

Obes çocuklarda kan homosistein düzeylerinin ve diğer potansiyel erken aterosklerotik risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Müferet Ergüven¹, Ayşegül Doğu¹, Öznur Yılmaz²

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pedatri Uzmanı, ²Pedatri Asistanı

SUMMARY: Ergüven M, Doğu A, Yılmaz Ö. (Department of Pediatrics, Göztepe State Training Hospital, İstanbul, Turkey). Evaluation of homocysteine levels and early atherosclerotic risk factors in obese children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 241-247.

In this study, we aimed to evaluate potential risk factors in development of atherosclerosis, e.g. hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and hyperhomocysteinemia, in obese children, and we emphasize the complications they may face in adulthood. We studied serum biomarkers of early atherosclerosis in 58 obese children aged between 5 to 17 years. The control group consisted of 29 non-obese children. Obese children were divided into two groups as prepubertal and pubertal children. Body Mass Index (BMI) was 29.18 ± 4.27 kg/m² in obese children and 17.92 ± 2.19 kg/m² in the control group. The two groups did not show significant differences in age and gender. Systolic and diastolic blood pressure, triglyceride, fasting insulin levels, fasting glucose levels and HOMA-IR index were significantly increased in obese children. Obese children had higher plasma homocysteine levels than the control group (p: 0.013). There was a positive correlation between HOMA-IR index and waist hip ratio (p: 0.033). LDL-C levels and 120th minute glucose levels were significantly higher in pubertal children when compared to the prepubertal group among obese children (p: 0.05, p:0.026). As has been shown before. Many times, childhood obesity seems to contribute to the development and progression of early atherosclerosis, particularly in combination with hypertension, dyslipidemia, hyperhomocysteinemia and insulin resistance.

Key words: atherosclerosis, childhood obesity, hyperhomocysteinemia.

ÖZET: Bu Çalışma, obes çocuklarda hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve hiperhomosisteinemi gibi ateroskleroz oluşumunda rolü olan potansiyel risk faktörlerini değerlendirerek, obes çocukların erişkin dönemde karşılaşılabilecekleri komplikasyonlara dikkat çekmek amacıyla yapıldı. Yaşları 5-17 arası değişen 58 obes çocuk erken aterosklerotik risk faktörleri açısından değerlendirildi. Kontrol grubu 29 sağlıklı obes olmayan çocuktan oluşmaktaydı. Obes çocuklar da kendi aralarında pubertal ve prepubertal olmak üzere ikiye ayrıldı. Beden kitle indeksi (BKİ) obes çocuklarda 29.18 ± 4.27 kg/m², kontrol grubunda ise 17.92 ± 2.19 kg/m² olarak bulundu. İki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık yoktu. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserit, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz düzeyleri ve HOMA-IR indeksi obes çocuklarda anlamlı yüksek bulundu. Obes çocuklarda plazma homosistein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.013). HOMA-IR indeksi ve bel-kalça oranları arasında pozitif korelasyon bulundu (p=0.033). Obes çocuklar arasında LDL-C ve 120. dakika glukoz düzeyleri, pubertal çocuklarda prepubertal gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.05, p=0.026). Obesitenin çocuklarda, erken ateroskleroz gelişiminde hipertansiyon, dislipidemi ve hiperhomosisteinemi ile beraber rol oynayan önemli bir faktör olduğu bir kez daha vurgulandı.

Anahtar kelimeler: ateroskleroz, çocukluk çağı obesitesi, hiperhomosisteinemi.

Bugün obesitenin sosyal psikolojik sorunlar doğurmasının yanı sıra hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dejeneratif artrit, tromboflebit gibi birçok önemli hastalıkla ilişkisi olduğu, ayrıca şişman kişilerde hayat süresinin kısaldığı iyi bilinmektedir. Amerikan Kalp Birliği obesitenin koroner kalp hastalığı açısından hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve sedanter yaşam tarzı gibi, majör ve düzeltilebilir bir risk faktörü olduğunu açıklamıştır^{1,2}. Çocukluk dönemindeki klasik kardiyovasküler risk faktörleri özellikle zararlı olabilir. Yapılan çalışmalarda obes bireylerde çocukluk döneminden itibaren erken aterosklerotik bulguların var olduğu gösterilmiştir.

