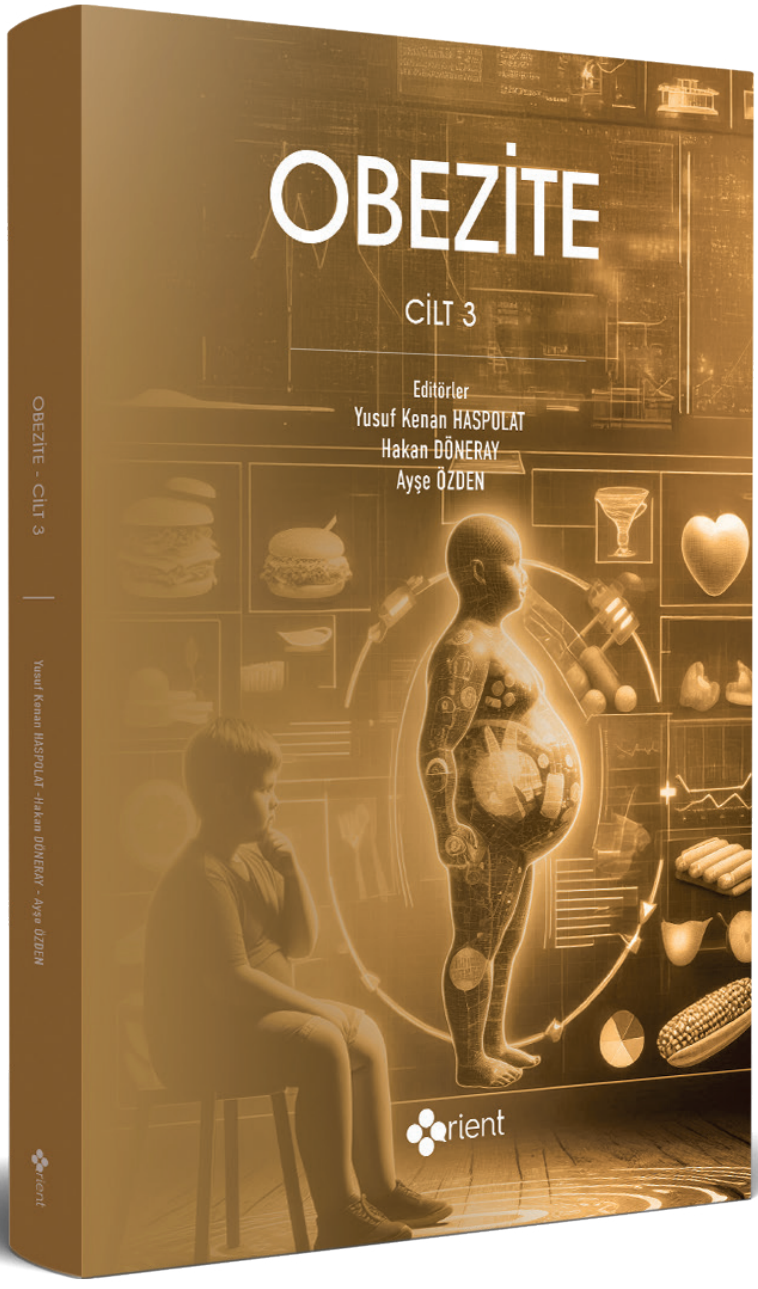
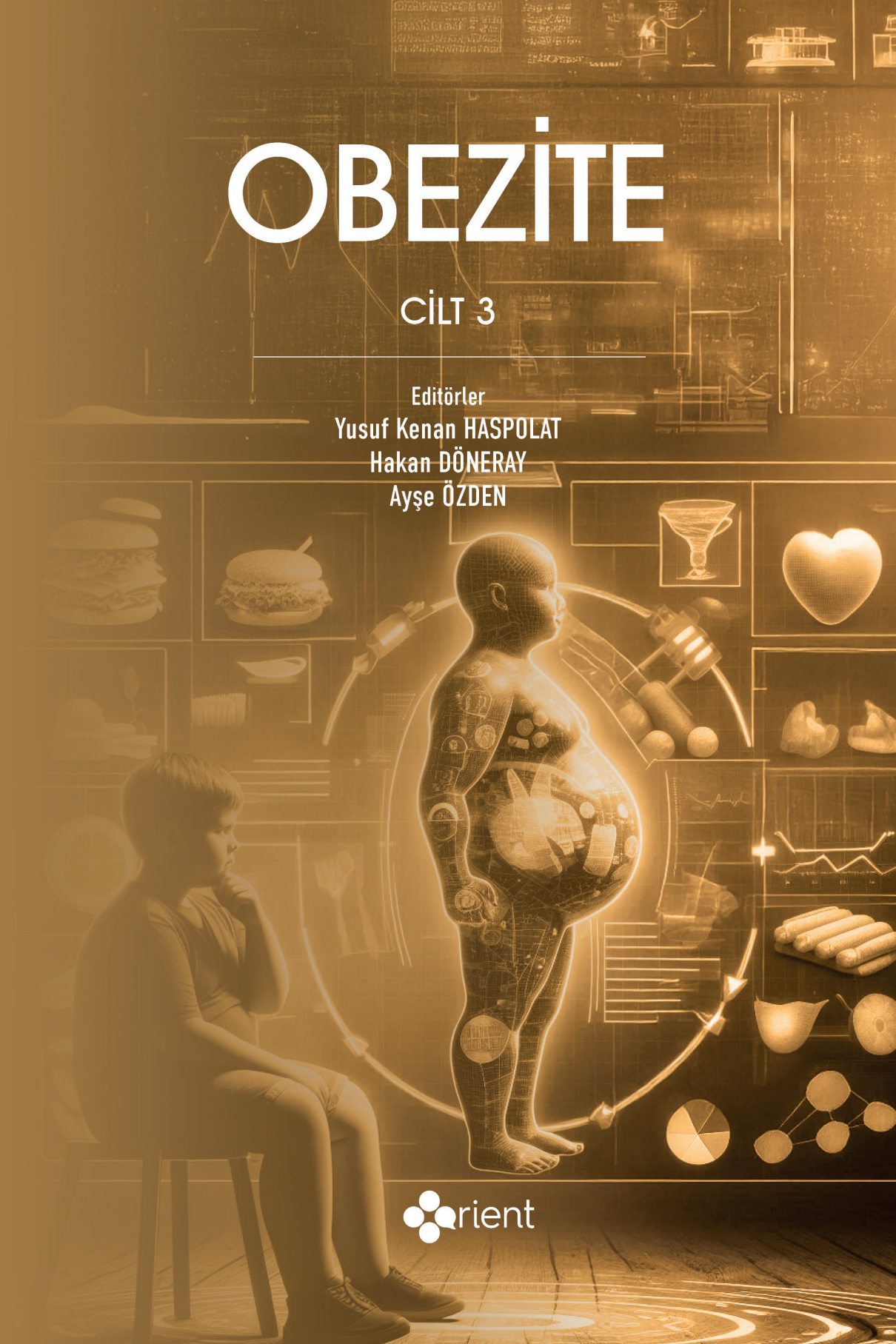

OBEZİTE
CİLT 3
Editörler
Yusuf Kenan HASPOLAT
Hakan DÖNERAY
Ayşe ÖZDEN
OBEZİTE - CİLT 3
Yusuf Kenan HASPOLAT - Hakan DÖNERAY - Ayşe ÖZDEN
orient
orient

OBEZİTE

CİLT 3

Editörler
Yusuf Kenan HASPOLAT
Hakan DÖNERAY
Ayşe ÖZDEN



orient

OBEZİTE

CİLT 3

Yusuf Kenan HASPOLAT
Hakan DÖNERAY
Ayşe ÖZDEN

© Orient Yayınları. Bu kitabın tüm hakları saklıdır. Yayın Hakları Editörler ve Orient Yayınları'na aittir. Kitabın hiçbir bölümü yayıncının izni olmadan fotokopi ve bilgisayar ortamında yeniden üretilemez, çoğaltılamaz ve yayınlanamaz.

OBEZİTE - CİLT 3

Editörler
Yusuf Kenan HASPOLAT
Hakan DÖNERAY
Ayşe ÖZDEN

Orient Yayınları: 339
2025

Genel Yayın Yönetmeni: Serhat Buhari BAYTEKİN
Genel Koordinatör: Üzeyir TEKİN
İç ve Kapak Tasarım: Toprak GÜNDOĞDU

Orient Yayınları
Sertifika No: 17590
Cevizlidere Mahallesi, 1245. Sokak, 8/A
Çankaya/ANKARA
www.orientyayinlari.com

KÜTÜPHANE KARTI

HASPOLAT, Yusuf Kenan; DÖNERAY, Hakan; ÖZDEN, Ayşe
OBEZİTE - CİLT 3
16x24 cm
146 sayfa, kaynakça var.
e-ISBN: 978-625-5976-75-8 (3.c)
978-625-5976-51-2 (Tk)
1. Beslenme, 2. Diyabet, 3. Çocukluk Çağı Obezitesi

Orient Yayınları Kadim Yayın Grubu'nun bir markası olup Enderun Ltd. Şti.'ye aittir.
Makalelerin bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

OBEZİTE

CİLT 3

Yusuf Kenan HASPOLAT
Hakan DÖNERAY
Ayşe ÖZDEN

orient

KATKIDA BULUNANLAR

Prof. Dr. Yusuf Kenan HASPOLAT Çocuk hastalıkları, Çocuk Acil, Çocuk Endokrin Gelişimsel Pediatri Uzmanı, İstanbul	**Doç. Dr. Ayşe ÖZDEN** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Erzurum
Doç. Dr. Halil KESKİN Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum	**Prof. Dr. Hakan DÖNERAY** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Erzurum
Uzm. Dr. Elif EVİZ Şanlıurfa Eyyübiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Kliniği ORCID: 0000-0002-8889-6811	**Uzm. Dr. Zeynep İzem PEKER BULĞAN** Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir ORCID: 0000-0001-5342-7882
Doç. Dr. Dilek ORBATU Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Adölesan Sağlığı Doktara Programı, İstanbul ORCID: 0000-0002-5716-2938	**Uzm. Dr. Hatice DEMİRGAN ÖZEREN** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Eda ÇELEBİ BİTKİN Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul	**Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep
Uzm. Dr. Fatoş ÇİRKİN MELİK Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep	**Prof. Dr. Ali İŞLEK** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana
Prof. Dr. Sedat IŞIKAY Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Gaziantep	**Dr. Öğ. Üyesi Safinur KOSKA** Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş
Uzm. Dr. Sakine GÜZEL ESEN Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Çorum	

İÇİNDEKİLER

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA OBEZİTE 1
AYŞE ÖZDEN

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE BAZI VİTAMİN VE MİNERALLER 10
HALİL KESKİN

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE İNSÜLİN DİRENCİ 20
HAKAN DÖNERAY

MONOGENİK OBEZİTE VE TEDAVİLER 40
ELİF EVİZ

ÇOCUK VE ERGENLERDE FAST FOOD TÜKETİMİ 59
ZEYNEP İZEM PEKER BULĞAN
DİLEK ORBATU

OBEZİTE VE TİP 2 DİYABET YÖNETİMİ 70
HATİCE DEMİRGAN ÖZEREN
EDA ÇELEBİ BİTKİN

OBEZİTEDE HORMONAL BOZUKLUKLAR VE YÖNETİMİ 85
MURAT KARAOĞLAN
FATOŞ ÇİRKİN MELİK

OBEZİTE VE YAĞLI KARACİĞER..... 96
ALİ İŞLEK

OBEZİTE VE NÖROLOJİK SORUNLAR.....108
SEDAT IŞIKAY
SAFİNUR KOSKA

OBEZİTE VE ALZHEİMER HASTALIĞI 116
SAKİNE GÜZEL ESEN

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA OBEZİTE

AYŞE ÖZDEN*

Çocukluk çağı obezitesi, son yıllarda tüm dünyada hızla artış gösteren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), çocukluk çağı obezitesini "yaşa ve cinsiyete göre normalin üzerinde vücut yağ kitlesine sahip olma durumu" olarak tanımlamaktadır.

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri (The National Institutes of Health, NIH) obeziteyi 1998 yılında kronik bir hastalık olarak kabul etmiş, Amerikan Tabipler Birliği (American Medical Association, AMA) 2013 yılında tıbbi müdahale gerektiren kronik bir hastalık olarak tanımıştır (1,2).

Uluslararası raporlar, pediatrik obezitenin küresel yaygınlığının son 30 yılda üç katına çıktığını göstermektedir ve bu eğilim COVID-19 pandemisi sırasında muhtemelen hızlanmıştır (3).

Çocukluk çağı obezitesinin prevalansındaki artış, tip 2 diyabet, hipertansiyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, kanser, dislipidemi ve psikososyal komorbiditeler yanında, erişkin dönemde daha erken yaşta ölümle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, erken tanı ve etkin müdahale büyük önem taşımaktadır.

Bu yazıda çocukluk çağında obezite tanımı, epidemiyoloji, etiyoloji, obezite ile ilişkili durumlar anlatılacaktır.

* ayshedaphne@yahoo.com

Çocuklarda Obezite Tanımı

Klinik uygulamada aşırı vücut yağını tespit etmek için hem tarama, hem de tanı aracı olarak body mass index (BMI) kullanılır. Çünkü kullanımı kolay ve ucuzdur. Aynı zamanda BMI zaman içindeki kilo seyrini takip etmek için de kullanılır. Dual-energy x-ray absorptiometry, vücut yağını tanımlamak, yerini ve miktarını belirlemek için kullanılan altın standart ölçüm yöntemi olmakla birlikte pahalı ve uygulanması zordur, bu nedenle rutinde kullanılmaz. BMI, deri kıvrım kalınlığı ölçümleri, biyoelektrik empedans, dansitometri ve dual-energy x-ray absorptiometry dahil olmak üzere vücut yağının doğrudan ölçümleriyle genellikle iyi bir korelasyona sahiptir (1).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2-18 yaş arası çocuklarda;

BMI ≥ 95. persentil obezite,

BMI ≥ 85. persentil ile <95. persentil arasını ise aşırı kilo olarak tanımlamıştır.

Obezite şiddetine göre sınıflandırıldığında ise;

Sınıf 1 obezite: BMI ≥ 95.p ancak 95.p < %120

Sınıf 2 obezite: BMI 95.p ≥ %120 ancak < %140 veya BMI ≥35 kg/m^2 ancak <40 kg/m^2

Sınıf 3 obezite: BMI 95.p ≥ %140 veya BMI ≥ 40 kg/m^2

olarak tanımlanmaktadır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) 2 yaş altındaki çocuklarda obezite tanımında BMI yerine DSÖ'nün yaşa ve cinsiyete özgü boy-kilo çizelgelerinin kullanılmasını önermektedir (1,4).

Çocukluk Çağında Obezite Epidemiyolojisi

Son yıllarda çocuk ve ergenlerde obezite prevalansının bazı Avrupa ülkelerinde sabit kaldığı veya azalmaya başladığı gösterilmiş olsa da, dünya genelinde artmaya devam etmektedir (5,6). 6-11 yaş arası çocuklarda obezite prevalansı, 1963-1965 yılları arasında % 4,2'den, 1999-2000 yılları arasında % 15,3'e yükselmiştir (4). DSÖ'nün 2022 yılı verilerine göre, son 32 yılda obezite prevalansı iki kattan fazla artarak dünya nüfusunun % 16'sına ulaşmıştır. Çocuk ve adölesanlarda 1990 yılında fazla kilo ve obezite prevalansı % 8 iken, 2022 yılında bu oran % 20'ye ulaşmıştır (7). Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi'nden (NHANES) elde edilen veriler, Ağustos 2021-Ağustos 2023 döneminde Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocukluk çağı obezite prevalansının % 21,1 olduğunu göstermektedir (8).

Obezite prevalansı yaş arttıkça artmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada 2015-2016 yılları arasında 2-5 yaş, 6-11 yaş ve 12-19 yaş arasındaki çocuklarda obezite prevalansı sırasıyla % 13,9, % 18,4 ve % 20,6 olarak saptanmıştır (9).

DSÖ "Çocukluk Dönemi Şişmanlığın İzlenmesi (Childhood Obesity Surveillance, COSI)" araştırma protokolüne uygun olarak planlanan "Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR 2016)" kapsamında, Türkiye'de 2015-2016

öğretim yılında 11.732 ilköğretim 2. sınıf öğrencisi değerlendirilmiş, DSÖ BMI SDS referanslarına göre çocukların % 14.6'sının fazla kilolu (BMI-SDS >1-2) ve % 9.9'unun obez (BMI-SDS >2) olduğu saptanmıştır. Cinsiyete göre değerlendirmede ise, erkek çocukların % 11.3'ü obez, % 13.6'sı fazla kilolu, kız çocukların ise % 8.5'i obez, % 15.7'si fazla kilolu olarak bulunmuştur (10).

Türkiye'de Kayseri'de 2024 yılında yapılan bir çalışmada 14-16 yaş grubunda obezite prevalansı kızlarda % 11,3, erkeklerde % 16, genel prevalans ise % 13,3 olarak saptanmıştır (11).

Obezite yaygınlığında etnik ve ırksal gruplar arasında da farklılıklar mevcuttur. Hispanik olmayan Siyah ve Meksika kökenli Amerikalı çocuklar, Hispanik olmayan Beyaz çocuklara göre daha yüksek obezite oranları sergilemektedir (4).

Ülkeler arasında pediatrik obezite yaygınlığı açısından sosyoekonomik farklılıklar da bulunmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip çocukların, daha düşük sosyoekonomik statüye sahip çocuklara göre aşırı kilo veya obeziteye yakalanma riski daha yüksektir. Yüksek gelirli ülkelerde ise, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı olan çocuklar daha yüksek obezite riski altındadır (12).

Çocukluk çağı obezitesi yetişkinlik obezitesinin güçlü bir öngörücüsüdür. Sistematik bir inceleme ve meta-analize göre, obezitesi olan çocuk ve ergenlerin, obez olmayan akranlarına kıyasla yetişkinlikte obez kalma olasılıkları yaklaşık beş kat daha fazladır; obezitesi olan çocukların yaklaşık % 55'i ergenlikte hala obezdir ve obezitesi olan ergenlerin de yaklaşık % 80'i yetişkinlikte obez olmaya devam etmektedir (13).

Çocukluk Çağı Obezitesinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Obezite, genetik, biyolojik, çevresel, sosyoekonomik ve kültürel etkenlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanan çok faktörlü bir durumdur.

Eksojen obezite çocuk ve ergen obez olguların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Ekzojen obezite, yüksek kalori alımı, düşük enerji harcanması veya bu faktörlerin bir kombinasyonu sonucunda ortaya çıkabilir. Yüksek kalori alımını ve sedanter yaşam tarzını teşvik eden bir ortam, obezite prevalansındaki son yıllardaki hızlı artışın en olası açıklaması olarak kabul edilmektedir (14). Endojen obezite ise çeşitli genetik faktörler, sendromlar, endokrin hastalıklar ve hipotalamik lezyonların oluşturduğu obezite durumudur. Ağır obeziteye sahip pediatrik obez olguların yaklaşık % 7'si endokrinopati veya belirlenebilir genetik bir neden ile ilişkilidir (14).

Epidemiyolojik araştırmalar, çocukluk çağı obezitesi ile hareketsiz yaşam ve kötü beslenme gibi faktörler arasında güçlü bir bağlantı olduğunu belirlemiştir. Perikonsepsiyonel, fetal ve neonatal dönemleri kapsayan erken yaşam evresi olaylarının, yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolik bozuklukları etkilediği, bunun da esas olarak fetal ve neonatal DNA'nın epigenetik modifikasyonları yoluyla gerçekleştiği bilinmektedir (15). Gebelik diyabeti ve gebelik hipertansif bozuklukları, çocuklarda obeziteye katkıda bulunan iyi bilinen faktörlerdir (16). Annenin aşırı yağlı olması fetal metabolik programlamayı etkiler, obez annelerden doğan çocukların yaşamları-

nın ilerleyen dönemlerinde obezite, tip 2 diyabet (T2D) ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riski yüksektir (1,15). Riski artıran perinatal ve postnatal durumlar arasında gebelikte yüksek anne vücut kitle indeksi, gebelik yaşına göre yüksek doğum ağırlığı, bebeklik ve erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımı ve mama ile besleme yer alır (1,4). Anne obezitesi, yetişkin obezitesi riskini iki katından fazla artırır (1). Hem düşük (<2500 g) hem de yüksek (>4000 g) doğum ağırlığına sahip bebeklerin, 2500 ile 4000 g arasında doğum ağırlığına sahip bebeklere kıyasla obezite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1). Yüksek genetik riske sahip olmak, çocuğun mutlaka obez olacağı anlamına gelmez. Çocuğun beslenme düzeni, fiziksel aktivite, uyku ve stres gibi çevresel faktörler bu riski azaltabilir veya artırabilir (15,17).

Çevresel kimyasallar, mikrobiyota, erken antibiyotik kullanımı ve olumsuz yaşam deneyimleri de potansiyel risk faktörleri olarak kabul edilir. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak obezite, T2D ve metabolik sendrom riskini artırır. Bisfenol A ve diklorodifeniltrikloroetan gibi endokrin bozucu kimyasallara doğum öncesi maruz kalmanın, östrojen reseptör aktivitesini düzenleyerek ve metabolik programlamayı değiştirerek obezite riskini artırdığı düşünülmektedir (4).

Genetik ve biyoloji önceden belirlenmişken, diğer etkenler değiştirilebilir. Değiştirilebilir faktörler arasında yeme, uyku ve egzersizle ilgili aile davranışları, okullarda ve toplumlarda sağlıklı gıdaya erişim, fiziksel aktivite için güvenli alanların mevcudiyeti ve olumsuz çocukluk deneyimleri yer alır.

Obezitenin başlangıcı ani veya beklenmedik olduğunda, endokrin, nörolojik, psikolojik ve ilaç kaynaklı nedenler gibi ikincil obezite etiyolojileri dikkate alınmalıdır.

Obezite için risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Çocuklarda Obezite Risk Faktörleri*

Politik Faktörler	Sağlıksız gıdaların pazarlanması, gıda güvensizliği
Çevresel faktörler	Fastfooda yakınlık, güvenli fiziksel aktiviteye erişim güçlüğü
Ev ortamı faktörü	Ebeveyn beslenme tarzı, şekerli içecekler, porsiyon boyutları, atıştırma davranışı, dışarda yemek yemek, ekran süresi, uyku düzeni, psikososyal stres
Bireysel faktörler	Genetik faktörler (monojenik sendromlar veya poligenetik etkiler, epigenetik değişiklikler)
Psikolojik faktörler	Depresyon, otizm
Kullanılan İlaçlar	Risperidon, klozapin, ketiapin, aripiprazol, amitriptilin, sertralin, vigabatrin, olanzapin, paroksetin, haloperidol, perfenazin, imipramin,karbamazepin, valproik asit, gabapentin, lityum
Nörolojik faktörler	Gelişimsel ve fiziksel engelli çocuklar

Endojen Obezite Nedenleri;

Obeziteye yol açan endokrin hastalıklar, monojenik genetik nedenler ve obezite ile ilişkili sendromlar bu grupta yer alır.

Obeziteye Yol Açan Endokrin Hastalıklar

- Cushing sendromu
- Hipotiroidi
- Büyüme hormonu eksikliği
- Psödopsödohipoparatiroidizm 1a (PHP 1a) veya Albright'ın Herediter Osteodistrofisi (AHO)
- Hipotalamik nedenler **(**Tümör, radyasyon, cerrahi, travma, infiltratif hastalıklar, enfeksiyon)

Monogenik Obezite (Tek gen Defektleri)

Monojenik obezite açlığı ve tokluğu kontrol eden metabolik yollarda yer alan tek bir genin mutasyonu sonucu oluşan ve Mendeliyen kalıtım şekli gösteren obezite tipidir. Tablo 2'de Leptin-Melanokortin yolunda yer alan bazı genlere ait bozukluklar ve klinik bulgular verilmiştir.

