

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ VE FAZLA KİLOLU
ÇOCUKLARDA VE
ADÖLEŞANLARDA METABOLİK
SENDROM KRİTERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özlem NALBANTOĞLU ELMAS
ÇOCUK ENDOKRİN VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşehan AKINCI
MALATYA-2011**

TEŞEKKÜR

Yan Dal Uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde bŸyŸk emeği geçen ve her konuda yardım ve desteğini gŸrdŸđŸm, deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan tez danıŐmanım Prof. Dr. Ayşehan AKINCI'ya, vakaların istatiksels değerlendirmeleri sŸrecinde zamanımı ve yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Saim YOLOğLU'na, eğitim sŸrem boyunca birlikte çalıŐtıđım asistan, hemŐire, teknisyen ve personel tŸm iŐ arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında bŸtŸn destekleri ile yanımda olan sevgili aileme, tezimin hazırlanmasındaki katkıları için sevgili eŐim Dr. A. Taner ELMAS'a minnet ve ŐŸkran duygularıyla en içten teŐekkŸrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
1. GİRİŞ	1
2. AMAÇ.....	3
3. GENEL BİLGİLER.....	4
3.1. METABOLİK SENDROM.....	4
3.1.1. Tanım.....	4
3.1.2. Epidemiyoloji.....	4
3.1.3. Patofizyoloji.....	6
3.1.4. Klinik.....	9
3.1.5. Tanı.....	16
3.1.6. Tedavi.....	20
4. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM.....	25
4.1. Çalışma Protokolü.....	25
4.2. Klinik İnceleme.....	26
4.3. İstatiksel İnceleme.....	29
5. BULGULAR.....	30
6. TARTIŞMA.....	45
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
8. ÖZET.....	58
9. SUMMARY.....	61
10. KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR DİZİNİ

NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel</i>
IDF	<i>The International Diabetes Federation</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
CoA	Malonil-koenzim A
TG	Trigliserit
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat
GLUT-4	Glikoz Transporter
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
IL-6	İnterlökin-6
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatör-Aktivatör Reseptör- γ
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Asetil Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
GGT	Gama Glutamil Transferaz
NHBPEP	<i>National High Blood Pressure Education Program</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1. Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Şematik Gösterimi	6
Şekil 2. Çocuklarda Metabolik Sendromun Multifaktöriyel Yönetimi.....	24
Şekil 3. Türk Kız Çocuklarının VKİ persantil Değerleri	25
Şekil 4. Türk Erkek Çocuklarının VKİ persantil Değerleri	26
Şekil 5. Obez ve Fazla Kilolu Vakalarda Metabolik Sendrom Oranları	44

TABLÖLAR DİZİNİ

SAYFA

Tablo 1. Çocuk ve Adölesanlarda Metabolik Sendromun Klinik Bulgularının Karşılaştırılması	12
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	16
Tablo 3. “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ” Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	17
Tablo 4. “ <i>The International Diabetes Federation</i> ” Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 5. “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	18
Tablo 6. “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	19
Tablo 7. “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Cruz ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	19
Tablo 8. “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Ford ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	19
Tablo 9. “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün 4 Farklı Araştırmacı Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması.....	20
Tablo 10. Obez ve Fazla Kilolu Grupların Demografik Özellikleri.....	30
Tablo 11. Obez ve Fazla Kilolu Grupların Biyokimyasal Parametreleri.....	31
Tablo 12: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Cinsiyet	32
Tablo 13: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Hepatosteatoz	32
Tablo 14: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda İnsülin Direnci.....	32
Tablo 15: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Akantozis Nigrikans.....	33
Tablo 16: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Ailede Diyabet Öyküsü.....	33
Tablo 17: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Ailede Hipertansiyon Öyküsü	33
Tablo 18: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar.....	34

Tablo 19: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar.....	34
Tablo 20: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar.....	34
Tablo 21: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Cruz ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar.....	35
Tablo 22: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Ford ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar.....	35
Tablo 23: Obez ve Fazla Kilolu Vakalarda Puberte Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 24: Obez ve Fazla kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların DSÖ Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması.....	36
Tablo 25: Obez ve Fazla Kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması.....	37
Tablo 26: Obez ve Fazla kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması.....	38
Tablo 27: Obez ve Fazla kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Cruz ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması.....	39
Tablo 28: Obez ve Fazla Kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Ford ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 29: DSÖ Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecelerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 30: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment</i> ”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar.....	41

<i>Panel-III</i> 'ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecelerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 31: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecelerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 32: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Cruz ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 33: “ <i>The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III</i> ”ün Ford ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecelerinin Karşılaştırılması	43

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom, genetik predispozisyon etkisi altında ortaya çıkan; temelinde insülin direncinin rol oynadığı; merkezi obezite, esansiyel hipertansiyon, glikoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, dislipidemi, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte giden bir bozukluktur (1, 2). İlk kez Reaven tarafından 1988’de tanımlanan bu sendrom aynı zamanda Dismetabolik Sendrom, Sendrom X, İnsülin Rezistans Sendromu, Obezite Sendromu ve Reaven Sendromu olarak da adlandırılmıştır. İlk tanımlandığında hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi gibi birkaç risk faktörünü içerdiği düşünülen bu hastalığın artmış kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı ve temelde yatan problemin insülin direnci olduğu ve birçok metabolik değişikliğe yol açtığına da anlaşılmasıyla “Metabolik Sendrom” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (3).

Son 20 yılda tüm dünyada erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adölesan yaş gruplarında da obezite ve fazla kilo artmaktadır (4). Obezite, çocuk ve adölesanların %25-30’nu etkileyen bir beslenme problemidir. Obeziteye bağlı problemlerin yanı sıra çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde mortalite ve morbidite artmakta, adölesan döneme obez girenlerin %50’si erişkin dönemde de obez olmaktadır (5). Obez çocukların erişkin dönemde de obez olma riski obez olmayan çocuklara göre 2 kat fazla bulunmuştur (6). Başka çalışmalarda ise aşırı kilolu çocukların çoğunun erişkin dönemde obez olduğu sonucu elde edilmiştir (7, 8). Obez olarak geçirilen süre ve obezitenin derecesi arttıkça komplikasyonlar daha erken görülmekte ve sıklığı artmaktadır.

Metabolik sendromun tüm dünyada önemli bir sağlık problemi haline gelmesiyle birlikte 1998’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bozulmuş açlık glisemisi, glikoz tolerans bozukluğu, diyabet veya insülin direnci ile beraber; hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2’sinin bulunmasını metabolik sendrom olarak tanımlamıştır (9). ABD *National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel (ATP) III* 2001’de açlık kan şekeri yüksekliği, abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve hipertansiyondan en az 3’ünün beraber bulunmasını metabolik sendrom olarak kabul etmiştir (10). Bu kriterler “*The International Diabetes Federation (IDF)*” tarafından hastalığı daha tanımlayıcı hale getirmek amacıyla 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir (11).

Artan obezite ve aşırı kilo prevalansına paralel olarak metabolik sendrom sadece erişkin yaş grubunda değil çocuk ve adölesanlarda da artış göstermektedir (12-16). Artan metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adölesanlarda da kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açmaktadır (1, 2).

Metabolik sendrom prevalansının çocuk ve adölesanlar arasında artış göstermesine rağmen metabolik sendromun tanısında kullanılacak kriterler ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur. NCEP-ATP III kriterleri farklı araştırmacılar (Cook ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark., ve Ford ve ark.) tarafından çocuk ve adölesanlar için modifiye edilerek kullanılmaktadır (12, 14, 17, 18).

2. AMAÇ

Obezite sıklığı çocuk ve adölesanlarda giderek artmakta ve artan obezite sıklığı ile birlikte obeziteye bağlı komplikasyonlar da daha erken yaşlarda ve daha sık görülmektedir. Artan obezite sıklığı ile birlikte metabolik sendrom çocuk ve adölesan yaş grubunda önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Çocuk ve adölesanlarda artan metabolik sendrom sıklığına rağmen çocuklarda metabolik sendrom tanısında kullanılacak belirlenmiş kesin tanı kriterleri yoktur. Obez ve fazla kilo çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom tanısının konulması ve oluşabilecek komplikasyonların takip ve tedavisinde metabolik sendrom tanı kriterlerinin belirlenmesinin önemi büyüktür. Çalışmamızda obez ve fazla kilolu çocuklarda ve adölesanlarda DSÖ ve 4 farklı araştırmacı (Cook ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark., ve Ford ve ark.) tarafından modifiye edilen NCEP-ATP III kriterleri kullanarak metabolik sendrom oranlarını karşılaştırarak bu yaş grubunda en uygun metabolik sendrom kriterini saptamayı amaçladık

3. GENEL BİLGİLER

3.1.METABOLİK SENDROM

3.1.1.Tanım

Metabolik sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşan kardiyometabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir sağlık sorunudur. Metabolik sendrom yalnızca erişkinler için ciddi bir sağlık sorunu olmayıp, artan oranda çocuk ve adölesanları da tehdit etmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikler obezite sıklığında artışa yol açmakta ve metabolik sendromun epidemik hale gelmesine neden olmaktadır.

İlk kez Reaven tarafından 1988’de tanımlanan bu sendrom aynı zamanda Dismetabolik Sendrom, Sendrom X, İnsülin Rezistans Sendromu, Obezite Sendromu, Plurimetabolik Sendrom, Ölümcül Dörtlü, Yeni Dünya Sendromu ve Reaven Sendromu olarak da adlandırılmıştır. İlk tanımlandığında hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi gibi birkaç risk faktörünü içerdiği düşünülen bu hastalığın artmış kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı ve temelde yatan problemin insülin direnci olduğu ve birçok metabolik değişikliğe yol açtığına da anlaşılmasıyla “Metabolik Sendrom” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (3).

Metabolik sendromun temelini genetik ve çevresel faktörler oluşturur. Metabolik sendromun fizyopatolojisi ile insülin direnci arasında kuvvetli bir birliktelik vardır. Genetik olarak insülin direncine yatkınlığı olan kişilerde sedanter yaşam tarzı, dengesiz ve aşırı beslenme, fiziksel inaktivite metabolik sendrom gelişme riskini artırır (19, 20).

3.1.2 Epidemiyoloji

Metabolik sendrom prevalansı, tanımlanan kriterlere göre değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri’nde “*National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*”in 1988-1994 yılları arasında yaptığı çalışmada yetişkin bireylerde NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendromun prevalansı %23 olarak saptanırken, 1999-2000 yılları arasında yaptığı çalışmada bu oran %27 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada metabolik sendrom prevalansının yaş ile arttığı ve kadınlarda bu artışın daha fazla olduğu tespit edilmiştir (21, 22).

IDF kriterleri kullanılarak yetişkinler arasında metabolik sendrom prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, metabolik sendrom oranı kadınlarda %35, erkeklerde ise %34 olarak saptanmış ve bu prevalansın NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (17).

Okul öncesi çocuklarda, *CDC (Centers for Disease Control and Prevention)* eşik değerlerine göre, tüm dünyada tahmini olarak 5 yaş altında 22 milyon çocuğun fazla kilolu veya fazla kilolu olma riski altında olduğu düşünülmektedir (23). Az ve orta düzeyde gelişmiş ülkelerde obezite sıklığı giderek artmaktadır (24, 25). Latin Amerika, Orta Doğu, Kuzey Afrika, Orta ve Batı Avrupa'da obezite sıklığı okul öncesi çocuklarda Amerika Birleşik Devletlerinde olduğu kadar sıktır (26). Doksan dört gelişmekte olan ülkeden alınan verilerde obezite ve fazla kilo sıklığının okul öncesi çocuklarda arttığı saptanmıştır (27).

Fransa'da yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom prevalansı 30-39 yaş grubunda %5,6; 60-64 yaş grubunda ise %17,5 olarak bulunmuştur (28).

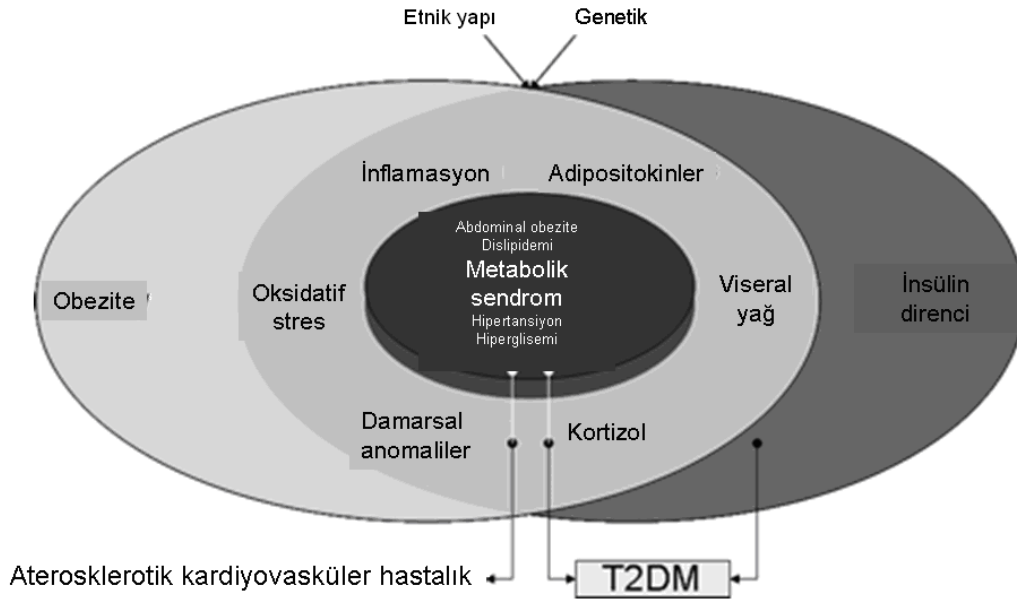
Ülkemizde 2004 yılında 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığını araştıran bir çalışmada metabolik sendrom sıklığı kadınlarda %41,1; erkeklerde %28,8 olarak belirlenmiştir (29).

Metabolik sendrom çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmesine karşın çocuk ve adölesanlarda tüm dünyada artan obezite sıklığına paralel olarak metabolik sendrom prevalansında da artış olmaktadır. NHANES III'ün 1998-1994 yıllarında 12-19 yaş arası 2430 adölesanda yapmış olduğu çalışmada metabolik sendrom prevalansı aşırı kilolularda %6,8, obezlerde ise %28,7 tespit edilmiştir. NHANES 1999-2000 çalışmasında 12-19 yaş arası 991 adölesanda metabolik sendrom sıklığının erkeklerde %9,1'e, kızlarda %3,7'e yükseldiği tespit edilmiştir (30). Cook ve arkadaşlarının (12) modifiye NCEP-ATP III kriterlerine dayanarak yapmış oldukları çalışmada, farklı etnik gruplara dahil Amerikalı adölesanlarda metabolik sendrom prevalansı %4,2 olarak saptanmıştır. De Ferranti ve ark.'nın (14) yapmış olduğu çalışmada ise bu oran daha yüksek bulunmuştur. Kanada'lı çocuklarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı %11,5 olarak tespit edilmiştir (31). Avrupa ülkelerinde obez çocuklar üzerinde yapılan çalışmada metabolik sendrom oranı Fransa'da %15,9, İtalya'da %13,9; İspanya'da %18 olarak bildirilmiştir (32-34). Yapılan başka bir çalışmada ise Avrupalı çocuklarda metabolik sendrom prevalansının kuzey Amerika'daki kadar yüksek olmadığı saptanmıştır. Tahran'da yapılan bir çalışmada 10-19 yaş arası adölesanlarda metabolik sendrom prevalansı %10,1 olarak bulunmuştur (35). Güney Kore'de 1998 yılında 12-19 yaş arası adölesanlarda metabolik sendrom prevalansı %10,1 iken bu oran 2001 yılında %9,2'ye yükselmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 1385 okul çocuğunda metabolik sendrom oranı %2,2; obez çocuklarda ise %21,1 olarak belirlenmiştir. NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bu çalışmada fazla kilolu ve

obez çocuklardaki metabolik sendrom oranının normal kilolulara göre 10 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (36). Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada 7-18 yaş arasında 169 obez vaka incelenmiş ve metabolik sendrom oranı %27,2 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada pubertal obezlerde metabolik sendrom oranı %37,6; prepubertal obezlerde metabolik sendrom oranı %20 olarak saptanmıştır (37). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 352 obez çocukta metabolik sendrom oranı %48,1 olarak bildirilmiştir (38).

3.1.3 Patofizyoloji

Metabolik sendrom, genetik ve etnik predispozisyon etkisi altında obezitenin ve insülin direncinin bir parçası olan damarsal anomaliler, oksidatif stres, visceral yağ dokusu, inflamasyon, adipositokinler ve kortizolün etkileşimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır (Şekil 1).



Şekil 1. Metabolik Sendromun Bileşenlerinin Şematik Gösterimi

Metabolik sendromun patofizyolojik temeli henüz net olarak açıklanamamıştır, fakat insülin direnci metabolik sendromun genetik predispozisyonunda önemli bir yere sahiptir. İnsülin direnci, metabolik sendromun bileşenlerini oluşturan dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve obezitenin temelinde rol oynar.

İnsülinin kardiyovasküler morbidite gelişimi üzerine olan etkisi geri dönüşümsüzdür. İnsülin direncinin önemli bir göstergesi olan açlık hiperinsülinemisi,

ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite ile yakından ilişkilidir (39, 40). İnsülin kardiyovasküler patoloji üzerine etkisini birkaç yol ile gösterebilir:

- 1) İnsülin, mitojen aktive edici protein kinazı, mitogenezi ve damarsal düz kas hücrelerindeki plazminojen aktivatör inhibitör 1'i uyarır (41).
- 2) İnsülin, damarsal düz kasların büyümesini sağlayan endotelin-1 üretimini artırır.
- 3) İnsülin, diğer büyüme faktörlerinin etkisini artıran damar düz kaslarındaki *ras-p21*'i uyarır (42).

Tüm bu görüşlerin tersine insülinin antiaterojenik etkisinin olabileceğini savunan görüşler de vardır. İnsülin, inflamasyon transkripsiyon faktör nükleer faktör-B'yi inhibe eder (43); erken büyüme cevap geni-1 ve doku faktörü seviyelerini (44); tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) düzeyini azaltır. İnsülin, nitrik oksidi uyararak kan basıncını azaltır (45). Diğer hormon reseptör etkileşimleri ile birlikte insülin etkisinin süresi ve büyüklüğü rol oynayabilir, çünkü kronik ve aşırı uyarı alternatif hücre sel cevaba veya taşıflaksiye yol açabilir.

İnsülin direnci, hücre ve dokularda, karaciğerde endojen ve eksojen insülinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olması halidir. İnsülinin kas ve yağ dokusunda glikoz kullanımındaki etkisine ve karaciğerden glikoz açığa çıkışını baskılayıcı etkisine direnç sözkonusudur (46, 47).

Diyetle alınan karbonhidratalar insülin salınımını artırır, serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltır ve hipertrigliseridemiye yol açar. Doymuş yağlardan zengin diyetlerin güçlü insülinotropik etkisi vardır. Hiperinsülinizm, bozulmuş glikoz toleransı ve diyabete karşı genetik olarak koruyucu bir mekanizma olarak görülebilir.

İnsülin salınımının artması karaciğer ve yağ dokuda serbest yağ asitlerinin sentezinin artmasına yol açar. Hem glikoz oksidasyonundaki hem de malonil-koenzim A (CoA) sinyalindeki artış karaciğerde CoA ve trigliserit (TG) sentezinde kompensatuvar artışa neden olur. Hepatik uzun zincirli CoA oranının ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezinin artışı sonucunda kandaki TG düzeyleri yükselir. Belirli bir süre sonra, karaciğer, artan malonil CoA düzeylerinden dolayı leptin uyarısına karşı duyarsız hale gelir. Malonil CoA düzeyinin artması serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonunu engeller ve böylece karaciğer ve kas dokusunda TG artar. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in serin fosforilasyonun bozulması ve yüzey membranına glikoz transporter (GLUT-4) translokasyonun azalması hücreye glikoz girişini ve glikoz oksidasyonunu azaltır. Glikoz oksidasyonun bozulması sonucunda adacık β hücrelerinde apopitoz meydana gelir.