Hiperhomosisteinemi; periferik, serebral ve koroner arter hastalıklarında ve venöz trombüs durumlarında ortaya çıkan bir laboratuvar bulgudur. Çeşitli çalışmalarda hiperhomosisteineminin vasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir³⁻⁵. Hiperhomosisteinemi, hayatın erken döneminde inme riskini arttırmaktadır. Hiperhomosisteinemde endotel hasarı ve buna bağlı olarak hastalıkların geliştiği ileri sürülmektedir. Homosisteinin damar toksisitesi birbirinden farklı birçok etmenin katılımıyla ortaya çıkar. Oksijen radikalleri oluşumunu artırarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksitlenmesine, dolayısıyla trombosit aktivasyonuna ve kümelenmesine yol açar. Damar düz kas hücre büyümesini artırdığı gibi, düz kas hücresindeki kalsiyum salınımını, damar reaktivitesini artırır ve endotelin antitrombotik özelliğini trombotik yönde değiştirir^{6,7}.

Erişkin dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen ateroskleroz, obes çocuklarda; obesitenin gelecekteki en ciddi komplikasyonlarından biridir. Çalışmamız, obes çocuklarda erken aterosklerotik risk faktörlerini saptamak ve ileride gelişebilecek komplikasyonlara dikkat çekmek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Nisan 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında hastanemiz polikliniğine obesite nedeniyle başvuran, bilinen sistemik, endokrin, nörolojik, kronik patolojisi olmayan 5-17 yaşları arasındaki bireyler incelemeye alınarak pubertal ve prepubertal olmak üzere iki grup halinde değerlendirildi. Prepubertal dönem kriteri olarak; Tanner ölçütlerine göre evre

1 olanlar, pubertal dönem kriteri olarak; Tanner ölçütlerine göre evre 2 ve üzerinde olanlar, obesite kriteri olarak; dış görünümün obes olup beden kitle indeksi (BKİ) yaşa ve cinse göre 95. persentilin üzerinde olanlar çalışmaya alındı. Obesiteye neden olan sekonder hastalığı olanları belirlemek amacıyla hastalarda kanda serbest T3, serbest T4, TSH, total testesteron, LH, FSH, serbest kortizol düzeyi, kemik yaşı değerlendirilerek ve anormal sonuç bulunanlar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya alınan vakaların tıbbi özgeçmişlerinde bir özellik yoktu. Çalışmaya katılanlar obesiteye neden olan ilaç kullanmıyorlardı. Bu kriterleri sağlayan 5-17 yaş arasındaki yaş ortalaması 10.9 ± 3.3 yaş, BKİ ortalaması 29.18 ± 4.27 kg/m² olan 58 birey çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya alındı.

Hastanemiz sağlam çocuk polikliniğinde izlenen çocuklardan gelişigüzel seçilen 29 sağlıklı, obes olmayan çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Yaş ortalaması 11.0 ± 4.1 yaş, BKİ ortalaması 17.9 ± 2.2 kg/m² olan 29 birey kontrol grubu olarak çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma verilen öykü bilgilerinin alınması [kronik hastalık, doğum ağırlığı, ailede (birinci derece yakınıda) aterosklerotik risk faktörüne sahip birey sorgulaması, sigara kullanımı], fizik muayene yapılması, antropometrik ölçümlerin (boy, tartı, bel ve kalça ölçümü) alınması ve laboratuvar incelemelerinin yapılması olmak üzere dört aşamada gerçekleştirildi. Bulgular her hasta için hazırlanmış çalışma verilerini içeren forma kaydedildi.

Sistolik ve diyastolik kan basınçları sfingomanometre kullanılarak iki gün arka arkaya üç kez ölçüldü. Bu ölçümün ortalaması mmHg olarak ifade edildi. Yaşa ve cinse göre hazırlanan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'ndan (The Third National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES III) elde edilen değerler ışığında önerilen eşik değerler kullanıldı⁸.