Tablo 2. *Leptin-melanokortin yolağında bulunan tek gen defektleri ve klinik bulgular*

Gen Defekti	Klinik Bulgular
MC4R Geni	Erken başlangıçlı obezite, hiperfaji, uzun boy, hiperinsülinemi
Leptin Geni	Ciddi erken başlangıçlı obezite ve hiperfaji, aşırı yiyecek arayışı, hipotalamik disfonksiyon (hipotiroidizm, hipogonadotropik hipogonadizm, bağışıklık fonksiyonunda bozukluklar, erişkin boyunda azalma)
Leptin Reseptör Geni	Ciddi erken başlangıçlı obezite ve hiperfaji, aşırı yiyecek arayışı, hipotalamik disfonksiyon (hipotiroidizm, hipogonadotropik hipogonadizm, bağışıklık fonksiyonunda bozukluklar, erişkin boyunda azalma)
POMC Eksikliği	Ciddi erken başlangıçlı obezite ve hiperfaji, kızıl saç, açık ten, santral adrenal yetmezlik, çocukluk çağında büyümede hızlanma
Prohormon Konvertaz (PCSK1) Geni	Erken bebeklik döneminde büyüme geriliği, neonatal ishal ve ilk yılda zor beslenme, sonrasında hiperfaji ve şiddetli kilo alımı, hipoglisemi, santral adrenal yetmezlik, hipotiroidizm, diabetes insipitus
SRC1 Geni	Erken başlangıçlı obezite, hiperfaji, çoklu kırıklar, kalıcı ishal, parsiyel tiroid hormonu direnci, karaciğer fibrozisi
Sım1 Geni	Neonatal beslenme güçlükleri ve ilk yılda kas hipotonisi, sonrasında şiddetli erken başlangıçlı obezite ve hiperfaji ,mental retardasyon, davranışsal anomaliler

Obezite İle İlişkili Sendromlar

Obezite ile birlikte bu hastalarda mental retardasyon, dismorfik özellikler, spesifik anomaliler vardır. Tablo 3'de obezite ile birlikte görülen sendromlar ve klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo 3. *Obezite İle İlişkili Sendromlar ve Klinik Bulgular*

Obezite ile seyreden Sendromlar	***Klinik Bulgular***
Prader-Willi Sendromu	Yenidoğan döneminde yetersiz beslenme, büyüme geriliği ve hipotoni, 4-8 yaş arasında aşırı yeme dürtüsüyle birlikte kilo alma, kısa boy, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm, zihinsel yetersizlik, dismorfi.
Alström Sendromu	Kısa boy, insülin direnci, Tip 2 diyabet, hipogonadizm, hipotiroidizm, görme bozukluğu, işitme kaybı, kardiyomiyopati, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği
Bardet-Biedl Sendromu	Normal boy, hipogonadizm, polidaktili, retinal distrofi, renal malformasyon
Smith-Magenis Sendromu	Kısa boy, kraniyofasiyal anomaliler, zihinsel yetersizlik, kendine zarar verme davranışları, uyku bozukluğu
SH2B1 Eksikliği	Hiperinsülinemi, konuşma ve dil gelişiminde gecikme, agresif davranışlar
Sim 1 Eksikliği	Kısa boy, hipopituitarizm, yüz dismorfizmi, hipotoni, gelişimsel gecikme
16p11.2 Mikrodelesyon Sendromu	Gelişimsel gecikme, otizm spektrum bozukluğu, zihinsel yetersizlik, iletişim ve sosyalleşme becerilerinde bozukluk
Albright'ın Kalıtsal Osteodistrofisi	Kısa boy, yuvarlak yüz, brakidaktili, deri altı kalsifikasyonlar, gelişimsel gecikme
Cohen Sendromu	Hipotoni, zihinsel gerilik, belirgin üst-orta dişler, geniş burun ucu, kısa filtrum, kalın saç ve kaşlar, uzun kirpikler, retinal distrofi, edinilmiş mikrosefali, eklem hiperekstansiyonu
Beckwith Wiedemann Sendromu	Makrozomi, makroglosi, hemihiperplazi, ön karın duvarı defektleri, viseromegali, neonatal hipoglisemi, böbrek anomalileri, embriyonal tümörler

Obeziteye Eşlik Eden Komorbid Durumlar

Çocukluk ve ergenlik dönemi obezitesinin sonuçları çok geniş kapsamlıdır. Hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, prediyabet, T2D, metabolik sendrom, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), obstruktif uyku apnesi, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, ortopedik sorunlar ve astım gibi sağlıkla ilgili fizyolojik sonuçların yanında, beden imajı, öz saygı, sosyal izolasyon ve ayrımcılık, depresyon ve azalmış yaşam kalitesi gibi psikolojik, sosyal ve davranışsal sonuçları da içerir.

Obeziteli Çocukların Değerlendirilmesi ve Fizik Muayenesi

Hastalığın karmaşık ve çoklu sistem etkileri nedeniyle, obeziteli çocuklarda tam bir fizik muayene gereklidir.

Hastaların 3 yaşından itibaren hipertansiyon açısından her kontrolde kan basıncı ölçülmelidir (1).

Kısa boy, obezitenin genetik veya endokrinolojik bir nedeninin belirtisi olabilir. Sendromik özellikler de obezitenin altta yatan genetik bir nedenin varlığına işaret edebilir.

Aşırı deri kıvrımlarıyla ilişkili intertrigo ve hidradenitis suppurativa ile insülin direnciyle ilişkili akantozis nigrikans açısından cilt muayenesi yapılmalıdır.

Karın duvarında ve/veya bacaklarda hızlı kilo alımının bir göstergesi olarak ten renginde strialar görülebilir. Morumsu strialar, yavaşlamış doğrusal büyüme, servikodorsal yağ birikimi, proksimal kas kaybı, aydede yüz ve hipertansiyonun birleşimi, Cushing sendromu açısından değerlendirmeyi gerektirir.

Psödotümör serebri ile ilişkili papil ödemi, uyku apnesi ile ilişkili tonsiller hipertrofi varlığı değerlendirilmelidir.

Karaciğer büyüklüğü palpasyon ile değerlendirilmelidir. Hepatomegali hepatosteatozun bir bulgusu olabilir.

Ergen kızlar polikistik over sendromu açısından adet düzensizlikleri, hirsutizm ve akne açısından değerlendirilmelidir.

Hipogonadizm obezite ile ilişkili bazı sendromlara eşlik edebileceği için hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir. Erkek çocuklarda suprapubik yağ birikimi ve gömülü penis yanlışlıkla mikropenis olarak değerlendirilebilir.

Hastalar kalça ve diz ağrısı açısından sorgulanmalı, femur başı epifiz kayması açısından muayene edilmelidir.

Ayrıca hastanın anksiyete ve depresyon açısından da duygu durumu değerlendirilmelidir.

Obez Çocuklarda Eşlik Eden Komorbiditeler Açısından Labaratuvar Değerlendirmesi

3 yaşından itibaren obeziteli çocuklarda açlık lipid profili bakılmalıdır. Büyük ölçüde altta yatan insülin direncinden kaynaklanan hipertrigliseridemi ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerinin birleşimi, aşırı kilolu ve obez çocuklarda görülen en yaygın dislipidemi türüdür. 3 ila 5 yaş arasındaki obez çocukların %10'unun yüksek trigiserid ve düşük HDL düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (1)

Tablo 4 'de Çocuklarda lipidler için kesme değerleri görülmektedir (1).

Tablo 4. *Çocuklarda Lipidler İçin Kesme Değerleri*

Lipid kategorisi	Düşük (mg/dl)	Kabul edilebilir (mg/dl)	Sınırda yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Toplam kolesterol	-	<170	170-199	≥200
LDL kolesterol	-	<110	110-129	≥130
HDL kolesterol	<40	>45		-
Trigliserid				
0-9 yaş	-	<75	75-99	≥100
10-19 yaş	-	<90	90-129	≥130
HDL dışı kolesterol	-	<120	120-144	≥145

10 yaşından küçük çocuklarda NAFLD ve diyabet riski düşük olduğundan (özellikle şiddetli obezite olmadığında) glikoz metabolizması veya karaciğer fonksiyonu için test yapılması önerilmez (1).

Ailede diyabet öyküsü, annede diyabet veya gebelik diyabeti öyküsü, insülin direnci belirtileri (akantozis nigrikans gibi), dislipidemi, hipertansiyon,polikistik over sendomu, SGA (gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı) öyküsü ve obeziteye neden olan psikotropik ilaçların kullanımı gibi risk faktörleri varsa glukoz metabolizması değerlendirilmelidir (1).

NAFLD için ek risk faktörleri (NAFLD aile öyküsü, santral adipozite, insülin direnci belirtileri, prediyabet veya diabetes mellitus, dislipidemi ve uyku apnesi) varsa ALT bakılması önerilir. Daha yüksek ALT düzeyleri steatoz ve fibrozisli daha ileri karaciğer hastalığı ile ilişkilidir; ancak normal ALT kesin olarak NAFLD'yi dışlamaz (1).

10 yaş ve üzeri tüm obez çocuklarda lipid anormallikleri, anormal glukoz metabolizması ve anormal karaciğer foksiyonları açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Çocuklarda Obezite Tedavisi

- Bireyselleşmiş Yoğun Sağlık Davranışı ve Yaşam Tarzı Tedavisi
- Kapsamlı, yoğun, aile temelli davranışsal tedavi (2 ila 12 aylık bir süre boyunca 26 saat veya daha uzun süren)
- Farmakolojik Tedavi
- Bariatrik cerrahi

Sonuç

Çocuk ve ergenlerde obezite kronik, geniş kapsamlı, komplikasyonlara yol açan, karmaşık, çok faktörlü ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

Çocuk doktorları ve aile hekimleri en azından yılda bir kez tüm 2-18 yaş arası çocuklarda aşırı kiloyu ve obeziteyi taramak için boy ve kiloyu ölçmeli, BMI hesaplamalı ve BMI persentilini yaşa ve cinsiyete özgü büyüme çizelgeleri kullanarak değerlendirmelidir.

Dünya genelinde artış gösteren bu oranları azaltmak için obezitenin hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ele alınması gerekmektedir Bireysel/aile düzeyinde değiştirilebilir risk faktörlerinin erken tespiti ve klinik görüşmeler sırasında aileleri bu faktörleri azaltma konusunda desteklemek, obezite sıklığının ve şiddetinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Erken ve hedefli çabalar, biyolojik ve çevresel risk faktörlerini değiştirebilir ve nihayetinde obeziteyi ve ona bağlı komplikasyonları önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. Pediatrics. 2023 Feb 1;151(2):e2022060641.
2. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Sep;45(3):511-20.
3. Ball GDC, Merdad R, Birken CS, Cohen TR, Goodman B et al. Managing obesity in children: a clinical practice guideline. CMAJ. 2025 Apr 13;197(14):E372-E389.
4. Daley SF, Balasundaram P. Obesity in Pediatric Patients. [Updated 2025 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570626/
5. Kardeş H, Karagüzel G. Çocukluk Çağı Obezitesinde Epidemiyoloji. Semiz S, editör. Çocuk ve Ergenlerde Obeziteye Güncel Yaklaşım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.11-7.
6. Buoncristiano M, Spinelli A, Williams J, Nardone P, Rito AI et al. Childhood overweight and obesity in Europe: Changes from 2007 to 2017. Obes Rev. 2021;22 Suppl 6:e13226.
7. World Health Organization [İnternet]. Obesity and owerweight. 2024. [Erişim tarihi: 20 Ekim 2024]. Erişim linki: https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight
8. Ogden CL, Emmerich SD, Stierman B, Chen TC, Simon AE et al. Obesity Among Children and Adolescents in NHANES August 2021-August 2023: An Examination of Race/Hispanic Origin Subgroup Estimates. Pediatr Obes. 2025 Oct;20(10):e70041.
9. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. JAMA. 2018 Apr 24;319(16):1723-25
10. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı [İnternet]. Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR 2016).
11. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Kitaplar/Turkiye_Cocukluk_Cagi_Sismanlik_Arastirmasinin_COSI-TUR_2016.pdf.
12. Durmuş Sarıkahya S, Gün İ. 9. sınıf öğrencilerinde obezite prevelansı, etkileyen etmenler ve beden ağırlığını denetleme davranışlarının belirlenmesi. Social Sciences Studies Journal. 2024;7(82):2148-59.
13. Autret K, Bekelman TA. Socioeconomic Status and Obesity. J Endocr Soc. 2024 Oct 7;8(11):bvae176.
14. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2016;17(2):95–107
15. Semiz S. Çocukluk çağı obezitesinde etiyoloji ve sınıflama. Semiz S, editör. Çocuk ve Ergenlerde Obeziteye Güncel Yaklaşım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.18-27.
16. Umano GR, Bellone S, Buganza R, Calcaterra V, Corica D et al. Early Roots of Childhood Obesity: Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Strategies. Int J Mol Sci. 2025 Jul 30;26(15):7388.
17. Yan S, Lyu J, Liu Z, Zhou S, Ji Y et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with offspring adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2022, *13*, 906781.
18. Van Uhm J, van Rossum EFC, van Haelst MM, Jansen PR, van den Akker ELT. Polygenic Childhood Obesity: Integrating Genetics and Environment for Early Intervention. Horm Res Paediatr. 2025 Jun 17:1-9.
19. Hu P, Samuels S, Sharifi M. Overview of the Treatment of Pediatric Obesity and the 2023 Clinical Practice Guidelines. Pediatr Clin North Am. 2024 Oct;71(5):919-26.

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE BAZI VİTAMİN VE MİNERALLER

HALİL KESKİN*

Obezite, dünya üzerinde açlık ve yoksulluk yaşamayan toplumlar için en önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir (1-3).

Ne yazık ki çocukluk çağında da obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Yaş aralığı 5 ile 19 yıl olan çocuklarda obezitenin dünya çapında yaygınlığı 1975'ten 2016'ya kadar %4'ten %18'e çıktığı ve bu durumun kız ve erkek çocuklarda benzer olduğu bildirilmiştir (4). Dünya Sağlık Örgütü de 1990'dan 2022'ye kadar, 5-19 yaş arası obezite sorunu yaşayan çocuk ve ergenlerin oranının küresel olarak %2'den %8'e dört kat arttığını, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde de bu oranın %7'den %16'ya iki kattan fazla arttığını bildirmiştir (5). Çocuk ve ergen obezitesindeki bu hızlı artış, gelecek nesillerde obezite nedeni ile gelişecek sağlık problemleri ile daha sık karşılaşılacağı gerçeğini gözler önüne sermektedir (2).

Obez çocuklarda morbidite oluşturan durumlara bakıldığında kardiyovasküler, endokrin, nörolojik, gastrointestinal, pulmoner, dermatolojik, ortopedik ve psikososyal problemler gibi birçok sistemin etkilendiği hastalıklar ile karşılaşılmaktadır (6).

Önemli bir malnütrisyon çeşidi olan çocukluk çağı obezitesi aynı zamanda -aşırı kalori alınmasına rağmen- sık görülen mikro besin eksiklikleri ile ilişkilidir. Bu nedenle obezite aslında paradoksal bir malnütrisyon durumudur. Aşırı besin tüketimine rağmen, obez çocuklarda vitamin ve mineral eksiklikleri yüksek oranda görülmektedir (7).

Obezitenin kendine özgü özellikleri ya da sıklıkla bununla ilgili olumsuz beslenme alışkanlıkları bu duruma yol açabilir. Bu bölümde çocukluk çağı obezitesinin bazı vitamin ve mineraller ile ilişkisi üzerinde durulacaktır.

* keskinpediatrize@gmail.com

I. VİTAMİN A, VİTAMİN C VE VİTAMİN E EKSİKLİKLERİ

Araştırmalar, obez çocuklarda A, C ve E vitaminlerinin düşük seviyelerde bulunduğunu göstermektedir (8,9). Bu vitaminler özellikle leptin hormonu ile ilişkilidir (10,11).

Garcia ve arkadaşları vitamin A düzeylerinin obezite göstergeleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (10). Ancak, çocuklar dışındaki popülasyonlarda yapılan önceki çalışmalar, vitamin A ile kilo, vücut kitle indeksi ve kalça çevresi arasında negatif ilişki bulmuştur (12,13). Bu farklılık, retinoik asidin adipogenez üzerindeki doza bağımlı etkisine bağlanmaktadır (14).

Garcia ve arkadaşlarının 197 Meksikalı çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, düşük vitamin C düzeylerinin daha yüksek vücut yağı, karın bölgesi yağlanması ve bel/boy oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (10). Vitamin C, adiposit lipolizini düzenleyerek (15), inflamatuar yanıtı baskılayarak (16) ve leptin düzeylerini azaltarak (17) yağlanmayı azaltabilir. Takviye çalışmaları az olmakla birlikte, bazı veriler C vitamini desteğinin leptin düzeylerini düşürdüğünü ve hayvanlarda vücut ağırlığı ile yağ kütlesini azalttığını düşündürmektedir (18). Benzer şekilde, vitamin E düzeyleri tüm obezite göstergeleriyle ters korelasyon göstermiştir (10). Bu bulgular, obezite ile düşük vitamin E düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren önceki araştırmalarla uyumludur (8,19). Hayvan modellerinde vitamin E'nin leptin metabolizmasında rol oynayabileceği öne sürülmektedir ve bu durum gözlenen bağlantıyı açıklayabilir (20).

Trigliserid ve toplam kolesterol düzeyleri, vitamin A ve E seviyeleriyle pozitif korelasyon göstermektedir (10). Bunun nedeni, vitamin A'nın retinaldehit dehidrogenaz 1 enzimi aracılığıyla lipid metabolizmasını düzenlemesi (21) ve vitamin E'nin lipitleri oksidatif hasardan korumasıdır (22).

Çocuklarda vitamin A desteği üzerine sistematik derlemeler mevcut değildir. Bangladeş (23), Kenya (24) ve Endonezya'da (25) yapılan az sayıda çalışmada vitamin A desteğinin anemiyi belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir; ancak vücut kompozisyonuna etkileri net açıklanmamıştır.

II. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

D vitamini insan vücudunda birçok hayati işlev için kritik role sahiptir. Özellikle kalsiyum ve fosfor metabolizması, kemik sağlığı, immün sistem ve bazı çalışmalara göre de kronik hastalık riskinin azalması açısından önemlidir (26). Çalışmalar çocukluk çağında D vitamini eksikliğinin çok sık görüldüğünü ve bunun obezite ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunduğunu göstermiştir (27-29). Turer ve arkadaşlarının ABD'de 6–18 yaş arası 12.292 çocuk üzerinde yaptığı kesitsel çalışma, obez çocuklarda D vitamini eksikliğinin normal kilodaki çocuklara göre belirgin şekilde daha yaygın olduğunu göstermiştir. Özellikle aşırı obez çocukların yarısında D vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir (27). Daha sonraki meta-analizler de bu ilişkiyi doğrulamıştır (28,29). Buradaki en olası mekanizma, yağda çözünen D vitamininin genişlemiş yağ dokusunda tutulması (sekestrasyonu) ve dolaşıma salınımının azal-

masıdır (30,31). Obezitenin derideki D vitamini üretim kapasitesini etkilemediği, ancak deride üretilen D_3'ün dolaşıma geçişini azalttığı da gösterilmiştir (30). Obez kişilerdeki leptin fazlalığı da böbrekte D vitamininin aktif formuna dönüşmesini baskılayabilir (32). Diyet kalitesinin düşük olması da D vitamini yetersizliğini artırmaktadır.

Bazı araştırmalar, obez çocukların D vitamini takviyesine yanıt vermesi için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (30,33). D vitamini desteğinin obeziteyle ilişkili metabolik sendrom parametreleri üzerinde (lipid profili, insülin direnci, glikoz düzeyi, hipertansiyon) olumlu etkileri olabileceği öne sürülmektedir (34,35). Bu konuda çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar yetersizdir ve sonuçlar erişkin çalışmaları ile kıyaslandığında çelişkilidir. Erişkinlerde yapılan bir meta-analiz, D vitamini takviyesinin vücut kitle indeksi ve bel çevresini azalttığını, fakat kilo kaybına yol açmadığını göstermiştir (37). 6-14 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmalarda ise obez çocuklarda D vitamini takviyesinin vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı ve yağ yüzdesi üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir (37-39).

Sonuç olarak D vitamini eksikliği obez çocuklarda oldukça yaygındır. Kemik sağlığının korunması için tüm çocukluk dönemi boyunca yeterli D vitamini düzeyi önemlidir. Obez çocuklarda da takviye faydalı olabilir. Ancak güncel kılavuzlar, sağlıklı bireylerde rutin tarama önermemekte, yalnızca risk grubundaki çocuklarda 25(OH)D düzeyinin ölçülmesini tavsiye etmektedir (40).

III. VİTAMİN B_{12} VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ

Çocuklarda yeterli folat ve B_{12} vitamini (kobalamin) düzeyleri; özellikle nükleik asit sentezi, hücre bölünmesi, aminoasit ve lipid metabolizması, eritrosit yapımı ve sinir sisteminde miyelin oluşumu açısından kritik öneme sahiptir (41,42). Eksikliklerinde megaloblastik anemi, büyüme geriliği, psikomotor gelişimde gecikme, kanser hastalarında sağkalımın olumsuz etkilenmesi gibi durumlar söz konusudur (43-45). Fazla kilo, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili yetersiz beslenme, mineral ve vitamin eksiklikleri riskini artırır (46,47). Obez çocuklarda üşük B_{12} ve folat seviyeleri; yetersiz diyet içeriği, kısa süreli tekrar eden kısıtlı diyetler veya artmış gereksinimlerden kaynaklanabilir (47,48). Prospektif bir kohort çalışması, 2 ay-18 yaş arası çocuklarda vücut kitle indeksi ile hem folat hem de B_{12} vitamini arasında ters ilişki saptamıştır; yaş arttıkça bu ilişkinin özellikle B_{12} için daha da güçlendiği bildirilmiştir (49).

Sağlıklı beslenme çocuklarda hem obezite hem de komplikasyonlarını önlemek için çok önemlidir. Obez çocukların diyet tedavilerinde sadece kalori kısıtlaması değil, yüksek besin içeriği olan gıdaların tercih edilmesi de gereklidir. Bunun yanında B_{12} vitamini ve folik asit takviyesinin obeziteyle ilişkili metabolik parametrelerde iyileşme sağlayabileceği hayvan ve erişkin çalışmalarında gösterilmiştir (50).

IV. DEMİR EKSİKLİĞİ

Obezite ve özellikle demir eksikliği, beslenme bozukluğu nedeni ile en sık karşılaşılan durumlardan ikisidir (51). Çocukluk çağı obezitesinin artmış demir

eksikliği riski ile ilişkili olduğu 10 yaşından küçük çocuklarda (52) ve daha büyük yaş gruplarında (53) olacak şekilde iki farklı meta-analizde gösterilmiştir. Obez çocuklar sağlıksız olan fast food, işlenmiş gıda gibi besinleri daha çok tercih ederken, meyve ve sebze gibi sağlıklı besinleri ise genellikle daha az tercih ederler (53). Bu obez kişilerde demir eksikliğinin birinci nedenidir. Her ne kadar mekanizması tam bilinmese de artmış yağ dokusu ve mevcut yüksek kan hacmi nedeni ile de demir ihtiyaçları fazladır (54). Bu da obez kişilerde demir eksikliğinin ikinci nedenidir. Üçüncü neden olarak da obez kişilerde düşük yoğunlukta kronik bir inflamasyon söz konusudur (55) ki kronik inflamasyon, demir emilimini ayrıca olumsuz etkiler. Şöyle ki; düşük yoğunluklu kronik inflamasyon sürecinde hepsidin adlı hormon karaciğerde artar. Hepsidin, bağırsaklardan demir emilimini engeller ve hücrelerde demir taşıyan ferroportin adlı proteini parçalayarak demirin dolaşıma çıkmasını önler. Sonuçta serum demir seviyesi düşer ama hücre içi demir ferritin şeklinde depolanır. Böylece serum demirinin düşük, ferritinin yüksek, transferrin satürasyonunun düşük ve çözünebilir transferrin reseptörünün yüksek olduğu bir inflamatuar anemi tablosu ortaya çıkar (54,56,57).

Çocuklarda demir eksikliği anemi ile birlikte motor becerilerde gerileme, bilişsel işlevlerde (öğrenme, dikkat, hafıza) bozulma ve davranış sorunlarına neden olabilir ve uzun vadede bu etkiler kalıcı hale de gelebilir (58).

İki farklı çalışma oral demir tedavisinin obez çocuklarda demir depolarını doldurmak için yetersiz olduğunu ortaya koymuştur (59,60). Bunun nedeni oluşan kronik inflamasyon süreci ve yüksek hepsidin düzeyleridir.

Sonuç olarak obez çocuklarda demir eksikliği sık görülür. Nedeni yalnızca yetersiz beslenme değil; aynı zamanda yağ dokusu artışı, inflamasyon ve hepsidin aracılı mekanizmalardır. Bu yüzden tedavide yalnızca demir takviyesi yeterli olmayabilir, kilo kaybı ve yaşam tarzı değişiklikleri de gereklidir.

V. ÇİNKO EKSİKLİĞİ

Metalik elementler temel biyolojik işlevlere sahip oldukları için eksiklikleri çeşitli hastalıklara yol açabilir (61). Ayrıca, obezite ve fazla kiloyla da ilişkili olabilirler (62). Bazı çalışmalar obez çocuklarda eser element seviyelerinin bozulabileceğini gösterse de serum bakır (Cu) ve çinko (Zn) düzeyleri ile obezite arasındaki ilişki hâlâ tartışmalıdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (63).

Zn, metabolik ve endokrin düzenleme, bağışıklık yanıtı ve birçok biyokimyasal reaksiyon için kritik bir mikro besindir (61). Obez çocuklarda serum Zn düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (61,63). Benzer bulgular Marreiro (64) ve Garcia (10) tarafından da doğrulanarak düşük Zn seviyelerinin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve obezite riskini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, obez çocuklarda tükürük Zn düzeylerinin de düşük olduğu ve bunun daha yüksek diş çürüğü riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (65). Elbette Zn düzeyi ile obezite arasında anlamlı bir ilişki saptanmayan çalışmalar da dikkat çekicidir (66-68).

