öncesi Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Hasta dosyalarından yaş, cins, tanı, antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, pubertal gelişimlerine ait kayıtları alındı.

Puberte evrelemesi için Tanner evrelemesi kullanıldı. Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak değerlendirildi (Needleman 2008).

Vücut ağırlık ölçümleri 8-12 saat açlık sonrası ayakkabısız olarak yapıldı. NAN tartı cihazı (Türkiye) ile her çocuğun ağırlığı 100 grama duyarlı baskülle ölçüldü. Her tartım öncesi tartı sıfırlandı. Her iki ayağı ile platform merkezine basacak şekilde çocuk tartıya çıkarıldı. Göstergede görülen "kg"olarak okunan sonuç kaydedildi.

Her çocuğun boyu Holtain Limited boy ölçer cihazıyla (İngiltere) 1 mm'ye duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergesi ile ölçüldü. Ayakkabıları, ağırlık ölçümü için çıkartılmış olan her çocuğun; boy ölçümü öncesinde, çocuğun omuzlarını dikleştirip ellerini yanlarda tutup, dizlerini kırmadan, dik durması istendi. Ayrıca boy ölçerin dikey parçasına birleştirmiş

olduğu topukların arka kısmı ile temas etmesine dikkat edildi. Her çocuk için boy ölçümü sırasında ideal pozisyon olarak boy ölçerin parçası ile 4 noktada (basın arka oksipital bölümü, sırtı, gluteus maximus yüzeyleri ve topukları) temas amaçlandı. İstenilen pozisyon elde edildikten sonra, boy ölçerin baş parçası aşağıya doğru yavaşça hareket ettirilerek çocuğun başı ile temas etmesi sağlandı. Dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamlara göre belirlenen "cm" değerinden sonuçlar kaydedildi.

Olguların antropometrik ölçümleri kaydedildi. Olguların boy, ağırlık ve VKİ persentilleri, Türkiye’de, Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından, 1992-2006 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen, sosyoekonomik düzeyi iyi olan ve standartlara göre yetiştirilmiş, sağlıklı, Türk çocuklarında, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi ölçümleri yapılmak suretiyle yaş ve cinsiyete uygun, olarak belirlenen referans aralıklarına göre değerlendirildi. VKİ: ağırlık (kg) / boy(m²) formülü ile hesaplandı. VKİ SDS’leri yaşa ve cinse göre hazırlanmış uygun bilgisayar programında hesaplandı (Cacciari et al 2002). VKİ 95 persentil ve üstü olanlar yani, VKİ SDS değeri; + 1.64 ve üzeri olanlar obez olarak değerlendirildi.

Tüm vakalarda, 8-12 saatlik açlık sonrasında elde edilen açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HbA1c, c peptid, ALT, AST, üre, kreatin, sodyum, potasyum, değerleri kaydedildi. Biyokimya tetkikleri rutin analiz metodları ile Abbot Architect c8000 marka cihaz kullanılarak tayin edildi.

25 hidroksi vitamin D (25-OH D) için Vitamin D düzeylerinde eksiklik <20 ng/ml, yetersizlik 21-29 ng/ml, yeterli vitamin D düzeyi ise >30 ng/ml olarak tanımlandı (Holick et al 2011). 25 (OH) Vitamin D düzeyi ölçümü için Siemens Centaur cihazı ile kemiluminesans immünassay ölçüm yöntemi (CLIA) kullanıldı. CLIA yöntemi ile interferans veren lipitler ve D vitamini metabolitleri uzaklaştırılmamakta ve 25 (OH) D₂ ile 25 (OH) D₃ vitamini birlikte ölçülmekte, ayrı ayrı değerlendirilememektedir. CLIA yöntemi ile ölçülen D vitamini düzeyleri, HPLC metodu ile ölçülenden ortalama 9 ng/ml daha düşüktür (Kulan ve ark 2016).

Hepatosteatozu saptayabilmek için, batın USG cihazı (En Visor C; Royal Philips Electronics Inc., Amsterdam, The Netherlands) kullanıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma veya medyan (Q1-Q3) değerleri verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile tanımlandı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi, Anova, Ancova testlerinden faydalanıldı. Vitamin D’ye etki

eden değişkenleri bulmak için adimsal regresyon yöntemi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonu incelemek için Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. İstatistiksel analizler, SAS University Edition 9.4 programında yapıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3.3. Etik Kurul

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 16.02.2018 tarih ve 2018/1216 tarih ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma grubuna dâhil edilenlerin VKİ persentil ortalaması $98,19 \pm 1,97$, D vitamini ortalaması $18,71 \pm 12,28$ ng/ml idi (Tablo 4.5.).

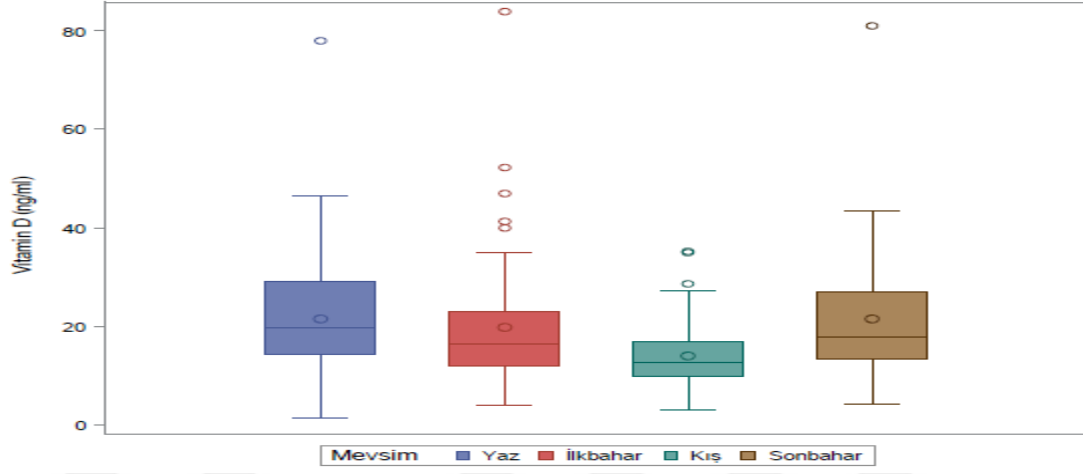
Tablo 4.1. D Vitamini Ölçümünün Yapıldığı Mevsime Göre Katılımcıların Dağılımı

Mevsim	D Vitamini Ölçümünün Yapıldığı Mevsime Göre Katılımcıların Dağılımı
Kış	62 kişi (%31)
İlkbahar	56 kişi (%28)
Yaz	46 kişi (%23)
Sonbahar	36 kişi (%18)

Tablo 4.2. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, mevsimlere göre ortalama D vitamini düzeyleri

Mevsim	D vitamini düzeyi Ortalama \pm standart sapma
Kış	$14,0125 \pm 6,73$ ng/ml
İlkbahar	$19,8017 \pm 13,81$ ng/ml
Yaz	$21,5584 \pm 13,19$ ng/ml
Sonbahar	$21,4511 \pm 13,99$ ng/ml

Şekil 4.1. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, mevsimlere göre D vitamini düzeyi dağılımı (ANOVA p=0,002)