İnsülin hemostazisi 3 temel basamaktan oluşur:

- İnsülin pankreatik β hücrelerinden salınır,
- Karaciğer, bağırsak ve periferik dokular özellikle de kas dokusu tarafından glikoz alımı gerçekleşir,
- Hepatik glikoz salınımı baskılanır.

Glikozun besin ile alınımını takiben glikoz glukojen şeklinde depolanır.

Periferik dokularda insülin duyarlı glikoz alımının büyük bir kısmı iskelet kası tarafından gerçekleştirilir. İnsülin direnci iskelet kasının yanı sıra; yağ doku, karaciğer ve endotel hücrelerinde de gelişebilmektedir. Hücre içinde serbest yağ asitlerinin artması glikoz transferini azaltmaktadır. Visceral yağ dokusunun artması ile birlikte lipoliz oranı artmakta, dolayısıyla artan serbest yağ asitlerinin kas ve karaciğerde oksidasyonu artmaktadır. Kaslarda serbest yağ asitlerinin alternatif enerji kaynağı olarak kullanılması ile glikoz kullanımı ve oksidasyonu azalmakta, hepatic lipogenez artmaktadır. Yağ dokuda insülinin antilipolitik etkisine direnç sonucunda serbest yağ asitleri ve gliserolun aşırı salınımı hiperglisemi ve bozulmuş glikoz toleransına yol açar.

Yağ dokunun lokalizasyonu, bozulmuş metabolik tabloda önemlidir. Yağ dokunun lokalizasyonu, insülin direnci ve metabolik sendromun patogenezinde vücudaki yağ dokusunun miktarından daha önemlidir. Visceral yağ doku fazlası olanlarda, insülin direnci ve metabolik sendrom riski artmaktadır.

Adipoz doku oldukça önemli aktif metabolik ve endokrin bir organdır. Leptin, adiponektin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), interlekin-6 (IL-6), anjiotensinojen ve peroksizom proliferatör-aktivatör reseptör- γ (PPAR- γ) gibi çok sayıda sitokin ve peptid hormonun üretimiyle enerji üretiminin homeostazisinde kritik rol üstlenir (48, 49). Bunların arasında en önemlileri ise leptin ve adiponektindir.

İnsülin, glikoz homeostazisinin temel düzenleyicisidir. Belirli bir miktar besin alınımını takiben oluşacak potansiyel hiperglisemiye cevap olarak pankreasın β hücrelerinden belirli bir miktarda insülin salınır ve sonuç olarak hiperinsülinemi meydana gelir. Bu kompensatuvar mekanizma iskelet kası tarafından glikoz alımını stimüle eder ve karaciğerden endojen glikoz üretimini baskılar (50). Metabolik sendromda temel problem insülin direncidir ve insülin direncinde bu mekanizma bozulur. Sonuç olarak postprandial hiperglisemi ve kalıcı hiperinsülinemi oluşur. İnsülin direncinde, hem insülinin direkt etkisinde hem de insülin etki mekanizmasında yer olan birçok yolda bozulma meydana gelir. Bu yollardaki bozukluklar; hücre

yüzeyinde insülin reseptörlerinin salınımının azalması (51, 52); insülinin, insülin reseptörüne bağlandıktan sonraki sinyal iletim yolunda oluşan bozukluklar (53, 54); insülin tarafından uyarılan glikoz transportu (55, 56) ve glikojen sentezi (57, 58) gibi biyolojik yollardaki anormalliklerdir.

İnsülin direncinde plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalırken, karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesi artar. Plazma lipoprotein lipaz aktivitesinin artmasıyla TG düzeyleri artarken, karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artmasıyla HDL yıkımı artar. İnsülin düzeylerinin artmasıyla serbest yağ asitlerinin düzeyinde artış olur. Artan serbest yağ asitleri karaciğerde TG birikmesine neden olur (59). Yüksek serum TG düzeyleri, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri ve düşük HDL-kolesterol düzeylerinin birlikteliği metabolik sendrom için karakteristiktir (60).

Serbest yağ asitleri, kas dokusunda insülin karşıtı etki ile glikoz alımını azaltırken karaciğerden glikoz çıkışını artırır. Sonuç olarak açıl koenzim A (açıl-KoA) türevleri artar ve insülin direnci oluşur. Zamanla insülin direnci olan bireyler de hiperinsülinemik hale gelir. Bu durum, insülin hipersekresyonu veya insülin klirensinde azalma sonucunda gelişir (61). Pankreas insülin direncini kompanse edebildiği sürece kan glikoz konsantrasyonları normal seyrederek, fakat bazı hastalarda β hücrelerinin kapasitesi zamanla azalır ve β hücrelerinde yetersizlik hiperglisemiye yol açar ve tip 2 diabetes mellitus gelişimini kolaylaştırır (62).

3.1.4. Klinik

Metabolik sendrom insülin direnci temelinde ortaya çıkan santral obezite, esansiyel hipertansiyon, glikoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, dislipidemi, artmış kardiyovasküler hastalık riski gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (1,2).

Obezite; insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar ile yakından ilişkilidir (63-65) ve metabolik sendromun ortaya çıkışında önemli role sahiptir. Çocuklar ve adolesanlarda yapılan son çalışmalar, aterosklerotik değişikliklerin erken yaşlarda başladığını ve obezite ve metabolik sendromun diğer bileşenlerinin bu süreçte etkili olduğunu göstermektedir (66). Çocukluk ve adolesan dönemde fazla kilolu olanlarda, genç erişkinlik döneminde de insülin direnci, dislipidemi ve kan basıncında artma olduğu saptanmıştır (67). Framingham çalışması (68), kilo artışı ile birlikte kardiyovasküler hastalık insidansında artış olduğunu göstermektedir. Framingham ve diğer çalışmaların verileri erkek ve kadınlarda kilo artışının kardiyovasküler hastalıklarının insidansındaki artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Son 3 dekada fazla

kilolu çocukların oranı 3 kat artmıştır (69). Çocuk yaş grubunda obezite oranındaki artış aynı zamanda diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık oranlarındaki artış ile birlikte (70, 71). Harvard Alumni Sağlık çalışması hem erişkin hem de adölesanlarda kilo kaybının, inflamatuvar sitokinleri azalttığı, insülin duyarlılığı ve konsantrasyonunu artırdığını göstermiştir (72-75). Çocukluk çağı obezitesi kan basıncında artma, TG düzeylerinde yükseklik, HDL kolesterol düzeylerinde düşme, anormal glikoz metabolizması, insülin direnci, inflamasyon, vasküler fonksiyonlarda değişiklik ile yakından ilişkilidir (76-85). Çocukluk çağındaki obezite çoğu zaman erişkin dönemde de devam etmekte ve çocukluk çağında yağ doku artışı erişkin dönemde obezite, insülin direnci ve lipit profilinde bozukluk olarak yansımaktadır (86, 87). Aynı zamanda çocukluk döneminde yağ dokudaki artış, genç erişkin dönemde artmış kardiyovasküler risk faktörleri arasında yakın bir ilişki mevcuttur (88).

Abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği, glikoz tolerans bozukluğu ve aterosjenik dislipidemi metabolik sendromun karakteristik özellikleri olarak tanımlanmıştır. İnsülin direnci ve kardiyovasküler risk ile obezite arasındaki ilişki sadece obezitenin derecesi ile değil aynı zamanda vücut yağ dağılımı ile de ilişkilidir. Metabolik sendromda, erişkinlerdekine benzer şekilde çocukluk yaş grubunda da abdominal obezite sıklığı periferik yağ dağılımının eşlik ettiği obeziteden daha sıktır (89). Yüz yirmi iki adölesan bireyde yapılan bir çalışmada obez vakalarda insülin direnci ve lipit profilindeki bozulmanın daha fazla olduğu ve insülin direncinin anormal lipit profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, obez çocuklarda anormal lipit profilinin, insülin direnci ile ilişkili olduğu fakat zayıf çocuklarda bu ilişkinin olmadığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada insülinin direncinin yağlanmanın derecesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (90). Aterosklerozun patolojik belirteçlerinin çalışıldığı bir araştırmada, 3000 adölesan ve genç erişkinde obezitenin dislipidemi ve koroner aterosklerozda artış ile ilişkisinin olduğu görülmüştür (91).

Obezite ve insülin direnci arasında karmaşık bir ilişki vardır. İnsülin direnci, obezitenin her aşamasında saptanabilmesine karşın tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı ve yine normal kilolu bireylerde de insülin direnci gelişebileceği gösterilmiştir (25, 92). Artan yağ dokusu insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birçok metabolik bozukluğa yol açar. Metabolik sendromun ortaya çıkışında yağ dokunun lokalizasyonu, toplam vücut yağının miktarından daha çok önem taşır (93). İnsülin direnci ve metabolik sendrom gelişme riski visceral yağ doku fazlalığı olan bireylerde daha fazladır (94). Visceral obezitede,

abdominal bölgede biriken yağ ile hiperinsülinizm, hiperlipidemi, artmış lipit oksidasyonu, karaciğer ve kasta gelişen insülin direnci arasında birliktelik saptanmıştır (95, 96). Viseral yağ dokusu insülin etkisine dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlıdır. Dolayısıyla yağ dokusunun artışı serbest yağ asitlerinin artışına ve insülin direncine yol açar (46, 47, 97, 98).

Metabolik sendrom artmış insülin salgılanması sonucunda birçok doku ve organda kronik değişikliklere, organ hasarına yol açan endokrinolojik bir hastalıktır. Artan insülin salınımı santral obeziteye, hipertansiyona, aterojenik dislipidemiye [*very low density lipoprotein* (VLDL) ve trigliserit yüksekliği, *high density lipoprotein* (HDL) düşüklüğü], deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulgularına, akne, hirsütizm, frontal saç dökülmesi, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi değişikliklere yol açar (99, 100).

Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir süreçtir. Metabolik sendromu oluşturan 5 ana komponent dışında, bu sendroma eşlik eden ve temelinde insülin direnci olan klinik yansımalar mevcuttur. Bu klinik yansımalar diabetes mellitus, dislipidemi, esansiyel hipertansiyon, hiperkoagülabilitate, viseral obezite, hiperürisemi, osteoporoz, yağlı karaciğer sendromu, polikistik over sendromu ve uyku apnesidir (60).

Metabolik Sendrom, santral obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi (VLDL ve TG düzeylerinde artma, HDL düzeyinde azalma) ile kendini gösteren bir hastalıktır. Erken gelişen ateroskleroz, uzun boy ve psödoakromegali (azalmış büyüme hormonu düzeyi), fokal segmental glomeruloskleroz, karaciğer yağlanması, adrenal ve overyal hiperandrojenizm gibi klinik bulgular bu hastalığa eşlik edebilir. Metabolik sendromun klinik bulguları erişkin ve çocuklarda farklılık gösterir (Tablo.1).

Yüksek yağ ve karbonhidrat içeren gıdaların alımı ve fiziksel aktivitedeki azalma metabolik sendromun belirgin bir şekilde artmasına neden olmaktadır. Vücut yağ dağılım oranının bozulması (abdominal yağ birikimi), dinlenme anındaki metabolik hız, aşırı beslenme, enerji harcamasının azalması, yeme alışkanlıkları, adipoz dokudaki lipoprotein lipaz aktivitesi ve lipolizin bazal hızı gibi birçok faktör kilo alımını etkilemekte ve dolayısıyla obezite gelişimine zemin hazırlamaktadır. Çok sayıda gen, marker ve kromozom bölgesi obezite ile ilişkilidir. Tüm bu genetik anormalliklere karşın obez bireylerin sadece %5'inde alta yatan genetik bir anomali mevcuttur (101).

Tablo 1. Çocuk ve Adölesanlarda Metabolik Sendromun Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Çocuklarda Metabolik Sendromun Klinik Bulguları	Erişkinlerde Metabolik Sendromun Klinik Bulguları
Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve inme öyküsü	
Annede gebelik diyabet öyküsü	
İrk/etnik köken	
SGA veya LGA	
Stria: pembe (yeni), beyaz (eski)	Stria: beyaz
Akantozis nigrikans	Akantozis nigrikans, <i>skin tag</i>
Prematür pubarş	
Adölesanlarda hirsutizm, polikistik over sendromu	
Obezite	Santral obezite
Uzun boy/psödoakromegali	Psödoakromegali
Adipomasti/Jinekomasti	
Astım/Alerjik rinit	
Akut pankreatit	Kronik pankreatit
	Hiperürisemi, gut
Obstrüktif uyku apnesi	Obstrüktif uyku apnesi
Yağlı karaciğer, alkolik olmayan hepatosteatoz	Yağlı karaciğer, alkolik olmayan hepatosteatoz, safra taşı
Glomerulonefrit	Fokal glomeruloskleroz
Prematüre ateroskleroz	Prematüre ateroskleroz
Dislipidemi	Dislipidemi
Hipertansiyon	Hipertansiyon
Glikoz intoleransı	Glikoz intoleransı
Tip 2 diyabet	Tip 2 diyabet
	Artmış kanser riski
	Alzheimer hastalığı için artmış risk

Pankreasın β hücrelerinin kompanseasyon yeteneği ile hiperinsülinizm ve insülin direnci gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır (102). Metabolik sendromlu çocukların çoğunda kan şekeri düzeylerini normal sınırlarda tutabilmek için insülin sekresyonu

artar. Artan insülin sekresyonu glikoz düzeylerinde ciddi düşümlere yol açabilir. İlerleyen dönemlerde postprandial glikoz tolerans bozukluğunu takiben açlık hiperglisemisi ve diyabet gelişir. Normal oral glikoz toleransına sahip obez olmayan bireylerin yaklaşık %25'inde insülin direnci mevcuttur ve bu tip 2 diyabetli bireylerdekine yakın bir orandır. Kompansatuvar hiperinsülinizm, obez olmayan insülin dirençli bireylerde glikoz oranlarının normal sınırlarda seyretmesini sağlamaktadır (103). Metabolik sendromlu bireylerde kompansatuvar hiperinsülinizm, hiperglisemi ve diyabete karşı koruyucu olmasına rağmen erken ateroskleroz, obezite gelişimi (özellikle merkezi obezite), hipertansiyon, dislipidemi, hiperkoagülasyon, inme, polikistik over sendromu, karaciğer yağlanması, fokal segmental glomeruloskleroz ve artmış kanser riski gibi metabolik sendromun diğer komplikasyonlarının gelişimi açısından risk altındadır (104,105).

Metabolik Sendromlu bireylerde lipit düzeyindeki artış sadece TG seviyelerindeki artış ile sınırlı değildir. Metabolik sendromlu bireylerde aterojenik dislipidemi gelişir. Aterojenik dislipidemi hipertrigliseridemi, düşük HDL ve artmış LDL kolesterol düzeylerini kapsayan bir triyaddır. Metabolik sendrom ile ilişkili aterojenik dislipidemi (LDL kolesterol düzeylerinde artma, HDL kolesterol düzeyinde azalma) serbest oksijen radikallerinde artmaya neden olur. Nitrik oksit sentez ve salınımını azaltarak endotelial disfonksiyona neden olur. Metabolik sendromdaki aterojenik dislipidemi, bozulmuş oral glikoz toleransı olan bireylerde ve tip 2 diyabetlilerde postprandial hiperlipidemiye yol açar. Hiperinsülinizm bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Artmış VKİ, sistolik kan basıncı, artmış TG ve LDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz açısından önemli risk faktörleridir (106,107).

Çocuklarda obezite sıklığındaki artış ile birlikte hipertansiyon sıklığında da artış saptanmıştır (108). Çocuklarda hipertansiyon oluşumunda 3 farklı mekanizma söz konusudur. Obeziteye bağlı gelişen hipertansiyonda da aynı mekanizmalar rol oynar. İnsülin seviyeleri esansiyel ve sınırdaki hipertansiyonu olan hastalarda normotansif kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli oranda yüksek tespit edilmiştir. Hiperinsülinizm, 3 farklı mekanizma ile hipertansiyon riskini artırır. Bu mekanizmalardan ilki renal sodyum absorpsiyonunun artması, ikincisi sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, üçüncüsü ise adrenerjik uyarı ve nitrik oksidin vazodilatör etkisinin antagonize edilmesine duyarlılığın artmasıdır. İnsülin direnci sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırır ve damarsal düz kasların büyümesini uyarır. Esansiyel

hipertansiyonu olan hastalarda insülin düzeyleri önemli oranda yüksek bulunmuştur (109).

Hipertansiyon, metabolik sendromun önemli bileşenlerinden biridir (110). Artmış sempatik tonus adölesanlarda obezite ile bağlantılıdır (111). Hem insülinin hem de leptinin sempatik sinir sistemi aktivitesi üzerine direkt etkisi olduğu saptanmıştır (112). İnsülin infüzyonu böbreklerden sodyum tutulumunu ve vasküler düz kaslarda büyümeyi uyarır (113, 114). Çocuk ve adölesanlarda açlık insülin düzeyi ile kan basıncı arasında önemli bağlantı olduğu ve açlık insülin düzeylerinin 6 yıl sonraki kan basıncı düzeylerinin belirlenmesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir (115). Leptin böbrekteki sempatik akımı artırır. Seçici leptin direnci, obezlerde leptinin uyardığı sempatik aktiviteyi muhafaza eder ve böylece leptin obezite ile ilişkili hipertansiyonda ve metabolik sendromda önemli bir rol oynar (116).

Metabolik sendromda ortaya çıkan hipertansiyon patogeneğinde rol alan faktörlerden biri de arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Arteriyel elastitedeki azalma sadece diyabetiklerde değil aynı zamanda bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerde de görülür ve bu azalma insülin direncindeki artış ile bağlantılıdır. Bozulmuş glikoz metabolizması olan bireylerde hipertansiyon daha erken ortaya çıkabilir. Kan basıncı ve insülin hemostazisi arasında güçlü bir ilişki vardır. İki önemli hormonal sistem insülin direncinde hipertansiyona neden olur. Bu mekanizmalar; sempatik sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal akstır. Abdominal yağlanmadaki artış, hem kan basıncında hem de insülin direncinde artışa yol açar.

Ateroskleroz, çocukluk çağında başlar ve metabolik sendromlu bireylerde giderek artan bir süreç gösterir (117). Bogalusa kalp çalışması (118), çocukluk çağındaki insülin direncinin prematüre ateroskleroz gelişimini artırdığını ve yaşamın erken evrelerinde kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli risk taşıdığını göstermiştir. Hiperglisemi ve VKİ ile arteriyel endotelial disfonksiyon, intima-media tabakalarında kalınlaşma ve ateroskleroz arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (118, 119). Aterosklerotik kalp hastalığı ve buna bağlı ölüm çocukluk çağında sık görülme de, patolojik süreç ve bu hastalıkla ilişkili risk faktörlerinin gelişimi çocukluk çağında başlamaktadır (120).

Aşırı kilolu çocuklarda HDL kolesterol düzeylerinin artması insülin duyarlılığını artırırken, artan TG düzeyi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ise insülin duyarlılığını azaltır (18).

Metabolik sendromun diğerk bir komplikasyonu karaciğerk yağlanmasıdır. Obez, tip 2 diyabet ve hiperlipidemili bireylerde alkolik olmayan karaciğerk yağlanması daha sık görülür. Adipoz dokunun insülin direnci lipolizde artışa yol açar ve sonuç olarak serbest yağ asitleri artar. İnsülin direncinin yanı sıra hiperinslinizmde alkolik olmayan karaciğerk yağlanmasını artırır. Karaciğerk yağlanması oluşmuş bireylerin en az %20'sinde siroz, karaciğerk yetmezliği veya hepatosellüler karsinom gelişir. Obez çocukların %22,5-%52,8'inde karaciğerk yağlanması mevcuttur (121). İnsülin direnci olan çocuklarda alkolik olmayan karaciğerk yağlanması gelişebilmektedir (122). Karaciğerk yağlanması sinsi seyirlidir ve yıllar süren bir sürecin ardından gelişir. AST, ALT, ALP, GGT düzeyleri karaciğerk yağlanması sonucunda artar. AST'nin ALT'ye oranı 1'den azdır fakat fibrozis ile birlikte bu oran artar.