Araştırmaya dahil edilen 58 obes ve 29 kontrol grubunun çıplak ayakla ayakta üzerlerinde hafif giysiler varken duvara monte Stadiometre (Harperdin) ile, ağırlıkları ise dijital tartı cihazı ile ölçüldü. Boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak obes ve kontrol grubunun beden kitle indeksleri - BKİ = (Ağırlık [kg] / Boy² [m²]) hesaplandı.

Vaka grubunun BKİ'leri, BKİ esas alınarak hazırlanan persentillerden yararlanılarak, yaşa ve cinse göre BKİ 95. persentilin üzerinde olanlar obes kabul edildi. Elli sekiz bireyin bel çevresi arkus kosta ile spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından geçecek şekilde mezura kullanılarak ölçüldü, cm olarak belirtildi. Kalça ölçümleri ise kalça bölgesinin en geniş bölümünden alındı ve cm olarak değerlendirildi. Bel/kalça oranı değerlendirildi.

Biyokimyasal incelemelerle görüntüleme yöntemleri üç aydan daha kısa aralarla alındı. Açlık kan örneklerinden biyokimyasal tetkikleri (HDL, LDL, TG, total kolesterol, glukoz) Olymos AU 5220 otoanalizör cihazı ile T Therece kiti kullanılarak, kan insülin düzeyi hastanemizin hormon laboratuvarında Roche E170 cihazı ve Elexis insülin kiti kullanılarak, kan homosistein düzeyi ise İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Serum lipid profili olarak serum HDL, LDL, TG ve total kolesterol değerleri ölçüldü, mg/dl olarak belirtildi. Değerlendirmede NHANES III'den elde edilen değerler ışığında önerilen eşik değerler kullanıldı⁸. İnsülinli oral glukoz tolerans testi 1.75 gr/kg (en çok 75 gr) glukoz %20 dekstroz solüsyonu kullanılarak oral yoldan verildi. Testin 0. ve 120. dakikalarında alınan kan örneklerinde kan glukoz ve insülin düzeylerine bakıldı. sıfırıncı dakikada kan glukoz düzeyinin 100 mg/dl olması bozulmuş açlık glukozu ve 120. dakikada kan glukoz düzeyinin 140-200 mg/dl olması bozulmuş glukoz tolerans testi olarak yorumlandı. "Homeostasis Model Assesment" (HOMA) insülin direnci (IR) indeksine göre insülin direnci hesaplandı [HOMA-IR = Açlık insülin düzeyi (μU/ml) × açlık glukozu (mg/dl)/405]. Dörtten büyük değerler insülin direnci olarak kabul edildi. Kan örnekleri 8-12 saatlik açlık sonrası EDTA'lı tüpe alınarak bekletilmeden çalışıldı. Çalışma yöntemi olarak (HP-LC) Lipid Kromatografik yöntem kullanıldı. Homosisteinin çocukluk çağı normal serum düzeyi 3.7- 10.3 μmol/L kabul edildi⁹.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin

karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test; parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında khi-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamız, çocuk polikliniğinde ekzojen obesite nedeniyle izlenen 58'i obes, 29'u ise sağlam çocuk polikliniğinden izlenen kontrol grubu olmak üzere toplam 87 çocuk üzerinde yapıldı. Obes gruptaki bireylerin 26'sı kız, 32'si erkek, kontrol grubundakilerin ise 11'i kız, 18'i erkekti. Ortalama yaşı obes grupta 10.9±3.3 yıl, kontrol grubunda 11.0±4.1 yılı. BKİ ortalaması obes grupta 29.18±4.27 kg/m², kontrol grubunda 17.92±2.19 kg/m² olarak saptandı. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, BKİ düzeyleri obes grupta yüksekti (p<0.01) (Tablo I).