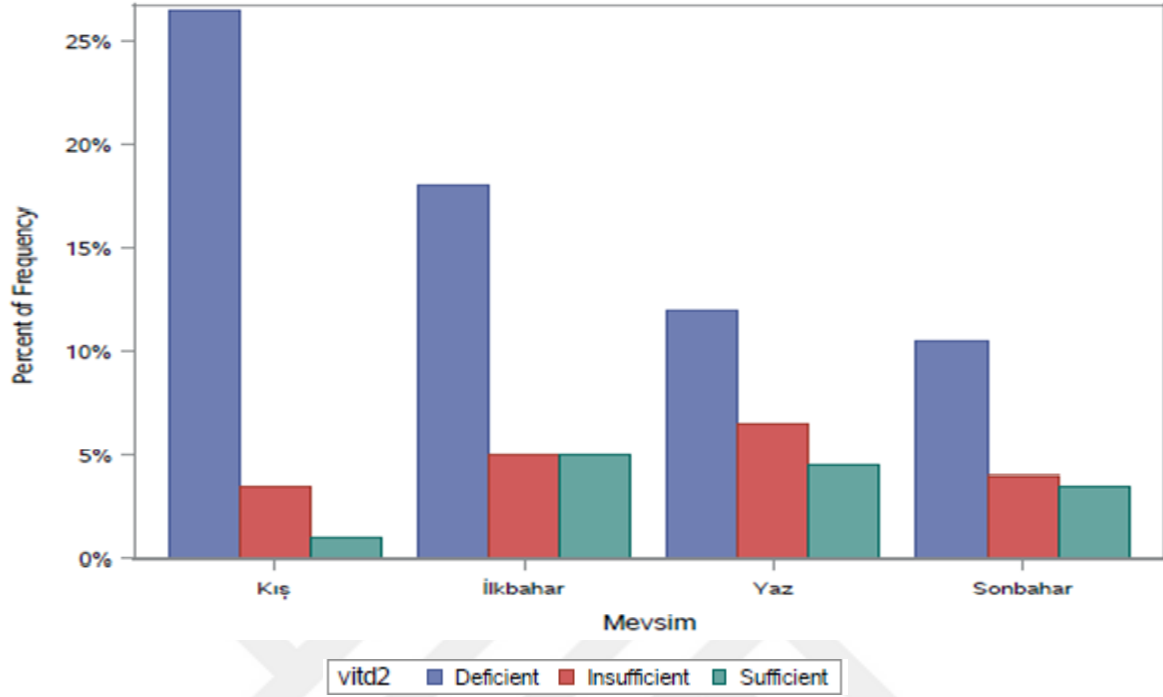


Tablo 4.3. Çalışmamızdaki obez çocuk ve adolesanların D vitamini düzeylerinin sınıflandırılması

D vitamini Düzeyi Sınıflandırılması	D Vitamini Düzeyi Sınıflandırılanların oranı
D vitamini eksikliği (Deficient) D vitamini <20ng/ml	134 (%67)
D vitamini yetersizliği (Insufficient) 20<D vitamini <30ng/ml	38 (%19)
D vitamini yeterli (Sufficient) D vitamini >30ng/ml	28 (%14)
D vitamini düzeyi yetersiz veya eksik olanlar	172 (%86)

Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, sadece 28 kişide (%14) D vitamini düzeyi yeterli iken, 38 kişide (%19) yetersizlik, 134 kişide (%67) ise D vitamini eksikliği saptandı. D vitamini düzeyi yetersiz veya eksik olanlar 172 kişi (%86) olarak saptandı (Tablo4.3.).

Şekil 4.2. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, mevsimlere göre D vitamini yeterli (sufficient), yetersiz (insufficient) ve eksik (deficient) olanların dağılımı



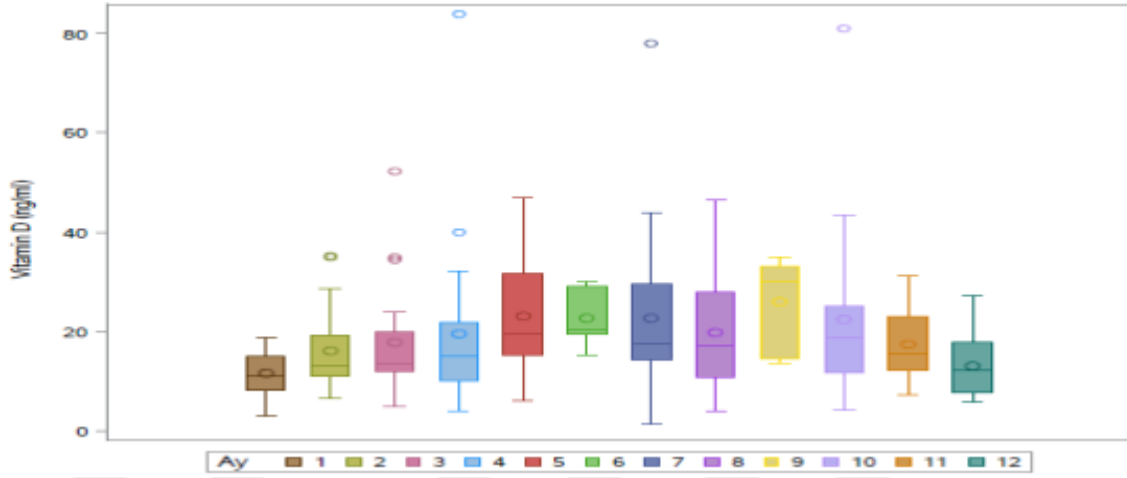
Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, diğer mevsimler ile kıyaslandığında, kışın özellikle D vitamini eksikliği olanların oranı çokken, D vitamini yeterli olanların sayısı ise çok azdı. Yazın ise, diğer mevsimlere göre D vitamini düzeyi normal olanların oranı daha yüksekti. Ancak her mevsimde, D vitamini eksikliği ya da yetersizliği olanların oranı, D vitamini oranı normal olanlardan daha fazlaydı (Şekil 4.2.).

Tablo 4.4. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, D vitamini düzeyi açısından mevsimlerin birbiri ile kıyaslanması (Dunnet test)

Kış mevsimi ile diğer mevsimlerin D vitamini düzeyi açısından karşılaştırılması						
mevsim	mevsim		DF	t değeri	Pr> t	Adj P
Sonbahar	Kış	6.19 ± 2.4	181	2.57	0.011	0.03
Yaz	Kış	7.28 ± 2.1	181	3.32	0.001	0.003
İlkbahar	Kış	4.80 ± 2.1	181	2.28	0.024	0.064

D vitamini düzeyinin en düşük ölçüldüğü mevsim kıştı ve diğer mevsimler ile kıyaslandığında, sonbahara göre 6.19 ± 2.4 ng/ml düşük, ilkbahara göre 4.80 ± 2.1 ng/ml düşük ve yazıya göre 7.28 ± 2.1 ng/ml olarak saptandı (Tablo 4.4.).

Şekil 4.3. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, D vitamini ölçümlerinin aylara göre dağılımı ve D vitamini düzeyi aylık ortalamaları



Tablo 4.5. Çalışmamızda obez çocuk ve adolesanlarda, D vitamini ölçümlerinin aylara göre dağılımı ve D vitamini düzeyi aylık ortalamaları

D vitamini ölçüm ayı	Kişi sayısı	D vitamini düzeyi Ortalama ±standart sapma
Ocak	19	11,58 ± 4,5 ng/ml
Şubat	28	16,12 ± 7,6 ng/ml
Mart	20	17,78 ± 11,3 ng/ml
Nisan	22	19,55 ± 16,7 ng/ml
Mayıs	14	23,07 ± 12 ng/ml
Haziran	10	22,66 ± 5,3 ng/ml
Temmuz	18	22,64 ± 17 ng/ml
Ağustos	18	19,86 ± 12,1 ng/ml
Eylül	6	26,01 ± 9,4ng/ml
Ekim	19	22,37 ± 17,4 ng/ml
Kasım	11	17,37 ± 7,5 ng/ml
Aralık	15	13,13 ± 6,2 ng/ml

Tablo 4.6. Çalışmaya dâhil edilen çocuk ve adolesanların dikkate alınan parametrelere göre toplu değerlendirilmesi