İnsülin direnci olan hastalarda akromegaliye benzer tarzda büyüme sık görülen klinik bir tablodur. Kaba yüz görünümü, el ve ayaklarda büyüme mevcuttur. Uzun boya sahip olmalarına karşın, büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyleri düşüktür. Bu tablo hiperinslinizmin iskelet kasındaki IGF-1 reseptörlerini aktive etmesi ile ağıklanabilir. Ciddi insülin direnci ile psödoakromegali birlikteliği sık görülen bir tablodur (123-125). Hiperinslinizmin engellenemeyen mitojenik ve anobolik etkisi ciddi hiperinslinizmdeki psdoakromegalinin nedeni olabilir (125, 126). Asıl neden net olarak bilinmemekle beraber; insülin sinyal iletiminde postreseptör hasar, insülin direnci olan hastalarda akromegaloit görünüme nedeni olabilir (127). Obezite nedeniyle androjenlerin östrojene dönüşümünün artması, büyüme hızının ve kemik matürasyonunun artışına nedeni olabilir. Östrojenler enkontral kemik oluşumu üzerinden uzunlamasına kemik büyümesini sağlar (128).

Polikistik over sendromu ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasında güçlü bir ilişki vardır. Alkolik olmayan hepatosteatoz, obez ve metabolik sendromlu çocuklarda giderek artmaktadır (129). Alkolik olmayan hepatosteatoz bazen insülin direncinin ilk klinik bulgusu olabilir (130).

Akantozis nigrikans insülin direnci ve hiperinslinizmde sık görülen bir deri lezyonudur. Akantozis nigrikans, insülin direncine insülinin cevabının derecesine bağlı olarak artar. *Skin tagler* (kutanöz papillomalar), obez, tip 2 DM ve insülin dirençli hastalarda görülen lezyonlardır.

Akne, insülin direncinde sık görülür (131, 132). Artmış serum androjen seviyeleri akne gelişiminde önemli bir bileşen olan sebum üretimini artırır. Hem IGF-1

hem de insülin over ve testislerden androjen sentezini artırır ve SHBG'ün karaciğerden üretimini azaltarak androjenlerin biyoaktivitesinin artmasını sağlar (133, 134).

3.1.5.Tamı

Metabolik sendromun tamı kriterleri, 1998 yılında “Dünya Sağlık Örgütü” (DSÖ) (3), 2001 yılında “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III*” (NCEP-ATP III) (3, 135) tarafından tanımlanmıştır. Son olarak 2005’te “*The International Diabetes Federation (IDF)*” (11) tarafından tekrar düzenlenmiştir.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tamı Kriterleri (3)

Aşağıdakilerden en az biri:

İnsülin direnci

- Diabetes mellitus (Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl, oral glikoz tolerans testinde 2. saatte kan glikozu ≥ 200 mg/dl) veya
- Bozulmuş glikoz toleransı (Oral glikoz tolerans testinde 2. saatte kan glikozu 140-199 mg/dl) veya
- Bozulmuş açlık glikozu (Açlık kan glikozu 100-125 mg/dl) ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel-kalça oranının erkekte $> 0,9$, kadında $> 0,85$ olması)
- İdrarda albümin atılımının ≥ 20 µg/dk veya albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması

Tablo 3. “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III” Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (3)

<p>Aşağıdakilerden en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none">• Abdominal obezite <p>Erkek >102 cm</p> <p>Kadın > 88 cm</p> <ul style="list-style-type: none">• Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,69$ mmol/l)• Düşük HDL düzeyleri <p>Erkek < 40 mg/dl (1,04 mmol/l)</p> <p>Kadın < 50 mg/dl (< 1,29 mmol/l)</p> <ul style="list-style-type: none">• Artmış kan basıncı <p>Sistolik ≥ 130 mmHg veya</p> <p>Diyastolik ≥ 85 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none">• Artmış açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

HDL; Yüksek Dansiteli Lipoprotein .

Tablo 4. “The International Diabetes Federation” Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (11)

<p>Santral obezite:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bel çevresinin erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm olması
<p>Diğer kriterler (ek olarak aşağıdaki en az 2 kriterin varlığı)</p> <ul style="list-style-type: none">• Artmış trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) veya bu lipit anormalliğine özgü tedavi alıyor olmak,• HDL-kolesterolün erkekte < 40 mg/dl (1.0 mmol/l), kadında < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) olması veya bu lipit anormalliğine özgü tedavi alıyor olmak• Artmış kan basıncı: sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 85 mmHg olması veya önceden antihipertansif tedavi alıyor olmak• Açlık plazma glikozunun ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) olması veya önceden Tip 2 diabetes mellitus tanısıyla tedavi alıyor olmak.

HDL:Yüksek Dansiteli Lipoprotein.

Dünya Sağlık Örgütü, metabolik hastalık için asıl komponenti insülin direnci olarak belirlemiştir. DSÖ'nün tanı kriterlerine göre metabolik hastalık tanısı koymak için insülin direncini tanımlayan en az 1 kriter ile eşlik eden kriterlerden en az 2'si gerekmektedir. DSÖ'nün kriterlerine göre NCEP-ATP III'den daha yüksek kan basıncı değeri gerekli görülüş, bel çevresi yerine vücut kitle indeksi (VKİ) veya artmış bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ayrıca mikroalbüminüri ayrı bir kriter olarak yer almıştır (3).

NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanımı için 5 kriterden 3 kriterin olması gerekir. Metabolik hastalık tanısı için abdominal obezite birinci kriterdir. Abdominal obeziteye ek olarak artmış trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) düzeylerinde azalma, artmış plazma glikozu ve artmış kan basıncı diğer kriterler arasında yer alır. ATP-III kriterlerinde DSÖ kriterlerinden farklı olarak insülin direncinin gösterilmesi gerekli değildir. ATP-III kriterlerine göre yüksek açlık glikozunu göstermek gerekmektedir (3).

“*The International Diabetes Federation*” kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için santral obeziteye ek olarak 2 veya daha fazla kriterin olması gerekmektedir. IDF kriterlerine göre metabolik sendromun tanısında santral obezitenin olması şarttır. DSÖ kriterlerinden farklı olarak insülin direnci temel gereklilik değildir (11).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar çocukluklar ve adölesanlar arasında metabolik sendrom oranının arttığını göstermektedir (12-16). Tüm bu çalışmalarda metabolik sendrom prevalansının obez çocuk ve adölesanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15, 16). Metabolik sendrom prevalansının çocuk ve adölesanlar arasında artış göstermesine rağmen metabolik sendromun tanısı için belirlenmiş standart tanı kriterleri yoktur. NCEP-ATP III kriterleri farklı araştırmacılar tarafından çocuk ve adölesanlar için modifiye edilerek kullanılmaktadır.

Tablo 5. “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Cook ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

<p>Aşağıdakilerden en az 3’ü:</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)• Bel çevresi ≥ 90 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)• Trigliserit ≥ 110 mg/dl• HDL-C ≤ 40 mg/dl• Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)
--

Tablo 6. “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün de Ferranti ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

<p>Aşağıdakilerden en az 3’ü:</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l)• Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)• Trigliserit ≥ 100 mg/dl ($\geq 1,1$ mmol/l)• HDL-C < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/l)• Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)
--

Tablo 7. “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cruz ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

<p>Aşağıdakilerden en az 3’ü:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bozulmuş açlık glikozu (ADA kriterlerine göre)• Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)• Trigliserit ≥ 90 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)• HDL-C < 10 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)• Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)

Tablo 8. “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Ford ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

<p>Aşağıdakilerden en az 3’ü:</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l)• Bel çevresi ≥ 90 persantil• Trigliserit ≥ 110 mg/dl• HDL-C ≤ 40 mg/dl• Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre NHBPEP)
--

Tablo 9. “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün 4 farklı araştırmacı Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması

Cook ve ark.	de Ferranti ve ark.	Cruz ve ark.	Ford ve ark.
Aşağıdaki 3 veya daha fazla kriter;			
Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l)	Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l)	Bozulmuş açlık glikozu (ADA kriterlerine göre)	Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l)
Bel çevresi ≥ 90 persantil (Yaş ve cinse göre, NHANES III)	Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaş ve cinse göre, NHANES III)	Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaş ve cinse göre, NHANES III)	Bel çevresi ≥ 90 persantil (Yaş ve cinse göre, NHANES III)
Trigliserit ≥ 110 mg/dl (yaş ve cinse göre, NCEP)	Trigliserit ≥ 100 mg/dl (≥ 1.1 mmol/l)	Trigliserit ≥ 90 persantil (Yaş ve cinse göre, NHANES III)	Trigliserit ≥ 110 mg/dl (Yaş ve cinse göre, NCEP)
HDL-C ≤ 40 mg/dl	HDL-C < 50 mg/dl (< 1.3 mmol/l)	HDL-C < 10 persantil (Yaş ve cinse göre, NHANES III)	HDL-C ≤ 40
Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre, NHBPEP)	Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)	Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre)	Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre NHBPEP)

3.1.6. Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde amaç; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam tarzına yönelik değişiklikler ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzında yapılan değişiklik ile kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz, metabolik sendrom tedavisinin temelini oluşturur. Diyet ve fiziksel aktivitede artış insülin direnci, dislipidemi, glikoz toleransında olumlu katkılar sağlarken; kan basıncının da düzenlemesini sağlar (137). Metabolik sendromun tedavisi multifaktöryeldir. Yaşam tarzında değişiklikler ilk basamağı oluşturur. Yaşam tarzındaki değişikliklere ek olarak hipertansiyon, diyabet, dislipideminin tedavi edilmesi gerekir (Şekil 2).

Kilo Kaybı:

Yüksek lif içerikli ve düşük glisemik indeksli diyetler insülin duyarlılığını artırmaktadır. Yüzde 5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. Yüzde 7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riskini %50 azaltmaktadır. Total kalorinin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbonhidratlar total kalorinin %50-60'mı, proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. Diyet önerilerine uyum için davranış tedavisi ve uzun süreli takip gerekir.

Fizik aktivite:

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda; düzenli fizik aktivitenin insülin direncini düzelterek glikoz, lipit ve kan basıncı kontrolünü sağladığı ve kardiyovasküler fonksiyonları düzelttiği saptanmıştır (138-141). Çocuk ve adölesanlarda bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Diyabeti olmayan 357 çocukta yapılan bir çalışmada fiziksel aktivitenin açlık insülinini azalttığı ve insülin duyarlılığını artırdığı saptanmıştır (142). Obez çocuklarda yapılan kesitsel bir çalışmada diyet yapmayan sadece fizik aktivite ile açlık insülin düzeyinin azaldığı ve dislipideminin düzeldiği gösterilmiştir (143). Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak her gün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10.000 adım atılması önerilmektedir.

İnsülin direnci:

Metformin çocuklarda tip 2 DM tedavisinde olduğu gibi insülin direnci ve insülin direnci sendromu tedavisinde de kullanılır. Metformin insülin direncini düzeltir ve karaciğerde glikoz üretimini azaltır. Metformin insülin direncinde birkaç farklı mekanizma ile etki gösterir. İnsülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasını artırır. Glikozun periferik kullanımını artırır. IGFBP-1'i artırır, vasküler hasarlanmaya yol açan endotelin-1 ve karaciğerden glikoz üretimini azaltır. Metformin, TNF- α ekspresyonunu azaltır ve karaciğerde *uncoupling protein-2 mRNA* konsantrasyonunu azaltarak karaciğerde lipit biyosentezini azaltır. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır. Thiazolidinedionlar, ise PPAR- γ agonistleridir. PPAR- γ agonistleri, enerji metabolizması, hücre proliferasyonu ve inflamasyonunu artıran ligant aktive eden transkripsiyon faktörleridir (144). PPAR- γ reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Adipogenez ve

lipogenezi uyararak lipitler üzerinde olumlu etkiler sağlar. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmamasına karşın visceral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır.

Tip 2 diabetes mellitus:

Metabolik sendromlu hastalarda diabetes mellitusun tedavisinde amaç insülin direncini azaltmaktır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir. Metformin ve akarboz hariç tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçların kilo alımına neden olabileceği unutulmamalıdır.

Dislipidemi:

Metabolik sendromdaki dislipidemi profili aterojeniktir. Hipertrigliseridemi, karaciğer yağlanması, pankreatit, safra kesesi taşı riskini artırır. Fibratların serbest yağ asiti oksidasyonu, glukoneogenez, ve amino asit metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. Fibratlar, serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler. Fenofibratlar (PPAR- α agonistleri) vasküler hücre adhezyon molekül-1 ekspresyonu, CRP, fibrinojen, PAI-1 ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçlerini azaltır. TG ve LDL kolesterolün yüksek olduğu olgularda fibratlar ve statinlerin birlikte kullanımı rabdomyolize yol açabilir. Bu nedenle kolesterolün gastrointestinal emilimini engelleyen ajanlar tedaviye eklenebilir. Gemfibrozilin statinler ile birlikte kullanımı kas nekrozu riskini artırabilir. Statinler, kolesterol sentezinde mevalonat yolağında hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi 3-metilglutaril CoA redüktaz enzimini baskılar. Statinler serum LDL düzeylerini düşürür ve ateroskleroz riskini azaltır. Aşikar DM ve koroner arter hastalığı varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler. HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigaranın kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemdir.

Trombolitikler:

Düşük doz aspirin, araşidonik asitin prostoglandin G₂ ve H₂'ye dönüşümünü katalizleyen siklooksijenazı inaktive eder. Bu prostoglandinler tromboza yol açan tromboksanın prekürsörleridir. Pankreatite eğilimli dislipidemik çocuklarda kullanılabilir.

Obezite:

Obez çocuklarda sibutramin ve orlistat kullanım izni olan iştah azaltıcı iki ilaçtır. Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir. Sibutramin 16 yaşından büyük obezlerde kullanılabilir. Sibutramin serotonin geri alınımını ve yemek öncesi hipoglisemileri azaltır. Sibutramin

kan basıncını azaltır (144, 146). Orlistat, pankreatik lipaz inhibitörüdür. On iki yaşından büyük çocuklarda kullanılır ve VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol, açlık insülin ve kan glikozu düzeylerini azaltır (144, 147). Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.

Leptin:

Konjenital leptin eksikliği olan obez çocuklarda leptin tedavisi ile insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi, dislipidemi ve karaciğer yağlanması düzelme sağlanmaktadır.

Antiepileptik ilaçlar:

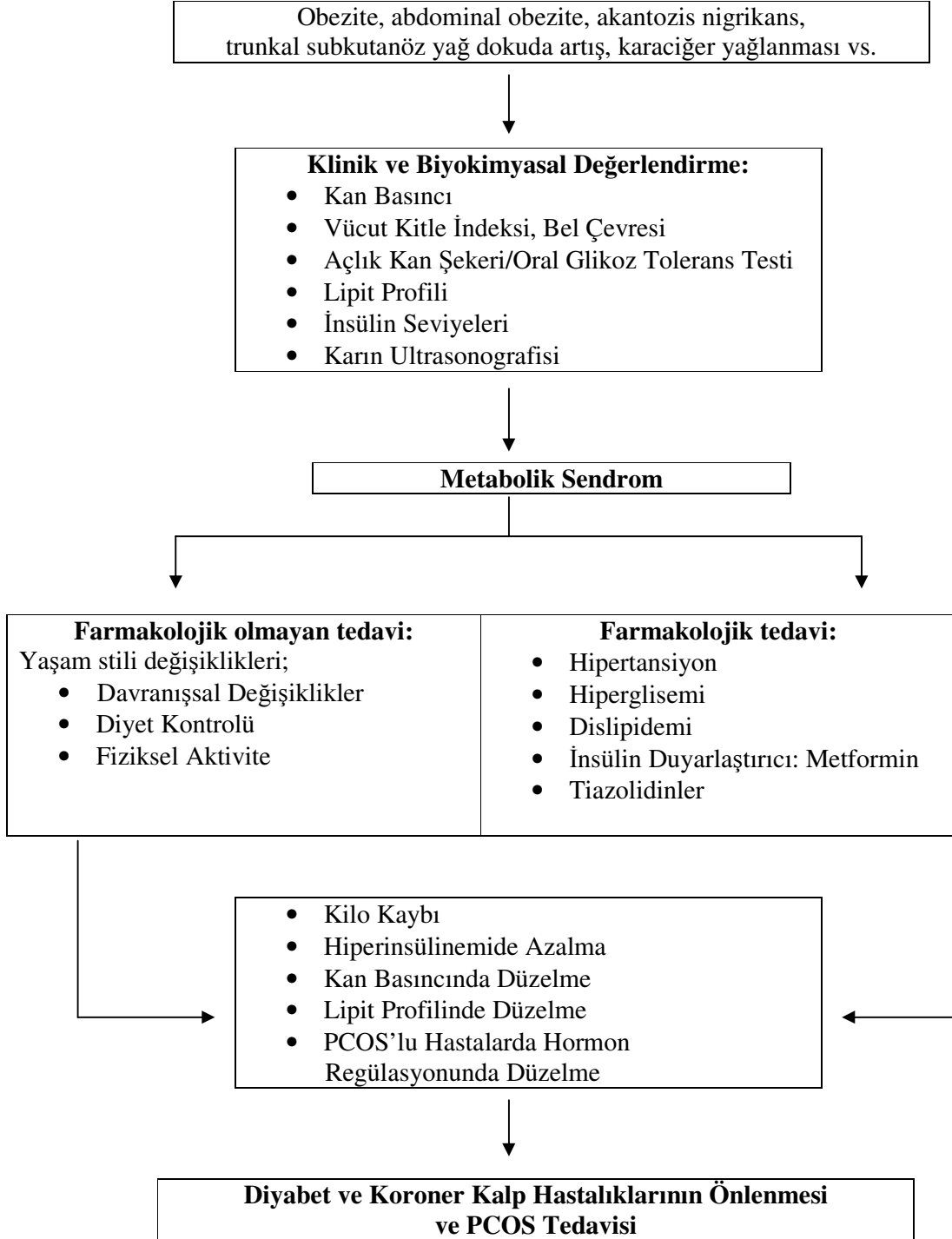
Topiramate ve zonisamide kilo kaybına yol açan iki antiepileptik ilaçtır. Topiramate, obez çocuklarda kilo kaybına ve açlık kan şekeri düşüşüne yol açar.

Alfa Glikozidaz Blokerler:

Metabolik sendromun tedavisinde asıl amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimini engellemektir. Akarboz, alfa-glukosidaz inhibitörüdür. İnce bağırsaktan karbonhidratların salınımını engelleyerek tokluk hiperglisemilerini azaltır.

Hipertansiyon:

Diyette tuz kısıtlanmalıdır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırmaları ve Tip 2 DM gelişimini önlemelerinin yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda da kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.