Çalışmamızdaki bireylerin sekizi (%13.7) LGA (large-for-gestational age, doğum ağırlığı gebelik yaşına göre >90. persentilin üzerinde), 48'i (%82.7) AGA (appropriate-for-gestational-age, doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10-90. persentile), ikisi (%3.4) SGA (small-for-gastationalage, doğum ağırlığı gebelik yaşına göre <10. persentilin altında) doğum ağırlığına sahipti.

Obes ve kontrol grubunda ailede obesite varlığı sorgulandığında obes grupta %94.8, kontrol grubunda %51.7 oranında ailede obesite görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı (p<0.01). Ayrıca obes gruptaki bireylerin ailelerinde hipertansiyon görülme oranı (%70.7), kontrol grubundaki olguların ailelerinde hipertansiyon görülme oranından (%27.6) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu (p<0.01). Aynı şekilde, ailede aterosklerotik hastalık (dislipidemi, koroner kalp hastalığı) görülme oranı obes grupta (%58.6), kontrol grubuna göre (%6.9) anlamlı derecede yüksekti (p<0.01). Obes grupta ailede tip 2 diyabet görülme oranı (%65.5) da kontrol grubuna göre (%13.8) anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.01). Obes grup ve kontrol grubunun

Tablo I. Risk faktörleri açısından obes ve kontrol grubundaki çocukların fiziksel ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Risk faktörleri	Obes Grup (n=58)		Kontrol Grubu (n=29)		P
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş (yıl)	11.02	4.1	10.9	3.2	P=0.858
BKİ (kg/m ²)	17.92	2.19	29.18	4.27	P=0.001
Sistolik arter basıncı (mmHg)	11.98	14.2	10.93	10.6	P=0.001
Diyastolik arter basıncı (mmHg)	77.9	9.5	62.1	9.0	P=0.001
Kolesterol (mg/dl)	165.9	28.9	156.5	18.2	P=0.067
Trigliserit (mg/dl)	107.3	64.2	75.3	17.7	P=0.001
LDL (mg/dl)	93.1	23.9	85.2	18.1	P=0.123
HDL (mg/dl)	49.8	11.4	48.2	11.4	P=0.534
HOMA-IR indeksi	3.93	2.51	2.10	1.01	P=0.001
İnsülin (başlangıç) 0. dakika (mU/ml)	17.67	10.30	10.03	5.70	P=0.002
Glukoz (başlangıç) 0. dakika (mg/dl)	89.3	10.8	81.1	3.7	P=0.001
Homosistein (mmol/L)	8.88	2.86	7.31	2.42	P=0.013

sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri karşılaştırıldığında, obes grupta istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.01$) (Tablo I).

Bireylerin hiçbirinde ateroskleroz gelişimi için temel bir risk faktörü kabul edilen sigara içme öyküsü yoktu. Obes grup ve kontrol grubunun lipid profilleri değerlendirildiğinde trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanırken ($p<0.01$); total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeylerine göre anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo I).

Çalışmamızda obes grupta; prepubertal dönem ve pubertal dönem total kolesterol (sırasıyla 160.5 ± 27.3 ; 17.9 ± 29.8 mg/dl), trigliserit (sırasıyla 98.8 ± 63.7 ; 113.7 ± 64.8 mg/dl) ve HDL (sırasıyla 52.8 ± 12.3 ; 47.6 ± 10.3) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, pubertal dönemdeki çocukların LDL kolesterol düzeylerinin (98.3 ± 25.4 mg/dl); prepubertal dönemdeki çocukların LDL kolesterol düzeylerinden (86.1 ± 20.3 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Çalışmamızda obes çocukların %36.2'sinde insülin direnci tespit edildi. Obes gruptaki olguların HOMA-IR indeksi, başlangıç insülin, ve başlangıç glukoz değerleri; kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). HOMA-IR indeksi ile bel kalça oranı arasında pozitif yönde, %28.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir

korelasyon saptandı ($p<0.05$). Bel/kalça oranı yani visseral obesite arttıkça insülin direnci de artmaktaydı. Ailesinde diyabet olanlarla ile ailesinde diyabet olmayanların HOMA-IR indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca obes grupta; pubertal dönemdeki çocukların 120. dakika glukoz düzeyleri; prepubertal dönemdeki çocukların 120. dakika glukoz düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo I).