Değişkenler	Obez Çocuk Ve Adolesanlarda Ortalama Parametre Değerleri	D Vitamini Düzeyi Yeterli Olanların Ortalama Parametre Değerleri (n: 28)	D Vitamini Düzeyi Yetersiz Olanların Ortalama Parametre Değerleri (n: 38)	D Vitamini Düzeyi Eksik Olanların Ortalama Parametre Değerleri (n:134)
Yaş (yıl)	10,12 ± 3,33	9,57 ± 3,16	9,13 ± 3,31	10,51 ± 3,33
Boy (cm)	146,34 ± 18,82	143,79 ± 17,79	140,97 ± 19,68	148,40 ± 18,55
Kilo (kg)	62,45 ± 23,50	58,11 ± 19,81	55,97 ± 21,66	65,19 ± 24,34
VKİ (kg/m ²)	27,83 ± 5,20	27,11 ± 4,08	26,80 ± 4,26	28,27 ± 5,60
VKİ persentil	98,19 ± 1,97	98,54 ± 1,41	98,49 ± 1,58	98,03 ± 2,15
Vitamin D (ng/ml)	18,71 ± 12,28	41,47 ± 15,14	24,17 ± 3,14	12,40 ± 4,33
LDL (mg/dl)	100,48 ± 26,76	102,06 ± 29,38	104,56 ± 27,90	99,00 ± 25,95
Trigliserit (mg/dl)	121,76 ± 68,65	124,51 ± 87,26	129,97 ± 93,65	118,83 ± 55,05
VLDL (mg/dl)	25,42 ± 20,59	24,84 ± 17,44	32,54 ± 40,28	23,60 ± 10,88
HDL (mg/dl)	43,67 ± 11,18	39,37 ± 9,81	46,55 ± 15,58	43,77 ± 9,68
Total kolesterol (mg/dl)	170,05 ± 30,28	167,08 ± 35,74	176,00 ± 30,58	168,98 ± 28,95
Cpeptid (ng/ml)	2,82 ± 1,38	3,28 ± 1,98	1,82 ± 1,02	2,91 ± 1,31
*İnsülin (IU/ml)	16,10 ± 16,8 (Q1=7,2 Q3=18)	22,03 (Q1=8,15, Q3=18,3)	12,01 (Q1=6, Q3=15,5)	15,88 (Q1=17,9, Q3=18)
HbA1c (%)	5,41 ± 0,36	5,15 ± 0,38	5,43 ± 0,41	5,43 ± 0,34
Glukoz (mg/dl)	90,90 ± 8,04	88,74 ± 5,33	89,08 ± 6,04	91,91 ± 8,85
AST (U/L)	26,81 ± 12,13	32,88 ± 18,44	30,28 ± 9,14	24,43 ± 10,31
ALT (U/L)	26,30 ± 19,25	31,87 ± 27,88	26,03 ± 17,26	25,21 ± 17,52
Üre (mg/dl)	21,71 ± 6,34	24,21 ± 5,03	27,31 ± 8,32	20,20 ± 5,46
Kreatinin (mg/dl)	0,56 ± 0,12	0,54 ± 0,09	0,52 ± 0,12	0,57 ± 0,12
Sodyum (mmol/L)	139,29 ± 2,05	138,50 ± 2,31	139,13 ± 0,12	139,48 ± 1,91
Potasyum (mmol/L)	4,49 ± 0,33	4,53 ± 0,33	4,57 ± 0,29	4,47 ± 0,34

*İnsülin için median değerler, Lower Quartile(Q1) ve Upper Quartile(Q3) değerleri belirtilmiştir.

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

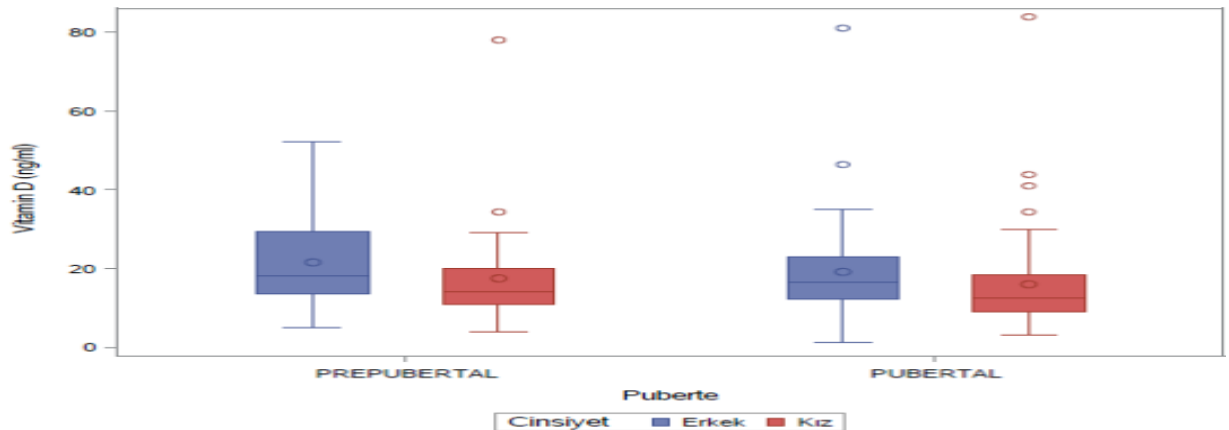
Tablo 4.7. Cinsiyete göre ortalama parametre değerlerinin toplu değerlendirilmesi

Değişken	Ortalama ±standart sapma Erkek (n:108)	Ortalama ±standart sapma Kız (n:92)
Yaş (yıl)	10,33 ± 3,22	9,86 ± 3,46
Boy (cm)	147,80 ± 18,72	144,63 ± 18,89
Kilo (kg)	63,91 ± 23,86	60,74 ± 23,08
VKİ (kg/m ²)	27,98 ± 4,81	27,66 ± 5,65
VKİ persentil	98,40 ± 1,95	97,96 ± 1,97
Vit D (ng/ml)	20,60 ± 11,68	16,49 ± 12,65
LDL (mg/dl)	103,54 ± 27,04	96,78 ± 26,11
Trigliserit (mg/dl)	127,00 ± 83,31	115,46 ± 44,88
VLDL (mg/dl)	25,28 ± 15,98	25,59 ± 25,15
HDL (mg/dl)	44,16 ± 12,08	43,07 ± 10,02
Total kolesterol (mg/dl)	173,39 ± 30,40	165,97 ± 29,81
Cpeptid (ng/ml)	2,93 ± 1,42	2,74 ± 1,38
*İnsülin (IU/ml)	15,20 ± 16,41(Q1=7, Q3=17)	17,13 ± 17,29(Q1=8, Q3= 20)
HbA1c (%)	5,44 ± 0,36	5,39 ± 0,35
Glukoz (mg/dl)	91,53 ± 7,83	90,15 ± 8,26
AST (U/L)	28,11 ± 13,09	25,38 ± 10,93
ALT (U/L)	29,67 ± 23,46	22,53 ± 12,13
Üre (mg/dl)	23,30 ± 7,09	20,08 ± 5,06
Kreatinin (mg/dl)	0,56 ± 0,13	0,56 ± 0,10
Sodyum (mmol//L)	139,29 ± 2,12	139,28 ± 2,00
Potasyum (mmol//L)	4,52 ± 0,32	4,47 ± 0,34

*İnsülin için median değerler, Lower Quartile(Q1) ve Upper Quartile (Q3) değerleri belirtilmiştir.

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

Şekil 4.4. Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, puberte ve cinsiyet ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi



Tablo 4.8. Pubertal ve prepubertal döneme göre ortalama parametre değerleri

Değişkenler	Prepubertal Erkek (n:63)	Pubertal Erkek (n:45)	Prepubertal Kız (n:33)	Pubertal Kız (n:59)
Yaş (yıl)	8.41 ± 2.20	13.02 ± 2.40	6.42 ± 2.4	11.78 ± 2.25
Boy (cm)	136.89 ± 14.58	163.07 ± 11.98	125.67 ± 16.17	155.24 ± 9.84
Kilo (kg)	49.92 ± 14.04	83.49 ± 20.83	38.42 ± 11.49	73.22 ± 17.92
VKİ (kg/m ²)	25.89 ± 3.39	30.91 ± 4.99	23.52 ± 2.55	29.97 ± 5.59
VKİ persentil	98.59 ± 1.71	98.14 ± 2.23	98.02 ± 2.26	97.92±1.81
Vitamin D (ng/ml)	21.63 ± 10.65	19.16 ± 12.98	17.49 ± 13.00	15.93 ± 12.53
LDL (mg/dl)	103.15 ± 27.53	104.12 ± 26.66	98.66 ± 27.33	95.79 ± 25.66
Trigliserit (mg/dl)	110.95 ± 66.58	150.05 ± 99.14	96.21 ± 37.78	125.45±45.33
VLDL (mg/dl)	23.39 ± 15.39	28.11 ± 16.64	19.19 ± 7.49	28.92 ± 30.09
HDL (mg/dl)	46.60 ± 10.28	40.65 ± 13.67	41.52 ± 11.39	43.89 ± 9.22
Total kolesterol (mg/dl)	172.51 ± 30.05	174.71 ± 31.29	165.26 ± 30.48	166.35 ± 29.74
C peptid (ng/ml)	2.54 ± 1.47	3.50 ± 1.24	1.87 ± 0.94	3.17 ± 1.39
*İnsülin (IU/ml)	13.18 (Q1:6, Q2:13)	17.60 (Q1:8, Q2:18)	9.33(Q1:5, Q2:10)	20.88 (Q1:10, Q2:23)
HbA1c (%)	5.44 ± 0.29	5.43 ± 0.47	5.37 ± 0.38	5.40 ± 0.33
Glukoz (mg/dl)	91.07 ± 7.51	92.21 ± 8.33	88.93 ± 6.96	90.77 ± 8.84
AST (U/L)	30.52 ± 15.27	25.21 ± 9.35	28.68 ± 7.91	23.21 ± 12.17
ALT (U/L)	27.79 ± 23.33	32.70 ± 23.71	21.61 ± 6.98	23.06 ± 14.30
Üre (mg/dl)	24.13 ± 6.10	22.14 ± 8.35	20.80 ± 5.13	19.69 ± 5.08
Kreatinin (mg/dl)	0.52 ± 0.08	0.62 ± 0.17	0.49 ± 5.13	0.59 ± 0.08
Sodyum (mmol/L)	138.9 ± 1.85	140 ± 2.41	139.41± 2.02	139.21 ± 2.01
Potasyum (mmol/L)	4.49 ± 0.28	4.58 ± 0.39	4.48 ± 0.39	4.46 ± 0.32

