

# Çocukluk Çağı ve Ergenlikteki Obezitenin Metabolik Komplikasyonları: Diyabetten Daha Fazlası

## Metabolic Complications of Obesity in Childhood and Adolescence: More than Just Diabetes

Brandon M. NATHAN, MD,<sup>a</sup>  
Antoinette MORAN, MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pediatric Endocrinology,  
University of Minnesota, Minneapolis,  
USA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Brandon Nathan, MD  
Division of Pediatric Endocrinology,  
University of Minnesota,  
420 Delaware Street SE, MMC 404,  
MN 55455, USA  
natha039@umn.edu

**ÖZET Derlemenin amacı:** Pediatrik obezite prevalansındaki korkutucu boyuttaki artış, dünya genelindeki pediatrik popülasyonlarda obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonların artışına neden olmuştur. Bu derleme, aşırı kilolu pediatrik yaş grubunda karşılaşılan metabolik bozuklukların tespiti, patofizyolojisi ve potansiyel girişim stratejileri ile ilgili yakın geçmişteki literatürü özetlemektedir. **Son bulgular:** Çocukluk çağındaki obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonların gelişimi erişkinlik dönemine kadar devam eder ve tip 2 diyabet ile erken kardiyovasküler hastalık riskini artırır. İnsülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemiye içeren bu metabolik anormallikler kümesi, kilo fazlalığı olan ergenlerin %50 kadarını etkileyebilen metabolik sendromu oluşturur. Obezite ve insülin direnci ile ilişkili diğer ciddi hastalıklar polikistik over hastalığı ve yağlı karaciğeri içermektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve aynı şekilde farmakoterapi üzerine odaklanan aile ve okul temelli programlar, bu bozuklukların bazılarının geriye döndürülmesinde umut vermiştir. **Özet:** Pediatrik obezitedeki eğilim artmaya devam ettiği için, uygulayıcılar mutlaka etkin bir şekilde metabolik bozukluklar açısından risk altında olan çocukları tespit etmeli ve uzun-sürelili, başarılı tedavi rejimleri uygulamalıdır. Çocukluk çağında başlayan kardiyovasküler hastalıkların öncülerine yönelik devam eden araştırmalar ve bunların nasıl değiştirilebileceği, pediatrik yaş grubumuzun gelecekteki sağlığı açısından çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin direnci, metabolik sendrom, obezite

**ABSTRACT Purpose of review:** The alarming increase in the prevalence of pediatric obesity has led to a rise in associated metabolic complications in worldwide pediatric populations. This review summarizes recent literature on detection, pathophysiology, and potential intervention strategies for the metabolic derangements encountered in the overweight pediatric population. **Recent findings:** Development of metabolic complications associated with obesity during childhood track into adulthood and increase the risk for type 2 diabetes and early cardiovascular disease. Clustering of these metabolic abnormalities, which include insulin resistance, hypertension and dyslipidemia, constitutes the metabolic syndrome, which may affect up to 50% of overweight adolescents. Other serious disorders associated with obesity and insulin resistance include polycystic ovary disease and fatty liver. Family and schoolbased programs focusing on lifestyle modifications, as well as pharmacotherapy, have shown preliminary promise in reversing some of these derangements. **Summary:** As the trend in pediatric obesity continues to rise, providers must effectively identify children at risk for metabolic disturbances and implement long-lasting, successful treatment regimens. Continued research into the predecessors of cardiovascular disease that begin during childhood and how they can be altered is crucial to the future health of our pediatric population.

**Key Words:** Insulin resistance, metabolic syndrome, obesity

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2009;4(2):68-77

G eçen 15 yıl içerisinde, çocuklar arasında Tip 2 Diabetes mellitus (T2DM) olgularındaki keskin yükseliş, pediatrik obezite oranlarındaki sürekli artışa paralellik göstermiştir.<sup>1\*\*</sup> Bununla birlikte bu rahatsız edici eğilim ve obez pediatrik yaş grubundaki metabolik komplikas-

yonlar buz dağının sadece ucunu oluşturuyor olabilir. Kilolu çocukların çoğunluğunda, T2DM kanıtı olmaksızın insülin direncinden köken alan önemli metabolik anormallikler vardır.<sup>2,3</sup> Obez çocukların, obez genç yetişkinler olması kaçınılmazdır ve bu toplulukta yaygın olarak karşılaşılan kardiyovasküler risk faktörleri (örneğin, anormal lipid profilleri ve artmış kan basıncı) çocukluktan yetişkinliğe kadar uzanmaktadır (Şekil 1).<sup>4,5</sup> Bu nedenle, risk altındaki çocukları tespit etmek ve başarılı girişim stratejileri geliştirmek çok önemlidir.

## OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

İnsülin direncinin etiyojisi, genetik predispozisyon, hormonal faktörler ve çevresel etkileri kapsayacak şekilde multifaktöriyeldir. Günümüz gençliğinde, insülin direnci gelişimi için en büyük risk faktörü obezitedir.

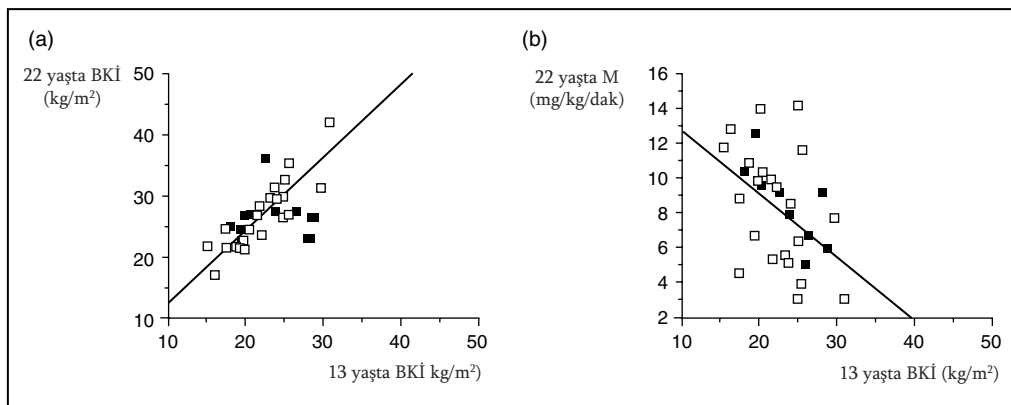
### OBEZİTE İNSÜLİN DİRENCİNE NEDEN OLUR