VI. BAKIR FAZLALIĞI

Şu ana kadar adı geçen bütün vitamin ve minerallerin obez çocuklarda eksikliğinden bahsedildi. Ancak Cu için durum daha farklıdır. Bazı çalışmalar, obez çocuklarda serum Cu düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (61,63,69-71). Cu, süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla süperoksit hasarını önlemede kritik rol oynar; bu mekanizma obezite riskini azaltabilir (72). Ancak aşırı serum Cu düzeyi, oksidan/antioksidan dengesini bozarak serbest radikal oluşumunu artırabilir (73). Cu düzeylerindeki bozukluk Zn metabolizmasını da etkileyerek oksidatif stres ve inflamatuar yanıtı artırıp obezite patogenezinde rol oynayabilir (73). Gu ve arkadaşları (72), obez çocuk ve erişkinlerde serum Cu düzeyinin arttığını, ancak fazla kilolu ve normal kilolu gruplar arasında fark bulunmadığını belirtmiştir. Bu durum, yüksek serum Cu'nun obezite riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

VII. SONUÇ

Bu bilgilerden anlaşılacağı üzere, obez çocuklarda mikro besin eksiklikleri oldukça yaygındır ve olası komplikasyonları önlemek için erken dönemde tanınıp düzeltilmesi büyük önem taşımaktadır. Şu ana kadar oral takviyelerin veya obez çocuklarda kilo vermenin bu eksikliklerin tedavisindeki etkinliğini değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle sürekli beslenme izlemi yapılmalıdır. Erken tanı ve kişiselleştirilmiş beslenme programları kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. JAMA. 2001 Dec 12;286(22):2845-8. doi: 10.1001/jama.286.22.2845.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. Epub 2017 Jun 12.
3. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in Obesity Prevalence by Race and Hispanic Origin-1999-2000 to 2017-2018. JAMA. 2020 Sep 22;324(12):1208-10. doi: 10.1001/jama.2020.14590.)
4. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128_9 million children, adolescents, and adults. Lancet **2017**, 390, 2627–42.
5. WHO. İnternet adresi: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1(erişim 7 Ekim 2025).
6. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. Pediatrics. 2023 Feb 1;151(2):e2022060641. doi: 10.1542/peds.2022-060641.

7. Calcaterra V, Verduci E, Milanta C, et al. Micronutrient Deficiency in Children and Adolescents with Obesity-A Narrative Review. Children (Basel). 2023 Apr 7;10(4):695. doi: 10.3390/children10040695.
8. de Souza Valente da Silva L, Valeria da Veiga G, Ramalho RA. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. Nutrition. 2007 May;23(5):392-7. doi: 10.1016/j.nut.2007.02.009.
9. Decsi T, Molnár D, Koletzko B. Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys. J Pediatr. 1997 Apr;130(4):653-5. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70253-1.
10. García OP, Ronquillo D, del Carmen Caamaño M, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and e are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. Nutrients. 2013 Dec 10;5(12):5012-30. doi: 10.3390/nu5125012.
11. Shen XH, Tang QY, Huang J, Cai W. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. Exp Biol Med (Maywood). 2010 Jan;235(1):47-51. doi: 10.1258/ebm.2009.009122.
12. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, et al. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. Asia Pac J Clin Nutr. 2003;12(1):73-9.
13. García OP. Effect of vitamin A deficiency on the immune response in obesity. Proc Nutr Soc. 2012 May;71(2):290-7. doi: 10.1017/S0029665112000079.
14. García OP, Ronquillo D, Caamaño Mdel C, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. Nutr Metab (Lond). 2012 Jun 15;9(1):59. doi: 10.1186/1743-7075-9-59.
15. Garcia-Diaz DF, Campion J, Milagro FI, Paternain L, Solomon A, Martinez JA. Ascorbic acid oral treatment modifies lipolytic response and behavioural activity but not glucocorticoid metabolism in cafeteria diet-fed rats. Acta Physiol (Oxf). 2009 Apr;195(4):449-57. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01942.x.
16. Cárcamo JM, Pedraza A, Bórquez-Ojeda O, Golde DW. Vitamin C suppresses TNF alpha-induced NF kappa B activation by inhibiting I kappa B alpha phosphorylation. Biochemistry. 2002 Oct 29;41(43):12995-3002. doi: 10.1021/bi0263210.
17. Garcia-Diaz DF, Campion J, Milagro FI, Boque N, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Vitamin C inhibits leptin secretion and some glucose/lipid metabolic pathways in primary rat adipocytes. J Mol Endocrinol. 2010 Jul;45(1):33-43. doi: 10.1677/JME-09-0160.
18. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. Mol Cell Biochem. 2007 Nov;305(1-2):87-94. doi: 10.1007/s11010-007-9531-5.
19. Singh RB, Beegom R, Rastogi SS, Gaoli Z, Shoumin Z. Association of low plasma concentrations of antioxidant vitamins, magnesium and zinc with high body fat per cent measured by bioelectrical impedance analysis in Indian men. Magnes Res. 1998 Mar;11(1):3-10.

20. Al-Sowyan NS. Difference in leptin hormone response to nutritional status in normal adult male albino rats. Pak J Biol Sci. 2009 Jan 15;12(2):119-26. doi: 10.3923/pjbs.2009.119.126.

21. Kiefer FW, Orasanu G, Nallamshetty S, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 coordinates hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism. Endocrinology. 2012 Jul;153(7):3089-99. doi: 10.1210/en.2011-2104.

22. Ozkanlar S, Akcay F. Antioxidant vitamins in atherosclerosis--animal experiments and clinical studies. Adv Clin Exp Med. 2012 Jan-Feb;21(1):115-23.

23. Ahmed F, Khan MR, Jackson AA. Concomitant supplemental vitamin A enhances the response to weekly supplemental iron and folic acid in anemic teenagers in urban Bangladesh. Am J Clin Nutr. 2001 Jul;74(1):108-15. doi: 10.1093/ajcn/74.1.108.

24. Talsma EF, Brouwer ID, Verhoef H, et al. Biofortified yellow cassava and vitamin A status of Kenyan children: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2016 Jan;103(1):258-67. doi: 10.3945/ajcn.114.100164.

25. Soekarjo DD, Pee Sd Sd, Kusin JA, et al. Effectiveness of weekly vitamin A (10,000 IU) and iron (60 mg) supplementation for adolescent boys and girls through schools in rural and urban East Java, Indonesia. Eur J Clin Nutr. 2004 Jun;58(6):927-37. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601914.

26. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017 Jan 20;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.

27. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):e152-61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.

28. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239.

29. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 2021 May-Jun;97(3):273-279. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.

30. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.

31. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. J Bone Miner Res. 2017 Feb;32(2):237-242. doi: 10.1002/jbmr.2979.

32. Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient mice. J Bone Miner Res. 2010 Aug;25(8):1711-23. doi: 10.1002/jbmr.65.

33. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. J Adolesc Health. 2011 May;48(5):448-52. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.01.011.

34. Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, et al. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. Climacteric. 2020 Feb;23(1):24-31. doi: 10.1080/13697137.2019.1611761.

35. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. Nutrients. 2021 Mar 3;13(3):830. doi: 10.3390/nu13030830.

36. Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicina (Kaunas). 2019 Jul 12;55(7):368. doi: 10.3390/medicina55070368.

37. Makariou SE, Challa A, Siomou E, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in Greek adolescents with obesity - the effect of vitamin D supplementation: a pilot study. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020 May 22;5:e64-e71. doi: 10.5114/amsad.2020.95569.

38. Brzezinski M, Jankowska A, Stominska-Fraczek M, et al. Long-Term Effects of Vitamin D Supplementation in Obese Children During IntegratedWeight–Loss Programme—A Double Blind Randomized Placebo–Controlled Trial. Nutrients **2020**, 12, 1093.

39. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2020 Apr 1;111(4):757-768. doi: 10.1093/ajcn/nqz340.

40. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. Ital J Pediatr. 2018 May 8;44(1):51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.

41. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. Nutrients. 2020 Sep 19;12(9):2867. doi: 10.3390/nu12092867.

42. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B_{12} , folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. J Inherit Metab Dis. 2019 Jul;42(4):673-685. doi: 10.1002/jimd.12009.

43. Allen LH, Miller JW, de Groot L, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. J Nutr. 2018 Dec 1;148(suppl_4):1995S-2027S. doi: 10.1093/jn/nxy201.

44. Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review. J Nutr. 2015 Jul;145(7):1636S-1680S. doi: 10.3945/jn.114.206599.

45. Ganguly S, Srivastava R, Agarwala S, et al. Prevalence of micronutrient deficiency and its impact on the outcome of childhood cancer: A prospective cohort study. Clin Nutr. 2022 Jul;41(7):1501-1511. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.010.

46. Kardaş F, Yücel AD, Kendirci M, et al. Evaluation of micronutrient levels in children and adolescents with obesity and their correlation with the components of metabolic syndrome. Turk J Pediatr. 2021;63(1):48-58. doi: 10.24953/turkjped.2021.01.006.

47. Kozioł-Kozakowska A, Kozłowska M, Jagielski P. Assessment of diet quality, nutrient intake, and dietary behaviours in obese children compared to healthy children. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2020;26(1):27-38. English. doi: 10.5114/pedm.2020.93250.

48. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006 Sep;160(9):933-6. doi: 10.1001/archpedi.160.9.933.

49. Kreusler P, Vogel M, Willenberg A, et al. Folate and Cobalamin Serum Levels in Healthy Children and Adolescents and Their Association with Age, Sex, BMI and Socioeconomic Status. Nutrients. 2021 Feb 7;13(2):546. doi: 10.3390/nu13020546.

50. Ashok T, Puttam H, Tarnate VCA, et al. Role of Vitamin B12 and Folate in Metabolic Syndrome. Cureus. 2021 Oct 6;13(10):e18521. doi: 10.7759/cureus.18521.

51. Santoro N, Cirillo G, Lepore MG, et al. Effect of the rs997509 polymorphism on the association between ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 and metabolic syndrome and impaired glucose tolerance in childhood obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan;94(1):300-5. doi: 10.1210/jc.2008-1659.

52. Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. Obes Rev. 2015 Dec;16(12):1081-93. doi: 10.1111/obr.12323.

53. Malden S, Gillespie J, Hughes A, et al. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2021 Mar;22(3):e13129. doi: 10.1111/obr.13129.

54. Cepeda-Lopez AC, Zimmermann MB, Wussler S, et al. Greater blood volume and Hb mass in obese women quantified by the carbon monoxide-rebreathing method affects interpretation of iron biomarkers and iron requirements. Int J Obes (Lond). 2019 May;43(5):999-1008. doi: 10.1038/s41366-018-0127-9.

55. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, et al. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. Nutrients. 2021 May 28;13(6):1848. doi: 10.3390/nu13061848.

56. Nikonorov AA, Skalnaya MG, Tinkov AA, Skalny AV. Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. J Trace Elem Med Biol. 2015 Apr;30:207-14. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.05.005.

57. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 2020 Aug 1;21(15):5529. doi: 10.3390/ijms21155529.

58. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Nov 10;10:2087-95. doi: 10.2147/NDT.S72491.

59. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: a case control study. Ital J Pediatr. 2011 Jul 19;37:34. doi: 10.1186/1824-7288-37-34.

60. Zimmermann MB, Zeder C, Muthayya S, Winichagoon P, Chaouki N, Aeberli I, Hurrell RF. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased

iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. Int J Obes (Lond). 2008 Jul;32(7):1098-104. doi: 10.1038/ijo.2008.43.

61. Fan Y, Zhang C, Bu J. Relationship between Selected Serum Metallic Elements and Obesity in Children and Adolescent in the U.S. Nutrients. 2017 Feb 3;9(2):104. doi: 10.3390/nu9020104.
62. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. Nutr Rev. 2009 Oct;67(10):559-72. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x.
63. Cayir A, Doneray H, Kurt N, et al. Thyroid functions and trace elements in pediatric patients with exogenous obesity. Biol Trace Elem Res. 2014 Feb;157(2):95-100. doi: 10.1007/s12011-013-9880-8.
64. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SM. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. Biol Trace Elem Res. 2002 May;86(2):107-22. doi: 10.1385/bter:86:2:107.
65. Sharma A, Subramaniam P. Association of Salivary Zinc Levels to Dental Caries and Body Mass Index. A Comparative Study. J Clin Pediatr Dent. 2021 Oct 1;45(4):265-268. doi: 10.17796/1053-4625-45.4.8.
66. Jaksic M, Martinovic M, Gligorovic-Barhanovic N, Vujacic A, Djurovic D, Nedovic-Vukovic M. Association between inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc with pre-obesity and obesity in school children from the city of Podgorica, Montenegro. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019 Sep 25;32(9):951-957. doi: 10.1515/jpem-2019-0086.
67. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. Trace elements in obese Turkish children. Biol Trace Elem Res. 2011 Oct;143(1):188-95. doi: 10.1007/s12011-010-8878-8.
68. Weisstaub G, Hertrampf E, López de Romaña D, Salazar G, Bugueño C, Castillo-Duran C. Plasma zinc concentration, body composition and physical activity in obese preschool children. Biol Trace Elem Res. 2007 Aug;118(2):167-74. doi: 10.1007/s12011-007-0026-8.
69. Lima SC, Arrais RF, Sales CH, et al. Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents. Biol Trace Elem Res. 2006 Winter;114(1-3):19-29. doi: 10.1385/BTER:114:1:19.
70. Azab SF, Saleh SH, Elsaeed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. Ital J Pediatr. 2014 Feb 20;40:20. doi: 10.1186/1824-7288-40-20.
71. Feldman A, Aigner E, Weghuber D, Paulmichl K. The Potential Role of Iron and Copper in Pediatric Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Biomed Res Int. 2015;2015:287401. doi: 10.1155/2015/287401.
72. Gu K, Li X, Xiang W, Jiang X. The Relationship Between Serum Copper and Overweight/Obesity: a Meta-analysis. Biol Trace Elem Res. 2020 Apr;194(2):336-347. doi: 10.1007/s12011-019-01803-6.
73. Pereira TC, Campos MM, Bogo MR. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model. J Appl Toxicol. 2016 Jul;36(7):876-85. doi: 10.1002/jat.3303.

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE İNSÜLİN DİRENCİ

HAKAN DÖNERAY*

Giriş

Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen fazla kilolu veya obez olma durumu, günümüzde küresel bir sağlık sorunu hâline gelmiştir (1). Pediatrik obezite; tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, yağlı karaciğer ve metabolik sendrom (MS) gibi kronik hastalıkların hem çocukluk çağında hem de erişkin dönemde ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür. Yapılan araştırmalarda serbest yağ asitleri (SYA), inflamatuvar faktörler, mitokondrilerdeki işlevsel bozukluk, endoplazmik retikulumdaki stres (ERS) ve diğer bazı etmenlerin birlikte veya bağımsız olarak insülin direncinin ve obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde rol oynadıkları bulunmuştur (2). Bu süreçte yer alan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması ile obezitenin neden olduğu metabolik bozukluklar hem önlenebilir hem de yeni tedaviler geliştirilebilir (3,4). Bu yazıda, çocukluk çağı obezitesinin neden olduğu insülin direnci hakkında genel bilgiler verilmekte, bu bozukluğun altında yatan moleküler mekanizmalar irdelenmekte ve olası tedaviler tartışılmaktadır.

* hdoneray@hotmail.com

Çocukluk Çağı Obezitesi

Pediatrik obezite, genetik, çevresel ve sosyal etmenlerin etkileşimi sonucunda gelişir Günümüzde dünya genelinde 100 milyondan fazla çocuğun obez olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden pediatrik obezite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Obezitenin sınıflandırılmasında genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile bulunur. Ancak VKİ, çocukluk ve ergenlik döneminde yaşa bağlı olarak önemli bir değişkenlik gösterir. Bu yüzden VKİ, çocukluk çağı obezitesini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (5). Obezitenin saptanmasında VKİ'nin özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, duyarlılığı düşüktür. Buna ek olarak, VKİ vücut yağ dağılımını doğru biçimde yansıtmamaktadır. Düşük duyarlılık, VKİ z-skoru ve persentil hesaplamaları ile bir ölçüde iyileştirilebilse de, vücut yağ dağılımını doğru biçimde tanımlayamama sorunu temel bir sınırlılık olarak devam etmektedir (5).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından yakın zamanda yayımlanan "Çocuk ve Ergenlerin Değerlendirilmesi ve Tedavisine İlişkin Klinik Uygulama Rehberi", Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk ve ergenlerde obezitenin değerlendirilmesinde yaşa ve cinsiyete özgü VKİ büyüme eğrilerinin hâlen temel standart olarak kullanılmakta olduğunu göstermektedir. Bu rehbere göre, 2–18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerde, yaşa ve cinsiyete göre VKİ büyüme eğrilerinde 85. ile 95. persentiller arasında yer alan bireyler fazla kilolu, 95. persentilin üzerinde yer alanlar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, yaşa ve cinsiyete göre 95. persentilin %120'sini aşan VKİ değerine sahip bireyler ciddi (morbid) obez olarak tanımlanmaktadır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve AAP, iki yaşın altındaki çocuklarda kilo-boy oranı, yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş DSÖ büyüme eğrilerinin kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte, trisomi 21 (Down sendromu) gibi özel klinik durumlara sahip çocuk ve ergenler için özel büyüme eğrileri geliştirilmiş olup, bu eğriler söz konusu özel popülasyonlar için değerli referans bilgileri sunmaktadır (5).

Genel olarak obezite, çocukların ve ergenlerin büyüme ve gelişim süreçlerini önemli ölçüde etkilemekte; özellikle kardiyovasküler sistem ve endokrin sistemi başta olmak üzere çeşitli organ sistemlerine zarar vermekte ve psikolojik gelişim üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır (5).

Genetik yapı, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, bağırsak mikrobiyota kompozisyonu, yaşam tarzı ve bilişsel gelişim gibi çeşitli etmenler çocukluk çağı obezitesinde rol oynamaktadır. Bunlar içinde bireyin obeziteye yatkınlığını veya obeziteye karşı direncini belirlemede en önemli önemli etmen genetik yapı gibi gözükse de, yağ dokusu ile ilişkili genlerin görece sabit olması dikkate alındığında, çocukluk çağı obezitesi esas olarak davranışsal ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (1). Günümüz toplumunda yüksek yağ içerikli beslenme, aşırı şeker tüketimi, hareketsiz yaşam tarzı ve geç saatlere kadar uyanık kalma alışkanlıkları,

çocuklar ve ergenlerde insülin direncinin gelişimi ve obezitenin şiddetlenmesinde temel etmenler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, davranışsal müdahalelerin ve egzersiz programlarının güçlendirilmesi, çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

İskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu gibi periferik dokuların insüline karşı duyarlılığının azalması sonucunda insülin direnci gelişir. Böyle bir durumda, glukozun hücreler tarafından alımı ve kullanımı bozulur (6). Birincil insülin direncine sahip olan olguların %90'ından fazlasında glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4), insülin reseptör substrat gibi proteinleri ve glukokinaz enzimini kodlayan genlerdeki bozukluklar sorumludur. Buna karşılık, ikincil insülin direnci, esas olarak çevresel faktörlerden kaynaklanır. Bunlar içinde en önemli etmen obezitedir. Obez çocuklarda insülin direnci gelişme olasılığının yaklaşık %38,7 olduğu tahmin edilmektedir. Buna ek olarak, visseral yağ birikiminin insülin duyarlılığını bağımsız biçimde etkilediği ve insülin direncinin T2DM gelişiminden önce ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (5). Obez çocuk ve ergenlerde insülin direncine bağlı hiperinsülinemi sıklıkla görülmektedir. İnsülin direnci ile pankreas beta hücrelerinin serumdaki yüksek glukoz ve SYA düzeylerine maruz kalması, beta hücre hasarına yol açar. Bu durum insülin sentez ve sekresyon kapasitesinin azalmasına yol açarak T2DM gelişimine yol açar (7). Çocuk ve ergenlerde T2DM prevalansı, çocukluk çağı obezitesindeki artış ile pozitif korelasyon göstermektedir. Nitekim T2DM'li çocukların büyük çoğunluğu fazla kilolu veya obezdir. Çocukluk çağında obezite ve T2DM'ye sahip olan çocuklarda erişkin dönemde de diyabet geliştirme riskinin anlamlı olarak arttığını bildirmiştir (5). Günümüzde T2DM, çocukluk çağı obezitesinin artması ile artık yalnızca erişkin bireylere özgü bir hastalık olmaktan çıkmış ve bir pediatrik sağlık sorunu hâline gelmiştir. Tip 2 diyabetes mellitus, insülin direnci/yetersizliği ile karakterize olan hiperglisemi, insülin direnci ve hiperlipideminin eşlik ettiği bir metabolik hastalıktır. Çocuk ve ergenlerde görülen T2DM, çocukluk çağı T1DM veya erişkin dönemdeki T2DM'den farklı olarak, beta hücre fonksiyonunun hızlı bozulması, erken başlangıç ve komplikasyonların hızla ilerlemesi ile karakterizedir (5). Bu hastalarda nefropati, hipertansiyon, lipid metabolizması bozuklukları, retinopati ve nöropsikiyatrik hastalıklar gibi komplikasyonların sıklığı, glisemik kontrolün yetersizliği nedeniyle belirgin biçimde daha yüksektir. Bu komplikasyonlar arasında böbrek hastalığı, en yaygın ve en erken ortaya çıkan klinik tablo olarak değerlendirilmektedir.

İnsülin Direncini Öngörmeye Yönelik Göstergeler

Kan insülin-glukoz klemp yöntemi doğruluk ve tekrarlanabilirlik bakımından insülin direncinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, oldukça zahmetli ve zaman alıcı bir yöntemdir. Bu yüzden günlük pratikte kullanımı oldukça sınırlıdır. Günümüzde insülin direncini ortaya koymada daha kolay uygulanabilir göstergeler olarak homeostaz modeli insülin direnci değerlendirmesi (HOMA-IR), beta hücre fonksiyon yüzdesi değerlendirmesi (HOMA-beta) ve kantitatif insülin duyarlılık indeksi (QUICKI) kullanılmakta-

dır (8). Bunlara ek olarak, trigliserid-glukoz indeksi (TyG indeksi), HOMA-IR'a kıyasla insülin direncini öngörmede üstün duyarlılığı nedeniyle, büyük ölçekli çalışmalarda veya diyabet açısından yüksek riskli popülasyonların tanımlanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (5). Cinsiyet ve özellikle ergenliğin orta dönemi insülin direnci göstergelerini etkileyebilir. Bu durum cinsiyet hormonlarından ve ergenlikle birlikte vücut yağ dağılımındaki değişiklikten kaynaklanabilir. Gerçekten yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde, 12–18 yaş aralığındaki obez ergenlerde insülin direncinin gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Günümüzde HOMA-IR, açlık kan şekeri ve serum insülin konsantrasyonuna dayalı bir tahmin sağlayarak insülin direncinin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. HOMA-IR değeri, insülin direncindeki artışa paralel olarak artmaktadır. Ayrıca, açlık insülin ölçümlerinin standardize edilmesi, olası yanlılıkların azaltılması açısından önemlidir (5). Obezite ile ilişkili antropometrik ölçümler arasında bel/kalça oranının HOMA-IR ile en güçlü ilişkiyi gösterdiği saptanmıştır. Bel/kalça oranı santral obezitenin belirlenmesinde önemlidir ve visseral yağlanmayı yansıtır (5). Coğrafi ve etnik farklılıklar nedeniyle HOMA-IR için kesin bir kesme değeri bulunmamaktadır. Çek yetişkinleri için bir çalışmada HOMA-IR için normal değer 3,63 olarak bulunmuşken, İtalyan çocuklardaki bir çalışmada HOMA-IR için patolojik değer >4 olarak saptanmıştır (10).

Ergenlik Dönemi ve İnsülin Direnci

Ergenlik dönemi, hızlı fiziksel ve cinsel olgunlaşmanın yanı sıra obezite prevalansında artış ile karakterizedir. Puberte sürecinde genellikle geçici bir insülin direnci artışı gözlenir. Bu durum pubertenin başlangıcında ortaya çıkar ve sürecin sonunda bazal düzeylerine geri döner. Sağlıklı popülasyonlarda yapılan araştırmalar, artmış insülin sekresyonunun insülin duyarlılığı ile ters orantılı olduğunu ve fizyolojik insülin duyarlılığının, cinsiyet, etnik köken, vücut ağırlığı veya cinsiyet hormon düzeylerinden bağımsız olarak puberte boyunca azaldığını göstermektedir (11). İnsülin direnci; VKİ, vücut yağ dağılımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmekte olup, ergenlik döneminde esas olarak büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (GH/IGF-1) ekseni tarafından yönlendirilmektedir. Puberte sırasında artan serum GH/IGF-1 düzeyleri, artmış insülin direnci ile pozitif ilişki göstermektedir. Fizyolojik insülin direnci, artmış GH sekresyonuna bağlı olarak gelişen hiperandrojenik belirtiler eşliğinde erken puberte döneminde ortaya çıkar. IGF-1 düzeylerinin hem erkek hem de kızlarda insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu, ancak yalnızca kızlarda IGF-1 düzeylerinin vücut yağ oranından anlamlı düzeyde etkilendiği ve özellikle zayıf kızlarda açlık insülin düzeyleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, GH/IGF-1 ekseninin ergenlik döneminde insülin direncinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (5,8).