*İnsülin için median değerler, Lower Quartile(Q1) ve Upper Quartile (Q3) değerleri belirtilmiştir.

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

Tablo 4.9. Pubertal ve prepubertal döneme göre ortalama parametre değerleri

Cinsiyet	Puberte Evresi	D Vitamini Düzeyi Ortalama ±standart sapma (T testi p=0,06)
Erkek	Prepubertal	21,6 ± 10,6 ng/ml
Erkek	Pubertal	19,1 ± 12,9 ng/ml
Kız	Prepubertal	17,4 ± 13 ng/ml
Kız	Pubertal	15,9 ± 12,5 ng/ml

Obez çocuk ve adolesanlar üzerinde yaptığımız çalışmada kızlarda erkeklere göre D vitamini düzeyi ortalaması düşüktü. Pubertenin ne kızlarda ne de erkeklerde D vitamini düzeyine etkisi bulunamadı (Tablo 4.9.).

Tablo 4.10. D vitamini ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Spearman Korelasyon Testi							
	Vitamin D	AST	ALT	Üre	Kreatinin	Sodyum	Potasyum
AST (U/L)	r = 0,37 p = 0,0001 n:101						
ALT (U/L)	r = 0,091 p = 0,24 n:163	r = 0,49 p <,0001 n:95					
Üre (mg/dl)	r = 0,25 p = 0,019 n:81	r = 0,09 p = 0,52 n:53	r = 0,2 p = 0,07 n:76				
Kreatin (mg/dl)	r = -0,145 p = 0,07 n:152	r = -0,268 p = 0,015 n:81	r = -0,0146 p = 0,86 n:134	r = 0,02 p = 0,85 n:80			
Sodyum (mmol/L)	r = -0,09 p = 0,25 n:133	r = -0,1 p = 0,39 n:69	r = 0,04 p = 0,66 n:118	r = -0,06 p = 0,6 n:70	r = 0,35 p <,0001 n:127		
Potasyum (mmol/L)	r = 0,079 p = 0,37 n:130	r = 0,04 p = 0,71 n:68	r = 0,04 p = 0,61 n:115	r = -0,12 p = 0,3 n:69	r = -0,03 p = 0,73 n:125	r = 0,23 p = 0,007 n:130	
Cpeptid (ng/dl)	r = -0,15 p = 0,37 n:33	r = 0,11 p = 0,62 n:20	r = 0,28 p = 0,14 n:29	r = -0,044 p = 0,85 n:20	r = 0,18 p = 0,36 n:27	r = -0,25 p = 0,21 n:25	r = -0,33 p = 0,11 n:24

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 101 kişide AST bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile AST arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,3, p=0,0001). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 163 kişide ALT bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile ALT arasında korelasyon saptanmadı (r=0,09, p=0,24). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 81 kişide üre bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile üre arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,2, p=0,01). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 152 kişide kreatin bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile kreatin arasında korelasyon saptanmadı (r=-0,1, p=0,073). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 133 kişide sodyum bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile sodyum arasında korelasyon saptanmadı (r=-0,09, p=0,25). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 130 kişide potasyum bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile potasyum arasında korelasyon saptanmadı (r=0,07, p=0,37). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve

adolesanlardan, 33 kişide c-peptid bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile c-peptid arasında a korelasyon saptanmadı ($r=-0,1$, $p=0,37$) (Tablo4.10.).

Tablo 4.11. D vitamini ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Spearman Korelasyon testi									
	Vitamin D	VKİ persentil	Totalkolesterol	Trigliserit	LDL	HDL	İnsulin	HbA1c	Glukoz
VKİ persentil	$r= 0,042$ $p=0,54$ $n:200$								
Total kolesterol (mg/dl)	$r = 0,03$ $p = 0,66$ $n:173$	$r = -0,002$ $p = 0,97$ $n:172$							
Trigliserit (mg/dl)	$r = -0,09$ $p = 0,23$ $n:174$	$r = 0,11$ $p = 0,14$ $n:173$	$r = 0,24$ $p = 0,0012$ $n:172$						
LDL (mg/dl)	$r = 0,058$ $p = 0,44$ $n:172$	$r = 0,019$ $p = 0,80$ $n:171$	$r = 0,85$ $p <,0001$ $n:170$	$r = 0,029$ $p = 0,7022$ $n:171$					
HDL (mg/dl)	$r = -0,07$ $p = 0,3$ $n:173$	$r = -0,06$ $p = 0,36$ $n:172$	$r = 0,32$ $p <,0001$ $n:171$	$r = -0,35$ $p <,0001$ $n:172$	$r = 0,15$ $p = 0,03$ $n:170$				
İnsulin (IU/ml)	$r = -0,14$ $p = 0,07$ $n:159$	$r = 0,128$ $p = 0,107$ $n:158$	$r = -0,04$ $p = 0,56$ $n:144$	$r = 0,35$ $p <,0001$ $n:145$	$r = -0,17$ $p = 0,036$ $n:143$	$r = -0,197$ $p = 0,017$ $n:144$			
HbA1c (%)	$r = -0,038$ $p = 0,706$ $n:99$	$r = 0,166$ $p = 0,099$ $n:99$	$r = 0,246$ $p = 0,019$ $n:90$	$r = 0,22$ $p = 0,03$ $n:90$	$r = 0,06$ $p = 0,52$ $n:89$	$r = 0,03$ $p = 0,77$ $n:90$	$r = -0,01$ $p = 0,87$ $n:85$		
Glukoz (mg/dl)	$r = -0,18$ $p = 0,012$ $n:189$	$r = -0,022$ $p = 0,75$ $n:188$	$r = 0,031$ $p = 0,68$ $n:168$	$r = 0,15$ $p = 0,04$ $n:169$	$r = -0,08$ $p = 0,29$ $n:168$	$r = 0,022$ $p = 0,76$ $n:168$	$r = 0,17$ $p = 0,032$ $n:154$	$r = 0,22$ $p = 0,02$ $n:95$	
Yaş (yıl)	$r = -0,165$ $p = 0,01$ $n:200$	$r = -0,2340$ $p = 0,0009$ $n:200$	$r = -0,00534$ $p = 0,94$ $n:173$	$r = 0,292$ $p <,0001$ $n:174$	$r = -0,0395$ $p = 0,6$ $n:172$	$r = -0,212$ $p = 0,005$ $n:173$	$r = 0,430$ $p <,0001$ $n:159$	$r = 0,114$ $p = 0,25$ $n:99$	$r = 0,089$ $P = 0,21$ $n:189$

VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanların D vitamini düzeyi ile VKİ persentil değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,04$, $p=0,54$). Çalışmaya dâhil

edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 173 kişide total kolesterol bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile total kolesterol düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,03$, $p=0,66$). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 174 kişide TG bakılmış olup, TG ile D vitamini düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0,09$, $p=0,23$). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 172 kişide LDL bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile LDL kolesterol düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,05$, $p=0,44$). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 173 kişide HDL bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile HDL kolesterol arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0,07$, $p=0,30$). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 159 kişide insülin bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile insülin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0,1$, $p=0,07$). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 99 kişide HbA_{1c} bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile HbA_{1c} arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0,03$, $p=0,70$). Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlardan, 189 kişide glukoz bakılmış olup, D vitamini düzeyi ile glukoz arasında negatif korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,1$, $p=0,01$)(Tablo 4.11.).