Obezite, bozulmuş insülin sinyalleşmesini, glukoz transportunun engellenmesini, yükselmiş intraportal yağ asitleri ile ilişkili olarak azalmış insülin klerensini ve artmış sistemik adiposit sitokinlerini içeren çok sayıda mekanizma yoluyla insülin direncine neden olur.<sup>6</sup> İnsüline direnç, çok sayıda doku hücrese düzeyde ortaya çıkar ve artmış hepatik glukoz çıkışına ve kas ile yağ tarafından azalmış glukoz alımına yol açar. Normal kan-glukoz düzeylerini idame ettirebilmek için vücut insülin salınımını artırarak kompanse eder. Puberte esnasında

insülin duyarlılığındaki normal azalma,<sup>7</sup> obez çocuklarda gözlenen insülin direncine katkıda bulunur (Şekil 2). Hiperglisemi sadece, yeterli kompensatuar insülin sekrete edemeyen bireylerde ortaya çıkar.

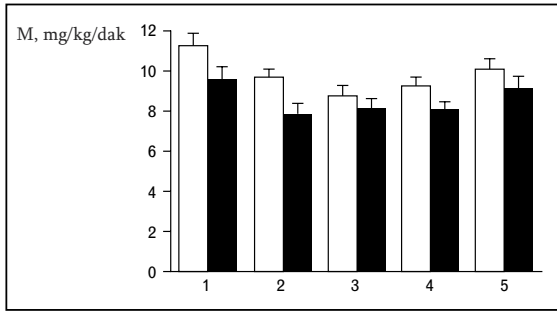
### GELECEKTEKİ OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİYLE BAĞLANTILI OLARAK İN-UTERO ÇEVRE

Obezite ve insülin direnci için risk, in utero dönemde programlanmış olabilir.<sup>8</sup> Çocuklardaki aşırı yağ, hem düşük, hem de artmış doğum ağırlığı ile ilişkilidir.<sup>9</sup> Tutumlu fenotip hipotezi, gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) veya intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ile doğan bebeklerin, insülin direnci açısından artmış riskte olduğunu ileri sürmektedir, çünkü fetus, beyin gelişimini sağlamak ve sağkalıma yardımcı olmak için besinleri iskelet kası ve iç organlardan uzaklaştırarak yetersiz in-utero beslenmeye karşı önlem alır.<sup>10</sup> Nitekim bu prenatal metabolik tekrar programlanma sonrasında, insülin direnci ve obeziteye neden olabilir. SGA olarak doğan bebeklerin büyüme hızını ve zamanlamasını yakalaması bu riski etkileyebilir.<sup>11,12,13</sup> Risk ayrıca, genetik katkının etkisini vurgulayacak şekilde belirli etnik toplumlarda daha büyük görünmektedir.<sup>14</sup> Tersine, gestasyonel yaşa göre büyük olan bebekler ve/veya gestasyonel diyabeti olan anneden doğanlar da, muhtemelen aşırı besine in-utero doku ve pankreas adaptasyonuna bağlı olarak gelecekteki obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom açısından risk altındadırlar.<sup>15-17</sup>



**ŞEKİL 1.** 13 yaşında BKİ değerinin (a) 22 yaşındaki BKİ değeri ve (b) 22 yaşındaki insülin direnci ile olan ilişkisi.

(a)  $r=0.67$ ,  $p=0.0001$ . (b)  $r=-0.5$ ,  $p=0.006$ . □ Kadın; ■ Erkek, Kaynak [5]'ten alınmıştır.



ŞEKİL 2. Tanner evresi ve cinsiyete göre insülin duyarlılığı, BKİ'ye göre ayarlanmıştır.

M, insülin duyarlılığı. □ Erkek; ■ Kız, [7]'den alınmıştır.

## VİSERAL ADİPOZİTENİN ÖNEMİ

Çocuklarda ve ergenlerde, viseral adiposite, beden kitle indeksi (BKİ)'nden bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkilidir.<sup>18••,19•,20</sup> Viseral adipoz dokudan portal dolaşıma aşırı yağ asidi salınmasının, karaciğer enerji metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olabilir ve ayrıca adacık hücre insülin sekresyonunu da bozabilir ("lipotoksiste").<sup>21</sup> Ek olarak, çocuklardaki viseral adiposite, oksidatif stres ölçüleri ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir<sup>18••</sup> ve T2DM ile kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunuyor görünmektedir.<sup>22,23</sup>

Viseral adipositenin ölçümü tipik olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya DEXA kullanılarak yapılmaktadır, fakat bel çevresi, viseral adipositenin ve diğer metabolik bozuklukların bir belirteci olarak kabul görmektedir.<sup>24,25</sup> Farklı etnik gruplardaki çocukların bel çevresi için belirlenmiş normlar henüz mevcut değildir.<sup>26</sup> Yaşa göre 90. persentilin üstünde olan bel çevresi olarak tanımlanan abdominal obezite, son 10 yıl içerisinde tüm Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yaş grupları arasındaki her iki cinsiyette de %65'ten fazla artmıştır.<sup>27•</sup>

## ADİPOKİNLERİN ROLÜ

Geçmişteki inanışın aksine adipoz doku hareketsiz bir enerji deposu değildir. Adiposit, çok sayıda hormon ve sitokin sekrete eden önemli bir endokrin ve parakrin organdır. İnsülin direnci ile ilişkili adipoz kökenli faktörler arasında leptin, resistin, visfatin, interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) bulunmaktadır. Aksine adiponektin ve IL-10, insülin duyarlılığı ile ilişkilidir.