İlk çalışmalarda, 13 yaşında insülin direnci gelişiminin 19 yaşta hipertansiyon ve hipertrigliseridemi riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve böylece çocukluk çağı insülin direnci ilk kez kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir öngördürücü olarak tanımlanmıştır (12). Avon Longitudinal Study of Parents and Children

(ALSPAC) kohort verileri ergenlik dönemindeki ateroskleroz ile erken erişkinlikteki hiperinsülinemi ve insülin direnci arasında nedensel bir ilişki düşündürmektedir (13). Benzer şekilde, yedi yıla kadar süren takip çalışmalarında ergenlik döneminde gelişen aterosklerozun genç erişkinlerde düşük HDL-kolesterol düzeylerinden önce ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Her ne kadar bu bulguların istatistiksel anlamlılığı sınırlı olsa da, insülin direnci, erken başlangıçlı T2DM ve dislipideminin eşzamanlı olarak önlenmesi ve tedavisinin, özellikle ergenlik döneminde başlandığında, ateroskleroz riskini azaltmada etkili bir strateji olabileceğini düşündürmektedir (5,27). Birleşik Krallık'ta yürütülen dokuz yıllık ileriye dönük bir kohort çalışması, insülin direncinin ilk olarak çocukluk döneminin ortalarında, özellikle pubertenin ilk birkaç yılı içinde ortaya çıktığını doğrulamıştır. İnsülin direncinin başlangıcının, pubertenin kendisinden ziyade çocukluk yaşına daha yakın bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, prepubertal dönemde gözlenen insülin direnci varyasyonlarının %60'ından fazlası hâlen açıklanamamaktadır (14). Çocukluk çağı diyabetinin değişen demografik özellikleri göz önüne alındığında, insülin direncinin pubertenin başlangıcından mı kaynaklandığı konusu hâlâ tartışmalıdır. Yakın zamanda 5–14 yaş aralığındaki sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, insülin direncinin 7 yaşından itibaren artış göstermeye başladığı saptanmıştır. Ergenliğin ilk üç yılı boyunca obezite ve yüksek IGF-1 düzeylerinin birlikte etkisi, erkeklerde insülin direnci varyasyonlarının %34'ünü, kızlarda ise %35'ini açıklamıştır. IGF-1 düzeyleri erkeklerde nispeten düşük olmasına rağmen, IGF-1'in insülin direnci üzerindeki etkisinin erkeklerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (15).

Günümüzde leptinin, hipotalamo–hipofizer–gonadal (HHG) aks üzerindeki etkileri aracılığıyla pubertal gelişimin düzenlenmesinde rol oynadığı genel kabul görmektedir (5). Belirli bir eşik düzeyine ulaşıldığında, yağ dokusu kaynaklı leptin, hipotalamustaki leptin reseptörlerine bağlanarak nöropeptid Y (NPY) sekresyonunu baskılar ve böylece NPY'nin gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır. Bunun sonucunda GnRH sekresyonu uyarılır, luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) sentez ve salınımı artar. Gerçekten, obez çocuklarda artmış leptin düzeylerinin pubertenin erken başlamasına yol açabildiği gösterilmiştir (16). Puberte süresince leptin, pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu baskılar, ancak insülin duyarlılığındaki geçici azalma ve buna karşılık gelişen kompansatuvar insülin artışı sonucu, insülin yağ birikimini ve leptin salınımını uyarır. Bu durum, çocuklarda leptin düzeylerinin yükselmesine neden olur (17). Bu nedenle, obez çocuklarda puberte sırasında leptin direncinin gelişimini önlemek kritik öneme sahiptir. Leptin düzeylerinde fazlalık veya yetersizlik gibi düzensizlikler fertilite üzerinde etkili olabilir. Prepubertal erkeklerde leptin düzeylerindeki kademeli artış testiküler gelişimi desteklerken, yüksek serum leptin düzeyleri sperm sayısının azalmasına yol açabilir (17). Pubertenin başlangıç zamanı, genetik, çevresel ve sosyal faktörlerin bir kombinasyonu ile düzenlenmektedir. Günümüzde, çocukluk çağı obezitesi ile puberte başlangıcı arasındaki ilişkinin, beslenme durumu ve metabolik yollar aracılığıyla HPG aksının düzenlenmesine bağlı olduğu genel kabul görmektedir (5). Pediatrik obezite ile pu-

berte başlangıcının ilişkisini araştıran çoğu çalışma, ağırlıklı olarak kız çocuklarına odaklanmış ve obezite ile erken puberte başlangıcı arasında pozitif bir korelasyon göstermiştir. Buna karşılık, erkeklerde obezite ve puberte başlangıcı üzerine yapılan önceki çalışmalar tutarsız sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalarda pubertenin erken başladığı bildirilirken, diğerlerinde obez erkeklerde pubertenin geciktiği bildirilmiştir. Erken puberte döneminde, plazma leptin düzeylerinde cinsiyetler arasında bir farklılık gözlenir. Kızlar, erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek leptin düzeylerine sahiptir. Bu durum, kızlarda erken puberte ve erkeklerde gecikmiş cinsel olgunlaşma gözlemi ile tutarlıdır (5). Obezite, çocuklarda sadece puberte başlangıcının zamanlamasını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda pubertal hormon düzeylerini de önemli ölçüde etkiler. Puberte sırasında HPG aksı yeni bir dengeye ulaşır ve fizyolojik koşullar altında normal insülin duyarlılığının sürdürülmesi testosteron ve östradiol varlığına bağlanmaktadır. Aksine, artmış östradiol düzeyleri veya azalmış testosteron düzeyleri insülin direncinin gelişimine katkıda bulunabilir (18). İnsülin direnci, dolaşımdaki insülin düzeylerinde kompansatuvar artışa, over östrojen ve adrenal androjen sekresyonunda yükselmeye ve seks hormon bağlayıcı globulin konsantrasyonunda düşüşe yol açar. Sonuç olarak, steroid konsantrasyonları ve biyoyararlanımı artar ve bu durum obez çocuklarda pubertenin erken başlamasına katkıda bulunur (17). Kızlar, erkeklere kıyasla daha yüksek insülin direnci gösterebilir. Bu durum kısmen östrojen ve progesteronun etkilerine bağlanmıştır. Önceki çalışmalar, pubertal kızlarda yüksek testosteron düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki saptamamış ve yüksek östrojen düzeylerini genç kadınlarda insülin duyarlılığının bozulması ile ilişkilendirmemiştir (11). Yakın dönemde, östrojen ve progesteronun kadınlarda artmış insülin direncine katkısını ortaya koyan çalışmalar, cinsiyet hormonları ile insülin arasındaki karmaşık etkileşimi anlamamıza ışık tutmaktadır (18).

Obez Çocuklarda İnsülin Direncinin Nedenleri

Obezitede insülin direncinin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olup, çocuk ve yetişkinlerde farklılıkları ortaya koyan literatür sınırlıdır. Ancak insülin direncine sahip bireylerin çoğu obez veya fazla kilolu olup, bu durum giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Obeziteye bağlı metabolik bozuklukların temel etiyolojisi, yağ dokusu disfonksiyonu ve anormal yağ metabolizmasıdır. Beyaz yağ dokusunun T2DM ve insülin direnci gelişimindeki rolü özellikle vurgulanmıştır. Ayrıca oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon ve genetik faktörler insülin duyarlılığını azaltan başlıca mekanizmalar olarak gösterilmiştir (5). Aşağıda obez çocuklarda insülin direncinin nedenleri kısa başlıklar altında özetlenmiştir.

1. Lipid Metabolizması Bozuklukları

Obezitede hormon duyarlı lipaz aktivitesinin artması, serum SYA, diasilgliserol (DAG) ve diğer metabolit düzeylerini yükseltir. Bu metabolitler yağ dışı dokularda

birikir, sitokin ekspresyonunu bozar ve insülin sinyal yollarını inhibe ederek insülin direncini artırır (19).

2. Serbest Yağ Asitleri

Serum SYA, adipositlerde trigliserid olarak depolanan temel bir enerji kaynağıdır. Obez çocuklarda adiposit hipertrofisi, insülinin antilipolitik etkisinin zayıflamasıyla serum SYA düzeylerini yükseltir ve yağların diğer dokularda birikmesine yol açar. Bu durum lipotoksisiteye ve insülin duyarlılığında bozulmaya neden olur. Randle döngüsü olarak bilinen mekanizma ile artmış SYA, glikoz metabolizması ile yarışır ve hücre içinde glukoz-6-fosfat birikimine, artmış hücresel glikoz düzeyine ve periferik glikoz alımının azalmasına yol açar. Yükselmiş asetil-CoA seviyeleri mitokondriyal aktiviteyi artırır, NF-KB gibi oksidatif stres duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve ROS üretimini artırır. Bu durum obez çocuklarda insülin direncine yatkınlığı güçlendirir. Ayrıca, DAG'ın yağ dokusu dışındaki diğer dokularda birikimi insülin direnci gelişimine neden olur. Yüksek yağlı ketojenik diyet uygulanan fare modellerinde, enerji harcaması ve kilo kaybı sağlansa da karaciğerde insülin direnci düzelmemiş ve DAG düzeylerinde %35 artış gözlenmiştir (5).

3. Adipokinler

Yağ dokusu sadece enerji depolamakla kalmaz, aynı zamanda aktif bir endokrin organ olarak hücresel reaksiyonlar ve metabolik denge üzerinde önemli rol oynar. Adipokinler, obezite genleri tarafından kodlanan ve yağ dokusu tarafından sentezlenen peptid hormonlardır; oto-, para- veya endokrin mekanizmalarla glukolipid metabolizmasını, insülin duyarlılığını ve inflamatuvar yanıtı modüle edebilirler (20). Günümüzde çok sayıda adipokin tanımlanmıştır; bunlar arasında CRP, plasminojen aktivatör inhibitörü-1, haptoglobin, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10, TGF-beta, kemokinler (CCL2, CCL5, CXCL8) yer almaktadır. Özellikle leptin, adiponektin, CRP, TNF-alfa ve resistin, insülin direncinin oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkilidir (5).

a. Leptin: Leptin, sadece yağ kütlesinin düzenleyicisi olarak görev yapmakla kalmaz, aynı zamanda insülin direnci ile yakından ilişkili anti-inflamatuvar bir sitokin olarak, kilo kontrolü ve glukolipid metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynar (5). Hipotalamustaki reseptörleri hedef alarak, tokluk ve sirkadiyen ritimlerin önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilir. Bu nedenle leptin sinyal yolu uyku ve obezite arasındaki bağlantıda temel bir mekanizma olarak öne çıkar (21). Leptin ve insülin arasındaki ilişki genellikle çift yönlüdür. İnsülin leptin sekresyonunu artırırken, leptin de NPY aracılığıyla negatif geri besleme ile insülin salgısını inhibe eder. Bu döngü bozulduğunda leptin sinyali, insülin-reseptör bağlanması sonrası sinyal yollarını etkiler ve insülin direncine yol açar (22). Leptin, IRTK otofosforilasyonu, PI3K tirozin fosforilasyonu ve IRS-1/GRB2 etkileşimini modüle ederek glukoneogenezi inhibe eder ve insülin sinyal transdüksiyonunu zayıflatır (1). Ayrıca leptin lipolizi artırarak serum SYA seviyelerini yükseltir ve insülin direncini şiddetlendirir (5).

Obez bireylerde hiperinsülinemi genellikle serum leptin düzeylerinde artışla birlikte görülür. Ancak leptine karşı periferal dokularda ve merkezi sinir sisteminde azalmış yanıt, leptin direncinin gelişmesine yol açar. Leptin direnci, leptin reseptör ekspresyonunun azalması ve alt sinyal yollarının inhibisyonu ile ilişkilidir. Bu mekanizmalar hipotalamik siyah korteks sistemi, matriks metalloproteinaz aktivitesi, endoplazmik retikulum stresi ve inflamasyon ile bağlantılıdır. Hipoleptinemi ve kısmi leptin eksikliği, hayvan modellerinde leptin seviyelerinin artışını engelleyerek diyet kaynaklı obezite ve metabolik bozukluklara karşı koruyucu etki göstermiştir (5).

Günümüzde leptin direncinin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olup, kronik inflamasyon ve uzun süreli hiperleptinemi ile tetiklenebileceği düşünülmektedir. Özetle, leptin duyarlılığının artırılması, çocukluk çağı obezitesinin yönetiminde kritik bir müdahale olarak değerlendirilmektedir.

b. Adiponektin: Leptin gibi, adiponektin de adipositler, iskelet kas hücreleri, kardiyomiyositler ve endotelyal hücreler tarafından üretilen bir adipokin olarak görev yapar. Adiponektin, karaciğerde AdipoR2 reseptörüne bağlanarak AMP-bağımlı protein kinaz (AMPK) aktivasyonunu sağlar ve asetil-CoA karboksilaz fosforilasyonunu artırır. Bu mekanizma, yağ asidi tüketimini teşvik eder, karaciğer glukoneogenezini inhibe eder ve glikoz çıkışını azaltır. Ayrıca, karaciğer ve iskelet kasında PPAR-α aracılığıyla yağ asidi oksidasyonunu artırarak trigliserid düzeylerini düşürür ve insülin duyarlılığını iyileştirir (23). Leptinin aksine, serum adiponektin düzeyi kilo artışı ile azalır ve leptin ile adiponektin arasında negatif korelasyon vardır (24). Klinik çalışmalar, obez çocuklarda adiponektin düzeyinin normal yaştaki çocuklara kıyasla düşük olduğunu ve trigliserid ile HOMA-IR ile ters ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (25). Bu bulgular, obez çocuk ve ergenlerde insülin direncinin büyük ölçüde azalmış adiponektin düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

c. Diğer Adipokinler: Obez çocuklarda, genişlemiş adipositler tarafından salgılanan SYA ve adipokinler (örneğin leptin), monositlerin adipoz dokuda proinflamatuvar makrofajlara farklılaşmasını teşvik eder. Bu durum TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve diğer hücresel organellerin katkısıyla, bu sitokinler başlıca PI3K/AKT ve ROS yollarını etkileyerek insülin direncinin gelişiminde rol oynarlar (5). Obez ve insülin direnci olan bireylerde TNF-alfa, IL-6 ve CRP gibi inflamasyon moleküler belirteçleri anlamlı olarak artmış olup, T2DM gelişimini öngörülebilir. İnflamatuvar yanıtlar, özellikle büyük damar lezyonlarının gelişiminde rol oynar ve CRP ile IL-6 düzeyleri vasküler lezyonlarla doğrudan ilişkilidir. Adipoz doku, monositler, nötrofiller ve NK hücrelerinin yanı sıra endojen TNF-alfa'nın önemli bir kaynağıdır. Plazma TNF-alfa düzeyi obezite şiddeti ile korelasyon gösterir ve lipid ya da miyojenik TNF-alfa, periferal dokularda insülin direncine katkıda bulunur. Aktive TNF-alfa lipolizi artırarak SYA düzeylerini yükseltir, kas dokusundaki insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder ve IRS-1 fosforilasyonu ile GLUT4 gen ekspresyonunu baskılayarak insülin direncine yol açar. Buna ek olarak, IL-6 üretimini uyarır (5).

Resistin, insüline karşı doğrudan antagonistik etkili bir adipokindir. Adipositlerden salgılanan resistin, insülin kaynaklı glukoz alımını engellerken, nötralize

edildiğinde glukoz alımı hızlanır (26). Resistin, IRS-1/PI3K/AKT yolunu inhibe ederek insülin direnci ile pozitif ilişkilidir ve TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 beta gibi inflamatuvar faktörleri artırarak NF-KB yolağını etkiler (5).

Son olarak, obezite ile ilişkili adipokinlerden LRG1, karaciğer insülin sinyalini IRS-1 ve IRS-2'yi inhibe ederek gösterir ve yüksek yağlı diyete bağlı insülin direncini şiddetlendirir (5).

4. Kronik İnflamasyon

Obez çocuklarda kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci ile ilişkilidir (27). Adipoz dokuda makrofaj birikimi, TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 beta gibi lokal veya sistemik inflamatuvar mediyatörlerin önemli bir kaynağıdır. Bu sitokinler, insülin reseptörleri ve reseptör substratları seviyesinde insülin sinyal yolunu bozarak veya oksidatif stres süreçleri ile etkileşime girerek insülin direncini artırır (28). IL-1 beta, pankreatik beta hücrelerinde adacık amiloid birikimi ve apoptozu uyararak yetersiz insülin salgısına yol açar ve T2DM gelişimini şiddetlendirir (29). NK hücreleri, makrofajların adipoz dokuya göçünü düzenleyerek obezite kaynaklı adiposit stresini ve insülin direncini artırır. Kronik inflamasyon sırasında aktive olan immün hücreler enerji için glukoz tüketimini artırır. Bu durum insülin direncini tetikleyerek kan glukozunu yükseltir. ASK1 ve JNK sinyal yolu, otoimmün yanıt ve hücresel strese bağlı insülin direncinde rol oynar. Ayrıca, yağ asitleri adiposit ve makrofajlarda TLR4 ekspresyonunu artırarak NF-KB ve p38MAPK yolunu aktive eder, endoplazmik retikulum stresini ve ROS üretimini artırır ve proinflamatuvar sitokin salgısını uyarır (5). NF-KB aktivasyonu, IRS-1/PI3K/AKT/GLUT4 yolunu inhibe ederek oksidatif enerji tüketimini artırır ve insülin direncini şiddetlendirir. Buna bağlı olarak inflamasyon döngüsü devam eder. Kronik inflamasyon, insülin direncinin birincil nedeni olmasa da, direnci şiddetlendiren ve diyabetle ilişkili komplikasyonların progresyonuna katkı sağlayan önemli bir faktördür. Obezitenin metabolizma ve immün sistem üzerindeki etkisi yaşam boyu devam eder ve erken yaşlarda inflamasyon başlayabilir (30). Kilo kaybı, obez çocuklarda inflamatuvar belirteçleri normalleştirebilir (31). Meta-analizler, aerobik egzersizin obez veya fazla kilolu çocuk ve ergenlerde VKİ, açlık insülini, SYA, TNF-alfa ve IL-6 düzeylerini düşürdüğünü ve fiziksel kapasiteyi artırdığını göstermiştir (32). Ayrıca, liraglutid ve metformin tedavisinin TLR4-NF-KB yolunu inhibe ederek DAG/PKC sinyal yolunun alt moleküllerini aşağı düzenlediği ve mikroinflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. Bu bulgular, insülin direnci ve inflamasyon arasındaki ilişkinin anlaşılmasının, T2DM ve ilgili metabolik bozuklukların tedavisi ile yeni ilaç geliştirme çalışmalarına temel oluşturduğunu göstermektedir (5).

5. Mitokondri Disfonksiyonu

Aşırı yağ yüklenmesi, hücresel protein ve nükleik asitlerde oksidatif hasara yol açarak mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir. Bu durum, mitokondrilerin glukoz kaynaklı metabolik sinyalleri entegre etme kapasitesini azaltır ve adacık beta hücrelerinin glukoza yanıt olarak insülin salgısını düşürür. Mitokondri dis-

fonksiyonu, obezitenin metabolik karmaşıklığını yansıtan proinflamatuvar sinyalleşme ve oksidatif stresin bir sonucu olabilir. Disfonksiyon gerçekleştiğinde, ROS üretimini artırarak oksidatif stresi, insülin direncini ve inflamasyonu şiddetlendirir. Ayrıca, bozulmuş mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu lipotoksisiteyi ve yağ asidi birikimini artırarak PI3K/AKT yolunu inhibe eder ve insülin direncine katkıda bulunur. Oksidatif stres, insülin direnci için bir yatkınlık faktörü olduğundan, ROS ve antioksidanlar arasındaki dengenin düzeltilmesi insülin duyarlılığını iyileştirebilir. JNK, p38MAPK ve IKKB, oksidatif stres ile aktive olan başlıca kinazlardır ve IRS-1/IRS-2'nin serin fosforilasyonuna yol açarak insülin sinyalini engeller. Obez ve T2DM'li hastalarda mitokondriyal ROS artışı ve antioksidan enzimlerin azalması gözlenmiştir. Günlük egzersiz veya insülin duyarlılığını artıran rosiglitazon tedavisi ile mitokondriyal bozukluğun geri döndürülebileceği gösterilmiştir (5). Rosiglitazon, çocuk ve ergenlerde FDA onaylı bir tedavi olmadığından, fiziksel aktivitenin artırılması güncel ve uygulanabilir bir müdahale seçeneği olarak kalmaktadır.

6. Endoplazmik Retikulum Stresi

Endoplazmik retikulum (ER) içindeki yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinlerin birikimi, ER stresini (ERS) tetikler. Hücreler, ER homeostazını korumak ve ERS'e yanıt vermek için evrimsel olarak korunmuş Unfolded Protein Response (UPR) mekanizmasını geliştirmiştir. Stres kronik hâle gelip UPR kapasitesini aştığında, apoptoz veya ERS aracılı hücre ölümü başlar ve oksidatif stres daha da artar, ER fonksiyonu daha da bozulur. Obeziteden kaynaklanan ERS mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, obez farelerde adipoz dokuda spesifik ERS belirteçlerinin fosforilasyonu, ER'nin obezite kaynaklı ERS için birincil yer olduğunu göstermiştir. Ayrıca, ERS belirteçleri olan calreticulin ve PDIA3'ün çocukluk çağında obeziteye bağlı insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu yüzden ERS, obezite, insülin direnci ve T2DM arasında bir köprü olarak kabul edilmektedir (5).

7. Ürik Asit

Çocuklarda hiperürisemi görülme sıklığı, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerle birlikte artmaktadır. Bu durum serum ürik asit (SUA) düzeylerinin yükselmesine yol açar (33). Hiperürisemiye erken yaşta maruz kalmak, böbrek hastalıkları dışında hipertansiyon ve hiperlipidemi riskini de artırarak çocuk ve ergen sağlığı için önemli bir tehdit oluşturur. Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında obezite ile artmış SUA seviyeleri arasında insülin direnci derecesi açısından anlamlı bir ilişki bulmuştur (34). Artmış viseral yağ içeriği, purin metabolizmasının bozulmasına ve SUA seviyelerinin yükselmesine neden olarak serbest yağ asidi birikimini ve insülin direncini tetikler. Yüksek SUA ayrıca glikolizi, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazın inaktivasyonu yoluyla inhibe ederek kan glukozunu yükseltir ve insülin direncine yatkınlık oluşturur (5). Deneysel fare modellerinde, artmış SUA IRS1-PI3K-AKT yolunu inhibe ederek insülin direncini tetiklemiş ve ROS'un bu süreçte rol oynadığı gösterilmiştir (35). Temel mekanizma, yükselmiş SUA konsantrasyonunun pankreatik adacıklarda ürik asit kristallerinin birikimine yol açması, beta hücre hasarı ve sonucunda insülin direnci gelişimidir (35). Hiperürisemi, ayrıca

lökositlerin inflamatuvar faktör salgılamasını uyararak insülin sinyal iletimini inhibe edebilir, ancak spesifik sinyal yolakları hâlen araştırılmaktadır. Bütün bunlara ek olarak, hiperürisemi, insülin direncinin bağımsız bir göstergesi olabilir ve insülin direnci de hiperürisemi gelişimini destekler (5). Bu nedenle çocuk ve ergenlerde, kilo kontrolü, yüksek purin ve yüksek fruktoz içeren diyetlerin sınırlanması, normal büyüme ve gelişimin sürdürülmesi, eklem ve böbrek sağlığına dikkat edilmesi ve tedavi stratejilerinin zamanında düzenlenmesi, hiperürisemi oluşumunu önlemeye veya azaltmaya yardımcı olabilir (5).

8. Obezite ile İlişkili Genler ve Epigenetik Değişiklikler

Çocukluk çağı obezitesinin patogenezinde genetik faktörlerin rolü iyi bilinmektedir. Tek gen mutasyonları, genetik polimorfizmler ve epigenetik kalıtım biçimleri, çevresel etmenlerle etkileşerek obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır. 2007 yılında *FTO* geninin rs9939609 varyantının hem çocuklarda hem de erişkinlerde obezite ile güçlü biçimde ilişkili olduğunu gösterilmiş ve bu bulgu, obeziteye yönelik geniş kapsamlı genom çalışmalarının (GWAS) başlamasına yol açmıştır (36). Günümüze kadar 300'den fazla genin obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında leptin reseptörü (*LEPR*), pro-opiomelanokortin (*POMC*), leptin (*LEP*), *FTO*, nöropeptid Y (*NPY*) ve melanokortin-4 reseptör (*MC4R*) genleri yer alır ve sırasıyla 2, 7, 16, 17 ve 18. kromozomlar üzerinde bulunurlar. Bu genler enerji alımı ve harcamasının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (5).

DNA metilasyonu, epigenetik düzenlemelerin temel bir bileşenidir ve obezite ile T2DM oluşumunda önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada DNA metilasyonu ile obezite arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve bunun T2DM gelişimi için öngörücü bir biyobelirteç olabileceğini bildirilmiştir (37). Annelerin gebelik öncesi VKİ'i, maternal gebelik sırasındaki kilo alım düzeyi ve intrauterin beslenme koşulları gibi çevresel faktörlerin erken dönemde DNA metilasyonu yoluyla çocukluk çağı obezite riskini arttırdığı gösterilmiştir (5). Yenidoğan döneminde *IGF2/H19*, *SLC6A4*, *RXR alfa*, *eNOS* ve *TACSTD2* genlerinin yüksek metilasyon düzeyleri ile ilerleyen yaşlarda obezite gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Bu gen bölgeleri, obezite riskinin erken dönemde öngörülmesi için potansiyel biyobelirteçler olarak görülmektedir. Özellikle *IGF2/H19* metilasyonundaki değişikliklerin diyabet gibi obezite ilişkili hastalıklarla bağlantılı olduğu ve ebeveyn obezitesinin çocuklarda IGF2 metilasyonunu etkileyebildiği bildirilmiştir (5).