Tablo 4.12. Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, batın USG yapılanlarda elde edilen sonuçlar

Batın USG Sonuç	USG yapılan hasta sayısı	USG yapılan Katılımcıların Ortalama D vitamini düzeyi (T testi $p=0,46$)	USG yapılan Katılımcıların Ortalama İnsülin düzeyi (T testi $p=0,3$)	USG yapılan Katılımcıların Ortalama Trigliserit Düzeyi (T testi $p=0,06$)
GRADE1HS	22	17,07 ± 11,95 ng/ml	20 ± 18,1 IU/ml	157,1 ± 75,06 mg/dl
NORMAL	95	19,45 ± 13,72 ng/ml	15,3 ± 15,3 IU/ml	119,4 ± 77,41 mg/dl

USG: Ultrasonografi, HS: Hepatosteatoz

Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, 117 kişiye batın USG yapılmıştı ve bunlardan 22'sinde (%18) grade1 hepatosteatoz saptanmıştır. D vitamini düzeyi ile batın USG'de saptanan hepatosteatoz arasında korelasyon saptanmadı (T testi, $p=0,46$). Hepatosteatoz ile insülin arasında korelasyon saptanmadı (T testi, $p=0,3$). Ancak hepatosteatoz saptananların insülin düzeyi ortalaması, hepatosteatoz saptanmayanlara

oranla oldukça yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı idi. Hepatosteatoz ile TG arasında korelasyon saptanmadı (T testi $p=0,06$). Ancak hepatosteatoz saptananların TG düzeyi ortalaması, hepatosteatoz saptanmayanlara oranla oldukça yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı idi (Tablo 4.12.).

Tablo 4.13. Obez çocuk ve adolesanlarda, adımsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

Değişken	Cinsiyet	Mevsim	Estimate	Standart Hata	DF	t Değeri	Pr > t
Yas			-0.46	0.24	182	-1.91	0.05
Cinsiyet	E		4.20	1.6	182	2.62	0.009
Cinsiyet	K		0
Mevsim		İlkbahar	4.79	2.1	182	2.27	0.024
Mevsim		Sonbahar	6.17	2.4	182	2.57	0.011
Mevsim		Yaz	7.33	2.18	182	3.36	0.0009
Mevsim		Kış	0
Glukoz			-0.25	0.10	182	-2.59	0.0104

Tablo 4.14 Obez çocuk ve adolesanlarda, adımsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

Korelasyon Gösteren Geğişkenler	DF Değeri	F Değeri	Pr > F
Yas	182	3.66	0.05
Cinsiyet	182	6.87	0.009
Mevsim	182	4.40	0.005
Glukoz	182	6.71	0.01

Çalışmaya dâhil edilen obez çocuk ve adolesanlarda yaş ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p=0,05$). Çalışma grubumuzda, kızlarda D vitamini düzeyi, erkeklere göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,009$). D vitamini mevsimlerle anlamlı değişkenlik gösteriyordu ($p=0,005$). Glukoz ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon vardı ($p=0,01$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. 2 yaş ve üstü obez çocuk ve adolesanlarda, adimsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

Değişken	Cinsiyet	Mevsim	Estimate	Standart Hata	DF	t Değeri	Pr > t
Yas			-0.45	0.24	181	-1.82	0.0703
Cinsiyet	E		4.17	1.61	181	2.59	0.0104
Cinsiyet	K		0
Mevsim		Sonbahar	6.19	2.41	181	2.57	0.0111
Mevsim		Yaz	7.28	2.19	181	3.32	0.0011
Mevsim		İlkbahar	4.80	2.11	181	2.28	0.0241
Mevsim		Kış	0
Glukoz			-0.25	0.1003	181	-2.58	0.0107

Tablo 4.16. 2 yaş ve üstü obez çocuk ve adolesanlarda, adimsal regresyon analizinde D vitamini ile korelasyon gösteren parametrelerin Ancova testi ile karşılaştırılması

Korelasyon Gösteren Geğişkenler	DF Değeri	F Değeri	Pr > F
Yas	181	3.31	0.0703
Cinsiyet	181	6.70	0.0104
Mevsim	181	4.34	0.0056
Glukoz	181	6.65	0.0107

D vitamini takviyesi Türkiye’de 0-1 yaş arası bebeklerde uygulanmaktadır. D vitamini takviyesinin etkisinden dolayı 1-2 yaş arası çocuklarda D vitamini düzeylerinin diğer yaş gruplarına nazaran yüksek olarak ölçüldüğü düşünülmektedir. Obez çocuk ve adolesanlarda yaş ile D vitamini arasındaki korelasyonunu daha net ortaya çıkarmak için çalışmamızdaki 1-2 yaş arası çocuklar çalışma grubundan çıkarılarak Ancova test tekrarlandı. 1-18 yaş arası obez çocuk ve adolesanlarda yaş ile D vitamin arasında negatif korelasyon saptanmışken, 2-18 yaş arası obez çocuk ve adolesanlardan oluşan grubumuzda yaş ile D vitamini arasında korelasyon saptanmadı ($p= 0,07$) (Tablo 4.15, 4.16.).

5. TARTIŞMA

Çocuk ve adolesanlarda obezite ve beraberinde D vitamini eksikliği prevalansı giderek artmaktadır. Etnik köken, coğrafi konum, ırk, cinsiyet, yaş, pubertal dönem, mevsim, genetik ve daha birçok neden obezite ve D vitamini eksikliği prevalansını etkiler.

Obezite ile 25(OH)D arasındaki korelasyonun zayıf ya da kuvvetli olmasında, etnik kökene bağlı adipoz dokunun dağılımının farklı olması rol oynamaktadır. Etnik kökenden başka, 25(OH)D ile obezite arasındaki ilişkiyi etkileyen faktörlerden biri de çalışmanın yapıldığı toplumdaki D vitamini eksikliği prevalansıdır (Hyppönen ve Boucher 2018). Yao ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, obez bireylerde, obez olmayanlara göre 3-4 kat daha fazla D vitamini eksikliği olduğu öne sürülmektedir (Yao et al 2015). Yao ve arkadaşlarının çalışmalarında, obezlerde D vitamini eksikliği abartılı olarak yüksek bulunmuş ve toplumdan seçilen örneklerin toplumu yansıtmadığı öne sürülmüştür. Obez çocuk ve adolesanlar üzerinde yaptığımız çalışmamızda da benzer şekilde, katılımcıların %67'sinde D vitamini eksikliği, %19'unda D vitamini yetersizliği saptanırken, sadece %14'ünde D vitamini düzeyi normal olarak saptanmıştır. Ancak genel olarak Türk toplumunda D vitamini eksikliği prevalansı yüksektir (Demiral ve ark 2016).

Wortsman intakt D vitamininin, obezlerde, adipoz dokuda sekestre edilerek, dolaşımında kalmasının ve metabolizmasının önlendiğini ve bu yüzden serum D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu bildirmektedir. Obez çocuk ve adolesanlardan oluşan grupta yaptığımız çalışmamızda da benzer şekilde D vitamini ortalaması $18,7 \pm 12,28$ ng/ml ve düşük saptandı.

Birçok çalışmada, adipoziteyi göstermesi bakımından VKİ parametre olarak kullanmıştır. Kadınlarla yapılan çalışmalarda, erkeklere nazaran D vitamini ile VKİ arasında daha kuvvetli bir ilişki saptanmış olması, erkekler ve kadınların vücut kompozisyonlarının farklı olmasından kaynaklandığı gibi, cinsiyet farklılığının D vitamini metabolizmasına etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Obez çocuk ve adolesanlar üzerinde yaptığımız çalışmamızda da benzer şekilde, kızlarda D vitamini, erkeklere nazaran anlamlı olarak düşüktü.