Tespit edilen ilk adipoz-doku hormonu olan leptin, iştah düzenlenmesi ve enerji dengesinde rol almaktadır. Hem BKİ, hem de açlık insülin düzeyi ile pozitif olarak koreledir; bununla birlikte, vücut ağırlığı ve adiposite ile olan yakın ilişkisinden bağımsız olarak insülin direncindeki rolü hala belirlenmeyi beklemektedir.<sup>28,29</sup> Resistin, farelerde insülin direncine aracılık etmektedir, fakat insanlarda benzer bir ilişki henüz gösterilmemiştir.<sup>30-32</sup> Esas olarak viseral adipoz dokudan kaynaklanan visfatinin, insülin benzeri etkisi vardır ve insülin reseptörüne bağlanır.<sup>33</sup> Her ne kadar pediatrik yaş gruplarında sınırlı veri bulunsun da visfatin seviyeleri, zayıf ergenlere kıyasla obezlerde belirgin şekilde daha yüksektir.<sup>34•</sup> Çocuklarda visfatinin diğer obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların patogenezinde nasıl bir rol oynayabileceği halen belirlenmeyi beklemektedir fakat, yetişkinlerde T2DM'de bir rolü olduğuna yönelik ilk kanıtlar öne sürülmektedir.<sup>35</sup> İnflamatuar sitokinler (TNF, IL-6, IL-1), diğer yönden sağlıklı olan ergenlerde adipositenin ölçümleri ile orantılıdır.<sup>36-38</sup> İnsülin-reseptör sinyalleşmesini azaltırlar, böylece insülin direnci durumuna katkıda bulunurlar.

Adiponektin ve IL-10 insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. Adiponektin düzeyleri, cinsiyet, yaş ve pubertal durumdan bağımsız olarak adiposite ile ters bağımlıdır.<sup>38</sup> Adiponektinin düşük düzeyleri, BKİ için kontrol edildiğinde obez erişkinlerde daha şiddetli insülin direnci ile ilişkilidir<sup>39•</sup> ve obez bireylerdeki insülin direncinde görülen değişkenlikten sorumlu faktörlerden birisinin bu varyasyon olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>20</sup> Düşük adiponektin düzeyleri, çocuklarda ve gençlerde ayrıca daha yüksek sistolik kan basıncı, trigliserid, glukoz düzeyleri ve bel çevresi ile de ilişkilidir<sup>40••</sup> ve pediatrik yaş grubunda, metabolik sendromun bu değişkenlerinin kümelenmesini öngördürebilir.<sup>41•</sup>

## KİLOLU ÇOCUKLARDAKİ KARDİYOVASKÜLER RİSK

Yetişkin dönemdeki kardiyovasküler hastalığın kökleri çocukluk dönemine dayanmaktadır. Uzun dönemli grup çalışmaları, çocukluk çağındaki kilo alımı ve obezite ile koroner arter hastalığından olan ölümler dahil yetişkin dönemdeki genel mortalite

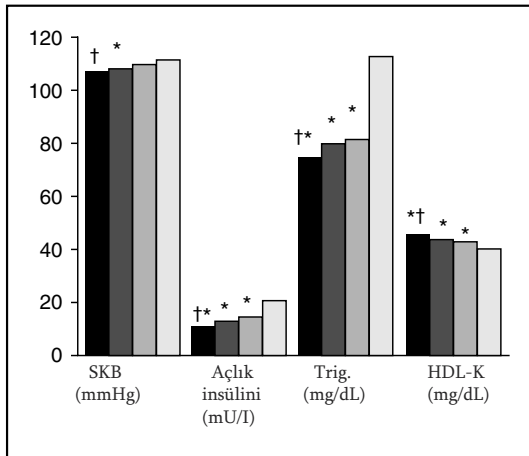
riski arasında bağlantı kurmuştur.<sup>42</sup> Erken kardiyovasküler değişiklikler (yağlı çizgiler ve plaklar), özellikle dislipidemi ve hipertansiyonu olanlar olmak üzere obez genç insanlarda daha yaygındır.<sup>43</sup>

### OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ, ÇOCUKLUK DÖNEMİNDEKİ KARDİOVASKÜLER RİSK İLE İLİŞKİLİDİR

Gençlerdeki obezite ve birlikte bulunan insülin direnci, çeşitli majör kardiyovasküler risk faktörlerindeki anormalliklerle ilişkilidir. İnsülin direnci, ergenlerde artmış trigliserid düzeyleri ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri ile bağlantılıdır.<sup>23</sup> Pediatrik yaş grubunda obezite, hipertansiyon için artık tek başına en yaygın risk faktörüdür. Kan basıncı ile insülin direnci arasında bağımsız bir ilişki olup olmadığı açık değildir. Bununla birlikte ergenlerde, yüksek sistolik kan basıncı, yüksek trigliseridler, düşük HDL-K, artmış BKİ ve açlık insülini, artmış kardiyovasküler risk paternini tanımlamak için hep birlikte “kümelenmektedir” (Şekil 3).<sup>23,44,45</sup> Bu risk faktörlerinin her biri yetişkin döneme uzandığı ve yetişkin kardiyovasküler riski öngördüğü için bu konu önemlidir.<sup>46\*\*</sup>

### ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROMUN TANIMLANMASI

Metabolik sendrom, santral obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların kümelenmesi ile ilişkili ve in-



**ŞEKİL 3:** BKİ ve insülin duyarlılığının sistolik kan basıncı ve laboratuvar verileri üzerine olan kombine etkilerinin karşılaştırılması.

SKB, sistolik kan basıncı. H-IR grubu ile kıyasla \* $p < 0.05$ ; H-IS grubu ile kıyasla † $p < 0.05$ . ■ T-IS (n= 72); ■ T-IR (n= 74); ■ H-IS (n= 75); ■ H-IR (n= 73). T-IS, Zayıf, İnsülin-duyarlı; T-IR, Zayıf, İnsülin-dirençli; H-IS, Ağır, insülin-duyarlı; H-IR, Ağır, İnsülin-dirençli. [23]’ten alınmıştır.

sülin direnci ile bağlantılıdır.<sup>47</sup> Pediatrik metabolik sendromun en son fikir birliği Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun son konsensus toplantısında açıklanmış ve Tablo 1’de listelenmiş olup artmış bel çevresine ek olarak, artmış trigliseridler, artmış kan basıncı, düşük HDL-K ve anormal glukoz toleransını içeren 4 anormallikten 2’sinin bir arada olmasından oluşmaktadır.<sup>48\*</sup> Bu anormalliklerin kümelenmesinin gerçek bir sendromu gösterip göstermediği pediatrik literatürde tartışılmaktadır. Bu metabolik bozuklukların varlığının, çocukları erken kardiyovasküler hastalık açısından artmış risk altına soktuğu açık bir şekilde görülmektedir.