Çalışmamızda obes gruptaki olguların homosistein düzeyleri (8.88 ± 2.86 μ mol/L); kontrol grubundan (7.31 ± 2.42 μ mol/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.013$) (Tablo I).

Tartışma

Çocukluk çağı obesitesindeki artışa paralel olarak tip 2 diyabet, aterosklerotik hastalık, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir. Aterosklerozun, erişkin dönemdeki klinik bulgularının ortaya çıkmasından önce, çocuk ve genç erişkinlerin arterlerinde patolojik değişimlerin oluşumunu içeren uzun bir preklinik dönem sonrası geliştiği gösterilmiştir¹⁰.

Obes çocukların üçte biri, obes adolesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obes kalmaktadır¹¹. Diğer yandan erişkin yaşta görülen obesite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı

bilinmektedir^{11,12}. Yapılan son çalışmalar göstermiştir ki, adipoz dokudan salgılanan leptin, fetüs ve fetal gelişimin nütrisyonel dengesinde rol oynayabilir. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve erişkin döneminde obes olma riskleri yüksektir^{13,14}. Bizim hasta grubumuzda, doğum ağırlığıyla obezite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çocukluk yaş grubundaki obesitede anne-baba-çocuk çocuk ilişkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Hem anne ham de baba obes ise, çocuğun obes olma olasılığı %80, sadece biri obes ise %40, her ikisi de obes değilse %7 oranında bulunmuştur¹⁵. Bizim çalışmamızda da obes bireylerin ailelerinde obesite görülme oranı kontrol grubuna göre oldukça yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). Obesitenin fazla kalori alımı sonrası geliştiği bilinmektedir, fakat tek önemli nokta bu değildir. Yapılan araştırmalarda boy ve diğer biyometrik parametrelerde olduğu gibi, ağırlığın belirlenmesinde genetik faktörlerin çok önemli olduğu rapor edilmiştir¹⁶. Obes olguların ailelerinde hipertansiyon ve aterosklerotik hastalık görülme oranı da kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p<0.01$).

Tip 2 diyabet genetik bir hastalıktır ve ailesinde tip 2 diyabet bulunan bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski normal popülasyona göre 3.5 kat artış gösterir. Çalışmamızda obes gruptaki olguların ailelerinde diyabet görülme oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Şekil 4). Aile hikayesinde tip II diyabet varlığı olan prepubertal çocukların insülinle uyarılmış glukoz yanıtları daha düşüktür. Bu sonuç da göstermektedir ki; ailede tip 2 diyabet varlığı, çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi risk faktörüdür¹⁷. Ancak bizim çalışmamızda, ailesinde diyabet olan bireylerle ailesinde diyabet olmayan bireylerin HOMA-IR indeksleri arasında farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Obes grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basınçları, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo I). Zhu ve arkadaşlarının¹⁸ yaptıkları çalışmada Çinli obes çocuklarda obesitenin hipertansiyon ve dislipidemiyle beraber erken ateroskleroz gelişimine yol açtığını göstermişlerdir²². 1991 yılında yapılan Bogalusa Kalp Çalışması'nda obes adolesanların erişkin dönemde hipertansif olma riskinin, diğerlerine

oranla 8.5 kat arttığı gösterilmiştir¹⁹⁻²¹. Lauer ve arkadaşları²² çocukluk yaş grubunda obezite ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında belirgin ilişki olduğu göstermişlerdir^{25,26}.