Cinsiyetin etkisi dâhil edildiğinde D vitamini düzeyleri ile obezite arasındaki kontrast ilişki daha da kuvvetlenmektedir (Almasri ve ark). Çalışmamızda, kızlarda D vitamini düzeyi erkeklere nazaran düşük saptanırken, cinsiyet hormonlarının devreye girdiği pubertal dönem ile prepubertal dönem arasında D vitamini ortalama düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Yapılan bir çalışmada, zamanında doğmuş anne sütü ile beslenen 132 bebek, doğumundan bir yaşına kadar izlenmiş ve çocuklardan oluşan bir grupla kıyaslandığında, daha yüksek serum 25 (OH) D konsantrasyonu saptanmıştır (Hyppönen ve Boucher 2018). Obez çocuk ve adolesanlar üzerinde yaptığımız çalışmamızda da benzer şekilde, yaş ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Bunun nedeni, Türkiye’de bebeklik ve erken çocukluk döneminde D vitamini kullanımının sağlık bakanlığı tarafından teşvik edilmesi olabileceğinden, çalışma grubumuzdan 1-2 yaş arası çocuklar çıkarılarak, 2-18 yaş arasında obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini ve yaş arasındaki korelasyon incelendi. Yaş ile D vitamini arasında 2-18 yaş arası obez ve adolesanlardan oluşan grubumuzda korelasyon saptanmadı.

İngiltere’de 1958’de yapılan kohort çalışmasında, beyaz ırktan gelen avrupalılarda, 25(OH)D düzeyi ölçülmüş, kilolu veya obez olanlarda, normal kiloda olanlara kıyasla lineer bir düşüş saptanmıştır (Hyppönen ve Boucher 2018). Ancak bu çalışmaya dahil edilenlerde, VKİ ile birlikte, bel çevresi ölçülerek abdominal obezite de değerlendirilmiş ve sınıflandırma için kullanılmıştır. Andreozzif ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bel çevresi artışı ve jinekoid tip yağlanmanın, 25(OH)D konsantrasyonu ile güçlü kontrast korelasyon gösterdiğini, ancak santral obezite ile dolaşımdaki 25(OH) D konsantrasyonu arasında, çok daha güçlü bir kontrast ilişki bulunduğunu tespit etmişlerdir (Hyppönen ve Boucher 2018). Çalışmamıza dâhil edilen obez çocuk ve adolesanların D vitamini düzeyi ile VKİ persentil değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

İnsülin rezistansı, obezitede karaciğer ve kaslarda adipoz dokunun artmasıyla gelişir (Cooke ve ark 2016). Kalsitriol, nükleer VDR’ye bağlanarak gen aktivasyonunu sağlar, pankreas beta hücrelerine hızlı fazda, kalsiyum girişini sağlar, hiperglisemiye cevap olarak da insülin sekresyon fazında, insülin sekresyonunu artırır. Uzun dönemde insülin rezistansı geliştiğinde de sürekli insülin artışı, beta hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasına ve fibrozisine, sonuçta da tip2 diyabet mellitus gelişmesine neden olur. Tip2 diyabet mellitus’a karşı D vitamininin koruyucu etkisi insülin salgılayan beta hücrelerinin harabiyetinden önce sağlanmalıdır. (Hyppönen ve Boucher 2018). Çalışmamızda da, obez çocuk ve adolesanlarda, açlık glukozu bakılmış ve D vitamini düzeyi ile açlık glukozu arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Obez çocuk ve adolesanlarda pubertal dönemde insülin düzeyi ortalaması prepubertal döneme göre oldukça yüksekti, artan yaşla birlikte prediyabet ve tip2 diyabet mellitus gelişebileceğini göstermekteydi. Bu sonuç bize Türkiye’de de, 10 yaşından sonra ya da pubertal dönemden sonra, riskli obez bireylerde, diyabet taraması yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. D vitamininin rutin dozlarda

verilmesi ile riskli bireylerde metabolik sendromun ve tip2 diyabet mellitus gelişmesi süresi kısa iken, yüksek dozda D vitamini uygulamasından sonra glikozun stimüle ettiği insülin sekresyonunun arttığı ve dolayısı ile riskli bireylerde tip 2 diyabet mellitus gelişmesinin geciktirildiği düşünülmektedir (Hyppönen ve Boucher 2018).

Kalsitriol, hipergliseminin gelişmesi durumunda adacık beta hücrelerinin korunmasına katkıda bulunur. Randomize kontrollü çalışmalarda, değişik populasyonlarda, D vitamini takviyesinin yararları araştırılmış ve insülin sensitivitesini arttırdığı ve tip 2 diyabet mellitus riskini azalttığı saptanmıştır. Obez çocuk ve adolesanlarda yaptığımız çalışmada, insülin düzeyi bakıldı ve D vitamini düzeyi ile insülin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Prepubertal dönemdeki obez katılımcılarda, insülin ortanca değeri, 11,86 IU/ml iken, pubertal dönemde ise 19,44 IU/ml olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da obezlerde pubertal dönemle birlikte insülin düzeyi belirgin olarak yüksekti.

Çalışmamızda, obez çocuk ve adolesanlarda, HbA1c bakıldı ve D vitamini düzeyi ile HbA1c arasında korelasyon saptanmadı. Ancak obeziteye bağlı tip 2 diyabet mellitus gibi komplikasyonlar, çocukluk döneminden ziyade, erişkin dönemde görüldüğünden, erişkin dönemde yapılan çalışmalarda, obezite, tip2 DM ve HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Hyppönen ve Boucher 2018).

Yağ asitleri, özellikle beyaz yağ dokusu arttığında elongasyona uğrayarak uzar. Kalsitriol, gen üzerinde negatif etki sağlayarak elongasyonu inhibe eder. Kalsitriol, metabolik sendroma yol açan ve kardiyovasküler hastalıkları indükleyen triaçilgliserol oluşumu engeller. Serbest yağ asitlerinin proinflamatuvar etkileri de, kalsitriol tarafından azaltılır. Randomize kontrollü çalışmalarda, D vitamininin metabolik sendrom, prediyabet ve tip2 diyabet mellitus'de indüklenen dislipidemiye azalttığı, özellikle de TG ve LDL ve bazen de HDL'yi azalttığı bildirilmiştir. Avustralya'da 8 yaşındaki (249 kişi) ve 15 yaşındaki (162 kişi) obezlerden oluşan iki grup arasında yapılan bir kohort çalışmasında, serum 25-hidroksivitamin D (25OHD) düzeyi ile kardiyovasküler hastalık gelişme riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için kan lipidleri ölçülmüştür. D vitamini düzeyi, 8 yaşındakilerde, 15 yaşındakilerden daha yüksek olarak ölçülmüş ve 8 yaşındakilerden oluşan grupta D vitamini konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalık gelişme riski arasında korelasyon saptanmamıştı. D vitamini düzeyinin 15 yaşındaki grupta azalması ile vücut yağ kitlesinde artış saptanmış ve D vitamini düzeyi ile total kolesterol, trigliserit düzeyi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (Ke ve ark 2017). Çalışmamızda, obez çocuk ve adolesanlarda, artan yaşla birlikte D vitamini düzeyi azalmaktaydı, ancak D vitamini düzeyi ile total kolesterol, TG, LDL ve HDL düzeyi

arasında korelasyon saptanmamıştır. Obeziteye bağlı dislipidemi, ateroskleroz gibi komplikasyonlar, çocukluk döneminden ziyade erişkin dönemde görüldüğünden, erişkin dönemde yapılan çalışmalarda, obezite ve dislipidemi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Hyppönen ve Boucher 2018). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek doz D vitamini takviyesi ile ateroprotektif lipid profili sağlandığı, poliansature yağ asitlerinin, adipoziteden bağımsız olarak arttırıldığı saptanmıştır (Hyppönen ve Boucher 2018).

Suudi Arabistan'da, güneş ışığı bol olmasına rağmen D vitamini eksikliğini, Türkiye'de olduğu gibi oldukça yaygındır. Arabistan'da yapılan bir çalışmada, Riyad'daki okullarda, D vitamini eksikliği olan 593 öğrenci (13-17 yaş arası) ve 63 öğretmene (26-46 yaş arası) D vitamini eksikliği tedavisi ya da D vitamininden zenginleştirilmiş gıda takviyesi verilmiş, bir gruba da güneşlenmesi önerilmiştir. Hem yetişkinler de, hem de çocuklarda, D vitamini düzeyi ile HDL kolesterol arasındaki pozitif ilişki saptanmıştır (Al-Daghri et al 2017). Çalışmamızda, obez çocuk ve adolesanlarda, artan yaşla birlikte, D vitamini düzeyi azalmaktaydı ve ortalama TG düzeyi artmaktaydı. Ancak D vitamini düzeyi ile total kolesterol, TG, LDL ve HDL düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.