Metabolik sendrom muhtemelen spesifik genlerin ve çevresel etkilerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Genetik bileşen için kanıtlar, İtalyan obez ergenlerde insülin promoter genindeki polimorfizmin metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğunu gösteren bulguları<sup>49\*</sup> içermektedir ve en azından bir ebeveyninde metabolik sendrom teşhis edilen çocukların aşırı kilolu olması ve insülin direnci taşıması daha muhtemeldir.<sup>50</sup> NHANES III verileri temel alındığında, metabolik sendromun genel prevalansı 1988 yılından 1994 yılına kadar, kullanılan kriterlere bağlı olarak %4.2 ile %9.7 arasında idi.<sup>51,52</sup> Etnik farklılıklar, yetişkinlerdeki yansıtılmaktadır, Hispanik–Amerikan çocuklarda prevalans en fazladır ve takiben Hispanik olmayan beyazlar ve sonra da Afrika–Amerikalılar gelmektedir. Prevalans, kilolu ergenlerde daha fazladır (%28.7-31.2), ki yakın geçmişte bildirilen yetişkinlerdeki yaklaşık %25’lik prevalansı bile aşmaktadır.<sup>53</sup>

BKİ, çocuklar arasındaki metabolik sendrom riski için çok duyarlı bir belirteçtir.<sup>38</sup> Yaş 13’ten 19’a kadar BKİ’deki artışın boyutu ve insülin direncinin varlığı (BKİ’den bağımsız), hipertansiyon ve hipertrigliseridemi dahil metabolik sendromun bileşenlerinin prediktörleridir (Şekil 4).<sup>54\*\*</sup>,<sup>55,56</sup> Ayrıca bel çevresi de çocuklarda metabolik sendromu öngörmektedir.<sup>57\*</sup>

### METABOLİK SENDROM, GELECEKTEKİ KARDİOVASKÜLER RİSKİ ARTIRMAKTADIR

Metabolik sendrom, yetişkinlerde T2DM, kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin tüm nedenleri için iyi tanımlanmış ve güçlü bir risk faktörü-

**TABLO 1:** Çocuklarda (yaş 10-16 arası) metabolik sendromun 2007 Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre tanımı.

Obezite: Abdominal bel çevresi, yaş için >90 persentil ve ek olarak aşağıdaki özelliklerden ikisi:

1. Hipertrigliseridemi: trigliseridler >1.7 mmol/l
2. Düşük HDL: HDL <1.03 mmol/l
3. Hipertansiyon: SKB >130 mmHg veya DKB >85 mmHg
4. Glukoz intoleransı: açlık plazma glukozu >5.6 mmol veya bilinen T2DM

Konvansiyonel üniteye çevirmek için

Trigliserid (mg/dL)= 0.01133 (mmol/l)

HDL (mg/dL)= 0.02586 (mmol/l)

Glukoz (mg/dL)= 0.05551 (mmol/l)

[48\*] no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

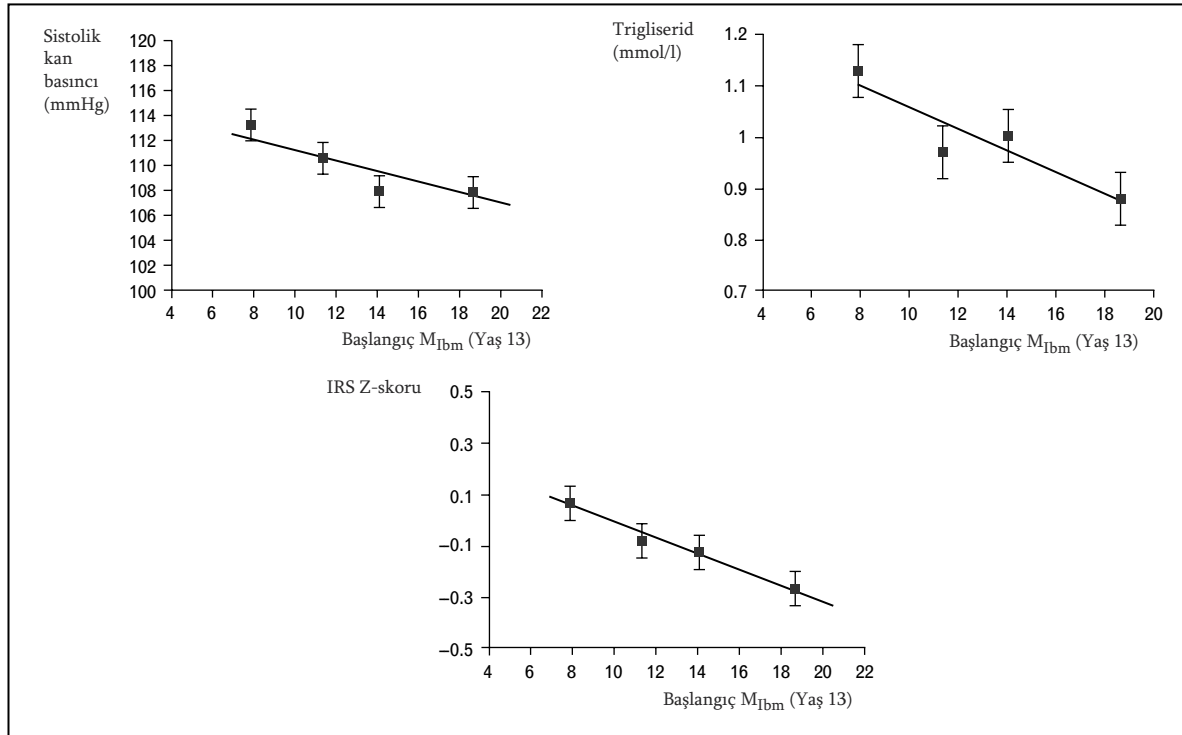
dür.<sup>53,58</sup> Kanıtlar, çocukluk çağı metabolik sendromunun erken yetişkin kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Son zamanlarda yapılan küçük fakat önemli bir çalışma, metabolik sendromu ve kilo fazlalığı olan 31 ergenin, metabolik sendromu olmayan bir kontrol

grubuna kıyasla uzun-dönem verilerini bildirmiştir. Çalışma başlangıcından 25 yıl sonra, pediatrik metabolik sendrom grubunun %19.4'ü önemli bir kardiyovasküler olay yaşamıştır, buna karşın kontrol grubunda bu oran sadece %1.5 olarak bulunmuştur.<sup>59\*\*</sup>

Çocukluk çağı obezitesindeki insülin direnci ve metabolik sendrom, erken kardiyovasküler hastalık için tek başına obeziteden daha fazla risk oluşturmaktadır. Obez ergenlerde, insülin direnci dahil metabolik sendromun çeşitli bileşenleri, karotis intima-media kalınlığı ölçümleri ile ilişkilidir.<sup>60\*\*</sup> Bu, kısmen inflamasyon ile ilişkili olabilir, çünkü obez çocuklardaki sitokin düzeyleri, insülin direnci, kötü diyet alışkanlıkları ve metabolik sendrom belirtileri ile ilişkilidir.<sup>61</sup>

## OBEZİTENİN DİĞER KOMPLİKASYONLARI

Pediatrik obezite, birçok organ sisteminde disfonksiyon ile ilişkilidir (Tablo 2). Polikistik over sendromu (PCOS) ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), obezite ve insülin direnci ile ilişkili olan önemli metabolik anormalliklerdir.