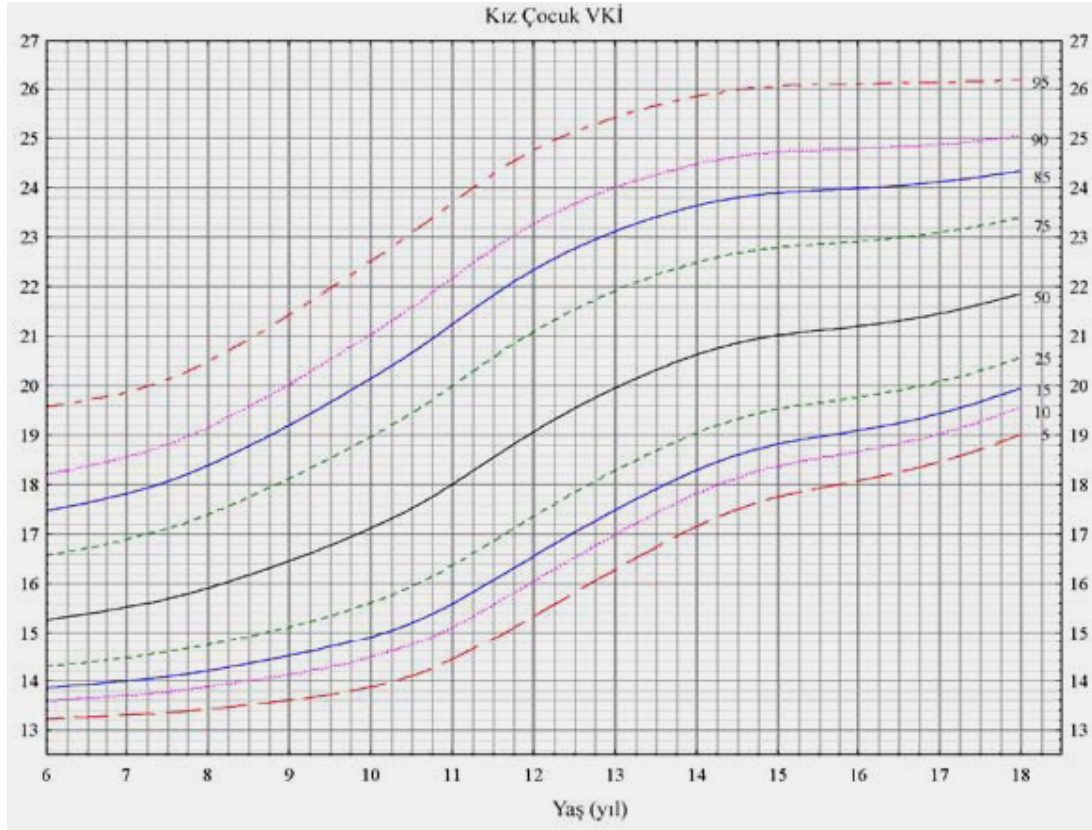
Şekil 2. Çocuklarda Metabolik Sendromun Multifaktöriyel Yönetimi

4. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM

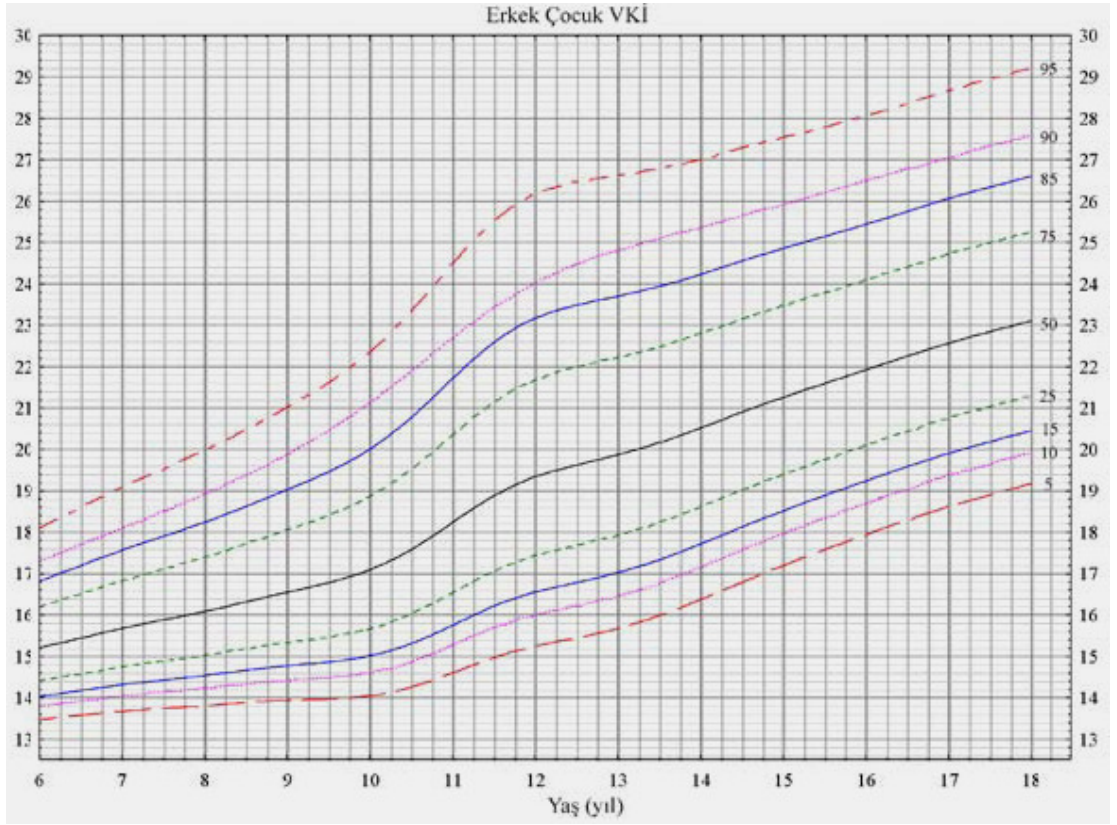
Bu çalışma, Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde obezite ve fazla kilo tanılarıyla takipli, yaşları 5-18 yaş arasında değişen 759 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı. Çalışma öncesi Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayladı. Hastalara, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde rutinde uygulanan obezite takip ve tedavi formları onaylatıldı ve çalışmaya katılma izni alındı.

4.1. Çalışma Protokolü

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde takipli 511 obez, 248 fazla kilolu hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Obezite ve fazla kilolu tanısı VKİ'e göre konuldu. VKİ, $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / [\text{Boy (m)}]^2$ formülüne göre hesaplandı. Yaşa ve cinsiyete göre VKİ persantilleri, 6-18 yaş Türk kız ve erkek VKİ persantil eğrisinden belirlendi (Şekil 3, 4).



Şekil 3: Türk Kız Çocuklarının VKİ Persantil Değerleri (6- 18 Yaş).



Şekil 4: Türk Erkek Çocuklarının VKİ Persantil Değerleri (6–18 Yaş)

VKİ SDS (Z skoru) aşağıdaki formüle göre;

$$\frac{(\text{Ölçülen VKİ değeri}) - (\text{Popülasyonun ortalama ölçüt değeri})}{\text{Referans popülasyonun standart sapması}}$$

VKİ SDS: _____

Referans popülasyonun standart sapması

Yaşa ve cinse göre hazırlanmış uygun bilgisayar programında hesaplandı (148).

Obez ve fazla kilolu hastalar, VKİ SDS'sine göre belirlendi. Yaş ve cinse göre VKİ SDS değeri; + 2.00 ve üzeri olanlar obez, VKİ SDS'si; +1,6- 2.00 arasında olanlar fazla kilolu olarak kabul edildi (149). Yaş ve cinse göre VKİ SDS değerine göre 511 hasta obez, 248 hasta fazla kiloluydu.

4.2. Klinik İnceleme:

Çalışma grubunu oluşturan 511 obez, 248 fazla kilolu olmak üzere toplam 759 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm vakaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık ölçümleri, bel, kalça, bel-kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Tüm vakaların boy ölçümünde Harpenden marka boy ölçer kullanıldı. Boy ölçümleri, çocukların ayakları çıplak ve yere düz basacak şekilde ve topukları birleşik olarak, boy ölçere baş arkası, sırt, kalça ve omuzların teması sağlanarak, baş dik ve karşıya bakar pozisyonda, saçlar üzerine gösterge ile bastırarak yapıldı. Ağırlıkları da

Seca marka digital tartı cihazı ile ölçüldü. Bel ve kalça ölçümleri elastik olmayan mezur kullanılarak yapıldı. Bel çevresi, kişi ayakta dururken hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla krista iliyaka ortasındaki düzeyden bir mezur ile ölçüldü. Her ölçüde ayakta dik pozisyonda dururken kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile bel/kalça oranı hesaplandı. Bel çevresi Türk çocukları için belirlenmiş yaş ve cinsiyet çizelgesine göre değerlendirildi (150).

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları; 20 dakikalık istirahattan sonra aynı sfingomanometre kullanılarak, aynı kişi tarafından sol kolun 2/3'ünü kaplayan manşon ile iki ayrı (10–20 dakikalık aralarla) zamanda ölçülerek ortalamaları alındı. Sistolik basınç, sesin ilk başladığı andaki değer, diyastolik basınç ise 5. Korotkoff fazı olarak alındı. Değerler mmHg olarak kaydedildi. Tüm vakalarda sol el-el bilek grafisi çekildi ve Greulich ve Pyle Atlası kullanılarak kemik yaşları tespit edildi. Tüm vakalarda, 8-12 saatlik açlık sonrasında elde edilen açlık kan şekeri, insülin, C-peptit, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri kaydedildi. Tüm vakalarda 1,75 mg/kg (maksimum 75 gr) glikoz ile yapılan oral glikoz tolerans testi sonuçları kaydedildi. Bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı, diyabeti olan vakalar belirlendi.

HOMA-IR: (*Homeostasis Model Assesment of İnsülin resistance*): [(açlık glikoz (mg/dl)/18) x açlık insülin (μ IU/ml)/22,5] formülüne göre hesaplandı (151). HOMA-IR değerinin 2,5'un üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edildi (152). Batın ultrasonografisinde hepatosteatoz olup olmadığı araştırıldı. Ailede diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü olan vakalar tespit edildi. Hastaların pubertal gelişimleri Tanner evrelemesine göre yapıldı.

Dünya Sağlık Örgütü kriterleri ve NCEP kriterlerini modifiye eden farklı 4 araştırmacının (Cook ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark., Ford ve ark.) kullandığı kriterlere göre metabolik sendrom tanısı konuldu.

1-) Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı;

Aşağıdakilerden en az 1'i:

İnsülin direnci [Diabetes mellitus (Açlık kan glikozu \geq 126 mg/dl, oral glikoz tolerans testinde 2. saatte kan glikozu \geq 200 mg/dl), bozulmuş glikoz toleransı (Oral glikoz tolerans testinde 2. saatte kan glikozu 140-199 mg/dl), bozulmuş açlık glikozu (Açlık kan glikozu 100-125 mg/dl)] ve

Aşağıdakilerden en az 2'si:

- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel-kalça oranının erkekte $> 0,9$; kadında $> 0,85$ olması)
- İdrarda albümin atılımının ≥ 20 µg/dk veya albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması

2-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri;

Aşağıdakilerden en az 3’ü:

- Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)
- Bel çevresi ≥ 90 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Trigliserit ≥ 110 mg/dl
- HDL-C ≤ 40 mg/dl
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre Türk çocukları için belirlenmiş kan basıncı değerleri)

3-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri;

Aşağıdakilerden en az 3’ü:

- Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)
- Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Trigliserit ≥ 100 mg/dl ($\geq 1,1$ mmol/l)
- HDL-C < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/l)
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre Türk çocukları için belirlenmiş kan basıncı değerleri)

4-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Cruz ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri;

Aşağıdakilerden en az 3’ü:

- Bozulmuş açlık glikozu (ADA kriterlerine göre)

- Bel çevresi ≥ 75 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Trigliserit ≥ 90 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- HDL-C < 10 persantil (Yaşa ve cinse göre, NHANES III)
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre Türk çocukları için belirlenmiş kan basıncı değerleri)

5-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Ford ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri;

Aşağıdakilerden en az 3’ü:

- Açlık glikozu ≥ 110 mg/l (6,1 mmol/l)
- Bel çevresi ≥ 90 persantil
- Trigliserit ≥ 110 mg/dl
- HDL-C ≤ 40 mg/dl
- Kan basıncı ≥ 90 persantil (Yaş, cins ve boya göre Türk çocukları için belirlenmiş kan basıncı değerleri) kullanılarak metabolik hastalık tanısı konuldu. Metabolik sendrom tanısı 5 farklı tanı kriterine göre karşılaştırıldı.

4.3. İstatiksel Analiz:

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows, version 16.0 yazılım programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve % ile ölçülebilir (nicel) veriler aritmetik ortalama (X) \pm SD ile tanımlandı. Nicel veriler Shapiro Wilk normallik testi ile test edilerek normal dağılım gösteren değişkenlere; tek yönlü varyans analizi, unpaired t testi ve Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Ki-Kare analizi uygulandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Risk faktörlerinin hesaplanmasında *odd-ratio* ölçütü kullanıldı.

5. BULGULAR

Bu çalışmada, 511 obez ve 248 fazla kilolu toplam 759 vakanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Vakaların yaş aralığı 5-18 yıl idi. Obez vakalarda ortalama yaş 11,56 yıl, fazla kilolu grupta ise 11,84 yıl idi. Yaş ortalamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p: 0,208); 511 obez vakanın 216'sı erkek (%42,3), 295'i kız (%57,7), fazla kilolu vakaların 139'u erkek (%56), 109'u kız (%44) idi. Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p < 0,0001). Obez grupta kız oranı, fazla kilolu grupta erkek oranı fazla idi.

Tablo 10. Obez ve Fazla Kilolu Grupların Demografik Özellikleri

	Obez (n: 511) Ort ± SD	Fazla kilolu (n: 248) Ort ± SD	p
Yaş (yıl)	11,56±3,0	11,84±2,3	0,208
Ağırlık (kg)	67,1±22,5	58,5±13,6	0,0001
Boy (cm)	148,4±16,2	150,4±12,2	0,086
VKİ (kg/m²)	29,3±4,5	25,4±2,2	0,0001
VKİ SDS	2,61±0,45	1,75±0,15	0,0001
Kemik yaşı (yıl)	12,0±3,2	12,1±2,3	0,515
SKB (mmHg)	119,9±14,7	117,0±13,8	0,009
DKB (mmHg)	76,0±11,5	75,1±11,7	0,359
Bel çevresi (cm)	91,4±13,0	84,8±9,0	0,0001
Kalça çevresi (cm)	100,3±13,7	93,4±9,1	0,0001
Bel/kalça oranı	1,0±0,1	1,1±0,3	0,430

Vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında obez ve fazla kilolu vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: 0,0001) (Tablo 10). Vücut kitle indeksi ve VKİ SDS karşılaştırıldığında obez ve fazla kilolu gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut idi (p:0,0001) (Tablo 10). Obez ve fazla kilolu gruplar karşılaştırıldığında yaş, boy, kemik yaşı, diyastolik kan basıncı, bel kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ağırlık, VKİ, VKİ SDS'si, sistolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi obez grupta fazla kilolu gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 10).

Obez, fazla kilolu ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması;

Obez ve fazla kilolu gruplar arasında kolesterol, TG, VDL, LDL, açlık glikoz değeri, oral glikoz tolerans testinde 2. saatteki glikoz, kortizol, ürik asit, mikroalbümin ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 11). HDL kolesterol düzeyi fazla kilolu grupta obez gruptan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edilirken ($p: 0,019$), HOMA-IR, açlık insülin, açlık C peptid düzeyi, oral glikoz tolerans testinde 2. saatteki insülin değeri obez grupta fazla kilolu gruptan anlamlı yüksek idi ($p < 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Obez ve Fazla Kilolu Grupların Biyokimyasal Parametreleri

	Obez Ort \pm SD	Fazla kilolu Ort \pm SD	p
Kolesterol (mg/dl)	171,0 \pm 37,4	172,4 \pm 32,4	0,629
TG (mg/dl)	130,1 \pm 65,8	129,1 \pm 60,5	0,840
HDL (mg/dl)	43,1\pm9,7	44,8\pm9,0	0,019
VLDL (mg/dl)	28,3 \pm 24,3	25,8 \pm 12,5	0,125
LDL (mg/dl)	108,0 \pm 85,0	102,5 \pm 29,3	0,321
HOMA-IR	4,24\pm2,8	3,48\pm1,9	0,0001
Açlık glikoz (mg/dl)	92,5 \pm 9,7	92,6 \pm 8,0	0,982
Açlık insülin (μIU/ml)	18,7\pm13,7	14,7\pm7,7	0,0001
Açlık C peptid (ng/ml)	3,41\pm1,96	3,0\pm1,93	0,030
OGTT 2.saatte glikoz (mg/dl)	119,8 \pm 24,3	119,6 \pm 27,7	0,919
OGTT 2.saatte insülin (μIU/ml)	96,1\pm68,0	81,2\pm55,0	0,003
Kortizol	14,9 \pm 9,7	15,7 \pm 18,2	0,450
Ürik asit	4,7 \pm 1,7	4,8 \pm 3,8	0,509
Mikroalbümin	10,0 \pm 30,1	9,65 \pm 10,3	0,891
HbA1c	5,56 \pm 4,7	5,35 \pm 0,4	0,490

Cinsiyet: Obez vakaların 295'i (%57,7) kız, 216 (%42,3)'sı erkek; fazla kilolu vakaların 109 (%44)'u kız, 139 (%56)'u erkek idi. Obez grupta kız sayısı fazla kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,0001$) (Tablo 12).

Tablo 12: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Cinsiyet

	Kız		Erkek	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	295	57,7	216	42,3
Fazla kilolu	109	44	139	56

p: 0,0001

Hepatosteatoz: Obez ve fazla kilolu gruplar arasında hepatosteatoz değerlendirildiğinde 175 (%34,2) obez vakada hepatosteatoz saptanırken, 48 (%19,4) fazla kilolu vakada hepatosteatoz tespit edildi. Obez vakalarda hepatosteatoz görülme oranı fazla kilolu vakalardan anlamlı yüksek tespit edildi ($p < 0,0001$) (Tablo 13).

Tablo 13: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Hepatosteatoz

	Hepatosteatoz (+)		Hepatosteatoz (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	175	34,2	336	65,8
Fazla kilolu	48	19,4	200	70,6

p: 0,0001

İnsülin direnci: Üç yüz yetmiş iki (%72,8) obez, 158 (%63,7) fazla kilolu vakada insülin direnci tespit edildi. Obez grupta insülin direnci oranı fazla kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p: 0,011$) (Tablo 14).

Tablo 14: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda İnsülin Direnci

	İnsülin direnci (+)		İnsülin direnci (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	372	72,8	139	27,2
Fazla kilolu	158	63,7	90	36,3

P: 0,011

Akantozis nigrikans: Üç yüz yirmi yedi (%64) obez, 136 (%54,8) fazla kilolu vakada akantozis nigrikans tespit edildi. Obez vakalarda akantozis nigrikans görülme oranı fazla kilolu gruptan anlamlı yüksek idi ($p: 0,015$) (Tablo 15).

Tablo 15: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Akantozis Nigrifikans

	Akantozis nigrifikans (+)		Akantozis nigrifikans (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	327	64	184	36
Fazla kilolu	136	54,8	112	45,2

P: 0,015

Ailede diyabet öyküsü: İki yüz doksan sekiz (%58,3) obez, 150 (%60,5) fazla kilolu vakada ailede diyabet öyküsü mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p: 0,569) (Tablo 16).

Tablo 16: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Ailede Diyabet Öyküsü

	Ailede diyabet öyküsü (+)		Ailede diyabet öyküsü (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	298	58,3	213	41,7
Fazla kilolu	150	60,5	98	39,5

P: 0,569

Ailede hipertansiyon öyküsü: Üç yüz on üç (%61,3) obez, 164 (%66,1) fazla kilolu vakada ailede hipertansiyon öyküsü tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,192) (Tablo 17).

Tablo 17: Obez ve Fazla Kilolu Gruplarda Ailede Hipertansiyon Öyküsü

	Ailede hipertansiyon öyküsü (+)		Ailede hipertansiyon öyküsü (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	313	61,3	198	38,7
Fazla kilolu	164	66,1	84	33,9

p: 0,192**Obez ve Fazla Kilolu Vakalarda Metabolik Sendrom Oranları**

1-) Dünya Sağlık Örgütünün Kriterlerine göre, 44 (%8,6) obez vaka metabolik sendrom tanısı alırken, 18 (%7,3) fazla kilolu vakada metabolik sendrom tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,523) (Tablo 18)

Tablo 18: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar

	Metabolik Sendrom (+)		Metabolik Sendrom (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	44	8,6	467	91,4
Fazla kilolu	18	7,3	230	92,7

P: 0,523

2-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre 222 (%43,4) obez vakada metabolik sendrom saptanırken, 85 (%34,3) fazla kilolu vakada metabolik sendrom tespit edildi. *Obez grupta metabolik sendrom oranı fazla kilolu gruptan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek idi (p: 0,016) (Tablo 19).*

Tablo 19: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cook ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar

	Metabolik Sendrom (+)		Metabolik Sendrom (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	222	43,4	289	56,6
Fazla kilolu	85	34,3	163	65,7

P: 0,016

3-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre 326 (%63,8) obez vaka, 150 (%60,5) fazla kilolu vaka metabolik sendrom tanısı konuldu. *İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,376) (Tablo 20)*

Tablo 20: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün de Ferranti ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar

	Metabolik Sendrom (+)		Metabolik Sendrom (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	326	63,8	185	36,2
Fazla kilolu	150	60,5	98	39,5

P: 0,376

4-) “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cruz ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre 237 (%46,4) obez vaka, 83 (%33,5) fazla kilolu vaka metabolik sendrom tanısı aldı. *Obez grupta metabolik sendrom oranı fazla kilolu gruptan istatistiksel olarak yüksekti* (p: 0,001) (Tablo 21)

Tablo 21: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cruz ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar

	Metabolik Sendrom (+)		Metabolik Sendrom (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	237	46,4	274	53,6
Fazla kilolu	83	33,5	165	66,5

P: 0,001

5-) Metabolik sendrom için “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Ford ve arkadaşları tarafından modifiye edilen tanı kriterlerine göre 251 (%49,1) obez vaka ve 95 (%38,3) fazla kilolu vaka metabolik sendrom tanısı aldı. *Obez grupta metabolik sendrom oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi* (p < 0,05) (Tablo 22)

Tablo 22: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Ford ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar

	Metabolik Sendrom (+)		Metabolik Sendrom (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	251	49,1	260	50,9
Fazla kilolu	95	38,3	153	61,7

P: 0,005

Pubertal ve Prepubertal Obez ve Fazla Kilolu Vakaların Değerlendirilmesi

Obez vakaların 223 (%43,6)'sı prepubertal iken, fazla kiloluların 115 (%46,4)'ü prepubertal idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p: 0,478) (Tablo 23).