Amerika'da, diyet polikliniğine giden, 2-18 yaş arası 217 çocuk ve adolesan üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, antropometrik veriler (ağırlık, boy, BMI ve bel çevresi), serum D vitamini düzeyi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, TG, HDL, LDL, glukoz, insulin, HOMA-IR değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, obez çocuk ve adolesanların %76'sında D vitamini eksikliği ya da yetersizliği tespit edilmişti. Bel çevresi (>100 cm) arttıkça, D vitamini düzeyinin düştüğü saptanırken, D vitamini düzeyi>20 olması ile insülin, HOMA-IR ve sistolik kan basıncı düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (MacDonald ve ark 2017). Çalışmamızda, obez çocuk ve adolesanlardan oluşan grubumuzda benzer şekilde D vitamini eksikliği ya da yetersizliği oranı %86 ve yüksek olarak saptandı. Ancak VKİ, VKİ persentil ile D vitamini düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Arabistanda, D vitamini eksikliği prevalansı erişkinlerde %80 ve çocuklarda %60 olarak bildirilmiştir. Suudi Arabistan'da, 48 erkek ve 48 kadın sağlıklı bireyde yapılan çalışmada başlangıçta üre kreatinin, glukoz ve D vitamini düzeyi ölçülmüştür. D vitamini düzeyi ortalaması kadınlarda 11,48 ng/ml ve erkeklerde 18,49 ng/ml ölçülmüştür. D vitamini eksikliği olanlarda, tedavi sonrası, glukoz, kreatinin ve üre seviyesinde düşme sağlanmıştır (Nora et al 2017). Çalışmamızda da, obez çocuk ve adolesanlarda, D vitamini ortalaması kızlarda 16,49±12,6 ng/ml, erkeklerde 20,6±11,6 ng/ml ölçülmüştür ve D

vitamini düzeyi ile glukoz arasında negatif korelasyon saptanmıştır, ancak kreatin ve üre arasında korelasyon saptanmamıştır.

Polonya'da, aşırı kilolu ve obez, D vitamini eksikliği ya da yetersizliği olan çocuklarda, D vitamini desteğinin etkilerini inceleyen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, katılımcılara, 26 hafta boyunca, D vitamini (1200 IU) ya da plasebo verilmiş ve zayıflama programı uygulanmıştır. Çalışmanın başında ve sonunda vücut kitle indeksi, vücut kompozisyonu ve kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler transaminazlar, kreatinin, glukoz, insülin seviyeleri kontrol edilmiştir. Obez çocuklarda D vitamini düzeyi ile bel çevresi, sistolik kan basıncı, insülin rezistansı, açlık glukozu, HbA1c, total kolesterol, TG ve LDL kolesterol arasında negatif korelasyon saptanmıştır. D vitamini ile HDL kolesterol ve insülin duyarlılığı arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır (Szlagatys et al 2017). Çalışmamızda da, D vitamini düzeyi yaşla birlikte azalırken, insülin ve TG düzeyleri de artmaktaydı. Ancak, D vitamini düzeyi ile glukoz arasında negatif korelasyon saptanırken, D vitamini ile insülin, HbA1c, c peptid, total kolesterol, TG, LDL, HDL arasında korelasyon saptanmadı.

D vitamini eksikliği ile alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD) ve dolayısı ile siroz, primer karaciğer kanseri gelişim riski arasında negatif korelasyon bulunmaktadır (Hyppönen ve Boucher 2018). Yüksek yağ ve glukoz içeren diyetle beslenen farelerde, invitro ortamda, hepatositler üzerinde, kalsitriol, hepatik lipid dengesini düzenlemekte, serbest yağ asitlerinin metabolizmasını arttırmakta, hepatik triaçilkolesterol üretimini azaltarak, karaciğer yağlanmasını önlemekte ve hepatik glikoz çıkışını azaltmaktadır. Bu etki nedeni ile ciddi NAFLD vakalarında, düşük serum 25(OH)D konsantrasyonları sık görülmektedir (Hyppönen ve Boucher 2018). Karaciğer hasarı gelişirse, D vitamininin 25-hidroksilasyonu da azalabilir. NAFLD gelişen olgularda D vitamini takviyesinin faydası gösterilmiştir ve uzun dönem D vitamini replasmanı ile NAFLD gelişiminin veya ilerlemesinin önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, 117 kişiye batın USG yapılmıştı ve bunlardan 22'sinde (%18) grade1 hepatosteatoz saptandı. D vitamini düzeyi ile batın USG'de saptanan hepatosteatoz arasında korelasyon saptanmadı. Ancak hepatosteatoz saptanan grupta trigliserit düzeyinin ortalaması $157,1 \pm 75,06$ mg/dl iken, batın USG normal olanlarda $119,4 \pm 77,41$ mg/dl olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da klinik olarak oldukça önemlidir. Hepatosteatoz saptanan obez çocukların TG oranları oldukça yüksekti. Aynı şekilde, çalışmamızda insülin düzeyi ile hepatosteatoz arasında istatistiki

olarak korelasyon bulunmasa da, hepatosteatoz saptanan grupta insülin ortalaması $20\pm 4,06$ IU/ml ve yüksek iken, batın USG normal olan grupta ise $15,3\pm 2,05$ IU/ml olarak saptandı.

Adipoz dokunun en önemli görevi sistemik enerji dengesini düzenlemek, vücut ısısını ayarlamak, mevsim değişikliğine, çevresel değişikliklere karşı vücut ağırlığını ve yağ dokusunu düzenlemektir. Kış mevsiminde ve düşük sıcaklıklarda, vücut, yağ kitlesini arttırırken, yaz mevsiminde, vücut yağ oranını düşürür. Ortam ısısı soğuduğunda, beyaz yağ dokusunun metabolik aktivitesi %10 artmaktadır ve kahverengi yağ dokusunun hacmi %42 artmaktadır (Avtanski ve ark 2018). Ayrıca iştah artmakta ve tokluk hissi azalmaktadır. Adiponektin artmakta ve leptin azalmaktadır. Bu değişiklikler sıcak yaz aylarında ise tersine dönmektedir. D vitamini eksikliğine yol açan en önemli faktörlerden biri de güneş ışınlarına maruziyetin azalmasıdır. D vitamini güneş ışığının UVB dalga boyuna sensitiftir ve çevresel değişiklikleri metabolik sinyallere çevirir. Kış geldiğinde ise daha kısa süre güneş ışığı ile temas ve düşük çevre ısısı nedeni ile D vitamini daha az sentezlenir ve kışın metabolik sendromun belirtilerine benzer etkiler oluşur (Avtanski ve ark 2018). Obez çocuk ve adolesanlar üzerinde yaptığımız çalışmamızda, katılımcılara farklı mevsimlerde D vitamini düzeyi bakılmış olup, D vitamini ile mevsimler arasında anlamlı korelasyon saptandı. D vitamini düzeyi ortalaması ilkbaharda $19,8\pm 13,81$ ng/ml, sonbaharda $21,45\pm 13,99$ ng/ml, yazın $21,55\pm 13,19$ ng/ml ve kışın $14,01\pm 6,73$ ng/ml olarak ölçüldü. Kışın en düşük D vitamini düzeyi ortalaması elde edilirken, aynı zamanda D vitamini yetersizliği ve eksikliği de en sık kış mevsiminde saptandı. Yazın en yüksek D vitamini düzeyi ortalaması elde edilirken, aynı zamanda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin de en az görüldüğü dönemdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki 200 obez çocuk ve adolesandan oluşan grupta, D vitamini yetersizliği ya da eksikliği olanların oranı %86 idi. Çalışma grubumuzdaki obezlerde D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu aşikârdı ve D vitamini ile glukoz, yaş, cinsiyet ve mevsimler arasında korelasyon saptandı. Ancak D vitamini eksikliğinin obezitenin sonucu mu yoksa sebebi mi olduğunu anlamak zordur. Obez çocuk ve adolesanlarda kilo kaybının sağlanması ve özellikle kışın D vitamini takviyesi ile NAFDL, prediyabet, tip 2 diyabet, dislipidemi, metabolik sendrom gibi komplikasyonlardan korunmak mümkündür (Hyppönen ve Boucher 2018).