**ŞEKİL 4:** On üç yaşındaki insülin duyarlılığının (başlangıç  $M_{1bm}$ ), 19 yaşındaki sistolik kan basıncı, trigliserid ve insülin direnci sendromu Z skoru ile ilişkisi. IRS skoru, açlık insülinini, sistolik kan basıncını, trigliseridleri ve HDL-K'yi içermektedir. Yüksek IRS skorları, dört değişkenin daha yüksek dağılımlarda kümeleme eğiliminde olduğunu göstermektedir.  $M_{1bm}$ , insülin duyarlılığı; IRS, insülin direnci sendromu [54\*\*]'den alınmıştır.

## POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PCOS, hiperandrojenizm, anovulatuvar menstrüel siklus veya oligomenore, hirsütizm ve ultrasonda polikistik overlerin görünmesinin değişken birlik-teliği ile ilgilidir.<sup>66</sup> PCOS'nin etiyojisi karmaşıktır ve muhtemelen multifaktöriyeldir. İnsülin direncinin majör bir rol oynadığına inanılmaktadır.<sup>67,68</sup> Hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın değişmiş regülasyonu ile birlikte insülin direnci, over ve adrenal bez düzeyinde hiperandrojenemik bir duruma yol açmaktadır.<sup>69,70</sup> İnsülin ayrıca seks hormonu bağlayıcı globülin üretimini de inhibe eder, böylece serbest testosteron düzeylerini artırır. İnsülin duyarlılığındaki düzelme, anovulatuvar hiperandrojenizmi olan non-obez ergenlerde ovülasyonu artırır.<sup>71</sup> PCOS olan kadınların çoğunluğunda insülin direnci vardır çünkü obezdirler, fakat bazıları zayıftır, ki bu, insülin direncine katkıda bulunabilecek obeziteden başka faktörlerin karışabileceğini de düşündürmektedir.

PCOS'nin akut kozmetik ve fertilitate problemlerine ek olarak önemli uzun dönem sağlık sonuçları da vardır. Gelecekte T2DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür.<sup>72-74</sup> PCOS olan zayıf emsallerine kıyasla PCOS olan ergenlerde, bozulmuş glukoz toleransının, insülin direncinin ve daha aterojenik lipid profillerinin artmış prevalansı vardır.<sup>75,76</sup> BKİ için eşleştirildiğinde, PCOS olanların eş zamanlı metabolik sendrom için, PCOS olmayanlardan daha fazla riski vardır.<sup>77,78</sup>

## NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

NAFLD, pediatrik obezitenin sık bir yandaş hastalığıdır.<sup>79</sup> NAFLD, en azından kısmen, aşırı viseral adi-

positler tarafından portal dolaşıma serbest yağ asidi salınımının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu, daha yüksek trigliserid seviyelerine ve sonrasında da aşırı intrahepatik lipid depolanmasına yol açmaktadır.<sup>80</sup> Bu süreç, insülin-dirençli bir duruma ikincil olabilir veya daha önceden var olan direnci artırabilir.<sup>81</sup> Yağlı infiltrasyon tipik olarak yüksek karaciğer transaminazları, ultrason veya MRG bulgularının birleşimi ile gösterilir, fakat bu tekniklerin hiçbirisi, anatomik bulgularla tam olarak eşleşen sonuçlar vermemektedir. ABD pediatrik yaş grubunda, karaciğerin yağlı infiltrasyonunun prevalansı yakın geçmişte, gençlerde yapılan otopsilerdeki bulgulara dayanılarak %9.6 olarak tahmin edilmiştir.<sup>82</sup> Yağlı infiltrasyon varlığı için risk faktörleri, yüksek BKİ'yi ve Hispanik ırkı içermektedir. Aşırı kilolu çocuklardaki oran en yüksektir, ki bu oran %30 ile 54 arasında tahmin edilmektedir.<sup>82,83</sup>

NAFLD, çok sayıda diğer metabolik anormalliklerle ilişkilidir. Yağlı karaciğeri olan obez ergenlerin, daha yüksek açlık glukoz düzeyleri ve bozulmuş insülin duyarlılığı vardır.<sup>83</sup> NAFLD olan obez ergenlerle yapılan yakın geçmişteki bir çalışma, insülin direncinin yükselmiş alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin güçlü bir prediktörü olduğunu göstermiştir.<sup>84</sup> ALT yüksekliği ile ilişkili diğer değişkenler, metabolik sendromun çeşitli bileşenlerini ve erken kardiyovasküler hastalığın belirteçlerini (ICAM-1, CRP, adiponektin) içermektedir.<sup>85</sup> NAFLD, siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilen nonalkolik steatohepatit (NASH)'in öncüsüdür, ki bu da pediatrik yaş grubunda çalışılması ve tedavi edilmesini çok önemli kılmaktadır.