Tablo 23: Obez ve Fazla Kilolu Vakalarda Puberte Değerlendirilmesi

	Prepubertal (+)		Pubertal (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez	237	43,6	288	56,4
Fazla kilolu	115	46,4	133	53,6

P: 0,478

1) Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri: DSÖ kriterlerine göre obez prepubertal 15 vakada (%6,7) metabolik sendrom saptanırken, obez pubertesi başlamış 29 vakada (%10,1) metabolik sendrom tespit edildi. Fazla kilolu prepubertal hastalarda DSÖ kriterlerine göre 8 vaka (%7,0) metabolik sendrom tanısı alınırken, fazla kilolu pubertal 10 vaka metabolik sendrom tanısı aldı. *DSÖ kriterlerine göre, pubertal ve prepubertal obez ve fazla kilolu gruplar arasında metabolik sendrom yüzdesi açısından anlamlı fark yoktu* (p > 0,05) (Tablo 24).

Tablo 24: Obez ve Fazla kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların DSÖ Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Olanlar		Metabolik Sendrom Olmayanlar	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez prepubertal	15	6,7	208	93,3
Obez pubertal	29	10,1	259	89,9
Fazla kilolu prepubertal	8	7	107	93
Fazla kilolu pubertal	10	7,5	123	92,5

1.Obez prepubertal-Obez pubertal p: 0,18

2.Fazla kilolu prepubertal- Fazla pubertal p: 0,86

3.Obez prepubertal-Fazla kilolu prepubertal p: 0,93

4.Obez pubertal- Fazla kilolu pubertal p: 0,40

2) Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen NCEP tanı kriterleri: “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Metabolik Sendrom tanı kriterlerine göre obez prepubertal 82 vakada (%36,8) metabolik sendrom saptanırken, obez pubertesi başlamış 140 vaka (%48,6) metabolik sendrom tanısı aldı. Fazla kilolu prepubertal 36 vakada (%31,3) metabolik sendrom saptanırken, fazla kilolu pubertal 49 vakada (%36,8) metabolik sendrom saptandı. *Obez pubertal vakalarda metabolik sendrom oranı obez prepubertal fazla kilolu pubertal gruba göre anlamlı yüksekti* ($p < 0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25: Obez ve Fazla Kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Cook ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Olanlar		Metabolik Sendrom Olmayanlar	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez prepubertal	82	36,8	141	63,2
Obez pubertal	140	48,6	148	51,4
Fazla kilolu prepubertal	36	31,3	79	68,7
Fazla kilolu pubertal	49	36,8	84	63,2

- 1.Obez prepubertal-Obez pubertal p: 0,007
- 2.Fazla kilolu prepubertal- Fazla pubertal p: 0,360
- 3.Obez prepubertal-Fazla kilolu prepubertal p: 0,310
- 4.Obez pubertal- Fazla kilolu pubertal p: 0,024

3) de Ferranti ve arkadaşları tarafından modifiye edilen NCEP tanı kriterleri: “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün de Ferranti ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterlerine göre obez prepubertal 128 vaka (%57,4) metabolik sendrom tanısı alırken, obez pubertal 198 vakada (%68,8) metabolik sendrom tespit edildi. Fazla kilolu prepubertal 74 vakada (%64,3) metabolik sendrom saptanırken, fazla kilolu pubertal 76 vakada (%57,1) metabolik sendrom tanısı aldı. *Obez pubertal vakalarda metabolik sendrom yüzdesi obez prepubertal grupdan anlamlı yüksek idi* ($p: 0,008$)(Tablo 26).

Tablo 26: Obez ve Fazla kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün de Ferranti ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Olanlar		Metabolik Sendrom Olmayanlar	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez prepubertal	128	57,4	95	42,6
Obez pubertal	198	68,7	90	31,3
Fazla kilolu prepubertal	74	64,3	41	35,7
Fazla kilolu pubertal	76	57,1	57	42,9

- 1.Obez prepubertal-Obez pubertal p: 0,008
- 2.Fazla kilolu prepubertal- Fazla pubertal p: 0,247
- 3.Obez prepubertal-Fazla kilolu prepubertal p: 0,217
- 4.Obez pubertal- Fazla kilolu pubertal p: 0,37

4) Cruz ve arkadaşları tarafından modifiye edilen NCEP tanı kriterleri: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cruz ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterlerine göre; obez prepubertal 100 vakada (%44,8) metabolik sendrom saptanırken, obez pubertal 137 vakada (%47,6) metabolik sendrom tanısı aldı. Fazla kilolu prepubertal 39 vaka (%33,9) metabolik sendrom tanısı alırken, fazla kilolu pubertal 44 vakada (%33,1) metabolik sendrom tespit edildi. *Obez pubertal vakalarda metabolik sendrom oranı fazla kilolu pubertal gruba göre anlamlı yüksek idi (p:0,005). Obez prepubertal vakalarda da metabolik sendrom oranı, fazla kilolu prepubertal vakalardan anlamlı yüksek kabul edilebilir oranda saptandı (p: 0,053) (Tablo 27).*

Tablo 27: Obez ve Fazla Kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cruz ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Olanlar		Metabolik Sendrom Olmayanlar	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez prepubertal	100	44,8	123	55,2
Obez pubertal	137	47,6	151	52,4
Fazla kilolu prepubertal	39	33,9	76	66,1
Fazla kilolu pubertal	44	33,5	89	66,5

- 1.Obez prepubertal-Obez pubertal p: 0,540
- 2.Fazla kilolu prepubertal- Fazla pubertal p: 0,890
- 3.Obez prepubertal-Fazla kilolu prepubertal p: 0,053
- 4.Obez pubertal- Fazla kilolu pubertal p: 0,005

5) *The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*’ün Ford ve arkadaşları tarafından modifiye edilen tanı kriterleri: “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Ford ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterlerine göre; obez prepubertal 97 vakada (%43,5) metabolik sendrom saptanırken, obez pubertal 154 vaka (%53,5) metabolik sendrom tanısı aldı. Fazla kilolu prepubertal vakalar ile fazla kilolu pubertal vakalar karşılaştırıldığında ise fazla kilolu prepubertal 42 vakada (%36,5) metabolik sendrom tespit edilirken fazla kilolu pubertal 53 vakada (%0,591) metabolik sendrom tespit edildi. *Obez pubertal vakalarda metabolik sendrom oranı, obez prepubertal ve fazla kilolu pubertal gruptan yüksek idi* ($p < 0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28: Obez ve Fazla Kilolu Prepubertal ve Pubertal Vakaların “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Ford ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Oranlarının Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Olanlar		Metabolik Sendrom Olmayanlar	
	Sayı	%	Sayı	%
Obez prepubertal	97	43,5	126	56,5
Obez pubertal	154	53,5	134	46,5
Fazla kilolu prepubertal	42	36,5	73	63,5
Fazla kilolu pubertal	53	39,8	80	60,2

- 1.Obez prepubertal-Obez pubertal p: 0,025
- 2.Fazla kilolu prepubertal- Fazla pubertal p: 0,591
- 3.Obez prepubertal-Fazla kilolu prepubertal p: 0,211
- 4.Obez pubertal- Fazla kilolu pubertal p: 0,009

Obez ve Fazla Kilolu Vakalarda Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri ve Önemlilik Derecesi:

1-) DSÖ'nün metabolik sendrom kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 17 vakada (%27,4) bozulmuş glikoz toleransı, 56 vakada (%90,3) bozulmuş açlık glikozu, 2 vakada (%3,2) diabetes mellitus, 17 vakada (%27,4) hipertansiyon, 59 vakada (%95,2) bel/kalça oranında artma, 43 vakada (%69,4) trigliserit yüksekliği, 33 vakada (%53,2) HDL düşüklüğü, 4 vakada (%6,5) mikroalbüminüri saptandı. DSÖ'nün verilerine göre metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterlerden bozulmuş glikoz toleransı 25,9 kat, bozulmuş açlık glikozu 100,9 kat, hipertansiyon 4,7 kat, bel/kalça oranı 8,2 kat, trigliserit yüksekliği 6,6 kat, HDL düşüklüğü 4,4 kat metabolik sendrom tanısında anlamlıydı (Tablo 29).

Tablo 29: DSÖ Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecesinin Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom (+) n (%)	Metabolik Sendrom (-) n (%)	OR	%95 CI	p
Bozulmuş glikoz toleransı	17 (%27,4)	10 (%1,4)	25,9	11,2-59,9	0,0001
Bozulmuş açlık glikozu	56 (%90,3)	59 (%8,5)	100,9	41,7-244	0,0001
Diabetes mellitus	2 (%3,2)	7 (%1)	3,2	0,6-16,1	0,169
Hipertansiyon	17 (%27,4)	51 (%7,3)	4,7	2,5-8,95	0,0001
Bel/kalça oranı	59 (%95,2)	491 (%70,4)	8,2	2,5-26,6	0,0001
TG yüksekliği	43 (%69,4)	176 (%25,3)	6,6	3,8-11,8	0,0001
HDL düşüklüğü	33 (%53,2)	143(%20,5)	4,4	2,5-7,5	0,0001
Mikroalbuminüri	4 (%6,5)	26 (%3,7)	1,7	0,6-5,2	0,298

2-) “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cook ve arkadaşları tarafından modifiye edilen metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 24 vakada (%7,8) bozulmuş açlık glikozu, 306 vakada (%99,7) bel çevresinde artma, 274 vakada (%89,3) trigliserit yüksekliği, 230 vakada (%74,9) HDL düşüklüğü, 165 vakada (%53,7) hipertansiyon saptandı. Cook ve arkadaşlarının kullandığı kriterlerden bozulmuş açlık glikozu 12,6 kat, abdominal obezite 22,5 kat, trigliserit yüksekliği 17 kat, HDL düşüklüğü 18,4 kat, hipertansiyon 6,3 kat metabolik sendrom tanısı için anlamlıydı (Tablo 30).

Tablo 30: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cook ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecesinin Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom (+) n (%)	Metabolik Sendrom (-) n (%)	OR	%95 CI	p
Açlık kan glikozu	24 (%7,8)	3 (%0,7)	12,6	3,7-42,5	0,0001
Bel çevresi	306 (%99,7)	421 (%93,1)	22,5	3,0-165,9	0,0001
TG yüksekliği	274 (%89,3)	148 (%32,7)	17,0	11,3-25,7	0,0001
HDL düşüklüğü	230 (%74,9)	63 (%13,9)	18,4	12,7-26,7	0,0001
Hipertansiyon	165 (%53,7)	70 (%15,5)	6,3	4,5-8,9	0,0001

3-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*” ün de Ferranti ve arkadaşları tarafından modifiye edilen tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 26 vakada (%5,5) bozulmuş açlık glikozu, 476 vakada (%100) bel çevresinde artış, 425 vakada (%89,3) trigliserit yüksekliği, 449 vakada (%94,3) HDL düşüklüğü, 203 vakada (%42,6) hipertansiyon tespit edildi. de Ferranti ve arkadaşlarının kullandığı kriterlerden bozulmuş açlık glikozu 16,2 kat, trigliserit yüksekliği 33 kat, HDL düşüklüğü 19,5 kat, hipertansiyon 5,8 kat metabolik sendrom tanısı için anlamlı iken abdominal obezitenin metabolik sendrom tanısı için anlamlı katkısı yoktu (Tablo 31).

Tablo 31: “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün de Ferranti ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecesinin Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom (+) n (%)	Metabolik Sendrom (-) n (%)	OR	%95 CI	p
Açlık kan glikozu	26 (%5,5)	1 (%0,4)	16,2	2,1-120,7	0,0001
Bel çevresi	476 (%100)	282 (%99,6)	1,0	0,9-1,0	0,373
TG yüksekliği	425 (%89,3)	57 (%20,1)	33,0	21,9-49,8	0,0001
HDL düşüklüğü	449 (%94,3)	130 (%45,9)	19,5	12,4-30,7	0,0001
Hipertansiyon	203 (%42,6)	32 (%11,3)	5,8	3,8-8,7	0,0001

4-) “*The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III*”ün Cruz ve arkadaşları tarafından modifiye edilen tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 86 vakada (%26,9) bozulmuş glikoz toleransı, 320 vakada (%100) abdominal obezite, 293 vakada (%91,6) trigliserit yüksekliği, 183 vakada (%57,2) HDL düşüklüğü, 182 vakada (%56,9) hipertansiyon tespit edildi. Cruz ve arkadaşlarının kullandığı kriterlerden bozulmuş glikoz toleransı 7,3 kat, trigliserit yüksekliği 13,5 kat, HDL düşüklüğü 14,5 kat, hipertansiyon 9,6 kat metabolik sendrom tanısı için anlamlı bulunurken abdominal obezite anlamlı saptanmadı (Tablo 32).

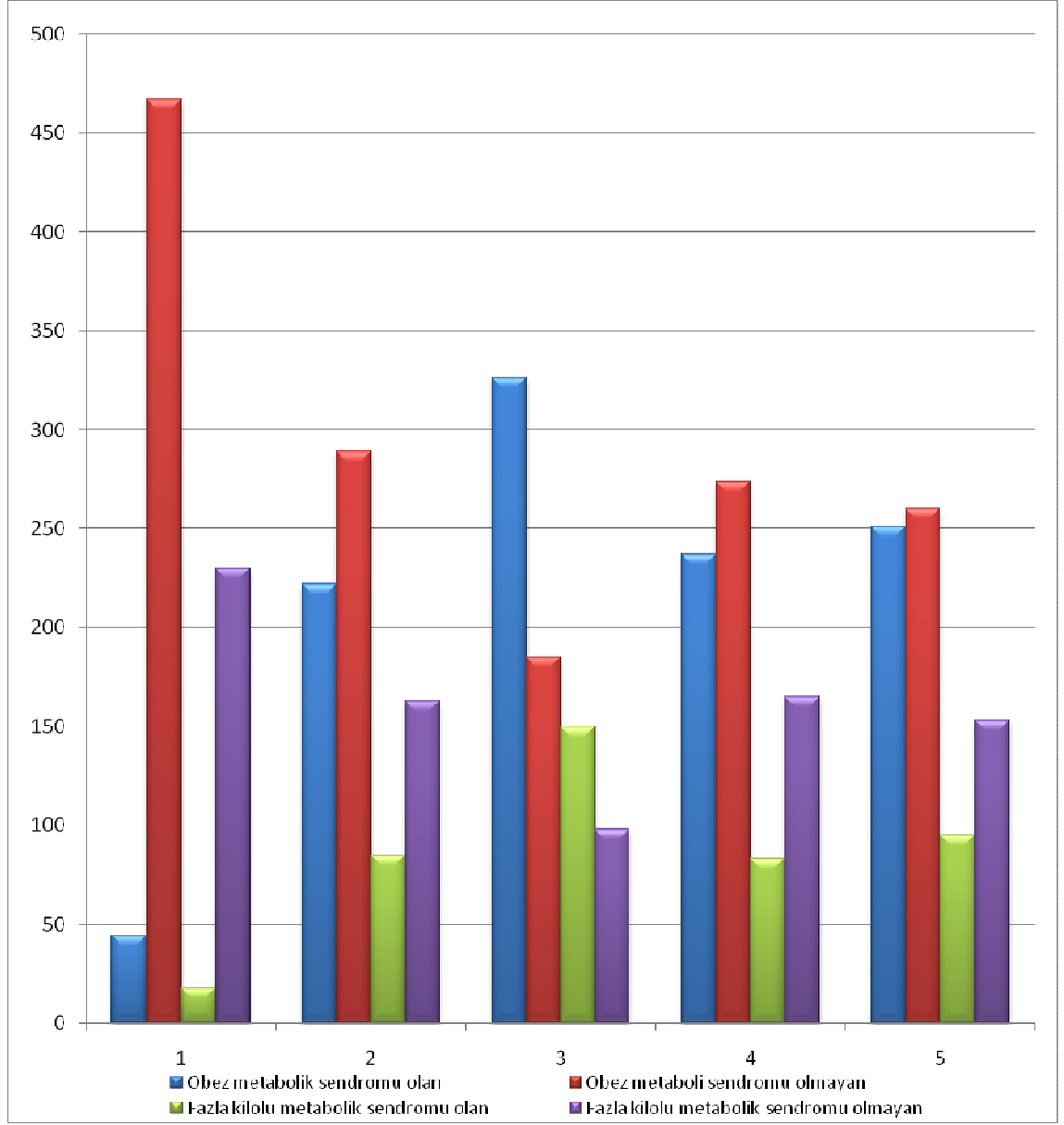
Tablo 32: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III”ün Cruz ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecesinin Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom (+) n (%)	Metabolik Sendrom (-) n (%)	OR	%95 CI	p
Bozulmuş glikoz toleransı	86 (%26,9)	21 (%4,8)	7,3	4,4-12,1	0.0001
Bel çevresi	320 (%100)	407 (%92,7)	1,0	1,0-1,1	0.0001
TG yüksekliği	293 (%91,6)	195 (%44,4)	13,5	8,7-21,0	0,0001
HDL düşüklüğü	183 (%57,2)	36 (%8,2)	14,9	9,9-22,4	0,0001
Hipertansiyon	182 (%56,9)	53 (%12,1)	9,6	6,6-13,8	0,0001

5-) Ford ve arkadaşları tarafından modifiye edilen “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III” ün metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 116 vakada (%33,5) bozulmuş açlık glikozu, 343 vakada (%99,1) bel çevresinde artış, 295 vakada (%85,3) trigliserit yüksekliği, 240 vakada (%69,4) HDL düşüklüğü, 174 vakada (%50,3) hipertansiyon saptandı. Ford ve arkadaşlarının kullandığı kriterlerden bozulmuş açlık glikozu 5,8 kat, abdominal obezite 8,6 kat, trigliserit yüksekliği 13 kat, HDL düşüklüğü 15,3 kat, hipertansiyon 5,8 kat metabolik sendrom tanısı için anlamlı bulundu (Tablo 33).

Tablo 33: “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III” ün Ford ve arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Tanı Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakaların Tanı Kriterlerinin ve Önemlilik Derecesinin Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom (+) n (%)	Metabolik Sendrom (-) n (%)	OR	%95 CI	p
Açlık kan glikozu	116 (%33,5)	33 (%8,0)	5,8	3,8-8,8	0.0001
Bel çevresi	343 (%99,1)	384 (%93,0)	8,6	2,6-28,5	0.0001
TG yüksekliği	295 (%85,3)	127 (%30,8)	13,0	9,0-18,7	0,0001
HDL düşüklüğü	240 (%69,4)	53 (%12,8)	15,3	10,6-22,2	0,0001
Hipertansiyon	174 (%50,3)	61 (%14,8)	5,8	4,1-8,2	0,0001



1. Dünya Sağlık Örgütü
2. Cook ve ark.
3. de Ferranti ve ark.
4. Cruz ve ark.
5. Ford ve ark.

ŞEKİL 5: Obez ve Fazla Kilolu Vakalarda Metabolik Sendrom Oranları

6. TARTIŞMA

Metabolik sendrom; abdominal obezite, bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan basıncı ile seyreden multifaktöriyel bir hastalıktır (1-3). İlk kez 1920'li yıllarda hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi birlikteliği bildirilmiştir. Reaven 1980'li yılların sonunda, insülin direnci zemininde gelişen ve hiperinsülinizm ile ilişkili bir sendrom tanımlamış ve bu sendromu Sendrom X olarak adlandırmıştır. Bu sendromun diğer metabolik bozukluklarla da birlikte olduğunun anlaşılması ile birlikte 'Ölümcül Dörtlü', GHO (Glikoz intoleransı, hipertansiyon ve obezite) Sendromu, Metabolik Kardiyovasküler Sendrom tanımları kullanılmıştır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin de bu bulgulara eklenmesi ile metabolik sendrom tanımını kullanılmaya başlanmıştır.