Wattigney ve arkadaşları²³ çocuklarda obesite ile serum total kolesterol, trigliserit, VLDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif, HDL kolesterol ile negatif ilişki olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda obes gruptaki olguların trigliserit düzeyleri, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo I). Ancak total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyine göre gruplar arasında farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). 2001 yılında Fransa'da yapılan bir çalışmada pubertal obes çocuklarda vücut yağ kitlesi ile serum trigliserit düzeyi arasında güçlü pozitif, HDL ile negatif ilişki olduğu gösterilmiştir²⁴. Aynı çalışmada kolesterol ve LDL kolesterol için anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Obes çocuklarda, prepubertal ve pubertal dönemde kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol değerleri arasında farklılık bulunmamasına rağmen, LDL kolesterol düzeyinde farklılığın bulunması dikkat çekicidir ($p<0.05$). LDL kolesterolün ateroskleroz patogenezindeki önemi gözönüne alındığında, puberteye birlikte LDL kolesterol/total kolesterol oranındaki artış; obesitenin adolesan dönemde kardiyovasküler hastalık yönünden daha riskli olduğunu düşündürmektedir.

Visseral yağ dokusunun miktarı obes adolesanlarda doğrudan bazal ve glukoz ile uyarılmış insülinemi ile korelasyon gösterir. Caprio²⁵ yaptığı çalışmada, insüline bağlı glukoz metabolizması ve açlık insülin düzeyinin BKİ arttıkça azaldığını göstermiştir²⁵. Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyumludur. HOMA-IR indeksi ile bel kalça oranı arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Bel/kalça oranı arttıkça, insülin direnci ve onun metabolik etkilerine bağlı olarak çocuk ve adolesanlarda morbidite ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. İnsülin direnci, geniş spektrumlu bir klinik durumun patojen etkeni gibi gözükmektedir. Bu spektrum içinde hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, azalmış fibrinolitik aktivite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, akantozis nigrikans, hiperürisemi, polikistik over sendromu, obezite sayılabilir. Erkeklerde Chan ve arkadaşlarının²⁶, kadınlarda Manson ve arkadaşlarının²⁷ yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarda, visseral obesitenin koroner kalp hastalığı mortalitesini öngören güçlü bir etkeni olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde

Melanson ve arkadaşları²⁸ çalışmalarında, bel çevresi arttıkça kardiyovasküler hastalık riskinin de arttığına dikkat çekmişlerdir. Caprio ve arkadaşlarının²⁹ çalışmasında insülin ile uyarılmış glukoz metabolizmasının obes çocuklarda obes olmayanlara göre %40 azaldığı gösterilmiştir²⁹. Bizim çalışmamızda da obes gruptaki olguların HOMA-IR indeksi, başlangıç insülin ve başlangıç glukoz değerleri; kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo I). Obes olguların %36.2'sinde insülin direnci tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda puberte ile birlikte oral ya da intravenöz yoldan verilen glukoz zirve insülin yanıtında iki üç kat artış olduğu saptanmıştır. Bu durum puberteye bağlı nispi insülin direnci ile ilişkilidir³⁰. Çalışmamızda prepubertal ve pubertal dönem HOMA-IR indeksi, başlangıç glukoz, başlangıç insülin ve 120. dakika insülin ortalama değerleri karşılaştırıldığında; prepubertal dönem ortalama değerleri, pubertal dönem ortalama değerlerinden düşük olmasına rağmen, anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak obes grupta pubertal dönemdeki çocukların 120. dakika glukoz düzeyleri prepubertal dönemdeki çocukların 120. dakika glukoz düzeylerinden yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bu bulgular literatürle uyumlu olarak, fizyolojik insülin direncini desteklemektedir. Bu fizyolojik insülin direncinin nedeni GH-IGF aksının adölesanlarda artmış aktivitesine bağlı gibi gözükmektedir³¹. Young-Hyman ve arkadaşlarının³² Afrika kökenli Amerikalı 5-10 yaşları arasındaki obes çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, özellikle kız çocuklarında insülin duyarlılığındaki azalma; kan basıncı, trigliserit, cilt altı yağ dokusu, toplam vücut yağı oranı ve cinsel matürasyonda artış ile orantılı bulunmuştur.