9. Diğer nedenler

Obez çocuklarda genellikle D vitamini düzeylerinde azalma gözlenmekte, D vitamini alımındaki artışın T2DM gelişimini azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (38). D vitamini eksikliği, insülin sentezi ve sekresyonunu doğrudan baskılayarak insülin direncini artırır. Buna ek olarak, yağ metabolizması, inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileriyle de obezite patogenezine katkıda bulunur. Bu nedenle, D desteği, sistemik inflamasyonu

azaltarak insülin sekresyonunu artırabilir, insülin direncini düşürebilir ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etki gösterebilir (5).

Yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetler, obezite gelişimiyle yakından ilişkilidir. Özellikle yüksek yağlı diyetlerin yol açtığı metabolik bozukluklar, çocuğun obezite durumundan bağımsız olarak insülin direnci ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca, bu tür diyetlerin bağırsak mikrobiyotası üzerinde bozucu etkileri vardır. Bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen fare modellerinde mikrobiyota dengesizliğinin kısa zincirli yağ asitleri düzeylerini azalttığı ve "bağırsak florası–bütirat–insülin direnci" yolunu aktive ettiği gösterilmiştir (5).

Bunların yanı sıra, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 alfa), etnik köken ve cinsiyet gibi faktörlerin de, özellikle ailede T2DM öyküsü bulunan obez çocuklarda insülin duyarlılığını etkileyebildiği bildirilmektedir. Son on yılda çocukluk ve ergenlik döneminde T2DM insidansı ve prevalansı belirgin şekilde artmıştır. Bu artışta biyolojik mekanizmaların yanı sıra, psikososyal ve kültürel çevre faktörleri de rol oynamaktadır. Bu durum sağlıklı yaşam biçimi ve özyönetim davranışlarının sürdürülmesini güçleştirmektedir (39).

Çocuklarda Obezite ile İlişkili İnsülin Direncinin Yönetimi

1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

a. Diyet Değişiklikleri: Diyet ve fiziksel egzersiz, çocukluk çağı obezitesinin temel tedavi yaklaşımlarıdır. Diyet müdahaleleri, yüksek besin kalitesine sahip, dengeli beslenme modellerinin benimsenmesi yanı sıra yüksek kalorili ve özellikle şekerli içeceklerin sınırlandırılmasını içerir. Kalori alımı, standart vücut ağırlığının koruyacak, metabolik bozuklukları düzeltecek ve pankreas beta hücre yükünün azaltacak şekilde planlanmalıdır. Geniş kapsamlı bir derlemede, Akdeniz diyeti ve DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti ile beslenmenin insülin direncini anlamlı şekilde azalttığı ve özellikle yatkın bireylerde T2DM riskini düşürdüğü vurgulanmıştır (40).

Deneysel çalışmalarda, aşırı tuz tüketiminin karaciğer ve hipotalamusta aldol redüktaz-fruktokinaz yolunu aktive ederek endojen fruktoz üretimine, leptin direncine, aşırı iştah artışına ve sonuçta insülin direnci, obezite ve karaciğer yağlanmasına neden olduğu gösterilmiştir (41). Bu nedenle yüksek tuzlu diyetlerin kısıtlanması, çocuklarda insülin direncinin azaltılmasında önemlidir.

Zaman kısıtlamalı beslenme ve eş kalorili aralıklı oruç (intermittent fasting) modellerinin metabolik sağlığı iyileştirdiği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde aralıklı oruç yaklaşımının glukoz toleransını, postprandiyal insülin düzeylerini ve grelin ekspresyonunu artırarak kilo kontrolüne katkı sağladığı bildirilmiştir (42). Bununla birlikte, bu tarz diyet yaklaşımlarının büyüme ve gelişimi devam eden çocuklar için uygun olmadığının bilinmesi önemlidir.

b. Hareketli Yaşam: Fiziksel egzersiz, T2DM'li çocuk ve ergenlerde tedavinin bir diğer temel bileşenidir. Obeziteye bağlı yağ dokusunda gelişen hipoksi, metabolik bozukluklara neden olabilir. Bu noktada fiziksel egzersiz, dokuların oksijen-

lenmesini artırarak bu durumu düzeltir, insülin duyarlılığını geliştirir ve glukoz ile lipid metabolizmasını destekler. Egzersiz sırasında iskelet kasları hem yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanır hem de glukoz alımını artırır. Böylece SYA'nin hücre içi kullanımını hızlanır. Bunlara ek olarak. Egzersizin GLUT4 ekspresyonunu artırarak glukoz kullanımını ve kas glikojen depolanmasını artırdığı gösterilmiştir (5). Bir meta analizde, 4 yaşında sağlıklı yaşam biçimi benimsenmesinin 7 yaşında obezite gelişme riskini anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuştur. Ayrıca diyet ve egzersiz kombinasyonu, HDL kolesterol, açlık insülini ve açlık glukoz düzeylerini iyileştirmektedir (43). Bu nedenle T2DM'li çocukların, her gün en az 60 dakika orta veya yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaları önerilmektedir.

İlaç Tedavisi

a. Vücut Ağırlığını Azaltmaya Yönelik İlaçlar: Çocukluk çağı obezitesinde, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri her zaman yeterli olmayabilir. Bu noktada ilaçlar ve bariatrik cerrahi alternatif tedavi seçenekleridir. Günümüze kadar yalnızca sınırlı sayıda ilacın etkinliği kanıtlanmış ve FDA tarafından onaylanmıştır. Halen ergenlerde kullanımı onaylanmış ilaçlar liraglutid, orlistat ve fentermin/topiramat kombinasyonudur. Bu ilaçlar, T2DM'li hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmekte ve yüksek riskli bireylerde hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktadır (5).

Liraglutid, 12–17 yaş arası ergenlerde yaşam tarzı değişikliklerine ek tedavi olarak önerilmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analoğu olan bu ilaç, pankreasın beta hücrelerindeki GLP-1 reseptörlerine bağlanarak insülin salınımını uyarır, insülin duyarlılığını artırır, kan glukoz düzeylerini düşürür ve iştahı baskılar (44).

Orlistat, 12–16 yaş arası ergenlerde obezite tedavisi amacıyla FDA tarafından 2003 yılında onaylanmıştır. Bir lipaz inhibitörü olarak gastrointestinal sistemde yağ emilimini %30'a kadar azaltır (5). Obeziteye eşlik eden T2DM veya polikistik over sendromu (PKOS) olgularında, kısa ve orta süreli tedavilerde orlistatın insülin düzeylerini ve HOMA-IR skorlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. Ancak, akut karaciğer ve böbrek hasarı ile gastrointestinal yan etkiler (örneğin yağlı dışkı, karın ağrısı) nedeniyle ergenlerde kullanımında dikkatli olunmalıdır (5).

FDA, yakın zamanda fentermin/topiramat kombinasyonunun düşük kalorili diyet ve fiziksel aktiviteye ek olarak kronik kilo yönetimi için kullanılmasını onaylamıştır (5). Fentermin hipotalamusta katekolamin salınımını düzenleyerek iştahı azaltırken, topiramat tokluk hissini artırır. Ancak, bu kombinasyonun diğer kilo kaybı ilaçlarıyla birlikte güvenliği veya çocuklarda kardiyovasküler yan etkileri henüz netleşmemiştir. En sık bildirilen yan etkiler nörolojik semptomlar (depresyon, baş dönmesi), eklem ağrısı ve ateştir.

Yeni bir uzun etkili GLP-1 reseptör agonisti olan semaglutid, FDA tarafından erişkinlerde obezite tedavisi için onaylanmıştır. GLP-1 reseptörüne bağlanarak insülin sentez ve sekresyonunu artırır, ayrıca merkezi sinir sistemi üzerinden iştahı düzenler. 12–17 yaş arası obez ergenlerde yapılan bir çalışmada, 68 haftalık semaglutid tedavisinin VKİ'ni ortalama %16,1 oranında azalttığı, buna karşılık plasebo grubunda VKİ'nin %0,6 arttığı bulunmuştur. Ancak, gastrointestinal yakınmalar

(bulantı, kusma, diyare) daha sık görülmüş ve ciddi advers olay oranı da plasebo grubuna kıyasla biraz daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %11 ve %9). Hayvan çalışmalarında medüller tiroid karsinomu riskinde artış bildirildiğinden, bu öyküye sahip kişilerde semaglutid kullanılmamalıdır (5).

Son yıllarda yeni farmakolojik ajanlar üzerinde de araştırmalar devam etmektedir. Oktreotid, hipotalamik obezite tedavisinde kullanılmakta olup, insülin sekresyonunu baskılayarak vücut ağırlığı ve VKİ'nin stabilizasyonuna katkı sağlamaktadır. Ayrıca leptin tedavisinin, leptin eksikliği olan olgularda yağ kütlesini anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (45).

Adölesanlar büyüme ve gelişme döneminde olduklarından, erişkinlerde kullanılan kilo kaybı ilaçlarına göre daha dikkatli dozlama ve izlem gereklidir. Ne yazık ki, 12 yaş altı çocuklar için yeterli ilaç verisi ve referans kılavuzu bulunmamaktadır. Ancak farmakoterapi alanındaki ilerlemelerle birlikte, gelecekte daha güvenli ve etkili ilaçların çocukluk çağı obezitesinde kullanımına olanak sağlanması beklenmektedir.

b. İnsülin Salgısını veya Duyarlılığını Arttıran İlaçlar: İnsülin tedavisi gerekmeyen olgularda metformin ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) konsorsiyumu çalışmasında, yalnızca metformin kullanımının olguların yaklaşık yarısında kalıcı glisemik kontrol sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliği ile metformin tedavisinin birlikte uygulanması, metformin monoterapisine kıyasla kan şekeri kontrolünde ek bir üstünlük sağlamamıştır (46).

Metformin, hipoglisemi riski taşımayan güvenli bir ajandır ve laktik asidoz insidansı son derece düşüktür. Bununla birlikte, bulantı, geçici karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Uzun süreli kullanımda B12 vitamini eksikliği gelişebileceğinden, B12 düzeylerinin düzenli izlenmesi önerilmektedir (5).

İnsülin tedavisi almakta olan hastalarda, Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2022 kılavuzu, GLP-1RA tedavisinin insülinle kombine edilmesini, daha etkili ve kalıcı sonuçlar elde edilmesi açısından önermektedir. Liraglutid, 2000 yılında metformin onayından sonra, çocukluk çağı T2DM tedavisi için FDA tarafından onaylanan ikinci noninsülin ilaçtır. Yapılan randomize klinik bir çalışmada, 10–17 yaş arası T2DM hastalarında metformin (bazal insülin ile veya insülinsiz) ile birlikte subkutan liraglutid uygulamasının HbA1c düzeylerini güvenli ve etkili biçimde azalttığı, ancak gastrointestinal yan etkilerin (özellikle bulantı) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. FDA, liraglutid ve ekzenatidin 10 yaş üzerindeki çocuklarda T2DM tedavisi için kullanımını onaylamıştır. Bununla birlikte, liraglutidin insülin veya sülfonilüre gibi insülin sekresyonunu artıran ajanlarla birlikte kullanımı, özellikle çocuklarda hipoglisemi riskini artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır (5). Genel olarak, araştırma kapsamı dışında, FDA onayı olmayan ilaçların ergen T2DM hastalarında kullanımı önerilmemektedir.

c. İnsülin: Çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili T2DM'nin tedavisinde bazal ve yemek bolus insülin tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (34). Kan glukoz düzeyi ≥13,9 mmol/L, HbA1c ≥%8,5 olan ve tipik diyabet semptomları (poliüri, polidipsi,

kilo kaybı) gösteren ancak diyabetik ketoasidoz (DKA) bulunmayan çocuklarda, bazal insülin ile metformin kombinasyon tedavisi tercih edilmekte ve doz hastanın klinik durumuna göre ayarlanmaktadır (47). Bazal insülin uygulanması, hipoglisemi sıklığını azaltmakta, tedaviye uyumu artırmakta ve postprandiyal ile nokturnal hiperglisemiyi azaltmaktadır. Metforminle karşılaştırıldığında insülin, metabolik kontrolü daha hızlı sağlamasının yanı sıra beta hücre hasarını koruyucu veya tersine çevirici etki gösterebilmektedir. Diyabetik ketoasidoz gelişen çocuklarda ise hiperglisemi ve metabolik bozuklukların hızlı düzeltilmesi amacıyla intravenöz insülinin ve tablonun düzelmesi sonrası "bazal-yemek bolusu" insülin rejiminin uygulanması gerekmektedir (5). Pediatrik ve adölesan popülasyonda insülin pompası kullanımını inceleyen bir çalışmada, haftada yalnızca iki "yemek bolusu" insülin dozunun atlanmasının HbA1c düzeyinde %0,5'lik bir artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Günümüzde hipoglisemi, insülin tedavisinin en önemli yan etkisi olmaya devam etmekte olup, kilo artışı potansiyeli de göz önünde bulundurulmalıdır. Tip 2 diyabetes mellitus ilerleyici bir hastalık olduğundan, birçok hastada zamanla insülin tedavisi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (48). Adölesan dönemde insülin gereksinimlerinde artış beklendiğinden, bazal insülin stratejilerinde de uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. Genel olarak, pediatristlerin deneyimli endokrinologlarla yakın iş birliği içinde çalışması, çocuklarda glukoz eğilimlerini dikkatle izlemesi ve insülin dozlarını buna göre ayarlaması, en uygun glisemik kontrolün sağlanmasında temel unsurlardır.

d. Probyotikler: Birçok çalışmada, gastrointestinal mikrobiyotadaki değişimlerle obezite prevalansı arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur. Obez çocukların bağırsak mikrobiyotası, çeşitlilikte azalma ve oksijen toleranslı bakterilerin artışı ile karakterizedir (5). Probiyotikler, bağırsak florasında belirli baskın türlerin çoğalmasını destekleyerek, adiposit metabolizmasını doğrudan düzenleyerek, sistemik düşük dereceli inflamasyonu azaltarak ve immün yanıtı modüle ederek vücut ağırlığında azalma sağlamaktadır. Genel anlamda probiyotikler, konağın mikrobiyal dengesini iyileştirmek amacıyla kullanılan canlı, patojen olmayan mikroorganizmalar olarak tanımlanırken, dar anlamda Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces cerevisiae ve Lactobacillus casei gibi gıda kaynaklı suşları ifade eder. Bifidobacterium, insan bağırsağında erken dönemde kolonize olan doğal flora üyelerindendir; patojen bakterilere (örneğin Escherichia coli) karşı koruma sağlar, karbonhidrat ve diyet lifi sindirimini destekler, bağırsak içi lipopolisakkarit düzeylerini azaltır ve intestinal bariyer fonksiyonunu güçlendirir. Çoğu çalışmada, Bifidobacterium düzeyleri ile T2DM arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca bazı araştırmalar, Lactobacillus türlerinin konak glukoz metabolizmasını düzenlemede Bifidobacterium ile sinerjik etki gösterebileceğini bildirmiştir. Bu nedenle Mycobacterium ve Bifidobacterium türleri, T2DM tedavisinde yararlı adjuvan mikroorganizmalar olarak değerlendirilmektedir (5). Lactobacillus türleri de vücut yağ oranının düzenlenmesinde ve glukoz homeostazının korunmasında olumlu rol oynar. Bazı Lactobacillus ve Akkermansia muciniphila suşları, alfa-glukozidaz enzimini güçlü biçimde inhibe ederek kompleks karbonhidratların

parçalanmasını önler ve postprandiyal hiperglisemiyi kontrol altına alır (49). Diğer probiyotik türler, örneğin Bifidobacterium, L. acidophilus, Lactococcus lactis ve L. casei, hipokolesterolemik etki göstermektedir. Ayrıca bir çalışmada, probiyotik fermentasyon ürünlerinin obez farelerde beyaz yağ dokusu termogenezine ilişkin gen ve proteinlerin ekspresyonunu artırarak karaciğer dokusunda lipid birikimini azalttığı saptanmıştır (50). Sonuç olarak, probiyotik takviyesinin gastrointestinal mikroekolojik dengeyi iyileştirdiği ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıkların tedavisinde klinik açıdan potansiyel taşıdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, obezite yönetiminde probiyotiklerin kullanımına ilişkin mevcut bulguların çoğu deneysel düzeydedir. Bu nedenle çocukluk çağı obezitesinde etkili olabilecek özgül probiyotik türlerinin, uygulama biçimlerinin ve etki mekanizmalarının belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

e. Metabolik ve Bariatrik Cerrahi: Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Derneği (ISPAD)'nin 2022 klinik uygulama kılavuzları, obeziteyle ilişkili komplikasyonları (özellikle T2DM) bulunan ve farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen adölesanlarda bariatrik cerrahinin terapötik bir seçenek olarak değerlendirilmesini önermektedir (46). Güncel verilere göre, metabolik ve bariatrik cerrahi için iki ana endikasyon bulunmaktadır:

1. BMİ ≥32,5 kg/m² veya BMİ'nin 95. persantilin %120'si, buna eşlik eden ciddi obezite ilişkili komplikasyonlar (orta-şiddetli obstrüktif uyku apne sendromu, T2DM, PKOS veya ciddi karaciğer yağlanması)
2. BMİ ≥37,5 kg/m² ile birlikte hafif-orta düzeyde obezite ilişkili komplikasyonların varlığı.

Bununla birlikte, uzun dönem metabolik cerrahi sonrası yeniden operasyon oranları, kemik sağlığı, beslenme yetersizlikleri ve cerrahiden 10–15 yıl sonra ortaya çıkabilecek komplikasyonlara ilişkin veriler halen yetersizdir. Bu bilgi boşluklarını gidermek için uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Metabolik bariatrik cerrahi sonrası üç yıllık izlemde yapılan bir çalışmada, adölesanların ortalama VKİ değerlerinde %25–29 oranında azalma ve dislipidemi, hipertansiyon ile T2DM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (51).

f. Sağlık Okuryazarlığı: İnsülin direncinin gelişimi, çevresel faktörlerle yakından ilişkilidir; bu faktörlerin değişkenliği ise metabolik hastalıkların önlenmesi açısından önemli bir fırsat sunmaktadır. Özellikle çocukların dışsal değişimlere uyum kapasitesinin sınırlı olduğu göz önüne alındığında, koruyucu ve düzeltici önlemler gebelik döneminden itibaren başlatılmalı ve çocukluk, adölesan ve yetişkinlik dönemleri boyunca sürdürülmelidir. Çocuklarda uygulanacak kilo kontrol programları bireyselleştirilmeli, yaşam tarzı eğitimi ise yerel kültürel normlara uygun biçimde düzenlenmelidir. Çocukluk döneminde dengeli beslenme, yeterli fiziksel aktivite, düzenli ve yeterli uyku, periyodik sağlık kontrolleri ve ağırlık artışının izlenmesi sağlanarak büyüme sapmalarının erken saptanması ve zamanında müdahale edilmesi hedeflenmelidir.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın 2022 yılı standartlarına göre; fazla kilolu (VKİ ≥ %85 persantil) veya obez (BKİ ≥ %95 persantil) olup en az bir diyabet risk faktörü bulunan çocuk ve adölesanlara, puberte başlangıcından sonra veya 10 yaşından itibaren, prediyabet veya T2DM açısından risk temelli tarama yapılması önerilmektedir (5).

Sonuç

Obezite, insülin direncinin en önemli belirleyicisi olup, insülin direncinin de obeziteyi daha da ağırlaştırmasıyla kısır bir döngü oluşmaktadır. İnsülin direncindeki iyileşme kilo kaybı, fiziksel aktivite ve/veya hiperglisemiye yönelik farmakolojik tedavi ile sağlanabilse de, genellikle tam normal düzeylere ulaşmamaktadır. Bu nedenle, obez çocuklarda tedavi yaklaşımı kapsamlı ve çok yönlü olmalı ve temel amaç insülin direncini azaltan ve insülin duyarlılığını artıran sağlıklı yaşam biçimlerinin kazandırılması olmalıdır. Ancak, yaşam tarzı değişikliklerine yetersiz yanıt alınan olgularda, farmakolojik tedavi veya metabolik ve bariatrik cerrahi yöntemleri değerlendirilerek, kronik komplikasyonların ve erken mortalitenin önlenmesi hedeflenmelidir.

Kaynaklar

1. Barazzoni R, GCappellari GG, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. Eating and Weight Disorders—Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2018;23: 149–157.
2. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. Diabetes & Metabolism Journal. 2022;46:15–37.
3. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. Yeast Membrane Transport. 2017;960:221–245.
4. Buttermore E, Campanella V, Priefer R. The increasing trend of type 2 diabetes in youth: an overview. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2021;15:102253.
5. Luo Y, Luo D, Li M, Tang B. Insulin Resistance in Pediatric Obesity: From Mechanisms to Treatment Strategies. Review Pediatr Diabetes. 2024;2024:2298306.
6. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. Journal of Cell Biology. 2018;217:2273–2289.
7. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91:401–404.
8. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100:301–308.
9. Thota P, Perez-Lopez FR, Benites-Zapata VA, Pasupuleti V, Hernandez AV. Obesity-related insulin resistance in adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Gynecological Endocrinology. 2017;33:179–184.

10. Horáková D, Štěpánek L, Janout V, et al. Optimal homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) cut-offs: a cross-sectional study in the Czech population. Medicina. 2019;55:158.
11. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin resistance of puberty. Current Diabetes Reports. 2016;16:64.
12. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. Pediatr Res. 2006;60:759–763.
13. Svanes C, Bertelsen RJ, Accordini S, et al. Exposures during the prepuberty period and future offspring's health: evidence from human cohort studies. Biol Reprod. 2021;105:667–680.
14. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Streeter AJ, Voss LD, Wilkin TJ. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). Diabetes Care. 2012;35:536–541.
15. Jaksic M, Martinovic M, Gligorovic-Barhanovic N, Antunovic T, Nedovic-Vukovic M. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021;34:301–309.
16. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? Lancet Child Adolesc Health. 2019;3:44–54.
17. Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The importance of leptin to reproduction. Endocrinology. 2021;162:bqaa204.
18. Tobisch B, Blatniczky L, Schusterova I, Kovács L, Barkai L. Inzulinrezisztencia és következményei gyermek- és serdülőkorban. Insulin resistance and its effects in children and adolescents. Orv Hetil. 2021;162:403–412.
19. Sunil B, Ashraf AP. Dyslipidemia in pediatric type 2 diabetes mellitus. Curr Diab Rep. 2020;20:53.
20. Gobato AO, Vasques ACJ, Zambon MP, Filho AAB, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. Rev Paul Pediatr. 2014;32:55–59.
21. Fu J, Wang Y, Li G, et al. Childhood sleep duration modifies the polygenic risk for obesity in youth through leptin pathway: the Beijing child and adolescent metabolic syndrome cohort study. Int J Obes (Lond). 2019;43:1556–1567.
22. LeDuc CA, Leibel RL. Auto-regulation of leptin neurobiology. Cell Metab. 2019;30:614–616.
23. An P, Wang A, Mu Y. Progress of the relationship between adiponectin and insulin resistance. Biotech Commun. 2017;28:360–365.
24. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;75:155–162.
25. Liu Y. Relationship of plasma lipid and adiponectin levels and the incidence of insulin resistance and fatty liver in simple obese children. Hainan Med J. 2014;25:2060–2062.
26. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. FEBS J. 2020;287:3141–3149.

27. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1654–1663.
28. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. Nutrients. 2020;12:1305.
29. Park YJ, Warnock GL, Ao Z, et al. Dual role of interleukin-1β in islet amyloid formation and its β-cell toxicity: implications for type 2 diabetes and islet transplantation. Diabetes Obes Metab. 2017;19:682–694.
30. Ahmad A, Ahsan H. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in ophthalmic disorders. J Immunoassay Immunochem. 2020;41:257–271.
31. Arroyave-Ospina JC, Wu Z, Geng Y, Moshage H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy. Antioxidants (Basel). 2021;10:174.
32. Lee J. Influences of exercise interventions on overweight and obesity in children and adolescents. Public Health Nurs. 2021;38:502–516.
33. Ling W, Ai P. Interpretation of the guidelines for the diagnosis and treatment of hyperuricemia and gout in China, 2019. West Med. 2021;33:1254–1257.
34. Rong F, Mingying Z, Le B, Ling L. Changes of serum uric acid level in obese children and its relationship with insulin resistance. Chin Exp Diagn Sci. 2021;25:971–974.
35. Yingqun C, Weixing Z, Zhi L. Hyperuricemia induces insulin resistance in cardiomyocytes through oxidative stress. J Anhui Med Univ. 2022;57:418–424.
36. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316:889–894.
37. Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. Nature. 2017;541:81–86.
38. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 2021;97:273–279.
39. Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekbom A, Marcus C, Holl RW. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. Int J Obes (Lond). 2014;38:40–45.
40. Toi PL, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, Briones JR, Reutrakul S, Thakkinstian A. Preventive role of diet interventions and dietary factors in type 2 diabetes mellitus: an umbrella review. Nutrients. 2020;12:2722.
41. Lanaspa MA, Kuwabara M, Andres-Hernando A, et al. High salt intake causes leptin resistance and obesity in mice by stimulating endogenous fructose production and metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:3138–3143.
42. Kim YH, Lee JH, Yeung JL-H, et al. Thermogenesis-independent metabolic benefits conferred by isocaloric intermittent fasting in ob/ob mice. Sci Rep. 2019;9:2479.
43. El-Medany AYM, Birch L, Hunt LP, et al. What change in body mass index is required to improve cardiovascular outcomes in childhood and adolescent obesity through lifestyle interventions: a meta-regression. Child Obes. 2020;16:449–478.