Çocukluk çağı obezite ve fazla kilo prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Artan çocukluk çağı obezitesine paralel olarak çocuklarda tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom sıklığı da artmakta ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmektedir (12-16, 136, 153). Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom prevalansının obez çocuk ve adölesanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir (15, 16).

Metabolik sendrom, batı toplumlarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden olan diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi riskini önemli oranda artırmaktadır (154). Çocukluk çağı obesitesindeki kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı ve bu risk faktörlerinin tümü yaygın olarak çalışılmıştır (155). Tüm çalışmalar, kardiyovasküler risk faktörlerinin obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre daha sık olduğunu göstermektedir. Örneğin; Freedman ve ark. (156) obez çocuklarda, sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki artışın, LDL kolesterol, TG ve açlık insülin konsantrasyonlarındaki yüksekliğin ve HLD kolesteroldeki düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, 5-10 yaş arası obez çocukların %58'inde bu 5 kardiyovasküler risk faktöründen en az 1'inin, %25'inde ise 2 veya daha fazlasının olduğu saptanmıştır. Obezitenin, hiperinsülinemi/insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi bileşenlerini içeren metabolik sendromun ortaya çıkışında önemli rolü vardır. Berenson ve arkadaşları (66), ateroskleroz gelişiminin erken yaşlarda başladığını ve aterosklerotik süreçteki gelişimin çocukluk çağı obezitesi ve metabolik sendromun diğer bileşenleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom tanısı için belirlenmiş bir görüş birliği yoktur ve bu nedenle metabolik sendrom prevalansını farklı toplumlarda yapılmış araştırmalar ile karşılaştırmak oldukça güçtür. Çoğu araştırmada, tanıda NCEP-ATP III

kriterleri kullanılmış fakat her komponent için farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) metabolik sendrom tanısında asıl komponenti insülin direnci olarak belirlemiştir. DSÖ'nün tanı kriterlerine göre, metabolik sendrom tanısı koymak için insülin direncini tanımlayan en az 1 kriter ile eşlik eden kriterlerden en az 2'si gerekmektedir (157). NCEP (National Cholesterol Education Program) kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için kan glikozu, bel çevresi, trigliserit, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı değerlerinden en az 3'ünün pozitif olması gerekmektedir. NCEP kriterleri insülin direncini içermez (158).

NHANES III raporunda Amerika birleşik Devletler'inde Cook ve ark.'nın (12) modifiye NCEP-ATP III kriterlerini kullanarak yaptıkları çalışmada 12-19 yaş grubundaki 2430 adölesanda metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %6,1; kızlarda %2,1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada farklı etnik kökenlere sahip Amerikalı çocuklarda metabolik sendrom prevalansı %4,2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı %28,7 olarak bildirilmiştir. Duncan ve ark. (30) NHANES 1999-2000 çalışmasında 12-19 yaş arası 991 adölesanda metabolik sendrom sıklığını %6,4 (erkeklerde %9,1; kızlarda %3,7) olarak tespit etmişlerdir. de Ferranti ve ark. (14) 12-19 yaş arası Amerikalı çocuklarda bel çevresi için 75 persantil eşik değerini kullanarak NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını %10 olarak tespit etmişlerdir. Bu oran Cook ve ark.'nın araştırmasındaki metabolik sendrom prevalansından daha yüksektir. Lambert M. ve ark.'nın (31) yaptıkları Kanada çalışmasında, metabolik sendromu hiperinsülinemiye eşlik eden en az 2 risk faktörü ile tanımlamış ve metabolik sendrom prevalansını %11,5 olarak bulmuşlardır. Molnar D. (153, 159) yapmış olduğu çalışmada Avrupalı çocuklarda tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom prevalansının Kuzey Amerika'daki kadar yüksek olmadığını savunmuştur. Esmailzadeh A. ve ark. (35), modifiye ATP III kriterleri kullanarak 10-19 yaş arası Tahran'lı adölesanlarda metabolik sendrom prevalansını %10,1 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada metabolik sendrom prevalansı kızlarda %9,9, erkeklerde ise %10,3 olarak bildirilmiştir. Zinnat S. ve ark. (160) Güney İran'da 6-11 yaş arası adölesan kızlarda metabolik sendrom prevalansını ATP III kriterlerine göre %3,9 olarak saptanmıştır. Kim HM. ve ark. (161) Güney Koreli adölesanlarda metabolik sendrom tanısı için bel çevresi ≥ 90 persantil, sistolik veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 persantil, TG $\geq 1,24$ mmol/l, HDL $\leq 1,03$ mmol/l, açlık glikozu $\geq 1,03$ mmol/l kriterlerini kullanmışlar ve bu 5 kriterden 3'ünü içeren vakalar metabolik sendrom tanısı almıştır. Bu çalışmada 1998 yılında 12-19 yaş arası 1317, 2001 yılında 848 vaka çalışmaya

alınmış; metabolik sendrom prevalansı 1998'de %6,8 iken 2001 yılında %9,2'ye yükseldiği gösterilmiştir. Tayvan'da NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada 6-12 yaş arası erkeklerde metabolik sendrom prevalansı %5,6; kızlarda %6,4 olarak saptanmıştır (162,163). Çin'de de Ferranti ve ark.'nın (164) modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada adölesanlarda, metabolik sendrom prevalansı %3,7, fazla kilolu adölesanlarda %35,2; fazla kilolu olma riski olan adölesanlarda %23,4; normal kilolu adölesanlarda %2,3 olarak bildirilmiştir. Hindistanlı adölesanlarda NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom prevalansı %0,08 saptanmıştır (165). Goodman E. ve ark. (166) NCEP-ATP III ve DSÖ kriterlerini kullanarak zenciler, beyaz ırk ve Latin Amerika'lı adölesanlarda metabolik sendrom prevalansını araştırmıştır. Obez adölesanlar arasında NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı %19,5; DSÖ kriterlerine göre ise %38,9 olarak saptanmıştır. Beyaz adölesanlar ile zenci adölesanlar arasında metabolik sendrom prevalansı, DSÖ kriterlerine göre karşılaştırıldığında farklılık saptamamışlardır. Rodrigez- Moran M. ve ark. (167) çocuklarda ve adölesanlarda metabolik sendrom prevalansını; DSÖ, NCEP-ATP III, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kriterlerine göre değerlendirmiştir. Bu kriterlere ek olarak, çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom tanısı oluşturmak için *Research Group on Diabetes and Chronic Illnesses (REGODCI)*'in erişkin için kullanmakta olduğu kriterleri modifiye ederek kullanmıştır. Bu kriterleri modifiye ederken, *National Cholesterol Education Pediatric Panel*'in bildirmiş olduğu referans değerleri, Bloomgarden'ın gençlerde tip 2 diyabet değerlerini ve çocuklarda güncellenen tansiyon değerlerini kullanmıştır. REGODCI kriterleri 2 basamaktan oluşmaktadır. İlk basamak, ailede obezite öyküsü, ailesel tip 2 diabetes mellitus ve/veya hipertansiyon ve doğum ağırlığı, kan basıncı ve çocuk veya adölesanda VKİ parametrelerini kullanarak yapılan klinik değerlendirmedir. Bir veya daha fazla ailesel fenotip varlığı, düşük veya yüksek doğum ağırlığı, obezite veya hipertansiyon tanısı kriterlerinin her birine birer puan verilmiştir. Birinci basamakta maksimum puan 4 olarak belirlenmiştir. İkinci basamakta açlık kan şekeri, trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri değerlendirilmiş ve her kriter için 1 puan verilmiştir. Metabolik sendrom tanısı 3 veya daha fazla kriteri içeren vakalarda konulmuştur. Bu kriterler kullanılarak yapılan yeni tanılamaya göre metabolik sendrom prevalansının, NCEP-ATP III ve DSÖ kriterlerine göre tespit edilen metabolik sendrom prevalansından daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (167). Avrupa ülkelerinde obez çocuklarda metabolik

sendrom sıklığını araştıran çalışmalarda farklı rakamlar bildirilmektedir. Fransa'da yapılan çalışmada NCEP-ATP III kriterleri kullanılmış ve metabolik sendrom oranı %15,9 olarak bildirilmiştir (31). İtalya'da yapılan çalışmada 5 kriter'den (Yaş ve cinse göre VKİ > 97 persantil, TG > 95 persantil, HDL < 5 persantil, sistolik veya diyastolik kan basıncı > 95 persantil, bozulmuş glikoz toleransı: 7,8-11.1 mmol/l) en az 3'ünü içeren vakalarda metabolik sendrom tanısı konulmuş ve oran %13,9 olarak tespit edilmiştir (33). İspanya'da NCEP-ATP III'n Cook ve ark. tarafından modifiye edilen kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada obez çocuklarda metabolik sendrom oranı %18 olarak saptanmıştır (34). Özetle, dünyanın farklı yerlerinde ve farklı etnik kökene sahip toplumlarda yapılan araştırmalarda DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom oranı en düşük %8,4; en yüksek % 38,9 tespit edilirken; NCEP-ATP III kriterlerine göre en yüksek %19,5, en düşük %3,9; Cook ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre en yüksek % 28,7, en düşük % 4,2; de Ferranti ve ark. göre en yüksek %35,2 en düşük %2,3; Cruz ve ark.'nın kullandığı kriterlere göre metabolik sendrom oranı %10 ile %30 arasında; Ford ve ark.'nın kriterlerine göre en yüksek %23,7 olarak tespit edilmiştir. Bizim alışmamızdaki metabolik sendrom oranları ile karşılaştırdığımızda DSÖ kriterlerini kullanarak saptadığımız oran, bu oranlardan düşük iken modifiye kriterlerde saptadığımız oranlarla benzerlik göstermekteydi. şen ve arkadaşları (38) 352 obez ocukta, Dünya Sağlık rgt ve NCEP-ATP-III kriterlerinden uyarlanarak oluşturulan kriterlerden 3 veya daha fazlasını bulunduranlara metabolik sendrom tanısı koymuş ve metabolik sendrom sıklığını % 41,8 olarak bildirmişlerdir. Ataberk ve ark. (37) 7-18 yaş arası 169 obez olguda çocuklara göre modifiye edilmiş DSÖ kriterlerini kullanarak metabolik sendrom oranını %27,2 olarak saptamıştır. Aynı çalışmada metabolik sendrom pubertal obezlerde %37,6 iken, prepubertal obezlerde %20 olarak bildirilmiştir. Ağırbaşlı ve ark. (36) Ankara'da 1385 okul çocuğunu kapsayan bir çalışmada NCEP-ATP III kriterlerini kullanarak metabolik sendrom prevalansını araştırmış ve adölesanlardaki metabolik sendrom prevalansını %2,2 olarak saptamıştır. Yine aynı çalışmada metabolik sendrom prevalansı obez ve fazla kilolu çocuklarda, normal kilolu çocuklardan 10 kat fazla bulunmuştur. Taşcılar ve ark.'nın (168) DSÖ kriterlerini kullanarak 208 obez çocuğu değerlendirdikleri çalışmada metabolik sendrom sıklığını %25 olarak saptamışlar ve metabolik sendrom sıklığında cinsiyet ve pubertal durum açısından farklılık tespit etmemişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, DSÖ kriterlerine göre en düşük metabolik sendrom oranı %20, en yüksek

metabolik sendrom oranı %37,6 olarak saptanırken, NCEP-ATP III kriterlerine göre en düşük %2,2; en yüksek %41,8 olarak belirlenmiştir.

Çocuk ve adölesan yaş grubunda metabolik sendrom için belirlenmiş net tanı kriterleri yoktur. Farklı çalışmalarda farklı tanı kriterleri kullanılmaktadır. En çok kullanılan tanı kriterleri DSÖ ve NCEP-ATP III kriterleridir. NCEP-ATP III kriterleri çocukluk yaş grubu için farklı araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir, bu nedenle her bileşen için farklı eşik değerleri kullanılmıştır. DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı koymak için insülin direncine (diabetes mellitus, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu) ek olarak hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite ve idrar albümin atılımı veya kreatinin atılımı kriterlerinden en az 2'sinin bulunması gerekmektedir. Cook ve ark.'nın kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı koymak için 5 kriterden (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl; bel çevresi yaş ve cinsiyete göre $\geq 90p$; TG ≥ 110 mg/dl; HDL ≤ 40 mg/dl; kan basıncı yaş ve cinsiyete göre $\geq 90p$) 3 veya daha fazla kriterin pozitif olması gerekmektedir. Cook ve ark.'nın bu kriterleri kullanarak yaptığı çalışmada, metabolik sendrom tanısı ile obezitenin derecesi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. de Ferranti ve ark. (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl; bel çevresi yaş ve cinsiyete göre $> 75p$; TG ≥ 100 mg/dl; HDL < 50 mg/dl; kan basıncı yaş ve cinsiyete göre $> 90p$) kriterlerini kullanmış; çalışmalarında daha fazla adölesan olduğu için eşik değerini erişkin değerlerine yakın değerler almış ve TG için 100 mg/dl, HDL için < 50 mg/dl eşik değerini kullanmıştır. Cruz ve ark. metabolik sendrom tanısı için 5 kriterden [bozulmuş glikoz toleransı (ADA kriterlerine göre), bel çevresi (NHANES III kriterlerindeki yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre $\geq 90p$), kan basıncı (NHANES III kriterlerindeki yaş, cinsiyet ve boya göre $> 90p$), TG (NHANES III kriterlerindeki yaş ve cinsiyete göre $\geq 90p$)]'den 3 veya daha fazlasının pozitifliğini kabul etmiş, diğer araştırmacılardan farklı olarak bozulmuş açlık glikozu yerine ADA kriterlerine göre bozulmuş glikoz toleransını kullanmıştır. Bizim çalışmamızda DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını değerlendirirken tüm değerleri DSÖ'de belirtilen eşik değerlerine göre çalıştık. Farklı araştırmacılara göre modifiye NCEP-ATP III kriterleri kullanarak metabolik sendrom prevalansını araştırırken ise Türk çocuklarının yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş bel çevresini ve yaş, cinsiyet ve boya göre kan basıncı değerlerini kullandık.

Çalışmamızda 511 obez ve 248 fazla kilolu toplam 759 vakada metabolik sendrom prevalansını DSÖ ve NCEP-ATP III'ün farklı araştırmacılar (Cook ve ark., Ford ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark.) tarafından modifiye edilen metabolik

sendrom tanı kriterlerine göre karşılaştırdık. Metabolik sendrom prevalansını DSÖ kriterlerine göre obez çocuk ve adölesanlarda %8,6; fazla kilolularda ise %7,3 olarak saptadık. Çalışmamızda saptadığımız metabolik sendrom oranı, DSÖ kriterlerini kullanan diğer araştırmacıların oranlarından düşüktü. Bu farklılığın nedeni çalışmamızda DSÖ kriterlerini kullanırken erişkin değerleri kullanmamız ve hasta popülasyonumuzun sadece adölesanları değil, 5-18 yaş arası çocuk ve adölesan grubu içermesinden kaynaklanabilir. Cook ve ark. modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını, obez çocuk ve adölesanlarda %43,4; fazla kilolu çocuk ve adölesanlarda %34,3; de Ferranti ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre obez çocuk ve adölesanlarda %63,8; fazla kilolu çocuk ve adölesanlarda %60,5; Ford ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre ise obez vakalarda %49,1; fazla kilolu vakalarda %38,3; Cruz ve arkadaşlarının kriterlerini kullanarak ise bu oranı obezlerde %46,4; fazla kilolularda %33,5 olarak saptadık. Dört farklı araştırmacı tarafından modifiye edilen NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom oranında birbirine yakın oranlar saptamamıza karşın; tüm kriterler karşılaştırıldığında obez ve fazla kilolu çocuk ve adölesanlarda en yüksek metabolik sendrom oranı de Ferranti ve ark.'nın modifiye NCEP-ATP III kriterleri ile tespit ettik. Bu oranlar dünya ortalamaları ve Türk çocuklarında yapılan diğer çalışmalara benzerlik gösteriyordu. Çalışmamızda metabolik sendrom oranını, DSÖ kriterleri ile hem obez hem de fazla kilolu grupta diğer 4 araştırmacının modifiye NCEP-ATP III kriterlerine göre daha düşük saptadık. DSÖ kriterleri erişkin yaş grubuna göre düzenlenmiş kriterler olduğu için çocuk ve adölesan yaş grubunda kullanıldığı zaman metabolik sendrom oranı bizim çalışmamızda olduğu gibi düşük saptanabilir. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda bu grubuna göre belirlenmiş kriterlerin belirlenmesi ve kullanılmasının daha doğru olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, obez pubertal vakalarda metabolik sendrom oranını DSÖ kriterlerine göre %10,1; Cook ve ark.'nın kriterlerine göre %48,6; de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre %68,7; Cruz ve ark.'nın kriterlerine göre %47,6; Ford ve ark.'nın kriterlerine göre %53,5 idi. Obez prepubertal vakalarda metabolik sendrom oranını DSÖ kriterlerine göre %6,7; Cook ve ark.'nın kriterlerine göre %36,8; de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre %57,4; Cruz ve ark.'nın kriterlerine göre %44,8; Ford ve ark.'nın kriterlerine göre %43,5 saptadık. Fazla kilolu pubertal vakalarda metabolik sendrom oranını DSÖ kriterlerine göre %7,5; Cook ve ark.'nın kriterlerine göre %36,8; de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre %57,1; Cruz ve ark.'nın kriterlerine göre %33,5;

Ford ve ark.'nın kriterlerine göre %39,8 bulduk. Fazla kilolu prepubertal vakalarda metabolik sendrom oranını DSÖ kriterlerine göre %7,0; Cook ve ark.'nın kriterlerine göre %31,3; de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre %64,3; Cruz ve ark.'nın kriterlerine göre %33,9; Ford ve ark.'nın kriterlerine göre ise %36,5 tespit ettik. Obez pubertal vakalar ile obez prepubertal vakaları karşılaştırdığımızda; DSÖ ve Cruz ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom oranında önemli farklılık tespit edemezken; Cook ve ark., de Ferranti ve ark. ve Ford ve ark.'nın kriterlerine göre pubertal obezlerde metabolik sendrom prevalansını prepubertal obezlerden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit ettik. DSÖ ve Cruz ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre obez vakalarda metabolik sendromun ortaya çıkışında puberte önemli rol oynamazken, Cook ve ark., de Ferranti ve ark. ve Ford ve ark.'nın kriterlerine göre obezlerde puberte ile metabolik sendromun ortaya çıkışı arasında önemli bir ilişki mevcut idi. Metabolik sendrom oranı; DSÖ, Cook ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark. ve Ford ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre karşılaştırıldığında fazla kilolu pubertal ve fazla kilolu prepubertal vakalar arasında farklılık saptanmadı. Bu verilere göre metabolik sendromun ortaya çıkışında puberteden daha çok obezite derecesinin önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Obez prepubertal ve fazla kilolu prepubertal vakalarda DSÖ, Cook ve ark., de Ferranti ve ark. ve Ford ve ark. modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom oranında farklılık tespit edilmezken, Cruz ve ark. modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre obez prepubertal vakalarda metabolik sendrom oranını fazla kilolu prepubertal vakalardan yüksek tespit ettik. DSÖ, de Ferranti ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom oranında pubertal obez ve fazla kilolu vakalar arasında fark saptamazken; Cook ve ark., Cruz ve ark. ve Ford ve ark. modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre pubertal obezlerde metabolik sendrom oranını pubertal fazla kilolu vakalardan yüksek saptadık. Pubertal vakalarda DSÖ ve de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre obezite ile metabolik sendromun arasında önemli bir ilişki bulunmazken, Cook, Cruz ve Ford'un kriterlerine göre obezitenin derecesinin ile metabolik sendromun arasında önemli bir ilişki mevcut idi. Tüm bu veriler metabolik sendrom prevalansında hem obezitenin derecesinin hem de pubertenin önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, obez ve fazla kilolu pubertal ve prepubertal vakaların metabolik sendrom açısından araştırılmasında modifiye NCEP-ATP III kriterleri kullanılabilir.

DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom tanısında asıl bileşen insülin direnci (diabetes mellitus, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu) olarak belirlenmiştir. Metabolik sendrom tanısı için insülin direncine eşlik eden en az 2 risk faktörünün olması gerekmektedir. DSÖ kriterlerine göre belirlenen kan basıncı değerleri NCEP-ATP III'den daha yüksektir ve bel çevresi yerine VKİ veya artmış bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ayrıca mikroalbüminüri ayrı bir kriter olarak yer almıştır. DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için insülin direncini tanımlayan en az 1 kriter ile eşlik eden kriterlerden en az 2'sinin varlığı yeterli görülmüştür. Çalışmamızda DSÖ tanı kriterlerini kullanarak metabolik sendrom tanısı alan vakalarda insülin direnci bileşenlerinden bozulmuş açlık glikozu, metabolik sendrom tanısında önemli parametre olarak tespit edilirken; diabetes mellitusun metabolik sendrom tanısında önemli rolü olmadığını saptadık. Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu için odd oranları; sırasıyla 25,9 ve 100,9 idi. Eşlik eden kriterlerden ise hipertansiyon, bel/kalça oranı, TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü metabolik sendrom tanısında önemli iken; mikroalbüminürinin bu tanıda çok önemli rolünün olmadığını saptadık. Çalışmamızda DSÖ kriterlerine göre eşlik eden kriterlerin odd-oranı şu şekildeydi: hipertansiyon (OR 4,7), bel/kalça (OR 8,2), TG (OR 6,6), HDL (OR 4,4) idi.

NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanımı için 5 kriterden 3'ünün mevcut olması gerekir. Cook ve ark.'nın kullandığı modifiye NCEP-ATP III kriterleri, obezitenin derecesine odaklanmaktadır. Yaş ve cinsiyete göre VKİ, metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. Bizim çalışmamızda, Cook ve ark.'nın modifiye NCEP-ATP III kriterlerine göre, 5 kriterden bel çevresini metabolik sendrom tanısında en önemli faktör olarak saptadık. Metabolik sendrom tanısında; 5 kriterin odd-oranını şu şekilde bulduk: açlık kan glikozu (OR 12,6), bel çevresi (OR 22,5), TG yüksekliği (OR 17), HDL kolesterol düşüklüğü (OR 18,4), hipertansiyon (OR 6,3). de Ferranti ve ark.'nın kriterlerini kullanarak metabolik sendrom tanısı alan vakalarda açlık kan glikoz değeri, TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve hipertansiyon tanıda önemli rol oynarken, bel çevresinin metabolik sendrom tanısında önemli olmadığını saptadık. de Ferranti'nin belirlediği 5 kriteri kullanarak yaptığımız çalışmada ise metabolik sendrom tanısında en önemli kriter TG yüksekliği idi (OR 33,0). Ford ve ark.'nın modifiye kriterlerine göre yaptığımız değerlendirmede açlık kan glikozu, bel çevresi, TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon kriterlerinden hepsi metabolik sendrom tanısında etkili idi, fakat HDL kolesterol düşüklüğünü en önemli faktör olarak saptadık (OR 15,3). Cruz ve ark.'nın modifiye NCEP-ATP III kriterlerine göre

değerlendirdiğimizde, her 5 kriter metabolik sendrom tanısında rol oynarken, en önemli kriterin HDL kolesterol düşüklüğü olduğunu saptadık (OR:14,9). Genetik, çevresel ve davranışsal faktörler arasındaki karmaşık ilişki metabolik sendromun altında yatan nedendir. Gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda metabolik sendrom riski katı hidrojenize yağlar ve karbonhidratların tüketimi ile artmaktadır (169). İran ve Türkiye’de çocuklar ve erişkinler arasında yapılan çalışmalarda metabolik sendromun en sık bileşenlerinin yüksek TG düzeyleri ve düşük HDL kolesterol düzeyleri olduğu saptanmıştır (36, 170-175). Yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol oranları, batı ülkeleri’nde İran ve Türkiye’den daha yüksek oranda görülür. Amerika Birleşik Devletlerinde kırsal alandaki çocukların %26’sında total kolesterol, %20’sinde LDL kolesterol yüksek saptanmıştır (176). İran’da yapılan bir çalışmada, İranlı çocuk ve adölesanlarda hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol prevalansının batılı ülkelerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İranlı çocuklarda ortalama TG düzeyleri batılı çocuklara göre daha yüksek iken, ortalama HDL kolesterol düzeyleri daha düşüktür. Bu sonuçlar bu bölgede bu çeşit dislipidemiye etnik predispozisyonu gösterebilir (176). Bu nedenle Türk çocuklarına ait HDL kolesterol ve TG düzeylerinin belirlenmesi ve metabolik sendrom tanısında bu değerlerin göz önünde bulundurulmasının daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz. Türk toplumunda da yanlış beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzındaki değişiklikler obezite sıklığını artırmakta, artan obezite sıklığı ile birlikte metabolik sendrom sıklığı da artmaktadır. Metabolik sendromun erken tanı ve tedavisi, ileri dönemde ortaya çıkacak mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri belirlenmeli ve bu kriterler belirlenirken farklı ırk ve etnik kökenler göz önüne alınmalıdır. Bu veriler ışığında, bizim toplumumuz için bozulmuş açlık glikozu, bel çevresi, TG ve HDL kolesterol değerlerini içeren yeni metabolik sendrom tanı kriterlerinin oluşturulması ve bu kriterler oluşturulurken Türk çocukları için belirlenmiş eşik değerlerinin kullanılmasını önermekteyiz.

Çocuklarda metabolik sendrom tanısında kullanılacak kriterler ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur (13, 178-181). Çocuklarda metabolik sendrom tanımı değerlendirilirken en az 3 nokta göz önüne alınmalıdır. Birincisi tanı kriterleri tüm bileşenleri içermeli mi? İkincisi bu sendromun tanımında hangi bileşenler göz önüne alınmalıdır? Üçüncüsü hangi eşik değerleri kullanılmalıdır?. Erişkinlerde, DSÖ ve NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerini belirlemiştir. NCEP-ATP III, risk faktörüne dayalı bir tanımlama iken, DSÖ’nün tanımlaması bozulmuş glikoz toleransı,

diyabet ve insülin direncinin temel bileşenler olarak alındığı hastalık bazlı bir tanımlamadır. Erişkin çalışmalarında bireysel özellikler ve eşik değerlerindeki farklılık gözardı edildiğinde, metabolik sendrom prevalansının erişkin popülasyonda tutarlı ve çok sık olduğu saptanmıştır (21, 182-185). İnsülin direnci olanlarda hastalık daha sık olmakla beraber diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski fazladır (183-185). Dislipidemi, kan basıncı ve gözardı edilen obezite gibi bazı faktörlerden dolayı bu tanı erişkin döneme kaymaktadır. Bu risk faktörlerinin erken tanımlanması kronik hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynayacaktır. Özetle; hem erişkin hem de çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar çocukluk çağında metabolik sendrom tanı kriterlerine ihtiyaç olduğunu desteklemektedir.

Metabolik sendrom tanısında etnik farklılıklar nedeniyle standart kriterler kullanmak zordur. Bu nedenle, çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılırken etnik köken ve ırklara göre farklılıklar göz önünde bulundurularak yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş eşik değerlerinin kullanılmasının daha doğru olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda 511'i obez, 248'i fazla kilolu toplam 759 vaka değerlendirdik ve DSÖ kriterleri ile 4 farklı araştırmacının modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısını değerlendirdik. Metabolik sendrom oranı 4 farklı araştırmacının modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre hem obez hem de fazla kilolu grupta birbirine yakın değerlerde iken, DSÖ kriterleri ile metabolik sendrom oranını, 4 farklı araştırmacının modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre belirlenen metabolik sendrom oranlarından düşük bulduk. Tüm bu kriterler içerisinde obez ve fazla kilolu vakalarda en yüksek metabolik sendrom oranını, de Ferranti ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterleri ile tespit ettik.

NCEP-ATP III kriterlerinde yaş, cinsiyet ve etnik yapıya göre farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Standart eşik değerleri kullanmak daha kolay olacaktır fakat cinsiyet, farklı yaş grupları ve etnik yapı göz önüne alındığında bu değerlerde önemli farklılıklar sözkonusudur. Bu nedenle standart eşik değerlerin kullanılması daha düşük duyarlılığa neden olduğundan metabolik sendrom tanısının atlanmasına yol açabilir. Bu nedenle, Türk çocukları için yeni metabolik sendrom kriterlerinin oluşturulmasının metabolik sendromun yol açacağı mortalite ve morbiditeyi önlemede önemli olduğu kanaatindeyiz. Bizim toplumumuz için oluşturulacak metabolik sendrom tanı kriterlerinin bozulmuş açlık glikozu, bel çevresi, TG ve HDL kolesterol değerlerini içermesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bel çevresi için Türk çocuklarında yaş ve cinse göre belirlenmiş eşik değerlerinin kullanılması ve 90 persantil değeri yerine 75 persantil

ve üzerindeki değerlerin göz önüne alınması daha doğru olacaktır. Açlık kan glikozu için 110 mg/dl yerine 100 mg/dl değerinin kullanılması; HDL kolesterol ve TG değerleri için Türk çocuklarına uygun eşik değerlerinin belirlenmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; çocukluk ve adölesan dönemde obez ve fazla kilolu vakaların sayısındaki artış ile birlikte metabolik sendrom prevalansında artış olmaktadır. Metabolik sendromun kesin prevalansının belirlenmesi, erken tanısı, önlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için standart tanı kriterlerine ihtiyaç vardır. Bu tanı kriterleri belirlenirken etnik farklılıklar gözönüne alınmalıdır (Örneğin Güney Asyalı çocuklar beyaz ırk ile karşılaştırıldığında insülin direnci gelişimine daha yatkındır. İran ve Türkiye’de batılı ülkelerle karşılaştırıldığında HDL kolesterol düşük, TG oranları yüksektir). Metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisi çocukluk çağında erken gelişecek tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini de azaltacaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Obez ve fazla kilolu gruplar arasında yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p: 0,208).
2. Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p < 0,0001). Obez grupta kız oranı, fazla kilolu grupta erkek oranı fazla idi.
3. Ağırılık, VKİ, VKİ SDS'si, sistolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi obez grupta fazla kilolu gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p < 0,05).
4. Obez ve fazla kilolu gruplar karşılaştırıldığında yaş, boy, kemik yaşı, diyastolik kan basıncı, bel/ kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0,05).
5. Obez ve fazla kilolu gruplar arasında kolesterol, TG, VLDL, LDL, açlık glikoz değeri, oral glikoz tolerans testinde 2. saatteki glikoz, kortizol, ürik asit, mikroalbuminüri ve HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0,05)
6. HDL kolesterol düzeyi obez grupta fazla kilolu gruptan istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük tespit edilirken (p: 0,019); HOMA-IR, açlık insülin, açlık C peptid düzeyi, oral glikoz tolerans testinde 2. saatteki insülin değeri obez grupta fazla kilolu gruptan anlamlı oranda yüksek idi (p < 0,05).
7. Obez vakalarda hepatosteatoz, insülin direnci ve akantozis nigrikans görülme oranı fazla kilolu vakalardan yüksek tespit edildi (p > 0,05).
8. Ailede diyabet ve hipertansiyon öyküsü açısından obez ve fazla kilolu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p > 0,05).
9. DSÖ ve de Ferranti ve ark. modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre, metabolik sendrom oranı açısından obez ve fazla kilolu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, Cook ve ark., Cruz ve ark. ve Ford ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre, obez grupta metabolik sendrom oranı fazla kilolu gruptan yüksekti (p < 0,05).
10. DSÖ kriterlerine göre, pubertal ve prepubertal obez ve fazla kilolu gruplar arasında metabolik sendrom yüzdesi açısından anlamlı fark yoktu (p < 0,05).
11. Cook ve ark.'nın kriterlerine göre obez pubertal vakalarda metabolik sendrom oranı obez prepubertal gruba göre ve fazla kilolu pubertal gruba göre yüksekti (p < 0,05).
12. de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre obez pubertal vakalarda metabolik sendrom yüzdesi obez prepubertal gruptan anlamlı yüksekti (p: 0,008).

13. Cruz ve ark.'nın kriterlerine göre, obez prepubertal vakalarda da metabolik sendrom oranı, fazla kilolu pubertal vakalardan yüksek; fazla kilolu prepubertal vakalardan ise anlamlı yüksek kabul edilebilir olarak saptandı (p: 0,005; p: 0,053, sırası ile).
14. Ford ve ark.'nın kriterlerine göre obez pubertal vakalarda metabolik sendrom oranı, obez prepubertal ve fazla kilolu pubertal gruptan yüksekti. Bu sonuç metabolik sendromun ortaya çıkışında puberteden ziyade obezitenin derecesinin önemli olduğunu düşündürmektedir (p < 0.05).
15. DSÖ ve Cruz ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre obez vakalarda metabolik sendromun ortaya çıkışında puberte önemli rol oynamazken, Cook ve ark., de Ferranti ve ark. ve Ford ve ark.'nın kriterlerine göre obezlerde puberte ile ilişkili olarak metabolik sendrom oranı artmaktadır.
16. Pubertal vakalarda DSÖ ve de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre obezite ile metabolik sendromun arasında önemli ilişki bulunmazken, Cook, Cruz ve Ford'un kriterlerine göre obezitenin derecesi ile metabolik sendromun arasında önemli bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.
17. DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom tanısında bozulmuş açlık glikozu en önemli parametre iken, Cook ve ark.'nın kriterlerine göre bel çevresi, de Ferranti ve ark.'nın kriterlerine göre TG yüksekliği, Cruz ve Ford'un kriterlerine göre HDL düşüklüğü en önemli parametre idi. Bizim toplumumuz için bozulmuş açlık glikozu, bel çevresi, TG ve HDL kolesterol değerlerini içeren yeni metabolik sendrom tanı kriterlerinin oluşturulması ve bu kriterler oluşturulurken Türk çocukları için belirlenmiş eşik değerlerinin kullanılmasını önermekteyiz.
18. Türk çocukları için belirlenmiş standart TG ve HDL kolesterol değerleri yoktur. Bu nedenle Türk çocuklarına ait HDL kolesterol ve TG düzeylerinin belirlenmesi ve metabolik sendrom tanısında bu değerlerin göz önünde bulundurulmasının daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

Çocukluk çağında artan obezite ve fazla kilo metabolik sendrom oranlarında artışa yol açmaktadır. Bu yaş grubunda metabolik sendrom tanısı için standart eşik değerleri kullanmak daha kolay olmasına karşın, farklı yaş grupları ve etnik yapı gözönüne alındığında bu değerlerde önemli farklılıklar söz konusudur. Bu nedenle yaş, cinsiyet ve etnik yapıya göre farklı eşik değerlerin belirlenmesi ve kullanılması daha uygun olacaktır.

8. ÖZET

Amaç: Çocukluk çağında artan obezite ve fazla kilolu prevalansına paralel olarak, metabolik sendrom prevalansı da artmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom artmasına rağmen metabolik sendrom tanısı için standart kriterler yoktur. Bu çalışmada, obez ve fazla kilolu çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom sıklığını DSÖ ve Cook ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark. ve Ford ve ark'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Beş yüz on bir obez (295 kız, 216 erkek, ortalama yaş 11,56±3,0, VKİ 29,3±4,5 kg/m², VKİ SDS 2,61±0,45, ortalama bel çevresi 91,4±13,0 cm, ortalama kalça çevresi 100,3±13,7 cm ve ortalama bel/kalça oranı 1,0±0,1), 248 fazla kilolu (109 kız, 139 erkek, ortalama yaş 11,84±2,3 cm, VKİ 25,4±2,2 kg/m², VKİ SDS 1,75±0,15, ortalama bel çevresi 84,8±9,0 cm, ortalama kalça çevresi 93,4±9,1 cm ve ortalama bel/kalça oranı 1,1±0,3), toplam 759 çocuk ve adölesan çalışmaya alındı. Tüm vakaların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi. VKİ SDS'si $\geq +2,00$ veya VKİ'si ≥ 95 p olan vakalar obez; VKİ SDS'si +1,6-+2,00 veya VKİ'si 85-95p olan vakalar fazla kilolu kabul edildi. Tüm vakalarda, 8-12 saatlik açlık sonrasında elde edilen açlık kan şekeri, insülin, C-peptit, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri kaydedildi. Tüm vakalarda 1.75 mg/kg (maksimum 75 gr) glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapıldı. Bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı, diyabeti olan vakalar belirlendi. DSÖ [metabolik sendrom tanısı için insülin direnci (diabetes mellitus, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu kriterlerinden en az birine ek olarak hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl), abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel-kalça oranının erkekte $> 0,9$, kadında $> 0,85$ olması), idrarda albümin atılımının ≥ 20 µg/dk veya albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g kriterlerinden en az ikisini içermesi], Cook ve ark. [metabolik sendrom tanısı için 5 kriterden bozulmuş açlık glikozu ≥ 110 mg/dl, bel çevresi (Türk çocukları için yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre ≥ 90 p), kan basıncı (Türk çocukları için yaş, cinsiyet ve boya göre ≥ 90 p), TG ≥ 110 mg/dl, HDL ≤ 40 mg/dl'kriterlerinden 3 veya daha fazlasının pozitifliği], de Ferranti ve ark. [metabolik sendrom tanısı için 5 kriterden bozulmuş açlık glikozu ≥ 110 mg/dl, bel çevresi (Türk çocukları için yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre > 75 p), kan basıncı (Türk çocukları için yaş, cinsiyet ve boya göre

> 90p), TG \geq 100 mg/dl, HDL < 50 mg/dl kriterlerinden 3 veya daha fazlasının pozitifliği], Cruz ve ark. için 5 kriterden [bozulmuş glikoz toleransı (ADA kriterlerine göre), bel çevresi (NHANES III kriterlerindeki yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre \geq 90p), kan basıncı (NHANES III kriterlerindeki yaş, cinsiyet ve boya göre > 90p), TG (NHANES III kriterlerindeki yaş ve cinsiyete göre \geq 90p)] 3 veya daha fazlasının pozitifliğini ve Ford ve ark.'nın [metabolik sendrom tanısı için 5 kriterden bozulmuş açlık glikozu \geq 100 mg/dl, bel çevresi (Türk çocukları için yaş ve cinsiyete göre \geq 90p), kan basıncı (Türk çocukları için yaş, cinsiyet ve boya göre \geq 90p), TG \geq 110 mg/dl, HDL \leq 40 mg/dl kriterlerinden 3 veya daha fazlasının pozitifliği] çocuk ve adölesanlar için modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom oranı belirlendi. Tüm obez ve fazla kilolu çocuklarda Tanner evrelemesi yapıldı ve Tanner Evre I olanlar prepubertal, Evre II-V olanlar pubertal kabul edildi. Pubertal ve prepubertal obez ve fazla kilolu gruplarda metabolik sendrom oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Obez çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom prevalansı DSÖ ve Cook ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark. ve Ford ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre sırasıyla %8,6; %43,4; %63,8; %46,4 ve %49,1 idi. Fazla kilolu çocuklarda metabolik sendrom oranı DSÖ kriterlerine göre %7,3 iken; Cook ve ark., de Ferranti ve ark., Cruz ve ark. ve Ford ve ark.'nın modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre bu oran sırasıyla %34,3; %60,5; %38,3 ve %33,5 idi. DSÖ kriterlerine göre pubertal ve prepubertal obez ve fazla kilolu gruplar arasında metabolik sendrom yüzdesi açısından anlamlı fark yoktu. Cook, de Ferranti ve Ford'un modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre obez pubertal vakalarda metabolik sendrom oranı obez prepubertal gruba göre yüksekti. Cruz'un modifiye ettiği NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom oranı obez pubertal vakalarda fazla kilolu pubertal vakalardan, obez prepubertal vakalar ise fazla kilolu prepubertal vakalardan yüksek idi. DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom tanısında en önemli parametre bozulmuş açlık glikozu (OR:100,9) iken; Cook'un kriterlerine göre bel çevresi (OR:22,5); de Ferranti'nin kriterlerine göre TG yüksekliği (OR:33); Cruz ve Ford'un kriterlerine göre ise HDL kolesterol düşükliğü (OR sırası ile 14,9;15,3) idi.