Çalışmamızda obes gruptaki çocukların homosistein düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0.013$) (Tablo I). Marchesini ve arkadaşları³³ obes popülasyonda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede homosistein konsantrasyonlarının arttığını, ancak homosistein düzeyinin obesitenin ağırlığı ve BKİ ile ilişkili olmadığını vurgulamışlardır. Benzer şekilde Konukoğlu ve arkadaşlarının³⁴ yaptığı bir çalışmada obes ve obes olmayan diyabetik hastalarda plazma total homosistein konsantrasyonları bakılmış ve her iki grupta da homosistein konsantrasyonları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. Ancak obes diyabetik hastalardaki ortalama homosistein değerinin daha yüksek oluşu ilgi çekicidir. Çalışmada homosisteinin, diyabetin makrovasküler komplikasyonları açısından risk faktörü olabileceğine dikkat çekilmiştir³⁴.

Obes grupta prepubertal dönemdeki çocuklar ile pubertal dönemdeki çocukların homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ancak ortalama değer bakımından pubertal dönemde daha yüksektir. Bu durum yaşla birlikte oluşan homosistein düzeyinin artışına bağlı olabileceği gibi, yaşla birlikte artan kardiyovasküler hastalık riskiyle de ilişkili olabilir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği inancındayız.

Sonuç olarak, obez çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi düzeltilebilir aterosklerotik risk faktörleri araştırılıp kontrol altına alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kurdoğlu G. Obezite. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1989: 378-382.
2. Epstein L, Valoski A, Wing RR, McCurley J. Ten year follow up of behavioral, family-based treatment for obese children. *JAMA* 1990; 264: 2519-2523.
3. Conri C, Constans J, Parrot F, Skopinski S, Cipriano C. Homocysteinemia: role in vascular disease. *Presse Med* 2000; 29: 737-741.
4. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
5. Clarke R, Daly LE, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
6. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
7. Mujumdar VS, Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine induces calcium second messenger in vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2000; 183: 28-36.
8. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998; 27: 879-890.
9. Ching PL, Willett WC, Rimm EB, Colditz GA, Gortmaker SL, Stampfer MJ. Activity level and risk of overweight in male health professionals. *Am J Public Health* 1996; 86: 25-30.
10. Stry HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 119-132.
11. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology* (4th ed). New York: Marcel Dekker, 2003: 823-858.
12. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-854.

13. Yılmaz C, Tüzün M, Kabalak T ve ark. Obezite ve Tedavisi (1. Baskı). İstanbul: Mart Matbaacılık, 1999.
14. West DB. Genetics of obesity in humans and animal models. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 801-813.
15. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193-198.
16. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-634.
17. Danadian K, Balasekaran G, Lewy V, Meza MP, Robertson R, Arslanian SA. Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1325-1329.
18. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 337-344.
19. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983-988.
20. Bray GA. Complications of obesity. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1052-1062.
21. Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM, Wehler CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child* 1987; 141: 535-540.
22. Lauer RM, Burns TL, Clarke WR. Assessing children's blood pressure-- considerations of age and body size: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1985; 75: 1081-1090.
23. Wattigney W, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2017-2022.
24. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400-1404.
25. Caprio S. Relationship between abdominal visceral fat and metabolic risk factors in obese adolescents. *Am J Hum Biol* 1999; 11: 259-266.
26. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17: 961-969.
27. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among woman. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-685.
28. Melanson KJ, McInnis KJ, Rippe JM, Blackburn G, Wilson PF. Obesity and cardiovascular disease risk: research update. *Cardiol Rev* 2001; 9: 202-207.
29. Caprio S, Tamborlane WV. Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 731-747.
30. Rosenbloom AL, Wheeler L, Bianchi R, Chin FT, Tiwary CM, Grgic A. Age adjusted analysis of insulin responses during normal and abnormal oral glucose tolerance tests in children and adolescents. *Diabetes* 1975; 24: 820-828.
31. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: consensus conference report. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.
32. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome and 5- to 10-year old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 2001; 24: 1359-1364.
33. Marchesini G, Manini R, Bianchi G, et al. Homocysteine and psychological traits: a study in obesity. *Nutrition* 2002; 18: 403-407.
34. Konukoğlu D, Serin O, Turhan MS. Plasma total homocysteine concentrations in obese and non-obese female patients with type 2 diabetes mellitus; its relations with plasma oxidative stress and nitric oxide levels. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33: 41-46.