44. Clements JN, Shealy KM. Liraglutide: an injectable option for the management of obesity. Ann Pharmacother. 2015;49:938–944.

45. Carmo-Silva S, Cavadas C. Hypothalamic dysfunction in obesity and metabolic disorders. Adv Neurobiol. 2017;19:73–116.

46. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022;23:872–902.

47. Zhang M, Luo F. Standardized management of type 2 diabetes mellitus in children. J Chongqing Med Univ. 2022;47:367–369.

48. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, et al. Insulin pump therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: evidence, current barriers, and new technologies. J Diabetes Sci Technol. 2021;15:901–915.

49. Lacerda DC, Trindade da Costa PC, Pontes PB, et al. Potential role of Limosilactobacillus fermentum as a probiotic with anti-diabetic properties: a review. World J Diabetes. 2022;13:717–728.

50. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. Obesity (Silver Spring). 2018;26:792–800.

51. Summer S, Jenkins T, Inge T, Deka R, Khoury J. The association of sagittal abdominal diameter with metabolic syndrome risk before and after weight-loss surgery in adolescents. Surg Obes Relat Dis. 2023;19:350–355.

MONOGENİK OBEZİTE VE TEDAVİLER

ELİF EVİZ*

Giriş

Obezite, tüm dünyada yaygınlığı giderek artan genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır (1, 2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her beş çocuk ve ergenden birinin obezitesinin olduğu ve bunların yaklaşık %6'sının şiddetli obezite kategorisinde olduğu tahmin edilmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2024 yılında 5 yaşın altında yaklaşık 35 milyon çocuğun aşırı kilolu olduğunu bildirmiş olup (3) çocukluk çağında şiddetli obezitenin prevelansının %1.9 ile %6.3 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (4).

Hareketsiz yaşam tarzı, yüksek kalorili gıda alımı gibi çevresel faktörler obezite yatkınlığını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra ikiz ve aile çalışmaları ise obezitede genetik faktörlerin rolüne ışık tutmaktadır. Ailede obezite öyküsü olması çocukluk çağı obezite riskini arttırmaktadır. Monozigotik ikizler ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda obezite için tahmini kalıtım oranı %40 ila %75 arasında bildirilmiştir (5). Enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengesizlikler yağ hücreleri olan adipositlerde trigliserit şeklinde yağ depolanmasına neden olur (6). Çocukluk çağı obezitesinde yağ doku kütlesindeki artışın yanı sıra yağ hücrelerinde hipertrofi, inflamasyon ve erken yaştan itibaren adipokin salgılanmasında düzensizlik olur. Bunlar da yağ dokusunda işlev bozukluğu ile sonuçlanır (7). Tip 2 diyabet, insülin direnci, hepatosteatoz, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli önlenebilir hastalıkların gelişimine yol açar (6). Ayrıca obez çocuklar damgalanma ve buna bağlı psikolojik sorunlar nedeniyle sosyal yaşamda da zorluk yaşayabilmektedir. Bu nedenlerle çocukluk çağı obezitesinin erken tanısı ve zamanında uygun bir şekilde tedavi edilebilmesi önemlidir (7).

Obezitede genetik nedenler monogenik ve poligenik olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Bunların yanı sıra Prader Willi Sendromu, Bardet Biedel Sendromu, Alström Sendromu gibi çeşitli sendromik bozuklukların bir parçası olan sendromik obezite türleri de mevcuttur (8). Bu bölümde ön planda monogenik obezite türleri ve tedavi yöntemleri ele alınacaktır.

* evzelf@gmail.com

1. Obezitenin Tanımı ve Türleri

Obezite tanımı yaş gruplarına göre değişken olup iki yaşın altındaki çocuklarda yaş ve cinsiyete göre vücut ağırlığı, iki yaşın üzerindeki çocuklarda ise vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve WHO'ya göre vücut ağırlığının 97.7 persentilin üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (9,10)

İki yaşın üzerindeki çocuklarda ise CDC ve Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından yaş ve cinsiyete göre;

- VKİ 85 ila 95 persentil arasında olması aşırı kilolu olma
- VKİ ≥ 95 persentil olması obezite
- VKİ'nin 95. persentil değerinin ≥ %120'si veya VKİ ≥35kg/m^2 olması şiddetli sınıf II obezite
- VKİ'nin 95. Persentil değerinin ≥%140'I veya VKİ ≥ 40kg/m^2 olması şiddetli sınıf III obezite olarak sınıflandırılmaktadır (4)

Genetik katkıya göre çocukluk çağı obezitesi poligenik obezite, sendromik obezite ve monogenik obezite olarak üç gruba ayrılmaktadır (7). Poligenik obezitede birden fazla genin kümülatif etkisi ve çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusu olup çocukluk çağı obezitesinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Çocukta obeziteye eşlik eden nörogelişimsel gecikme, otizm spektrum bozukluğu, psikodavranışsal bozukluk veya dismorfik özelliklerin varlığı Prader Willi Sendromu, Bardet Biedel Sendromu, Frajil X ve Alström Sendromu gibi çeşitli sendromik obeziteleri düşündürür. Monogenik obezite ise merkezi sinir sistemindeki hipotalamik leptin-melanokortin yolağında yer alan açlık ve tokluk hislerini düzenleyen Leptin (LEP), Leptin reseptör geni (LEPR), MC4R, POMC gibi tek genlerdeki varyantlardan kaynaklanmaktadır (4, 8, 11, 12).

Monogenik obezite nadir ve şiddetli olup hastalar genellikle beş yaşından önce başlayan şiddetli obezite ve hiperfaji bulguları ile başvururlar (4, 7, 8). Ancak bazı kaynaklarda 10 yaşından önce başlayan şiddetli obezitenin de monogenik obezite için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Sendromik obezitenin aksine monogenik obeziteli bireyler genellikle normal gelişim gösterirler. Tablo 1'de monogenik obeziteyi düşündüren alarm bulgular verilmiştir. Akraba evliliği olmayan toplumlarda monogenik obezite prevalansı obezitenin %5'ini oluşturmaktadır (8). Hiperfaji ve erken başlangıçlı şiddetli obeziteye ek olarak monogenik obeziteli olgularda boy kısalığı, kızıl saç, adrenal yetmezlik, hipotiroidizm, hipogonadizm, hipofiz yetersizlikleri, diabetes insipidus, enfeksiyona yatkınlıkta artış ve tedaviye dirençli ishal gibi semptomlar da görülebilir. Erken genetik değerlendirme ile yeni ilaçlar ile tedavi edilebilen obezitenin belirlenmesini, kişiye özel tedavi sağlamayı ve zamanında müdahale edebilmeyi mümkün kılar (7)

Tablo 1. *Çocukluk çağında monogenik obezite için alarm bulgular (4 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)*

Beş yaşından önce başlayan erken başlangıçlı şiddetli obezite
İki yaşından önce başlayan hızlı kilo alımı
Ebeveynlerin normal kiloda olması
Akraba evliliği
Ek klinik bulguların varlığı: hiperfaji, gelişimsel gecikme, psödohipoparatiroidi, kızıl saç ve soluk ten, hipogonadizm, boy kısalığı, adrenal yetmezlik, persistan diyare, immunyetmezlik

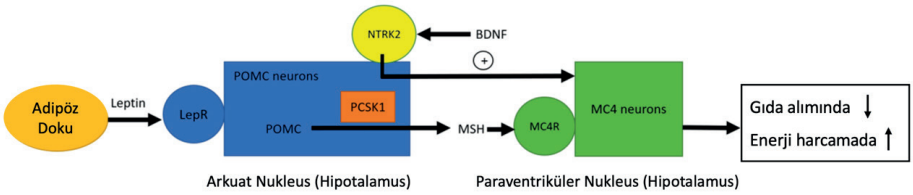
2. Monogenik Obezitenin Patofizyolojisi

Hipotalamus, vücut ağırlığının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve beynin ödül sistemleri, kortikal bölgeler ve periferik organlar gibi yeme davranışı ve metabolizmayı düzenleyen çeşitli organlarla yakın etkileşim içindedir (13). Özellikle genetik kusurlardan kaynaklanan değişen hipotalamik fonksiyon, leptin, insülin, ghrelin veya peptit YY gibi periferik kaynaklı hormonlara ve otonom sinir sistemi veya hipofiz hormon yollarının uyarılması gibi çeşitli eferent sinyallere yanıt olarak sinyal iletimini ciddi şekilde değiştirir (14). Aynı zamanda, bazal metabolizma hızında azalma, merkezi endokrin anormallikler (GH eksikliği ile birlikte hipofiz yetmezliği, hipogonadizm gibi) ve metabolik anormallikler (hiperinsülinizm gibi) aşırı yağ kütlesi gelişimine katkıda bulunur (12).

Leptin-melanokortin yolu olarak adlandırılan bu yolakta beyaz yağ dokusundan üretilen peptit yapıda bir hormon olan leptin, kan beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki arkuat çekirdeğinin GABAerjik nöronlarındaki reseptör (LEPR) ile etkileşime girer ve nöropeptid Y (NPY)/agouti ilişkili protein (AgRP) yolunu inhibe eder ve gıda alımını azaltan ve tokluk hissini artıran negatif geri bildirimi oluşturur (1). Ayrıca LEPR'leri karaciğer, pankreas β hücreleri, beyaz yağ hücreleri ve iskelet kasları dahil olmak üzere çeşitli dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve enerji tüketiminde önemli bir düzenleme sağlar. Hipotalamusun arkuat nukleusdan POMC üretimini uyarır. POMC çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili olan ve iştah düzenleyen bir hormondur. POMC, Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 1 (PCSK1) enzimi tarafından melanokortinler (α-MSH, β-MSH ve γ-MSH) olarak bilinen birkaç küçük moleküle ayrılır (7). Melanokortinler, melanosit uyarıcı hormonların (α-MSH, β-MSH ve γ-MSH) α, β ve γ formları ile adrenokortikotropik hormon (ACTH) dahil olmak üzere melanokortin reseptörlerine bağlanan bir nöropeptit ailesidir. MSH, nöronal melanokortin reseptörlerine, özellikle de beyinde yaygın olarak ifade edilen ve enerji harcaması ile gıda alımını düzenlemede önemli olduğu düşünülen tip 4 (MC4R) reseptörlerine bağlanır (15). Homonim reseptör proteinini kodlayan MC4R genini etkileyen mutasyonların, kalıtsal bir monogenik obezite formunun gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (1,7). Beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofik tirozin kinaz reseptörü tip 2 (NTRK2) geni tarafından kodlanan reseptörünün de yeme davranışını düzenlemede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (1,4).

Bu yola dahil olan genlerdeki genetik varyantlar biyolojik işlevde değişikliğe yol açarak şiddetli hiperfajiye ve obeziteye neden olurlar (13). LEP, LEPR, POMC, PCSK1 ve MC4R genleri için bileşik heterozigot veya homozigot varyantlara sahip hastalar, yaşamın ilk 3 yılından itibaren şiddetli obezite geliştirirler. Bu obeziteye, majör hiperfaji ve doymak bilmez açlıkla ortaya çıkan bozulmuş açlık ve tokluk sinyalleri eşlik eder (16)

Sendromik olan ve olmayan monogenik obezite arasında sınır çizgisi bazen net olmamaktadır ve fenotiplerde örtüşme gözlemlenebilmektedir. Bazı monogenik obeziteli hastalarda nörogelişimsel ve/veya psikiyatrik bozukluklar görülebilirken Prader Willi Sendromu gibi bazı sendromik obezitelerde ise kortikotropik veya gonadotropik eksiklikler gibi endokrin eksiklikler gözlenebilmektedir (17).



Figür 1. *Leptin-Melanokortin Yolu (7 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)*

3. Klinik Bulgular

3.1. Erken Başlangıçlı Şiddetli Obezite

Monogenik obeziteli çocuklarda yaygın fenotip, şiddetli (VKİ SDS ≥ 3), erken başlangıçlı ve diyet, fizik aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerine dayalı tedaviye dirençli obezitedir. Açlık ve tokluk fizyolojik sinyallerinin algılanmasındaki değişiklikler yiyecek alımını kontrol etmede zorluklara, yiyecek dürtüselliği ile beraber kontrol edilemeyen hiperfajiye neden olur (12). LEP, LEPR ve POMC'nin homozigot ve heterozigot varyantlarına sahip olan çocuklarda yaşamın ilk aylarından itibaren obezite görülebilmektedir. Leptin ve LEPR eksikliği olan çocuklarda iki yaşında VKİ >27kg/m^2'ye beş yaşında >33kg/m^2'ye ve VKI SDS skoru ise >4 ulaşabilmektedir (18). Bu nadir obezite türlerinde etnik köken, cinsiyet, aile ve sosyal çevre ve genetik, allelik veya epigenetik heterojenliğe bağlı olarak farklı fenotipik özellikler görülebilir (12).

3.2. Yeme Bozuklukları

Monogenik obeziteli çocuklarda açlık tokluk sinyallerindeki kusur nedeniyle fizyolojik ihtiyaçları aşan miktarda yiyecek tüketimi ve çok erken yaşlarda başlayan hiperfaji vardır. Dürtüsel bir şekilde yeme olup gıda alımının kontrolü yaşa, kliniğe ve sosyal desteğe bağlı olarak değişkenlik gösterebilmekte ve basit bir kompulsiyon şeklinde yemeden şiddetli tıkınırcasına yemeye kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Bu yeme bozuklukları hem hastaların hem de ailelerinin yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir. (12).

3.3. Endokrinolojik Anormallikler

Melanokoritn yolağındaki genlerin otozomal resesif varyantları nedeniyle oluşan monogenik obezitelere sıklıkla endokrin problemler de eşlik edebilmektedir. Leptin hipotalamo hipofizer gonadal aksı aktive etmektedir, dolayısıyla LEP ve LEPR genindeki varyantlara hipogonadotropik hipogonadizm, somatotropik ve tirotropik yetersizlikler eşlik edebilmektedir (19).

POMC, α-MSH, β-MSH ve adrenokortikotropik hormon öncüsü olup homozigot veya birleşik heterozigot POMC eksikliği olan vakalarda santral adrenal yetmezlik, hafif santral hipotiroidi ve kızıl saç görülür. Bunun yanı sıra literatürde hipogonadotropik hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliğinin eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir (12).

PCSK1 geninin kodladığı prokonvertaz 1 (PC1) enzimi, POMC, proglukagon ve insülin işlenmesinde rol oynar. Dolayısıyla PCSK1 geninde homozigot veya bileşik heterozigot varyantlara sahip olan bireylerde postprandiyal hipoglisemi, santral adrenal yetmezlik, santral hipotiroidi görülebilir. Ayrıca santral diabetes insipidus da bu olgularda görülebilmektedir (20).

4. Teşhis

4.1. Klinik değerlendirme

Monogenik obezitesi olduğundan şüphelenilen olguların klinik görüşmesinde mevcut veya geçmişte var olan yeme bozuklukları, gecikmiş psikomotor gelişim veya öğrenme güçlüğü varlığı, davranış sorunları (dürtüsellik, okul ortamında saldırganlık, hayal kırıklığına tahammülsüzlük), akraba evliliği durumu, ailede şiddetli obezitesi olan birey varlığı sorgulanmalıdır (12).

Bu olguların VKİ persentil eğrileri poligenik obezitesi olan çocuklara göre belirgin bir şekilde farklılık göstermekte ve VKİ'ndeki en hızlı artış yaşamın ilk yılında olmaktadır. Hipotalamik ve nöroendokrin yollarda sıklıkla bozulma mevcutken bilişsel gelişim ise, sendromik obezitesi olan çocuklardan farklı olarak genellikle normaldir (11). Hastalarda 5 yaşından önce şiddetli obezite (VKİ 95. persentilin %120'si veya ≥35kg/m^2), yaşamın ilk 2 yılında hızlı kilo alımı, hiperfaji, kısa boy, kızıl saç, adrenal yetmezlik, hipotiroidizm, hipogonadizm, hipofizer yetmezlik, diyabetes insipidus, enfeksiyona yatkınlık veya tedavi edilemeyen ishal gibi bulgular olabilir (7).

Muayenede dismorfik özelliklerin varlığı (yüz şekli, göz kapağı şekli, burnun, filtrumun, kulakların konumu, baş çevresi), ekstermite, cilt, tırnak anormallikleri, nörolojik veya oftalmolojik anormallikler (şaşılık, miyopi ve retinitis pigmentosa) varlığı ve ergenlik durumu değerlendirilmelidir (12).

4.2. Paraklinik Değerlendirme

Monogenik obezite şüphesi varlığında endokrin değerlendirme için hipofiz akslarının, serum leptin seviyesinin ve fosfo-kalsiyum dengesinin değerlendirilmesi; metabolik özellikler incelenmeli, el ayak ve ön kol röntgenleri çekilerek ke-

mik anormalliklerinin varlığı araştırılmalı, zeka geriliği durumunda beyin MR, hipopituitarizm durumunda hipofiz MR ve görme problemi şüphesi durumunda elektroretinogram ile oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. İlişkili olabilecek malformasyonları taramak için kardiyak değerlendirme ve abdominal USG yapılmalıdır (12).

4.3. Tanısal Araçlar

4.3.1. Hiperfaji Değerlendirmesi

Genetik obeziteyle ilişkili en belirgin özelliklerden biri hiperfajidir. Aşırı yeme davranışı şiddetine göre; ara sıra aşırı yeme (normal kabul edilir), hedonik aşırı yeme (fizyolojik açlık olmadan yeme), tıkınırcasına yeme ve en şiddetli form olan hiperfaji olmak üzere sınıflandırılabilir. Ancak bu sınıflandırmanın objektif olarak yapılabilmesi zordur ve hiperfajinin çeşitli yönlerini objektif olarak değerlendirmek için çeşitli anketler oluşturulmuştur (2).

Hiperfaji anketi davranış, dürtü ve şiddeti değerlendiren 13 maddeden oluşur. Hem hastadan hem de ebeveynden gelen girdileri 5 puanlık bir şiddet ölçeğine göre değerlendirir. Davranışsal değerlendirmede çocuğun akıllıca pazarlıklar yapabilme, manipülasyon, çöpten yiyecek arama, gece yeme ve hırsızlık yoluyla yiyecek elde etme becerisini değerlendirir. Dürtüsel değerlendirmede, yiyecek reddetme konusunda sıkıntı, yiyecekle ilgili düşüncelere saplantıdan kaynaklı dikkat dağınıklığını değerlendirir. Hiperfaji şiddetinin değerlendirilmesinde günlük olarak yiyecekle ilgili düşüncelere harcanan zamanın miktarı ve buna bağlı işlevselliğin bozulması değerlendirilir (21).

Üç faktörlü yeme anketi adlı başka bir ankette ise 'kısıtlı yeme' ve 'gizli obezite' yi değerlendiren iki anketin kavramları birleştirmektedir. Bu ankette kritik üç temel faktör olarak bilişsel yeme kısıtlaması, disinhibisyon ve açlık değerlendirilmektedir. Bunların yanı sıra duygulara tepki olarak yiyecek tüketimindeki farklılıkları değerlendiren 'Hollanda Yeme Davranış Anketi', ve hedonik yemeyi değerlendiren 'Yiyeceğin Gücü' anketleri de yararlı yöntemeler olarak bildirilmiştir (2, 22).

4.3.2. Genetik Değerlendirme

Obezitenin hastaların yaşam tarzının bir sonucu olduğu düşünülerek göz ardı edilebilir. Hastaların tembel, iradesiz ve öz disiplinsiz gibi sosyal olarak damgalanmalarına yol açabilir. Genetik testler ve obezitenin altında yatan nedenin belirlenmesi hem hastanın hem de ailenin bilinmeyenin stresi ile başa çıkmalarına ve endişelerini yönetebilmelerine yardımcı olur. Kendilerini ve toplumu suçlama duyguları azalır. Bunların yanı sıra hastalıkla ilişkili engellere göre en uygun tıbbi bakım ve sosyal yönetimin sağlanmasına yardımcı olur. Genetik tanıya dayanarak hastalar ve aileleri, hastalığı kabullenme ve günlük yaşam için önemli bir destek olan hasta ilişkilerine yönlendirilebilir. Erken, hedefli ve multidisipliner tedavi ile çeşitli endokrinopatilerin, hiperfajinin ve diğer metabolik risklerin tedavi edilmesine yardımcı olur (2, 4).

Pediatrik Endokrin Derneği Kılavuzu 5 yaşından önce başlayan şiddetli obezitesi olan, hiperfajisi olan ve/veya ailesinde şiddetli obezite öyküsü olan çocuklara genetik test yapılmasını önermektedir (23). Bu özelliklere sahip hastalara, klinik fenotipte rol oynayan genlerin yeni nesil dizilemesi (NGS) önerilmelidir. Bu yöntem hedeflenen gen panellerindeki patojenik varyantları tanımlar. Ancak NGS ile mutasyonların yaklaşık %10'u tespit edilememektedir. Böyle bir durumda yapılması gereken bir bir sonraki aşama tüm ekzom dizilemesi (WES) olmalıdır. Tüm ekzom dizileme yöntemi genomun bir alt bölümünü tespit eder ve ekzom DNA'sını dizileyerek, proteinleri değiştirebilecek işlevsiz genetik varyantları belirler. Bu yöntemle patolojilerin genetik temelleri hızlıca araştırılabilir. Ancak WES'in performansı dizi içeriğine, yakalama tasarımına ve zenginleştirmeye bağlıdır. Tüm genom dizilemesi (WGS) ise hem ekzomu hem de diğer önemli geneomik dizileri daha kapsamlı bir şekilde değerlendiren bir yöntemdir. Daha pahalı ve daha uzun bir geri dönüş süresine sahip olmakla beraber genom çapında okuma kapsamı, hastalık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunabilen kopya sayısı varyasyonlarının (CNV'ler) güvenilir bir şekilde tespit edilmesini sağlayabilir. Genom çapında okuma kapsamı ile WGS hastalık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunabilen kopya sayısı varyasyonlarının (CNV'ler) güvenilir bir şekilde tespit edilmesini sağlayabilir (24).

5. Monojenik Obezite İlişkili Genler

Monogenik obezite, tokluk ve açlık düzenlenmesinde rol oynayan tek genlerdeki patojenik varyantlardan kaynaklanan nadir bir kalıtsal hastalık grubunu ifade eder (4,7). Obeziteyle ilişkili genler üzerine yapılan araştırmalar, hiperfaji ve aşırı yağ birikiminin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamamızı geliştirmiştir (11). Bu başlıkta tanımlanan belli başlı monogenik obeziteye neden olan genler anlatılacaktır. Tablo 2'de monogenik obezitede tanımlanmış genler ve özellikleri verilmiştir

5.1. Leptin eksikliği

Leptin, 7. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanan ve beyaz yağ dokusundan salgılanan bir proteindir. Hipotalamusun presinaptik GABAerjik nöronlarına bağlanarak iştahı azaltır ve enerji tüketimini arttırır. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde ise reseptörüne bağlanarak NPY/AgRP yolunu inhibe eder (25).

Leptin genindeki (LEP) patojenik varyantlar leptin eksikliğine neden olur. Bu varyantlardaki hem homozigot hem de heterozigot formlarda leptin eksikliğinin semptomları görülebilir. Heterozigot durumun klinik varyantları arasında şiddetli hiperfaji, yaşamın ilk yılında başlayan şiddetli obezite olup, homozigot durumlarda sık enfeksiyonlar, hipogonadotropik hipogonadizm ve hipotiroidizm gibi ek semptomlar olabilir. Bu olgularda dolaşımda leptin seviyeleri neredeyse tespit edilemez (7).

Bunun yanı sıra çalışmalarda obez hastalarda yüksek leptin seviyeleri de bildirilmiştir ancak bu daha çok leptin direnci ile ilişkilidir. 55 obez ve 55 sağlıklı kontrol içeren 110 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, obez grupta kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek leptin seviyeleri göstermiştir. Bu reseptörler yalnızca

merkezi sinir sisteminde değil, karaciğer, iskelet kasları, pankreas beta hücreleri ve hatta yağ hücreleri gibi periferik organlarda da bulunur ve bu nedenle enerji düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (1).

5.2. Leptin reseptör eksikliği

Leptin reseptör eksikliği, LEPR geninde homozigot veya bileşik heterozigot patojenik varyantların neden olduğu nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Fenotipi dolaşımdaki leptin seviyelerinin artması dışında büyük ölçüde leptin eksikliği ile ortaktır (19).

Dünya çapında 80'den fazla hastada LEPR patojenik varyantları bulunmuştur ve tahmini yaygınlık oranı 1 milyonda 1.5'ten azdır (19). LEPR eksikliği olan hastalarda genellikle erken başlangıçlı obezite, aşırı gıda tüketimi, hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve daha az sıklıkla çoklu hipofiz hormonu eksikliği ve hipogonadotropik hipogonadizm görülür (4, 16).

5. 3. MC4R eksikliği

Merkezi melanokortin yolu, leptini aktive veya inhibe ederek enerji dengesini ve homeostazını düzenler ve reseptörü, hipotalamusun arkuat çekirdeğindeki iki nöron alt kümesinin yanı sıra melanokortin-3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin-4 reseptörü (MC4R) tarafından yönetilir (1). Melanokortin-4 reseptörü, insan beynindeki en önemli melanokortin respetörü olup vücut ağırlığı ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (26).