7. KAYNAKLAR

- Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010, Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, 2014
- Ezzati M. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults *Lancet* 2017; 390: 2627–42
- Gibson TW, MD, PhD (Cantab), FRCPC, FCCMG, Campbell A, MD, MHSc, FRCPC, Frohnert IB, MD, PhD, Chanoine JP, MD, Agrégé de l'Enseignement Supérieur, FRCPC Pediatric endocrinology And inborn errors Of metabolism *Child and Adolescent Obesity* 2017; (21): 343-386.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Hassan Murad M, Weaver CM, Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- Cooke AA, Connaughton RM, Lyons CL, McMorrow AM, Roche HM, Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome, *Eur J Pharmacol* 2016;785:207–14
- Gil A, Plaza J, Mesa MD, Vitamin D: Classic and Novel Actions *Ann Nutr Metab* 2018;72:87–95.
- Cisneros C, Thompson T, Baluyot N, Smith AC, Tapavicza E: The role of tachysterol in vitamin D photosynthesis – a non-adiabatic molecular dynamics study, *Phys Chem Phys* 2017; 19: 5763–5777.
- Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C, Orio F, Colao A: Low Vitamin D status and obesity: role of nutritionist, *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 215–225.
- Wongdee K, Charoenphandhu N: Vitamin D-enhanced duodenal kalsiyum transport, *Vitam Horm* 2015; 98: 407–440.
- Murali SK, Roschger P, Zeitz U, Klaushofer K, Andrukhova O, Erben RG: FGF23 Regulates bone mineralization in a 1,25(OH)₂ D₃ and klotho-independent manner, *J Bone Miner Res* 2016; 31: 129–142.
- Nakamichi Y, Udagawa N, Suda T, Takahashi N: Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;pii:S0960-0760(17)30334-5.
- Courbebaisse M, Lanske B: Biology of fibroblast growth factor 23: from physiology to pathology, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;pii:a031260.

- Ma Y, Johnson CS, Trump DL: Mechanistic insights of vitamin D anticancer effects, *Vitam Horm* 2016; 100: 395–431.
- Kim IM, Norris KC, Artaza JN: Vitamin D and cardiac diferansiasyon, *Vitam Horm* 2016; 100: 299–320.
- Orme RP, Middleditch C, Waite L, Fricker RA: The role of vitamin D3 in the development and neuroprotection of midbrain dopamine neurons, *Vitam Horm* 2016; 100: 273–297.
- Xu Y, Sun Z: Molecular basis of klotho: from gene to function in aging, *Endocr Rev* 2015;36: 174–193.
- Avtanski D, Garcia A Liao EP: Extraskletal Effects Of Vit D, *A Clinical Guide* 2018 sf; 9:165-183.
- Dolan E, Swinton PA, Sale C, Healy A, O'Reilly J, Influence of adipose tissue mass on bone mass in an overweight or obese population: systematic review and meta-analysis, *NutrRev*, 2017;75(10):858–70.
- Duggan C, de Dieu Tapsoba J, Mason C, Imayama I, Korde L, Wang CY, McTiernan A, Effect of vitamin D3 supplementation in combination with weight loss on inflammatory biomarkers in postmenopausal women: a randomized controlled trial, *Cancer Prev Res* 2015;8(7):628–35.
- Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S: Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Clin Nutr* 2018, Epub ahead of print
- Bahrami A, Sadeghnia HR, Tabatabaeizadeh SA, Bahrami-Taghanaki H, Behboodi N, Esmaeili H, et al: Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status, *J Cell Physiol* 2018; 233: 4033–4043, *98 Ann Nutr Metab* 2018;73:89–99.
- Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, Martineau AR: Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: review of genetic association studies, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 18–29.
- Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC, Greenwood JP, Plein S, Law GR, Pavitt S, Barth JH, Cubbon RM, Kearney MT, Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study, *J Am Coll Cardiol* 2016;67(Kim 2016):.2593–603.
- Almesri N, Das NS, Ali ME, Gumaa K, Giha HA: Independent associations of polymorphisms in vitamin D binding protein (GC) and vitamin D receptor (VDR) genes with obesity and plasma 25OHD3 levels demonstrate sex dimorphism, *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41: 345–353.

- Roy P, Nadeau M, Valle M, Bellmann K, Marette A, Tchernof A, Gagnon C: Vitamin D reduces LPS-induced cytokine release in omental adipose tissue of women but not men, *Steroids* 2015; 104: 65–71.
- Hyppönen E, Boucher BJ: Vitamin D, Obesity, and the Metabolic Syndrome Vitamin D, Volume 2: HeALTH, Disease and Therapeutics, Fourth Edition 2018; 78:425-434
- Deschasaux M, Souberbielle JC, Andreeva VA, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Szabo de Edelenyi F, Galan P, Hercberg S, Ezzedine K, Touvier M, Quick and easy screening for vitamin D insufficiency in adults: a scoring system to be implemented in daily clinical practice, *Medicine* 2016;95(7):e2783.
- (Pannu ve ark PK, Zhao Y, Soares MJ, Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and meta-regression analysis, *Nutr Res* 2016;36(3):201–13.
- Karcken E, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Peiretti F, Darmon P, Landrier JF, Vitamin D limits chemokine expression in adipocytes and macrophage migration in vitro and in male mice, *Endocrinology* 2015;156(5):1782–93.
- Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, Jin Y, Wu X, Fang Y, A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity, *Int J Clin Exp Med*
- Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Vitamin D receptor Cdx- 2-dependent response of central obesity to vitamin D intake in the subjects with type 2 diabetes: a randomised clinical trial, *Br J Nutr* 2015;114(9):1375-84.
- Neyzi O, Bundak R, Günöz H. Ve arakadaşları (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51: 1-14.
- Cacciari E, S. Milani, A. Balsamo et al (2002). Italian cross-section charts for height, weight and BMI (6–20 y). *Eur J Clin Nutr* 56(2): 171–180.
- Al-Daghri MN, Alrahman SHA, Panigrahy A, Al-Saleh Y, Aljohani N, Al-Attas OS, Alokail M, Khattak MNK, Efficacy of Vitamin D Interventional Strategies in Saudi Children and Adults, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017.12.004.
- Ke L, Mason RS, Baur LA, Cowell CT, Liu X, Garnett SP, Brock KE, Vitamin D levels in childhood and adolescence and cardiovascular risk factors in a cohort of healthy Australian children, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017;07.010
- MacDonald K, Godziuk K, MA, Kin, CSEP, Yap J, MD, FRCPC LaFrance R, MD, FRCPC, Ansarian, M, MD, FRCPC, Haqq AM, MD, FRCPC, Mager D.R. PhD, MSc, RD Vitamin D status, cardiometabolic, liver and mental health status in obese youth attending a Pediatric Weight Management Centre. *Journal of*

- Nora A. Al-Tamimi, Al-Khalifa, A.S, Gamal A. Gabr, and Nahla M. M. Hassan
Assessment of vitamin D levels among Saudi population in Hotat
Bani Tammim, South of Riyadh Bulletin of Environment, Pharmacology
And Life Sciences Vol 6 [8] July 2017: 45-50
- Szlagatys-Sidorkiewicz A, Brzeziński M, Jankowska A, Metelska P, Słomińska-Frączek M, Socha P. Long-term effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient obese children participating in an integrated weight-loss programme (a double-blind placebo-controlled study), *BMC Pediatrics* (2017) 17:97
- Kulan P, Uras AR, Delibaş S, Durmuşcan M, Yıldırım S25-Hidroksi Vitamin D İmmun Ölçüm Yönteminin Analitik PerformansıTürk Klinik Biyokimya Derg 2016; 14(3): 181-188
- Needlman RD. Puberty. In: Nelson W. et al (eds). *Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Reference ranges chapter 2. 2008.
- Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, et al, Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women, *J Bone Miner Res*, 2017;32(2):237–42.
- Boutens L, Stienstra R, Adipose tissue macrophages: going off track during obesity, *Diabetologia* 2016;59(5):879–94.
- Demiral, Meliha; Sirmagül, Basar; Kirel, Birgül. Guencil PediatriVitamin D Levels in Children Admitted to the Endocrine Outpatient Clinic; *Istanbul Vol.2016;8(14), Iss. 2*