Sonuç: Metabolik sendromun kesin prevalansının belirlenmesi, erken tanısı, önlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için standart tanı kriterlerine ihtiyaç vardır. Bu tanı kriterleri belirlenirken etnik farklılıklar göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, Türk çocuklarında oluşturulacak yeni metabolik sendrom tanı kriterlerinin bozulmuş açlık glikozu, bel çevresi, TG ve HDL kolesterol değerlerini

içermesi önerilebilir. Bel çevresi ve kan basıncı için Türk çocuklarında yaş ve cinse göre belirlenmiş eşik değerler kullanılması; TG ve HDL kolesterol için ise Türk çocuklarına uygun eşik değerlerinin belirlenmesi ve bu eşik değerlerinin kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, prevalans, çocuk ve adölesan, DSÖ, NCEP-ATP III

9. SUMMARY

Aim: In line with the dramatic rise in childhood obesity and overweight, the prevalence of metabolic syndrome is also increasing. Although the metabolic syndrome is increasing in children and adolescents, no unified criteria have been established. In this study, we compared the frequency of the metabolic syndrome in obese and overweight children and adolescents using the criteria of WHO and NCEP-ATP III criteria which were modified for children and adolescents by Cook et al., de Ferranti et al., Cruz et al. and Ford et al.

Material and Methods: Five hundred and eleven obese (295 girls, 216 boys, average age $11,56 \pm 3,0$, BMI $29,3 \pm 4,5$ kg/m², BMI SDS $2,61 \pm 0,45$, average waist circumference $91,4 \pm 13,0$ cm, average hip circumference $100,3 \pm 13,7$ cm and average waist/hip ratio $1,0 \pm 0,1$), 248 overweight (109 girls, 139 boys, average age $11,84 \pm 2,3$, BMI $25,4 \pm 2,2$ kg/m², BMI SDS $1,75 \pm 0,15$, average waist circumference $84,8 \pm 9,0$ cm, average hip circumference $93,4 \pm 9,1$ cm and average waist/hip ratio $1,1 \pm 0,3$), in total 759 children and adolescents were examined. Ages, sexes, heights, weights, waist circumferences, hip circumferences, waist/hip ratios, systolic and diastolic blood pressures of all the cases were noticed. The cases whose BMI SDS $\geq +2,00$ or BMI ≥ 95 p were called obese whereas whose BMI SDS $+1,6$ - $+2,00$ or BMI 85-95p were called overweight. Baseline blood sample values (blood glucose, insulin, C-peptide, total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, HDL cholesterol) which were obtained after 8-12 hours fasting were noted. Oral glucose tolerance test was performed with the administration of 1.75g of glucose per kilogram of body weight. The cases who have impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes were obtained. The ratios of metabolic syndrome according to WHO [for metabolic syndrome diagnosis at least 2 of the criterias which include hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or using antihypertensive drug), dyslipidemia (TG level ≥ 150 mg/dl or HDL levels < 35 mg/dl for males, < 39 mg/dl for females), abdominal obesity (BMI > 30 kg/m² or waist/hip ratio > 0.9 for males, > 0.85 for females), urine albumin excretion ≥ 20 μ g/sec or ratio of albumin/creatinine ≥ 30 mg/g) must accompany at least one of the insulin resistance criterias] NCEP-ATP III criteria modified by Cook and et al. [at least 3 of 5 criterias which include impaired fasting glucose ≥ 110 mg/dl, waist circumference ≥ 90 p (age and sex specific for Turkish children), blood pressure ≥ 90 p (age, sex and height specific for Turkish children), TG ≥ 110 mg/dl, HDL ≤ 40 mg/dl], NCEP-ATP III criteria modified by de

Ferranti and et al. [at least 3 of 5 criterias which include impaired fasting glucose ≥ 110 mg/dl, waist circumference > 75 p (age and sex spesific for Turkish children), blood pressure > 90 p (age, sex and height spesific for Turkish children), TG ≥ 100 mg/dl, HDL < 50 mg/dl], NCEP-ATP III criteria modified by Cruz and et al. [at least 3 of 5 criterias which include impaired glucose tolerance (according to ADA criterion), waist circumference ≥ 90 p (age, sex and race spesific criterias of NHANES III), blood pressure > 90 p (age, sex and height spesific for NHANES III criterias), TG ≥ 90 p (age and sex spesific for NHANES III) and NCEP-ATP III criterias modified by Ford and et al. [three or more of the following: impaired fasting glucose ≥ 100 mg/dl, waist circumference ≥ 90 p (age and sex spesific for Turkish children), blood pressure ≥ 90 p (age, sex and height spesific for Turkish children), TG ≥ 110 mg/dl, HDL ≤ 40 mg/dl] were considered. Tanner stages of all obese and overweight children were determined and the cases who were obtained stage I were called prepubertal whereas the cases who were stage II-V were called pubertal. The metabolic syndrome ratios between prepubertal and pubertal obese and overweight gruops were compaired.

Results: The prevelance of metabolic syndrome in obese children and adolescents was %8,6; %43,4; %63,8; %46,4 and %49,1 according to the criteria WHO and modified NCEP-ATP III criteria of Cook et al., de Ferranti et al., Cruz and Ford et al., restpectively. While in overweight children the rate of metabolic syndrome was obtained %7,3 according to WHO; these percentages were %34,3; %60,5; %33,5 and %38,3 according to modified NCEP-ATP III criteria of Cook et al., de Ferranti et al., Cruz and Ford et al., restpectively. According to the WHO criteria, there is no differrance in the percentage of metabolic syndrome between obese and overweight pubertal and prepubertal cases. The metabolic syndrome percentage was higher in obese pubertal cases than obese prepubertal cases when the NCEP-ATP III criteria modified by Cook et al, de Ferranti et al and Ford et al. were taken into acccount. Considering NCEP-ATP III criteria modified by Cruz et al. the persantage of metabolic syndrome in obese pubertal cases were higher than overweight pubertal cases whereas obese prepubertal cases were higher than overweight prepubertal cases. While fasting glucose was the most important criteria for metabolic syndrome diagnosis according to WHO criteria (OR:100,9); waist circumference for Cook et al (OR:22,5), increased TG level for de Ferranti et al (OR:33); decreased HDL cholesterol for both Cruz et al and Ford et al (OR is 14,9; 15,3 respectively) were the most significant parameters in metabolic syndrome diagnosis.

Conclusion: Unified criteria for metabolic syndrome is necessary to determine prevalence of metabolic syndrome and also it will be useful for early diagnosis and treatment of metabolic syndrome. While setting these criteria, race and ethnic differences must be considered. According to our study, we believe that the new criteria of metabolic syndrome for Turkish children can include impaired fasting glucose, waist circumference, TG and HDL cholesterol. We think that using the cut-off criteria that are age and sex specific for Turkish children for waist circumference and blood pressure will be more helpful and we also think that it will be beneficial to determine and to use cut-off values of TG and HDL cholesterol for Turkish children.

Key Words: Metabolic syndrome, prevalence, children and adolescents, WHO, NCEP-ATP III

KAYNAKLAR

1. Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60(2):72-81.
2. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20(2):157-72.
3. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
4. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-1200.
5. Gürel S, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etiyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 2: 39-46.
6. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, et al. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993; 22:167-177.
7. Braddon FE, Rogers B, Wadsworth ME, et al. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *Br Med J* 1986; 293(2):299-303.
8. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, et al. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35y. *Am J Clin Nutr* 1994;59:810-819.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998; 15:539- 53.
10. 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;285:2486-97.
11. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [artical online].2005.http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf.
12. 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.
13. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004;4:53–62.

14. 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.
15. Sung EJ. A metabolic syndrome phenotype in Korean children and adolescents: prevalence and change in characteristics over the period 1998-2001 [dissertation] Seoul: Seoul National Univ.; 2005.
16. Chang JH, Kim DH, Kim HS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in obese children. *Korean J Pediatr*. 2004;47:1149–1156.
17. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28(11):2745-9.
18. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:108-113.
19. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
20. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002;8 (Suppl 11): 283-292.
21. 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(3):356-9.
22. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-9.
23. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000;314:1-27.
24. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutr* 2002;5:105–12.
25. Monteiro CA, Conde WL, Lu B, et al. Obesity and inequities in health in the developing world. *Int J Obes* 2004;28:1181–6.
26. Martorell R, Kettel Khan L, Hughes ML, et al. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:959–67.
27. Onis M, Blossner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1032–9.

28. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005;365:1415-1428.
29. Metabolik Sendrom Ara_tırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
30. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004; 27: 2438-2443.
31. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, et al. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:833-41.
32. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 672-678.
33. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, et al. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 868-872.
34. López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, et al. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 313-319.
35. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in Iranian adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:377-82.
36. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, et al. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism* 2006; 55: 1002-1006.
37. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315-321.
38. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, et al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *Eur J Pediatr* 2008; 10: 1183-1189.
39. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation*. 1998; 97: 996-1001.
40. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334: 952-957.
41. Begum N, Song Y, Rienzie J, et al. Vascular smooth muscle cell growth and insulin regulation of mitogen-activated protein kinase in hypertension. *Am J Physiol*. 1998; 275 (pt 1): C42-C49.

42. Goalstone ML, Natarajan R, Standley PR, et al. Insulin potentiates platelet-derived growth factor action in smooth muscle cells. *Endocrinology*. 1998; 139: 4067–4072.
43. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappa B and stimulates Ikappa B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3257–3265.
44. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, et al. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr-1) expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1419–1422.
45. Miller AW, Tulbert C, Puskar M, et al. Enhanced endothelin activity prevents vasodilatation to insulin in insulin resistance. *Hypertension*. 2002; 40: 78–82.
46. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(3):121-7.
47. Işıldak M, Sain GG, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insulin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; (35):96-9.
48. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-2556.
49. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Discord* 2000; 24:S23-S27.
50. Miranda PJ, De Fronzo RA, Califf RM, et al. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149:33-45.
51. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, et al. Structure of the insulin reseptor substrate ISS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 1991; 352:73-77.
52. Beck-Nielsen H. The pathogenic role of an insulin-reseptor defect in diabetes mellitus of the obese. *Diabetes* 1978; 27:1175-1181.
53. Maegawa H, Shigeta Y, Egawa K, et al. Impaired autophosphorylation of insulin reseptors from abdominal skeletal muscles in nonobese subjects with NIDDM. *Diabetes* 1991; 40:815-819.
54. Freidenberg GR, Henry RR, Klein HH, et al. Decreased kinase activity of insulin reseptors from adipocytes of non-insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 1987; 79:240-250.
55. Ciararaldi TP, Kolterman OG, Scarlett JA, et al. Role of glucose transport in the postreseptor defect of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982;31:1016-1022.

56. Garvey WT, Maianun L, Hancock JA, et al. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:465-475.
57. Groop LC, Kankuri M, Shalin-Jääntti C, et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:10-14.
58. Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first-degree relatives of patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 89:782-788.
59. Işıldak M, Sain GG, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insulin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; (35):96-9.
60. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):18B-25B.
61. Mittleman SD, Van Citters GW, Kim SP, et al. Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhanced beta-cell response. *Diabetes*. 2000; 49: 2116–2125.
62. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346:1756]. *N Engl J Med*. 2002; 346: 802–810.
63. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care*. 1992; 15: 318–368.
64. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; 345: 790–797.
65. Rexrode KM, Manson JE, Hennekens CH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 1996; 11: 490–495.
66. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338:1650–1656.
67. Youssef AA, Valdez R, Elkasabany A, et al. Time-course of adiposity and fasting insulin from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol* 2002;12:553–559.

68. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968–977.
69. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288:1728–1732.
70. 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.
71. Uwaifo GI, Elberg J, Yanovski JA. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents [correspondence]. *N Engl J Med* 2002; 347:290–292.
72. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, et al. Body weight and mortality: a 26-year follow-up of middle-aged men. *JAMA*. 1993; 270: 2823–2828.
73. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3338–3342.
74. Su HY, Sheu WH, Chin HM, et al. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 1067–1071.
75. Rocchini AP, Katch V, Schork A, et al. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension*. 1987; 10: 267–273.
76. Sorof JM, Lai D, Turner J, et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004; 113 (*pt 1*): 475–482.
77. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, et al. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*. 1995; 126: 690–695.
78. 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.
79. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is “syndrome X” present? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1058–1062.
80. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, et al. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia*. 1996; 39: 1489–1497.

81. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149: 139–150.
82. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, et al. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Pediatr*. 2001; 138: 486–492.
83. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001; 107: e13.
84. Ford ES; National Health and Nutrition Examination Survey. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, et al. Adolescents overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996; 45: 235–240.
88. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults: the Minneapolis Children’s Blood Pressure Study. *Circulation*. 1999; 99: 1471–1476.
89. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, et al. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1307–1312.
90. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, et al. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126: 690–695.
91. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712–2718.
92. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, et al. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 937–43.
93. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 2005; 330: 280–9.

94. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, 2006;3:52-63.
95. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;(105):2696-8.
96. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45(5):633-8.
97. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, et al. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002;51(3):755-61.
98. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995;96(3):1261-8.
99. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
100. Kocaoğlu B, Köksal O. Sosyo-Ekonomik Koşulların adölesanlarda büyüme, gelişme ve şişmanlık üzerine etkisi. *Beslenme ve diyet Dergisi*.1985;14:25-37.
101. Clement K, Ferre P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res* 2003;53:721-725.
102. Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, et al. Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2724-2729.
103. Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
104. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thumond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
105. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, et al. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-3578.
106. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957.

107. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalus Heart Study. *Am J Cardiol* 2002;90:3L-7L.
108. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40:441–447.
109. Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:50S–52S.
110. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation*. 2005;112:e297 and 2005;112:e298]. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
111. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997;100:270–278.
112. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension*. 1992;19(suppl):I61–I66.
113. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975;55:845–855.
114. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res*. 1975;36:319–327.
115. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, et al. Insulin and blood pressure among healthy children: cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens*. 1996;9:194–199.
116. Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:603–610.
117. Misra A. Risk factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:215–29.
118. Thomas GN, Chook P, Qiao M, et al. Deleterious impact of “high normal” glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:739–43.
119. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, et al. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1383–90.

120. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:213–37.
121. Oshibuchi M, Nishi F, Sato M, et al.. Frequency of abnormalities detected by abdominal ultrasound among Japanese adults. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:165-168.
122. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143(4):500-505.
123. Vidal-Puig A, Moller DE. Insulin resistance: classification, prevalence, clinical manifestations, and diagnosis. In:Aziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen Excess Disorders in Women*. Philadelphia: Lippincott Raven,1997:227-236.
124. Fukunaga Y, Minamikawa J, Inoue D, et al. Pseudoacromegaly and hyperinsulinemia: a possibility of premature atherosclerosis? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3515-3516.
125. Flier JS, Moller DE, Moses AC, et al. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1533-1541.
126. Kumar S, Durrington PN, O’Rahilly S, et al. Severe insulin resistance, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, and pseudoacromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3465-3468.
127. Did K, Whitehead JP, Humphreys PJ, et al. Impaired activation of phosphoinositide 3-kinase by insulin in fibroblasts from patients with severe insulin resistance and pseudoacromegaly. A disorder characterized by selective postreceptor insulin resistance. *J Clin Invest* 1998; 101:1111-1120.
128. Nilsson LO, Boman A, Savendahl L, et al. Demonstration of estrogen receptor- β immunoreactivity in human growth plate cartilage. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:370-373.
129. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:636–41.
130. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:124 –38.
131. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, et al. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 1999; 135:1041-1045.

132. Aizawa H, Nimura M. Mild insulin resistance during oral glucose tolerance test (OGTT) in women with acne. *J Dermatol* 1996; 23:526-529.
133. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15:111-122.
134. Bebakar WM, Honour JW, Foster D, et al. Regulation of testicular function by insulin and transforming growth factor –beta. *Steroids* 1990; 55:266-270.
135. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32.
136. Park HS, Han JH, Choi KM, et al. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046-51.
137. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr., et al. American Heart Association; national Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association confere on scientifi,c issues related to management. *Circulation* 2004; 109:551-556.
138. Irwin ML, Mayer-Davis EJ, Addy CL, et al. Moderate-intensity physical activity and fasting insulin levels in women: the Cross-Cultural Activity Participation Study. *Diabetes Care* 2000; 23:449-454.
139. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 31:S619-S623.
140. Kriska AM,, Pereria MA, Hanson RL, et al. Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at risk for type 2 diyabetes but differing by BMI. *Diabetes Care* 2001; 24:1175-1180.
141. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelly DE. Enchanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003; 52:2191-2197.
142. Schmitz KH, Jacobs Jr., Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:1310-1316.

143. Ferguson MA, Gutin B, Le NA, et al. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:889–895.
144. Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440:223–234.
145. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999; 52(7):1338–1344.
146. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, et al. Comparison of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in Type 2 diabetetic obese patients. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:222–229.
147. Ozkan B, Bereket A, Turan S, ve ark. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr* 2004; 163(12):738–741.
148. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents, definition and measurement of overweight and obesity in children and adolescents.
149. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2362- 2374.
150. Hatipoglu N, Ozturk A., Mazicioglu M., et al. Waist circumference percentiles for 7-to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2008 Apr;167(4):383-9. Epub 2007 May 9.
151. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*. 1985;28: 412–419.
152. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, et al. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight prepubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metabol*.2008; 52(9):1466–1473.
153. Csábi Gy, Török K, Jeges S, et al. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91–94.
154. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.

155. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 748–752.
156. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999; 103: 1175–1182.
157. Balkau B, Charles. Comments on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance. *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
158. National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2001. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).
159. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 suppl 3:S70-4.
160. Salem Z, Vazirinejad R. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in adolescents girls in South East of Iran. *Pak J Med Sci* 2009;25(2):196-200.
161. Kim HM, Park J, Kim HS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Korean adolescents aged 12–19 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 1998 and 2001. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:111-14.
162. Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, et al. Clustering of cardiovascular disease risk factors among obese schoolchildren: the Taipei Children Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1141–1146.
163. Lee MS, Wahlqvist ML, Yu HL, et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome in Taiwanese children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007 16(Suppl 2):594–600.
164. Li Y, Yang X, Zhai F, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Chinese adolescents. *Br J Nutr*. 2008; 99:565–570.
165. Vikram NK, Misra A, Pandey RM, et al. Heterogeneous phenotypes of insulin resistance and its implications for defining metabolic syndrome in Asian Indian adolescents. *Atherosclerosis*. 2005; 186:193–199.

166. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, et al. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004;145:445–51.
167. Rodriguez-Moran M, Salazar-Vazquez B, Violante R, et al. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10–18 years. *Diabetes Care* 2004;27:2516–7.
168. M.Emre Taşçılar, Bülent Hacıhamdioğlu, Mehmet Soyarslan, et al. Obez çocuklarda metabolik sendrom prevalansı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2010; 52: 32-35.
169. Kelishadi R, Gouya MM, Adeli K, et al. Factors associated with the metabolic syndrome in a national sample of youths: CASPIAN Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (in press).
170. Onat A, Ceyhan K, Basar O, et al. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels—a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165:285–92.
171. Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, et al. Pediatric metabolic syndrome and associated anthropometric indices: CASPIAN Study. *Acta Paediatr* 2006;95:1625–34.
172. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:29–37.
173. Kelishadi R, Derakhshan R, Sabet B, et al. The metabolic syndrome in hypertensive and normotensive subjects: The Isfahan Healthy Heart Programme. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:243–9.
174. Uzunlulu M, Oguz A, Tinazli M, et al. Relationship between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Turkish patients. *Acta Cardiol* 2005;60:532–6.
175. Kelishadi R, Gheiratmand R, Ardalan G, et al. Association of anthropometric indices with cardiovascular disease risk factors among children and adolescents: CASPIAN Study. *Int J Cardiol* 2006;Jul 19. (E-pub ahead of print). (doi:10.1016/j.ijcard.2006.06.012).
176. Davis CL, Flickinger B, Moore D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in school children in a rural Georgia community. *Am J Med Sci* 2005;330:53–9.

177. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases. Part II. Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104:2855–64.
178. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for health care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:3248-3250.
179. Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the pathophysiology of obesity-associated cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 105: 2923–2928.
180. Flynn JT. Metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular risk in children and adolescents. *Am J Hypertens* 2007; 20: 883.
181. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; 111: 1999-2012.
182. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003, 52:1210–1214.
183. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, et al.: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003, 52:2160–2167.
184. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001, 24:683–689.
185. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002, 288:2709–2716.