İlk olarak 1998 yılında vücut ağırlığıyla ilişkili olduğu keşfedilmiş ve şu anda çok sayıda çalışma, mekanizmasını ve farklı mutasyonların işlevini araştırmıştır (1). Tüm obez çocuklar arasında tahmini %2-5 yaygınlıkla, obezitenin en yaygın kalıtsal nedeni olarak kabul edilir (26). Bugüne kadar, MC4R'nin 150'den fazla farklı otozomal resesif veya dominant işlev kaybı patojenik varyantı tanımlanmıştır. Resesif formlardaki klinik bulgular, dominat formdakilere göre daha şiddetlidir. MC4R eksikliği olan hastalarda hiperfaji ve aşırı erken başlangıçlı obezite, şiddetli hiperinsülinemi, yağsız vücut kütlesinde artış ve hızlanmış doğrusal büyüme görülür. Buna karşılık, MC4R'de fonksiyon kazanımı mutasyonu olan hastaların daha az gıda alımı, daha düşük vücut kitle indeksi ve artan enerji harcaması olduğu bilinmektedir (4, 23).

5. 4. POMC eksikliği

Proopiomelanokortin (POMC), 2. kromozomda bulunan ve iştahı baskılayan bir gendir (Mahmoud5). POMC, PCSK1 tarafından işlenen ve iştahı ve gıda alımını baskılamak için MC4R aracılığıyla etki eden α-MSH de dahil olmak üzere çeşitli nöroendokrin peptidlerin ve ACTH'ın öncüsü olan bir hipofiz preproproteinini kodlar (7).

POMC'nin bileşik heterozigot veya homozigot patojenik mutasyonları, kızıl saç veya soluk ten, şiddetli erken başlangıçlı obeziteye yol açan hiperfaji, adrenal yetmezlik ve bazen kolestaz ve hiperbilirubinemi ile karakterize karmaşık bir fenotipe

neden olabilir (27). Bunların yanı sıra orta derecede tirotropik yetmezlik, somatotropik ve gonadotropik yetmezlik gibi diğer endokrin eksiklikler de görülebilir (16).

Fetal yaşamda anne beslenmesi POMC'nin DNA metilasyonu üzerinde güçlü bir etkiye sahip olup çevresel faktörlerin leptin melanokortin sinyal yolağı üzerindeki etkisinin önemini gösterir (11).

5.5. PCSK1 eksikliği

Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 1 (PCSK1), POMC'nin melanokortinlere, proinsülinin insüline, proglukagonun glukagon benzeri peptitlere (GLP)-1/2'ye ve gastrik peptitlere dönüştürülmesi gibi görevleri olan prohormonları aktif formlarına dönüştüren katalitik bir enzimdir (4, 7, 11).

PCSK1'in homozigot veya bileşik heterozigot patojenik varyantlarına bağlı eksikliği durumunda yenidoğan döneminde şiddetli malabsorbtif ishal, postprandiyal hipoglisemi ve erken başlangıçlı obezite gibi karmaşık klinik semptomlarla kendini gösterir. Hastalarda ayrıca hipogonadotropik hipogonadizm, diabetes insipidus, hipotiroidizm ve adrenal yetmezlik gibi nöroendokrin sorunlar da görülebilir (28).

5. 6. SH2B1 eksikliği

SH2B adaptör proteini 1 (SH2B1), leptin aracılı sinyalleme kaskadında önemli bir molekül olup insülin ve leptinin sinyalleme yolunda bir adaptör protein olarak görev alır. Bu yolla glukoz seviyelerinin ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde role sahip olduğu düşünülmektedir (29). SH2B1 eksikliğinin otozomal resesif olarak kalıtılan formu monogenik obeziteye neden olur. Etkilenen bireylerde hiperfaji, erken başlangıçlı obezite, şiddetli insülin direnci ve uyumsuz davranışlar görülür (30).

5.7. GNAS

GNAS geni, G proteinine bağlı reseptör sinyal yollarında ve çoklu hormon düzenlenmesinde rol oynayan G protein α subunitini kodlar. GNAS bozukluğu genellikle Albright kalıtsal osteodistrofi ile ilişkilendirilmekle beraber MC4R sinyallemesini de bozduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra etkilenen bireylerde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) reseptörünün sinyal yolunda etkilenme olması nedeniyle büyüme gecikmesi de saptanmıştır (11).

5.8. CPE

Karboksipeptidaz E (CPE), peptit hormonların ve nöropeptitlerin üretiminde kritik bir rol oynarak propeptid hormonları ve pronöropeptitleri aktif formlarına dönüştürür. Erken başlangıçlı şiddetli obezite, gelişimsel gecikme ve hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize Blakemore-Durmaz-Vasoleiou (BDV) sendromu, yakın zamanda CPE geninin fonksiyon kaybettiren patojenik varyantlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra bozulmuş glikoz homeostazı ve hipotiroidizme de neden olabileceği belirtilmiştir (31).

5.9. SIM1

Birinci ve 6. kromozomlar arasında oluşan dengeli bir translokasyon Single-minded homolog 1 (SIM1) geninde haployetmezliğe neden olarak tam bilinmeyen bir mekanizma ile erken başlangıçlı şiddetli obezite ile ilişkilendirilmiştir (32). Vakaların çoğu gelişimsel gecikme/zihinsel engellilik, konuşma sorunları, davranış sorunları gibi nörodavranışsal bozukluklar, obezite/aşırı kilo, göz anormallikleri ve hipotoni gibi Prader Willi Sendromuna benzer özellikler gösterirler. Bunların yanı sıra sıklıkla kafatası anormallikleri bildirilmiştir (4).

5.10. NCOA1/SRC-1

Steroid reseptör koaktivatörü (SRC-1) olarak bilinen nükleer reseptör koaktivatörü-1 (NCOA1) genini bozan heterozigot genetik varyantlar şiddetli obeziteye sahip bireylerin %1'inden azında bulunur. Bu patojenik varyantlar leptin kaynaklı POMC üretimi üzerinden melanokortin sinyal yolunu etkiler. Etkilenen bireylerde şiddetli obezite, hiperfaji, kemik kırıkları, ishal, karaciğer fibrozu ve metabolik komplikasyonların erken gelişimi gibi klinik semptomlar görülür (33).

5.11. Diğer Genler

Leptin-melanokortin yolunda iyi bilinen genelere ek olarak farklı süreçlerde rol oynayan birkaç gen de monogenik obezite ile ilişkilendirilmiştir. ADCY3'ün işlev kaybettirici patojenik varyantlarını monogenik obeziteye neden olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda ek olarak anosmi ve hafif-orta şiddette bilişsel bozukluk da görülmüştür (34). Prolil-hidroksilaz transmembranını kodlayan P4HTM geninin biallelik patojenik varyantları, yakın zamanda genetik obezite ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda ayrıca bilişsel bozukluk, zatürre, hipotoni ve disotonomik semptomlar da saptanmıştır (35). Şiddetli obezitesi olan bir hastada ise agouti sinyal proteininde (ASIP) bir varyant tanımlanmış ve ASIP'nin ektopik ekspresyonunun insanlarda obezitenin yeni bir tek genli nedeni olabileceğini öne sürülmüştür (36).

Tablo 2. *Çocukluk çağındaki monogenik obezite ilişkili genler ve proteinler (4 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)*

Gen	Lokasyon	Protein adı	Çocukluk çağı obezitesine ek klinik bulgular
LEP	7q32.1	Leptin	Hiperfaji, hipogonadizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, değişken endokrin ve nörolojik disfonksiyonlar
LEPR	1p31.3	Leptin reseptör	Hiperfaji, hipogonadotropik hipogonadizm, nöroendokrin disfonksiyonlar
MC4R	18q21.32	Melanocortin 4 reseptör	Hiperfaji, hızlanmış büyüme
POMC	2p23.3	Pro-opiomelanocortin	Kızıl saç ve soluk ten, ACTH eksikliği
PCSK1	5q15	Proprotein konvertaze subtilisin–kexin 1	Endokrinopati, postprandial hipoglisemi, enteropati
SH2B1	16p11.2	SH2B adaptör protein 1	-
GNAS	20q13.32	Guanine nükleotide-bağlayıcı protein G(s) subunit α izoform XLas	Psödohipoparatiroidizm
CPE	4q32.3	Karboksipeptidaz E	Gelişimsel gecikme, hipogonadotropik hipogonadizm
SIM1	6q16.3	Single-minded homolog 1	Gelişimsel gecikme
NCOA1/ SRC-1	2p23.3	Nükleer reseptör koaktivator 1/steroid reseptör koaktivator 1	-
P4HTM	3p21.3	Prolil 4-hidroksilaz transmembran	Hipotoni, kognitif bozukluk, gelişimsel gecikme, nöbet geçirme, disotonomi, ciddi pnömoni
ADCY3	2p23.3	Adenilat Siklaz 3	Zeka geriliği, anosmi
ASIP	20q11.22	Agouti-sinyal proteini	Hiperfaji, hiperinsülinemi, erken başlangıçlı hepatosteatoz, uzun boy, hipopigmentasyon

6. Monogenik Obezitenin Yönetimi

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, tıbbi tedavi ve bariatrik cerrahi olmak üzere üç temel tedavi kategorisi vardır. Monogenik obeziteli bireylerde spesifik tedavi yaklaşımlarına başlamadan önce hastanın tıbbi geçmişi, yeme davranışları, diyet deneyimleri, fiziksel aktivite, antropometrik ölçümler, biyokimyasal veriler ve önceki tedavi girişimleri dikkate alınmalıdır. Bu olguların yönetiminde uzmanlaşmış ve multidisipliner bir yaklaşım gerekli olup tıbbi değerlendirme, yeme davranışını kontrol etmeye odaklanan diyet programları, kişiselleştirilmiş fiziksel egzersiz, psikomotor gelişim seansları ve konuşma terapisini içermelidir. Ancak, bu genetik

obezite türleri genellikle standart tıbbi bakıma iyi yanıt vermezler. Bu müdahalelerin kilo kaybını desteklemede veya sürdürmede yeterince etkili olmayabileceğini, çünkü altta yatan hiperfajiyi ve belirli moleküler mekanizmaları ele alamadıklarını ve genellikle kilo alımına neden olduklarını göstermektedir (37).

Hiperfaji, monogenik obezitenin temel bir klinik özelliği olduğundan, en etkili tedavi yöntemi gıda kısıtlamasıdır. Hem ebeveynler hem de bakım verenler erken başlangıçlı şiddetli obeziteyi önlemek için buna yönelik eğitim almalı ve aktif rol almalıdır (1). Uyarlanmış fiziksel aktiviteyle ilişkili yeme davranışının kontrolü, psikomotor beceri terapisi, konuşma terapisi, hormon replasman tedavisi vb. öğeleri içeren bir tedavi yaklaşımı kombinasyonu mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (16). Bunların yanı sıra monogenik obezitede genetik faktörlerin rolü yalnızca bir risk faktörü olmayıp aynı zamanda farmakogenetik tedavi seçenekleri açısından önemlidir (1).

6.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kapsamlı Bakım

Monogenik obeziteli bireylere kapsamlı, uzmanlaşmış, multidisipliner ve koordineli bakım mümkün olan en erken dönemden itibaren uygulanmalıdır. Gerekli değerlendirmelerin yapılabilmesi ve bakım yönetiminin düzenlenmesi için hastalar ilgili hekimler ve diğer uzmanlar ile tıbbi-sosyal aktörler arasında bakım koordinasyonuna yardımcı olmak üzere uzmanlaşmış multidisipliner bir ekipten oluşan bir referans merkezine yönlendirilmelidir.

Beslenme yönetimi hem yeme davranışını düzenlemeyi hem de fiziksel aktiviteyi arttırmayı gerektirir. Beslenme desteğinde yiyeceklere erişim kısıtlanması ve ritüellerle yapılandırılmış bir yemek ortamı oluşturularak yeme davranışı dengelenir. Ancak yeme bozuklukları genellikle başka davranışsal problemlerin (hayal kırıklığına tahammülsüzlük, ilişki zorlukları vb.) bir parçası olabilir ve bu davranışsal problemler bu alandaki profesyoneller tarafından yönetilmelidir.

Fiziksel aktivite, fiziksel boş zaman ve psikolojik refah kavramlarını vurgulayan yönetimin bir diğer temel ayağıdır. Hasta yakınları yaşam boyunca fizik aktivitenin öneminin farkında olmalıdır. Fiziksel rehabilitasyon, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmenin yanı sıra var olan bazı komorbiditelerin (nörogelişimsel bozukluklar gibi) etkilerini sınırlamaya ya da telafi etmeye (motor fizyoterapi, konuşma terapisi, psikomotor, ergoterapi vb.) yardımcı olabilir (12).

6.2. Farmakolojik tedaviler

Yakın zamana kadar yaşam tarzı değişiklikleri ve cerrahi prosedürler monogenik obeziteli hastaların ana tedavi seçeneğini oluşturmaktaydı. Ancak son zamanlarda genetik analizlerde kaydedilen ilerlemeler farklı genetik obezite türleri için yenilikçi farmakolojik tedavilerin önünü açmıştır. Leptin-melanokortin yolunda yer alan genlerdeki işlev kaybı mutasyonlarından kaynaklanan spesifik bozuklukların tedavisinde metreleptin ve setmelanotid adlı iki ilaç, potansiyel olarak etkili müdahaleler olarak tanımlanmıştır (37).

6.2.1. Metreleptin

Metreleptin, rekombinant bir metionil leptin analoğu olup, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen 147 amino asit zincirinden oluşur. Doğal insan leptininden, amino terminaline bir metionil grubu eklenmesiyle ayrılır (37) ve endojen leptinden daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Homozigot leptin gen mutasyonları olan olgularda metreleptin, yağsız vücut kütlesini ve büyümeyi korurken, azalmış yağ kütlesi nedeniyle önemli kilo kaybına neden olur. Bunun yanı sıra santral hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm ve kusurlu lenfosit fonksiyonları da dahil leptin eksikliğiyle ilişkili nöroendokrin ve bağışıklık sistemi anormalliklerini de düzeltir (38).

Leptin replasman tedavisinin obezite için potansiyel kullanımı ilk olarak 1997 yılında dolaşımlarında çok düşük leptin seviyeleri ve aşırı hiperfajileri olan iki şiddetli obez çocukta leptin geninde bir mutasyon keşfedilmesi ile önerilmiştir (37). 2 haftalık tedaviden sonra, öncelikle gıda tüketiminin azalması nedeniyle kilo kaybı sağlanmış ve tedavi süresi boyunca korunmuştur. Leptin replasman tedavisinin, leptin eksikliği olan ergenlerde yeme davranışını etkilediği ve bunun sonucunda istenildiği zaman test öğünlerinde enerji alımının azaldığı gösterilmiştir (39).

Leptin eksikliği vakalarında, günlük 0,03 mg/kg dozunda subkutan metreleptin uygulamasının yeme davranışı üzerinde hızlı etkilere sahip olduğu, gıda alımını azalttığı ve yağ kütlesi ve vücut ağırlığında kayba yol açtığı gösterilmiştir. Metreleptin uygulaması ayrıca hiperinsülinemi, hiperlipidemi, hepatik steatoz ve santral hipogonadizmde iyileşmeler de dahil olmak üzere olumlu metabolik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu olumlu etkiler, karaciğer lipit içeriğindeki hızlı iyileşmeyle gösterildiği gibi, tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra gözlemlenebilir (1).

Metreleptin tedavisinin yan etkileri nadirdir ve genellikle hafif ila orta şiddettedir; en yaygın yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı, hipoglisemi ve karın ağrısıdır. Bununla birlikte, nadir de olsa lenfoproliferatif bozukluklar ciddi yan etkiler olarak bildirilmiştir (37).

6.2.2. Setmelanotid

Setmelanotid, 2016 yılında piyasaya sürülen bir MC4Ragonistidir (7). Sekiz amino asitten oluşan siklik bir peptittir ve endojen POMC türevi olan MC4R ligandı α-MSH'nin bir analoğu olarak görev yapar (37). Setmelanotid MC4R yolu aktivitesini geri kazandırarak gıda alımını azaltır ve kilo kaybına yardımcı olur. Monogenik obezitede rol oynayan genlerin çoğu leptin-melanokortin yolundaki defektlerden kaynaklanmakta olup setmelanotid bu olgularda da araştırılmıştır (7). POMC, PCSK1 ve MC4R'nin yetersiz aktivasyonuyla ilişkili LEPR eksikliklerinden kaynaklanan obezite vakalarında kalori alımını azaltıp enerji harcamasını artırarak kilo kaybını desteklediği görülmüştür. Klinik faz çalışmalarında setmelanotid ile tedavi edilen POMC, PCSK1 veya LEPR eksikliği olan hastaların çoğunda kilo kaybı gözlenmiş ve bu kilo kayıpları 1 yıllık bir süre boyunca (%5'e kadar) korunabilmiştir (37). 2024 yılında, setmelanotid, POMC, PCSK1 veya LEPR eksikliğine bağlı monogenik obezitesi olan 2 yaş ve üzeri yetişkinlerde ve çocuklarda obezite yönetimi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden onay almıştır (40). Setmelanotid şu

anda MC4R yolundaki birçok diğer genetik eksikliğin tedavi seçeneği olarak faz II veya faz III klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (7, 16).

Setmelanotid, 10 mg/mL'lik çoklu dozlu 1 mL'lik bir flakon olarak mevcuttur ve sabahları öğünlerden bağımsız olarak deri altına uygulanır. 2-5 yaş arası çocuklarda 0.5mg subkutan olarak başlanıp 2 haftada bir 0.5 mg'lık artışlarla kiloya göre maksimum doza çıkılabilir. Maksimum günlük doz 20 kg'a kadar 0.5mg, 20-30 kg arası 1mg, 30-40 kg arası 1.5mg ve 40kg ve üstü için 2mg'dır (41). 6-12 yaş arası çocuklar için önerilen başlangıç dozu, 2 hafta boyunca günde bir kez deri altı yolla uygulanan 1 mg'dır. Bu doz, intolerans oluşması durumunda günde 0,5 mg'a düşürülebilir. Günde bir kez uygulanan 0,5 mg'lık doz tolere edilirse ve ek kilo kaybı istenirse, doz günde bir kez 1 mg'a ve tolere edilirse günde 2 mg'a çıkarılabilir. Ek kilo kaybı isteyen ve iyi tolerans gösteren hastalarda, günde bir kez 3 mg'a kademeli olarak titrasyon yapılabilir. 12 yaş ve üzeri çocuklar ve yetişkin hastalar için önerilen başlangıç dozu, titrasyondan önce 2 hafta boyunca günde bir kez deri altı yolla uygulanan 2 mg'dır. Bu doz tolere edilmezse, günde bir kez 1 mg'a düşürülmesi önerilir. Günde bir kez 1 mg iyi tolere ediliyorsa ve daha fazla kilo kaybı gerekiyorsa, doz günde 2 mg'a titre edilebilir ve tolerans korunursa günde bir kez 3 mg'a kadar artırılabilir (37).

Setmelanotid genellikle iyi tolere edilir ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, cilt hiperpigmentasyonu, mide bulantısı, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar en yaygın yan etkilerdir. Kardiyovasküler olaylar veya kalp atış hızı veya kan basıncındaki değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir. Setmelanotid tedavisi, glikoz metabolizma parametrelerinde önemli bir kötüleşmeye neden olmaz. Daha az yaygın yan etkiler arasında ağız ve cilt kuruluğu, üst solunum yolu enfeksiyonu, artralji, vertigo, asteni ve depresyon bulunur (37).

6.2.3. GLP-1 Analogları

Bir glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) analogu olan liraglutidin etkilerinden biri tokluk hissi vermesidir. Patojenik MC4R varyantlarını taşıyan hastalarda yağ ve yağsız kütle açısından kilo kaybına ve metabolik parametrelerde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Bir çalışmada 16 hafta boyunca 3mg/gün liraglutid uygulaması ile homozigot MC4R varyantı taşıyan olgularda 9.7kg kayıp, heterozigot MC4R taşıyıcılarında 6.8kg kayıp gözlenirken kontrol grubunda ise 6.1kg kayıp gözlenmiştir (42).

Semaglutid 12 yaş üzeri çocuklarda obezite için kullanım onayı alan bir başka GLP-1 analogudur. Günlük 2.4mg olarak uygulanır. Randomize kontrollü bir çalışmada semaglutid ile plaseboya göre vücut ağırlığında daha fazla azalma ve kardiyometabolik risk faktörlerinde iyileşmenin daha fazla olduğu saptanmıştır. Yalnızca yaşam tarzı değişikliği ile yeterli kilo kaybı yaşayamayan şiddetli obezitesi olan ergenler için tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır (43).

Retratrutidin glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), GLP-1 ve glukagon reseptörlerinde agonist etkiye sahip tek bir peptittir. Günlük 12mg'lık tedavi dozu ile glukoz ve vücut ağırlığında anlamlı düşüş sağlandığı gösterilmiştir. Bir çalışmada 48 haftalık tedavi ile ortalama %24.2'lik kilo kaybı sağladığı raporlanmıştır (37).

6.3. Bariatrik Cerrahi

Leptin-melanokortin yolunda varyantları olan hastalarda bariatrik cerrahi istenen başarıyı gösterememektedir. Bu hastalarda bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybındaki bireysel değişkenlik hastanın yaşam tarzından ve var olan genetik sorundan etkilenebilir. Ancak bariatrik cerrahi yaşamı tehdit eden komorbiditeleri olan nadir genetik obezite formlarında tek faydalı tedavi seçeneği olabilir (37).

Yakın tarihli bir çalışmasında, POMC'nin, LEPR'nin ve MC4R'nin homozigot veya heterozigot bileşik varyantlarına sahip, ortanca yaşı 19 ve ortalama VKİ'si 51,9 kg/m^2 olan ve bant, tüp mide veya bypass ameliyatı geçiren sekiz hastanın başlangıçta kilo kaybının olduğu ancak uzun vadede tüm vakalarda kilo alımı olduğu gözlemlenmiştir (44). Bir başka çalışmada ise 30'u (%3) özellikle POMC ve PCSK1 genlerindeki heterozigot patojenik varyantların neden olduğu monogenik obezite tanısı almış ve bariatrik cerrahi uygulanmış 1014 hastadan bir kohortta gastrik bypass sonrası kilo kaybı mutasyonu olmayan hastalara benzer bulunmuştur. Ancak çalışmanın izlem süresi sadece 2 yıl olup uzun süreli izlem sonuçları belirsizdir (45).

Heterozigot MC4R varyantlarına sahip olgularda bariatrik cerrahinin kısa vadede kilo kaybı üzerindeki etkisi kontrol grubu ile aynı bulunmuştur. Ancak ameliyat öncesi tıkınırcasına yeme bozukluğu riskinin daha yüksek olması ve daha fazla tekrar müdahale ve ameliyat sonrası komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. Psikiyatrik bozukluklar, majör yeme bozukluğu ve nörogelişimsel bozukluk olmadığında melanokortin yolu varyantları, bariatrik cerrahi için mutlak bir kontrendikasyon değildir. Ancak bariatrik cerrahinin kilo kaybı üzerinde hayal kırıklığı yaratan sonuçları olabilir (12).

6.4. Gen Tedavileri

Genetik obezitede iştah düzenlemesinde ve kilo vermede yeni indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) ve CRISPR-Cas9 aracılı gen düzenleme teknolojileri uygulamalarının faydalı etkileri olabilir. iPSC tedavisi büyük bir klinik potansiyel taşımasına rağmen, tümörijenite ve immünojenite gibi kısıtlamalar mevcuttur. CRISPR-Cas9 aracılı in vivo veya ex vivo gen düzenleme ise monogenik obeziteye neden olan kusurlu genetik varyantları işlevsel olarak onarmayı amaçlamaktadır. Ancak bu yeni gen tedavilerinin klinik uygulamada kullanılmaya başlanabilmesi için kapsamlı klinik öncesi ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (46, 47).

Sonuç

Şiddetli çocukluk çağı obezitesinin bir kısmı hiperfaji ve aşırı kilo ile karakterize olan genetik formlar nedeniyle oluşur. Özellikle beş yaşından önce başlayan hiperfajinin eşlik ettiği, aile öyküsünün olduğu şiddetli obezitesi olan bireylerde monogenik obezite düşünülmeli ve genetik inceleme yapılmalıdır. Mikrodizi ve tüm genom dizilimi de dahil olmak üzere çeşitli genetik testler kullanılarak genetik obezitenin erken teşhisi, mutasyon spektrumunu belirlemek ve multidisipliner bakım, gelecekteki araştırma ilaçlarını kullanan hedefli farmakolojik yaklaşım veya cerrahi seçenekler dahil olmak üzere terapötik yöntemler geliştirmek için kritik öneme sahiptir.

Erken tanı ve uygun terapötik yönetim ile tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve karaciğer yağlanması gibi uzun vadeli sağlık sorunlarının gelişmesini önlemede hızlı müdahaleye olanak sağlar. Son gelişmeler, metabolik anormalliklerin ilerlemesini önleme ve bu nadir ve şiddetli obezite formlarına sahip bireylerin prognozunu iyileştirme potansiyeline sahip yeni tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır.