## TEDAVİ DÜŞÜNCELERİ

Yoğun diyet modifikasyonu ve aerobik egzersiz rejiminin başlanması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin, yetişkinlerde T2DM ve metabolik sendrom riskinin azaltılmasındaki yararlı etkileri iyi bilinmektedir.<sup>86</sup> Benzer programlar, gençlere ve ailelerine verildiğinde de yararlı görünmektedir. Yoğun, aile temelli davranış, diyet ve egzersiz modifikasyonu kullanan Bright Bodies programı gibi girişimler, standart tavsiye alan kontrol grubuna kıyasla aşırı kilolu azınlık çocuklarında, BKİ, vücut bileşimi, total kolesterol ve HOMA değerlerinde en

**TABLO 2:** Pediatrik obezitenin metabolik olmayan komplikasyonları.

Astım
Obstrüktif uyku apnesi
Kolesistit
Kaymış kapital femoral epifiz
Psikososyal problemler
Psödötümör serebri
Gastroözofageal reflü hastalığı
Pes planus
Blount hastalığı
Üriner inkontinans

[62,63,64\*,65\*]'ten uyarlanmıştır.

azından 1 yıllık iyileşme göstermiştir.<sup>87••</sup> Aynı grup tarafından yapılan önceki bir çalışma, bozulmuş glukoz toleransı olan gençlerde, BKİ'deki küçük bir azalmanın, aynı 2 yıllık süre içerisinde BKİ 3 kg/m<sup>2</sup> artanlarla kıyaslandığında T2DM'ye ilerlemeyi önlediğini göstermiştir.<sup>88</sup> Hem diyet, hem de egzersiz üzerine odaklanan yaşam tarzı girişimleri, kısa sürede BKİ ve metabolik anormalliklerde önemli azalmalarla eşit derecede olumlu sonuçlar göstermektedir.<sup>89•,90,91</sup> Aerobik egzersizin girişim programlarına dahil edilmesinin önemi, aşırı kilolu ortaokul çocuklarındaki insülin direnciyle zinde olmamanın ilişkili olduğunu gösteren veriler tarafından vurgulanmaktadır.<sup>92•</sup>

Okul sistemi boyunca uygulanan başarılı programların gösterilmesi çok heyecanlı bir gelişmedir. El Camino Diyabet Önleme Grubu, sağlıklı yaşam tarzı sınıflarına ilaveten aerobik egzersiz programının kombinasyonunu kullanarak New York halk okul sisteminde bir program uygulamıştır. Bu programın tüm bileşenlerine katılan öğrencilerde, insülin duyarlılığı, BKİ, CRP ve IL-6 dahil çeşitli metabolik ölçümler, girişim öncesi düzeylerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde iyileşmiştir.<sup>93••</sup> Yakın geçmişteki diğer bir okul-temelli girişim, aşırı kilolu çocukları, zindeliği artırmayı ve beslenmeyi iyileştirmeyi hedefleyen yeni bir fiziksel eğitim rutinine veya standart jimnastik sınıfına randomize etmiştir.<sup>94</sup> Girişim kolundaki çocuklarda, kontrollerle kıyasla insülin direnci ve zindelik göstergelerinde önemli iyileşmeler görülmüştür. Bu tür çalışmalarla, bu program tipleri için, sonuçları etkileyebilecek şekilde devam etmeme oranları yüksek olabilir ve birçoğu kısa-sürelidir (1 yıl veya azı). Her şeye rağmen bunlar, obeziteyi, diyabeti ve çocukluk çağındaki obezitenin metabolik sonuçlarını hedef alan programların kişiselleştirilmesinde önemli basamaklardır.

Pediyatrik yaş grubunda obezite ve insülin direnci için birkaç farmakolojik girişim çalışılmıştır. Orlistat ve sibutramin gibi kilo azaltıcı ajanlar, çocuklarda kullanım için onaylanmıştır. Bu ajanlar kısa süreli kilo azalması sağlamalarına rağmen, eğer varsa bile yararlı metabolik etkileri değişken olmuştur ve uzun dönem güvenilirlik sorunları devam etmektedir (<sup>95••</sup>te gözden geçirilmiştir). Bir insülin

duyarlılaştırıcı ve çocuklardaki T2DM için onaylanmış tek ajan olan metformin, obezite ve insülin direnci olan çocuklarda en fazla çalışılmış olan farmakolojik girişimdir. Son zamanlarda, yükselmiş açlık insülin düzeyi veya akantozis nigrikansı olan obez çocuklar, 1 yıllık, çift-kör, plasebo kontrollü kesitsel bir çalışmaya kaydedilmiştir.<sup>96••</sup> Plaseboya kıyasla metformin ile tedavi edilen çocuklarda, BKİ, açlık insülin ve glukoz düzeylerinde önemli iyileşmeler olmuştur. Minimal model tekniği ile değerlendirilen insülin duyarlılığındaki iyileşme, muhtemelen visceral adipositeyi azaltma üzerine etkisi olmadığı için anlam düzeyine ulaşmamıştır. Metformin ayrıca PCOS olan yetişkin kadın grubunu tedavi etmek için de kullanılmaktadır. İlk veriler, ergen kızlarda da benzer etkinliği düşündürmektedir.<sup>97,98,99••</sup> Ayrıca, erken pubertesi olan SGA olarak doğan ergenlik öncesindeki bir kız grubunda metforminin 3 yıllık süreyle kullanımı, düzelmiş insülin duyarlılığı, lipid profilleri ve vücut bileşimine neden olmuştur, ki bu tedavinin kesilmesinden 12 ay sonrasına kadar devam etmiştir.<sup>100••,101••</sup>

Her ne kadar kilo verme evrensel bir öneri olsa da, NAFL infiltrasyonunun tedavisi hakkında kabul edilmiş bir fikir birliği yoktur. Diyet eğitimi, aerobik bir egzersiz programı ve psikolojik danışma üzerine odaklanan 12 haftalık bir programın yağlı karaciğer infiltrasyonunun geriye dönmesi üzerine yararlı bir etkisi olduğunu gösteren ilk veriler yakın geçmişte yayınlanmıştır.<sup>80•</sup> Kontrollü olmayan bir başlangıç çalışması, metforminin NASH'i olan çocuklarda etkili olabileceğini göstermiştir.<sup>102</sup> NAFLD olan çocuklarda, metformin, vitamin E veya plasebonun randomize, kontrollü bir çalışması (TONIC) devam etmektedir.<sup>103•</sup>

## SONUÇ

T2DM, gençlerde obezite ve insülin direncinin en uç sonucudur, fakat diğer daha az belirgin metabolik bozukluklar çok daha yaygındır ve eşit düzeyde kaygı vericidir. Bu metabolik bozukluklarla ilişkili faktörlere yönelik devam eden araştırmalar, terapötik hedefleri daha iyi tanımlayacak ve önlem için fırsatlar sağlayacaktır. Pediyatrik obezite, insülin direnci ve gelecekteki kardiyovasküler hastalığın tehlikelerine yönelik toplum bilincini

artırmak için artmış bir çaba, pediyatrik yaş grubundakilerin güncel ve gelecekteki sağlığı için gereklidir. Aileler tarafından ve okullarda uygu-

lanabilecek başarılı yaşam tarzı girişim programlarının entegre edilmesi, bu çabanın çok önemli bir bileşenidir.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

• özel ilgi uyandıran

•• önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

- Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716–2724.
- Birleşik Devletler'de Tip 1 ve 2 Diabetes mellitus'un insidans ve prevalans eğilimlerini izleyen SEARCH çalışmasından alınan veriler, farklı etnik kökenden olan çeşitli yaş gruplarındaki ve çocuklardaki eğilimlerin önemli bulgularını sağlamaktadır.
- Druet C, Dabbas M, Baltakce V, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:672–678.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802–810.
- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337:869–873.
- Steinberger J, Moran A, Hong CP, et al. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 2001; 138:469–473.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–481.
- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48:2039–2044.
- Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, et al. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:44–50.
- Murtaugh MA, Jacobs DR Jr, Moran A, et al. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 2003; 26:187–192.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595–601.
- Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3645–3650.
- Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2153–2158.
- Yaşının ilk birkaç yıl, boyunca SGA bebeklerinin büyüme parametrelerini kontrol grubu ile kıyaslayan boylamsal bir çalışma. Toplam kilo alımı kontrollere benzer olmasına rağmen, 2–4 yaşlarında SGA grubunda adiposite ve insülin direncinde bir artış tanımlayan önemli veriler sunmaktadır.
- Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007; 356:2053–2063.
- Yetişkin olarak anormal glukoz toleransı için artmış bir riskin kanıtları olan gestasyonel yaşına göre küçük doğan bireylerin uzun süreli takip çalışması.
- Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and African-American children. *Diabetes Care* 2001;24:2035–2042.
- Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for Type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49:2208–2211.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:e290–e296.
- Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, et al. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003; 111:e221–e226.
- Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S. Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* 2007; 30:2091–2097.
- Obez ergenlerde, insülin direnci ile endotelial disfonksiyonu içeren diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki önemli ilişkileri gösteren bir çalışma.
- Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006; 29:1599–1604.
- Bu çalışma, obez ergenlerde artan insülin direnci ile ilişkili faktörleri araştırmıştır.
- Weiss R, Taksali SE, Dufour S, et al. The 'obese insulin-sensitive' adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3731–3737.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365:1333–1346.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52:1–8.
- Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; 111:1985–1991.
- Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:308–317.
- Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9:179–187.
- Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:439–444.
- Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist–height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:e1390–e1398.
- 1999–2004 yıllarındaki ABD çocukları arasında bel çevresini kullanarak abdominal obezitenin alarm verici artışını bildirmektedir
- Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR Jr, et al. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res* 2003; 11:1124–1130.
- Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, et al. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism* 1998; 47:309–312.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307–312.
- Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4848–4856.
- Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4503–4509.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426–430.
- Haider DG, Holzer G, Schaller G, et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:548–549.
- Çocuklarda visfatin seviyeleri ve obezitenin derecesi arasındaki orantısız ilişkiyi tanımlayan ilk raporlardan birisi.
- Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:295–299.
- Moran A, Steffen LM, Jacobs DR Jr, et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care* 2005; 28:1763–1768.
- Ford ES. C-Reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation* 2003; 108:1053–1058.



38. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362–2374.
39. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4415–4423.
- \* Adiponektinin, insülin direncinin herhangi bir etkisinden bağımsız olarak inflamasyonun diğer belirteçleri ile olası doğrudan ilişkisini tanımlayan, obez çocuklarda yapılmış, oldukça büyük ölçekli bir çalışmadır.
40. Shaibi GQ, Cruz ML, Weigensberg MJ, et al. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight latino youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1809–1813.
- \*\* Yüksek riskli bir Latin toplumunda hipoadiponektinemi ile metabolik sendromun çeşitli bileşenleri arasındaki ilişkiye ek kanıtlar sunan çalışma.
41. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006; 189:401–407.
- \* Bu çalışma, obez gençlerde metabolik sendrom için risk faktörlerini araştırmış ve adiponektini en güçlü, bağımsız faktör olarak tespit etmiştir.
42. Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327:1350–1355.
43. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650–1656.
44. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 2002; 20:509–517.
45. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, et al. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2005;116:442–446.
46. McMahan CA, McGill HC, Gidding SS, et al. PDAY Risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis* 2007; 190:370–377.
- \*\* Hem çocuk, hem de yetişkinlerin biyopsi örneklerinde, koroner arter hastalığı risk faktörleri ile bağlantılı kurarak ateroskleroz lezyonlarının çocukluk çağında başladığının kanıtını destekleyen yeni bir çalışma.
47. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
48. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369:2059–2061.
- \* Pediatrik metabolik sendromun en son tanımlanmasının mantığını açıklayan Uluslararası Diyabet Federasyonu'ndan yapılan kısa bildiri.
49. Santoro N, Cirillo G, Amato A, et al. Insulin gene variable number of tandem repeats (Ins Vntr) genotype and metabolic syndrome in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4641–4644.
- \* Bu çalışma, metabolik sendromun kompleksliğinde önemli rol oynayan genlerin araştırılmasında önemli ilerlemeler bildirmektedir. Bu araştırmaların benzerlerinin yapılması, gelecekteki çalışmalar için yararlı olacaktır.
50. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27:775–780.
51. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821–827.
52. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110:2494–2497.
53. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356–359.
54. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension* 2006; 48:730–736.
- \*\* 13 yaşındaki insülin direncinin derecesi ile genç yetişkinler olarak metabolik sendromun çeşitli bileşenleri arasındaki ilişkiyi gösteren boylamsal bir takip çalışması.
55. Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr* 2001; 139:700–707.
56. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999–2000. *Pediatrics* 2005; 116:1122–1126.
57. Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 149:809–816.
- \* Bu çalışma, yandaş metabolik anormalliklerin tespit edilmesinde BKi'ye ek olarak bel çevresinin kullanımının önemini göstermiştir.
58. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391–397.
59. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007; 120:340–345.
- \*\* Hastaların çalışmada tutulmasının iyi olduğu, son 22-31 yıl takip edilen bir grup çocukta boylamsal, uzun süreli bir izlem çalışması. Çocukluk çağında metabolik sendrom mevcudiyeti, yetişkin dönemde belirgin artmış metabolik sendrom riski ve göreceli olarak genç yaşlardaki bir kardiyovasküler olay ile ilişkililiydi.
60. Beauloye V, Zech F, Tran HT, et al. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3025–3032.
- \*\* Bu çalışma, obez çocuklarda çeşitli metabolik ve radyolojik kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansını tanımlamıştır. Düşük adiponektin düzeyi ve gelecekteki kardiyovasküler risk arasında bağlantıyı gösterecek şekilde adiponektin düzeylerinin, karotis intima-media kalınlığı ile güçlü bir bağımsız ilişkisi vardır.
61. Syrenicz A, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, et al. Low-grade systemic inflammation and the risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27:453–458.
62. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101:518–525.
63. Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 2002; 110:497–504.
64. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:401–408.
- \* Metabolik sendromlu ergenler arasında uyku solunum bozukluğu için artmış riski bildirmektedir ki bu, uyku apne sendromunu taranması ve tedavi edilmesi gereken bir metabolik sendrom komorbiditesi olarak vurgulamaktadır.
65. Schwartz BWJ, Schwarzenberg SJ. Urinary incontinence in adolescent obesity. *Obesity* 2006; 14:A88.
- \* Pediatrik obezitenin bir komplikasyonu olarak üriner inkontinansın prevalans ve psikolojik etkilerini araştırılan ilk bildiri (özet şeklinde).
66. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19–25.
67. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165–1174.
68. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:942–947.
69. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–1236.
70. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1555–1559.
71. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, et al. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3595–3598.
72. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165–169.
73. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:595–600.
74. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141–146.

75. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4682–4688.
76. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1017–1023.
77. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfeld RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1275–1283.
- PCOS olan ebeveynler ve kızları arasında fenotiplerin incelenme çalışması. PCOS olan çocuklarının birlikte metabolik sendromu olma olasılığının yüksek olduğunu ve PCOS için tek en büyük risk faktörü olarak ailede metabolik sendrom olduğunu tanımlamaktadır.
78. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:492–497.
- BKİ açısından benzer genel topluma göre PCOS olan ergen kızlarda metabolik sendromun yüksek prevalansını saptayan çalışma.
79. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127:700–704.
80. de Piano A, Prado WL, Caranti DA, et al. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:446–452.
- Bu çalışma, obez ergenlerde NAFLD bulgularının geriye döndürülmesinde multidisipliner yaşam tarzı müdahale programının potansiyel yararı hakkında ilk verileri sağlamaktadır.
81. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221–1231.
82. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:1388–1393.
- Bu çalışma, postmortem olgulardan karaciğer doku örnekleri elde ederek, çeşitli etnik geçmişlerdeki NAFLD prevalansını hesaplamıştır.
83. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E697–E703.
84. Pacifico L, Celestre M, Anania C, et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr* 2007; 96:542–547.
85. Quiros-Tejiera RE, Rivera CA, Ziba TT, et al. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in hispanic youth with BMI \_ 95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:228–236.
86. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
87. Savoye M, Shaw M, Dziura J, et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA* 2007; 297:2697–2704.
- Çalışma, yoksulların oturduğu bölgelerde, yüksek riskli, obez çocuklarda daha yoğun, aile temelli yaşam tarzı girişimlerinin çeşitli metabolik parametreler üzerine yararlarını göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan Bright Bodies programı, bu değişikliklerin hafifletilmesinde davranış modifikasyonu ve ebeveynlerin rolünün önemini vurgulamaktadır.
88. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, et al. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005; 28:902–909.
89. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, et al. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 2006; 117:e1111–e1118.
- Obezite ve/veya metabolik sendromu olan çocuklar için ailenin yaşam tarzı değişikliklerine dahil edilmesinin önemi hakkında daha fazla kanıt sağlayan bir çalışma.
90. Balagopal P, George D, Patton N, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr* 2005; 146:342–348.
91. Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Hong CP, et al. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1310–1316.
92. Allen DB, Nemeth BA, Clark RR, et al. Fitness is a stronger predictor of fasting insulin levels than fatness in overweight male middle-school children. *J Pediatr* 2007; 150:383–387.
- Aerobik aktivite ile insülin direnci arasındaki bağlantıyı vurgulayan yeni bir obezite tedavi programı.
93. Rosenbaum M, Nonas C, Weil R, et al. School-based intervention acutely improves insulin sensitivity and decreases inflammatory markers and body fatness in junior high school students. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 504–508.
- Obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili metabolik belirteçlerin geriye döndürülmesinde kullanılan okul temelli programların potansiyelini vurgulayan heyecan verici bir çalışma. Umarız ki bu, girişimin uzun dönem yararları hakkında bir takip çalışması da olacaktır.
94. Carrel AL, Clark RR, Peterson SE, et al. Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program: a randomized, controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:963–968.
95. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007; 30:395–402.
- Pediatrik obezitede güncel tedavi seçeneklerinin mükemmel bir derlemesi.
96. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2074–2080.
- Metabolik sendromlu çocuklarda tamamlayıcı bir tedavi olarak metformin kullanımına destek sağlayan iyi dizayn edilmiş kesitsel bir çalışma.
97. Glueck CJ, Aregawi D, Winiarska M, et al. Metformin-diet ameliorates coronary heart disease risk factors and facilitates resumption of regular menses in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:831–842.
98. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, et al. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum Reprod* 2006; 21:2252–2256.
99. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:241–246.
- PCOS olan kızlarda metforminin yararını gösteren iyi dizayn edilmiş bir çalışma.
100. Ong K, de Zegher F, Valls C, et al. Persisting benefits 12–18 months after discontinuation of pubertal metformin therapy in low birthweight girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:468–471.
- Metforminin kesilmesinden sonra daha önceden tanımlanan parametrelerdeki devam eden yararlılığı bildiren kaynak [101]’den yapılan takip çalışması. SGA ile doğan çocuklardaki insülin direncinin “yeni den programlanmasında” metforminin rolü ile ilgili önemli anlam taşımaktadır.
101. Ibanez L, Valls C, Ong K, et al. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2068–2073.
- Metabolik ve gelişimsel belirteçlere ilk yararları gösteren SGA ile doğmuş erken gelişmiş kızlarda metforminle yapılan yeni bir çalışma.
102. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:871–879.
103. Lavine JE, Schwimmer JB. Clinical research network launches tonic trial for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:129–130.
- NAFLD olan çocuklarda metformin ve vitamin E’nin etkinliğini belirlemek için yapılan önemli çalışmanın bildirisi.