Kaynaklar

1. Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. Int J Mol Sci. 2022 Sep 20;23(19):11005. doi: 10.3390/ijms231911005.
2. Malhotra S, Sivasubramanian R, Srivastava G. Evaluation and Management of Early Onset Genetic Obesity in Childhood. J Pediatr Genet. 2021 Sep;10(3):194-204. doi: 10.1055/s-0041-1731035. Epub 2021 Jul 3.
3. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (Erişim Tarihi: 8 Ekim 2025)
4. Mainieri F, La Bella S, Rinaldi M, Chiarelli F. Rare genetic forms of obesity in childhood and adolescence, a comprehensive review of their molecular mechanisms and diagnostic approach. Eur J Pediatr. 2023 Nov;182(11):4781-4793. doi: 10.1007/s00431-023-05159-x.
5. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. Am J Clin Nutr. 2008 Feb;87(2):398-404. doi: 10.1093/ajcn/87.2.398.
6. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 2014 Apr 11;15(4):6184-223. doi: 10.3390/ijms15046184.
7. Sohn YB. Genetic obesity: an update with emerging therapeutic approaches. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2022 Sep;27(3):169-175. doi: 10.6065/apem.2244188.094.
8. Mohammed I, Haris B, Al-Barazenji T, Vasudeva D, Tomei S, Al Azwani I, Dauleh H, Shehzad S, Chirayath S, Mohamadsalih G, Petrovski G, Khalifa A, Love DR, Al-Shafai M, Hussain K. Understanding the Genetics of Early-Onset Obesity in a Cohort of Children From Qatar. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Nov 17;108(12):3201-3213. doi: 10.1210/clinem/dgad366.
9. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics. 2007 Dec;120 Suppl 4:S193-228. doi: 10.1542/peds.2007-2329D.
10. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Mar 1;102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
11. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. Nat Rev Endocrinol. 2022 Oct;18(10):623-637. doi: 10.1038/s41574-022-00716-0.
12. Dubern B, Mosbah H, Pigeyre M, Clément K, Poitou C. Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. Ann Endocrinol (Paris). 2022 Feb;83(1):63-72. doi: 10.1016/j.ando.2021.12.003.

13. Farooqi IS. Monogenic Obesity Syndromes Provide Insights Into the Hypothalamic Regulation of Appetite and Associated Behaviors. Biol Psychiatry. 2022 May 15;91(10):856-859. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.01.018.

14. Kim JH, Choi JH. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2013 Dec;18(4):161-7. doi: 10.6065/apem.2013.18.4.161. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24904871; PMCID: PMC4027083.

15. Ericson MD, Lensing CJ, Fleming KA, Schlasner KN, Doering SR, Haskell-Luevano C. Bench-top to clinical therapies: A review of melanocortin ligands from 1954 to 2016. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017 Oct;1863(10 Pt A):2414-2435. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.03.020.

16. Dubern B, Faccioli N, Poitou C, Clément K. Novel therapeutics in rare genetic obesities: A narrative review. Pharmacol Res. 2023 May;191:106763. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106763.

17. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. Obes Facts. 2016;9(3):158-73. doi: 10.1159/000445061. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27241181; PMCID: PMC5644891.

18. Kohlsdorf K, Nunziata A, Funcke JB, Brandt S, von Schnurbein J, Vollbach H, Lennerz B, Fritsch M, Greber-Platzer S, Fröhlich-Reiterer E, Luedeke M, Borck G, Debatin KM, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. Int J Obes (Lond). 2018 Sep;42(9):1602-1609. doi: 10.1038/s41366-018-0049-6.

19. Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ, Alders M, Meijers-Heijboer HEJ, van Rossum EFC, van den Akker ELT, van Haelst MM. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. Eur J Endocrinol. 2020 Jan;182(1):47-56. doi: 10.1530/EJE-19-0678.

20. Stijnen P, Ramos-Molina B, O'Rahilly S, Creemers JW. PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders. Endocr Rev. 2016 Aug;37(4):347-71. doi: 10.1210/er.2015-1117.

21. Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. Obesity (Silver Spring). 2007 Jul;15(7):1816-26. doi: 10.1038/oby.2007.216.

22. Lowe MR, Butryn ML, Didie ER, Annunziato RA, Thomas JG, Crerand CE, Ochner CN, Coletta MC, Bellace D, Wallaert M, Halford J. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. Appetite. 2009 Aug;53(1):114-8. doi: 10.1016/j.appet.2009.05.016.

23. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Mar 1;102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.

24. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? Hum Genet. 2016 Mar;135(3):359-62. doi: 10.1007/s00439-015-1631-9.

25. Vohra MS, Benchoula K, Serpell CJ, Hwa WE. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. Eur J Pharmacol. 2022 Jan 15;915:174611. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174611.

26. Hinney A, Volckmar AL, Knoll N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013;114:147-91. doi: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00005-4.

27. Graves LE, Khouri JM, Kristidis P, Verge CF. Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases. J Paediatr Child Health. 2021 Apr;57(4):484-490. doi: 10.1111/jpc.15407.

28. Farooqi IS, Volders K, Stanhope R, Heuschkel R, White A, Lank E, Keogh J, O'Rahilly S, Creemers JW. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3369-73. doi: 10.1210/jc.2007-0687.

29. Rui L. SH2B1 regulation of energy balance, body weight, and glucose metabolism. World J Diabetes. 2014 Aug 15;5(4):511-26. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.511.

30. Doche ME, Bochukova EG, Su HW, Pearce LR, Keogh JM, Henning E, Cline JM, Saeed S, Dale A, Cheetham T, Barroso I, Argetsinger LS, O'Rahilly S, Rui L, Carter-Su C, Farooqi IS. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. J Clin Invest. 2012 Dec;122(12):4732-6. doi: 10.1172/JCI62696. Epub 2012 Nov 19.

31. Bosch E, Hebebrand M, Popp B, Penger T, Behring B, Cox H, Towner S, Kraus C, Wilson WG, Khan S, Krumbiegel M, Ekici AB, Uebe S, Trollmann R, Woelfle J, Reis A, Vasileiou G. BDV Syndrome: An Emerging Syndrome With Profound Obesity and Neurodevelopmental Delay Resembling Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Nov 19;106(12):3413-3427. doi: 10.1210/clinem/dgab592.

32. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghoussaini M, Ramachandrappa S, Bersten DC, Durand E, Vatin V, Balkau B, Lantieri O, Raverdy V, Pattou F, Van Hul W, Van Gaal L, Peet DJ, Weill J, Miller JL, Horber F, Goldstone AP, Driscoll DJ, Bruning JB, Meyre D, Whitelaw ML, Froguel P. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. J Clin Invest. 2013 Jul;123(7):3037-41. doi: 10.1172/JCI68035.

33. Cacciottolo TM, Henning E, Keogh JM, Bel Lassen P, Lawler K, Bounds R, Ahmed R, Perdikari A, Mendes de Oliveira E, Smith M, Godfrey EM, Johnson E, Hodson L, Clément K, van der Klaauw AA, Farooqi IS. Obesity Due to Steroid Receptor Coactivator-1 Deficiency Is Associated With Endocrine and Metabolic Abnormalities. J Clin Endocrinol Metab. 2022 May 17;107(6):e2532-e2544. doi: 10.1210/clinem/dgac067.

34. Saeed S, Bonnefond A, Tamanini F, Mirza MU, Manzoor J, Janjua QM, Din SM, Gaitan J, Milochau A, Durand E, Vaillant E, Haseeb A, De Graeve F, Rabearivelo I, Sand O, Queniat G, Boutry R, Schott DA, Ayesha H, Ali M, Khan WI, Butt TA, Rinne T, Stumpel C, Abderrahmani A, Lang J, Arslan M, Froguel P. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. Nat Genet. 2018 Feb;50(2):175-179. doi: 10.1038/s41588-017-0023-6.

35. Saeed S, Ning L, Badreddine A, Mirza MU, Boissel M, Khanam R, Manzoor J, Janjua QM, Khan WI, Toussaint B, Vaillant E, Amanzougarene S, Derhourhi M, Trant JF, Siegert AM, Lam BYH, Yeo GSH, Chabraoui L, Touzani A, Kulkarni A, Farooqi IS, Bonnefond A, Arslan M, Froguel P. Biallelic Mutations in P4HTM Cause Syndromic Obesity. Diabetes. 2023 Sep 1;72(9):1228-1234. doi: 10.2337/db22-1017.

36. Kempf E, Landgraf K, Stein R, Hanschkow M, Hilbert A, Abou Jamra R, Boczki P, Herberth G, Kühnapfel A, Tseng YH, Stäubert C, Schöneberg T, Kühnen P, Rayner NW, Zeggini E, Kiess W, Blüher M, Körner A. Aberrant expression of agouti signaling protein (ASIP) as a cause of monogenic severe childhood obesity. Nat Metab. 2022 Dec;4(12):1697-1712. doi: 10.1038/s42255-022-00703-9.

37. Mainieri F, La Bella S, Rinaldi M, Chiarelli F. Rare genetic forms of obesity in childhood and adolescence: A narrative review of the main treatment options with a focus on innovative pharmacological therapies. Eur J Pediatr. 2024 Apr;183(4):1499-1508. doi: 10.1007/s00431-024-05427-4.

38. Han JC, Rasmussen MC, Forte AR, Schrage SB, Zafar SK, Haqq AM. Management of Monogenic and Syndromic Obesity. Gastroenterol Clin North Am. 2023 Dec;52(4):733-750. doi: 10.1016/j.gtc.2023.08.005.

39. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. Science. 2007 Sep 7;317(5843):1355. doi: 10.1126/science.1144599.

40. https://www.drugs.com/newdrugs/rhythm-pharmaceuticals-announces-fda-approval-imcivree-setmelanotide-patients-young-2-years-old-6432.html (Erişim Tarihi: 8 Ekim 2025)

41. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, Scimia C, Lee HM, Farooqi IS. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Jan;13(1):29-37. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00273-0.

42. Welling MS, de Groot CJ, Kleinendorst L, van der Voorn B, Burgerhart JS, van der Valk ES, van Haelst MM, van den Akker ELT, van Rossum EFC. Effects of glucagon-like peptide-1 analogue treatment in genetic obesity: A case series. Clin Obes. 2021 Dec;11(6):e12481. doi: 10.1111/cob.12481.

43. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, Kelly AS, Mastrandrea LD, Sørrig R, Arslanian S; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838; PMCID: PMC9997064.

44. Poitou C, Puder L, Dubern B, Krabusch P, Genser L, Wiegand S, Verkindt H, Köhn A, von Schwartzenberg RJ, Flück C, Pattou F, Laville M, Kühnen P, Clément K. Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes. Surg Obes Relat Dis. 2021 Aug;17(8):1449-1456. doi: 10.1016/j.soard.2021.04.020.

45. Cooiman MI, Kleinendorst L, Aarts EO, Janssen IMC, van Amstel HKP, Blakemore AI, Hazebroek EJ, Meijers-Heijboer HJ, van der Zwaag B, Berends FJ, van Haelst MM. Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity. Obes Surg. 2020 Feb;30(2):470-477. doi: 10.1007/s11695-019-04184-w.

46. Yamanaka S. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy-Promise and Challenges. Cell Stem Cell. 2020 Oct 1;27(4):523-531. doi: 10.1016/j.stem.2020.09.014.

47. Rajamani U, Gross AR, Hjelm BE, Sequeira A, Vawter MP, Tang J, Gangalapudi V, Wang Y, Andres AM, Gottlieb RA, Sareen D. Super-Obese Patient-Derived iPSC Hypothalamic Neurons Exhibit Obesogenic Signatures and Hormone Responses. Cell Stem Cell. 2018 May 3;22(5):698-712.e9. doi: 10.1016/j.stem.2018.03.009.

ÇOCUK VE ERGENLERDE FAST FOOD TÜKETİMİ

ZEYNEP İZEM PEKER BULĞAN*
DİLEK ORBATU**

Özet

Çocuk ve ergenlerde fast food tüketiminin artışı, yalnızca bireysel beslenme alışkanlıklarının bir sonucu değil, aynı zamanda toplumsal, çevresel ve kültürel etkenlerin etkileşimiyle şekillenen çok boyutlu bir halk sağlığı sorunudur. Literatürde, fast food tüketiminin obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi ciddi kardiyometabolik bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bunun yanında, yüksek yağ, şeker ve tuz içeriğine sahip gıdaların aşırı tüketimi, ergenlerde dikkat eksikliği, depresyon, anksiyete ve dürtü bozukluğu gibi nöropsikiyatrik sorunların gelişimini de destekleyebilmektedir. Davranışsal açıdan değerlendirildiğinde ise, fast food tüketimi ile fiziksel aktivite yetersizliği ve artmış ekran süresi arasında çift yönlü bir ilişki söz konusudur.

Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, fast food tüketim sıklığının giderek arttığını ve bu durumun özellikle sosyoekonomik açıdan dezavantajlı gruplarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, fast food tüketiminin bireysel tercihlerden çok, gıda çevresi, reklam politikaları, okul kantin uygulamaları ve aile yaşam tarzı ile doğrudan bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, yalnızca bireysel davranış değişikliğini hedefleyen yaklaşımlar yetersiz kalmakta; bunun yerine çok düzeyli ve bütüncül stratejilerin uygulanması gerekmektedir.

Önleme ve müdahale stratejileri, aile, okul, sağlık sistemi ve politika düzeyinde eş zamanlı olarak yürütülmelidir. Ailelerin beslenme konusunda bilinçlendirilmesi, okul ortamlarının sağlıklı beslenme için destekleyici hale getirilmesi, sağlık profesyonellerinin risk altındaki çocukları erken dönemde belirlemesi ve politikacıların sağlıksız gıdalara erişimi sınırlandırıcı düzenlemeler getirmesi bu sürecin temel unsurlarıdır. Ayrıca dijital medya ve reklamcılık alanında uygulanacak düzenlemeler, çocuk ve ergenlerin sağlıksız besin tercihlerinden korunmasında kritik bir rol oynamaktadır.

* zeynepizempeker@gmail.com
** drdilekorbatu@gmail.com

1. Giriş

Dünya genelinde, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde çocuklar ve ergenler beslenme alışkanlıklarında belirgin bir geçiş süreci yaşamaktadır. Bu süreçte, geleneksel beslenme biçimlerinden uzaklaşılarak giderek daha fazla Batı tarzı diyetlere yönelim gözlenmektedir [1,2]. Batı tipi beslenmenin önemli bir bileşeni olan fast food ürünleri, genellikle yüksek enerji içeriğine sahip olmasına karşın düşük besin değerine sahiptir; lif ve mikro besinler açısından yetersiz, buna karşılık rafine tahıllar, sodyum ve serbest şekerler açısından oldukça zengindir [3,4]. Fast food tüketiminin, sağlıksız beslenme alışkanlıklarıyla örneğin, şekerli içecekler ve tatlıların daha fazla, sebze ve meyvelerin ise daha az tüketilmesi ve karşılanmamış besin gereksinimleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir [5]. Ergenlik döneminde yetersiz beslenme, büyüme geriliği, organ gelişiminde disfonksiyon ve mikro besin eksikliklerine yol açabilmektedir [6]. Bu dönemde kazanılan sağlıksız beslenme alışkanlıkları ise ilerleyen yaşlarda obezite [7], kardiyovasküler hastalıklar [8], tip 2 diyabet [9] ve bazı kanser türleri [10] açısından artmış riskle bağlantılıdır.

Son yıllarda, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan ergenler arasında fast food tüketiminin belirgin şekilde yükseldiği bildirilmektedir [11]. Nitekim çok merkezli bir araştırmada 12–15 yaş grubundaki ergenlerin %49'unun son bir hafta içinde en az bir kez fast food tükettikleri ortaya konulmuştur. Başka bir çalışmada ise 12–17 yaş aralığındaki ergenlerin %46,1'inin haftada en az bir kez fast food tükettiği saptanmıştır. Ancak ilk çalışmada fast food tüketiminin haftalık ortalama sıklığı ile yaş ve cinsiyete özgü veriler rapor edilmemiştir [5]; ikinci çalışmada ise daha geniş bir ergen yaş grubunun incelendiği görülmektedir [12].

Ayrıca ergenlik döneminde besin gereksinimleri, hızlı fiziksel ve fizyolojik büyümeyi desteklemek amacıyla önemli ölçüde artış göstermektedir; bu nedenle, mikro besin eksikliklerinin önlenmesi için yeterli ve dengeli beslenme durumunun sürdürülmesi kritik bir öneme sahiptir [6].

Özellikle ergenlik döneminde hormonal ve metabolik değişimlerin hızlı seyri, bu grubu fast food tüketiminin olumsuz etkilerine karşı daha savunmasız hale getirmektedir. Dolayısıyla bu yaş grubunda fast food tüketiminin sıklığı, nedenleri ve sonuçları, hem bireysel sağlık hem de toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır [13].

Bu tür gıdaların düzenli tüketimi, sadece fiziksel sağlık üzerinde değil aynı zamanda psikolojik iyi oluş üzerinde de olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bir sistematik derleme ve meta-analize, çocuk ve ergenlerde fast food tüketimi ile psikolojik sağlık göstergeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 17 çalışma dahil edilmiştir. Mutluluk ile fast food tüketimi arasında ise ters yönlü bir ilişki saptanmış ve daha düşük mutluluk düzeyleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bu meta-analiz, fast food tüketiminin çocuk ve ergenlerde depresyon, stres, anksiyete ve uyku sorunları riskini artırdığını, mutluluk düzeylerini ise azalttığını ortaya koymuştur. Bulgular, fast food tüketiminin sınırlandırılmasına yönelik mevcut halk sağlığı önerilerini desteklemektedir. [14].Bu nedenle çocuk ve ergenlerde fast food tüketimi, multidisipliner yaklaşımlar gerektiren bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmalıdır.

2. Epidemiyolojik Bulgular

Fast food tüketimi ile obezite ve ilişkili sağlık sorunları arasındaki ilişkiyi anlamak için epidemiyolojik veriler büyük önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve UNICEF gibi uluslararası kuruluşların raporları, çocukluk ve ergenlik döneminde fazla kilo ve obezite prevalansının son 30 yılda dramatik bir şekilde arttığını ortaya koymaktadır.

2.1 Küresel Prevalans

Son otuz yıl içerisinde ergenler arasında fast foodlardan sağlanan enerji oranı yaklaşık beş kat artmıştır [15,16]. Aynı dönemde obezite prevalansı da özellikle çocukluk ve ergenlik çağında en önemli küresel halk sağlığı sorunlarından biri olarak dikkat çekici biçimde yükselmiştir [17]. Fast food tüketimindeki artış, erişim kolaylığı, görece düşük maliyet, menü çeşitliliği, tat ve lezzet gibi etkenlerle ilişkilendirilmektedir [18]. Güncel verilere göre, çocukların yaklaşık %30'u ve üniversite öğrencilerinin yarısından fazlası her gün fast food tüketmektedir [16,19]. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin nüfusun üçte birinden fazlası ve çocuk ile ergenlerin yaklaşık %17'si obezdir [20]. Artan gıda tüketimi ve beslenme alışkanlıklarındaki belirgin değişiklikler, son yıllarda gençler arasında hem sağlıksız beslenme örüntülerine hem de obezite epidemisinin ortaya çıkışına katkıda bulunan başlıca faktörler arasında gösterilmektedir [21].

Obezite ve aşırı kilo, çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilmekte olup genetik özelliklerden çevresel koşullara kadar farklı etkenlerle ilişkilidir [17,21]. Bununla birlikte, çevresel faktörler, dünya genelinde hızla büyüyen obezite salgınının şekillenmesinde en belirleyici unsurlar arasında kabul edilmektedir [21]. Fast food tüketimi ile kilo artışı ve obezite arasında güçlü bir bağlantı bulunmakta; bu tür beslenme alışkanlıkları, obezite riskini ve obezite ile ilişkili hastalıkların gelişme olasılığını artırarak önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır [9,22]. Aşırı kilo ve obezite, özellikle kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) nedeniyle kaybedilen yaşam yıllarının en önemli nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir [23,24].

3.Ergen ve Çocuklarda Fast Food Tüketimi: Biyolojik Mekanizmalar ve Psikososyal Etkiler

3.1. Biyolojik Mekanizmalar

Fast food tüketiminin çocuk ve ergen sağlığı üzerindeki etkileri, sadece enerji dengesizliği ile sınırlı değildir. Moleküler ve biyolojik mekanizmalar düzeyinde pek çok süreç, bu gıdaların kronik tüketimi ile bozulmaktadır. Bu bölümde enerji dengesi, insülin direnci, kardiyometabolik riskler ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkiler ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

3.1.1 Enerji Dengesi ve Adipozite

Dünya genelinde çocuklar ve ergenler arasında bulaşıcı olmayan hastalıkların (BOH) yükü giderek artış göstermektedir [25]. 20 yaş altı 2,1 milyardan fazla çocuğun küresel ölçekte BOH'den etkilendiği tahmin edilmektedir. Bu hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar (13,9 milyon), kanserler (5,9 milyon), kronik solunum yolu hastalıkları (108,9 milyon), tip 2 diyabet mellitus (8,8 milyon), ruh sağlığı bozuklukları (231,3 milyon) ve yaralanmalar ile şiddet (170,4 milyon) yer almaktadır. BOH'lu çocuklar yaşamları boyunca önemli bir hastalık yükü taşımakta ve yetişkinlik döneminde BOH insidansının üçte birinden fazlasına katkıda bulunmaktadırlar [26].

Çocukluk döneminde BOH riskinin artışı, özellikle çocukluk çağı obezitesinin yaygınlığındaki yükselişle ilişkilendirilmiştir [27,28]. Son otuz yılda, dünya genelinde çocukluk çağı obezite oranları üç katın üzerinde artış göstermiştir [29], bu da obezitenin çocukluk çağında küresel bir salgın boyutuna ulaştığını ortaya koymaktadır. Okul çağındaki çocukların yaklaşık %10'unun, çocukluk çağı obezitesinin kronik BOH gelişimi riskini artırarak bu duruma katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir [26].

Çocukluk çağı obezitesinin, BOH riskini yükseltmesinin yanı sıra, damgalama ve ayrımcılık, aileler için artan bakım maliyetleri, obezite ve ilişkili durumların tedavisi için kaynakların yönlendirilmesi gibi geniş toplumsal etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca, obezitenin çeşitli ülkelerde toplam sağlık harcamalarının %1–5'ini oluşturduğu öngörülmektedir [30].

Amerikan Tabipler Birliği (AMA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), obeziteyi bağımsız bir hastalık olarak tanımlamaktadır [31,32]. Ayrıca, Dünya Obezite Federasyonu obeziteyi "kronik, tekrarlayan ve ilerleyici bir hastalık süreci" şeklinde nitelendirmektedir [33]. Obezitenin bir hastalık olarak kabul edilmesi, bunun multiple morbidite (MM) içerisinde bir bileşen olarak ya da komorbidite kapsamında diğer sağlık sorunlarıyla birlikte görülebileceğini göstermektedir [34]. MM ve komorbidite varlığı, etkilenen bireylerin uzun dönemli bakım süreçlerini daha da karmaşık hale getirmektedir [35]. Bu bağlamda, obezite ile en sık ilişkilendirilen komorbid durumlar arasında hipertansiyon, tip 2 diyabet mellitus (T2DM), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve metabolik sendrom gibi çeşitli bulaşıcı olmayan hastalık grupları yer almaktadır.

Obezitenin BOH gelişimine katkıda bulunan mekanizmaları oldukça karmaşık olup, inflamatuvar süreçler, oksidatif stres ve insülin direncini içermektedir [36]. İnsülin direnci, telafi edici hiperinsülinemiye yol açmakta ve bu durum obezite ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler komorbiditelerin büyük bir kısmının temelinde yer almaktadır [37,38]. Tip 2 diyabet mellitusun (T2DM) patogenezinde insülin direnci ilk basamak olup, ilerleyen süreçte bozulmuş insülin sekresyonu nedeniyle bu süreç sonunda klinik T2DM tablosu ortaya çıkmaktadır [37–39]. Ayrıca insülin direnci; hiperinsülinemi, dislipidemi, hipertansiyon ve santral obezite ile karakterize metabolik sendromun önemli bir bileşenidir [40] ve aynı zamanda alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi gastrointestinal komorbiditelerin gelişiminde de rol oynamaktadır [40].

Obezite ile BOH arasındaki bağlantı birçok gözlemsel çalışma ile ortaya konmuştur. Örneğin, Pantalone ve arkadaşları [41], daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ile karşılaştırıldığında, yüksek VKİ kategorilerinde T2DM, prediyabet, hipertansiyon ve KVH prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir ($p < 0,0001$). Yakın dönemde 52 çalışmayı kapsayan bir sistematik derleme ve meta-analiz, çocukluk çağı obezitesi ile BOH arasındaki ilişkiyi doğrulamış; hiperlipidemi için 1,4, kardiyovasküler hastalıklar için 21,2, NAFLD için 26,1, solunum sistemi bozuklukları için 1,7 ve hipertansiyon için 4,0 prevalans oranları saptamıştır [42]. Amerika Birleşik Devletleri'nin Louisiana eyaletinde yürütülen uzun dönemli bir epidemiyolojik araştırma, fazla kilolu ergenlerde hipertansiyonun 8,5 kat, dislipideminin ise normal kilolu akranlarına göre 3,1 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir [43,44]. Bu veriler, çocukluk çağında başlayan obezitenin ergenlik dönemine taşınmasının, çoklu BOH gelişimi ile nedensel bir ilişkiye sahip olduğunu desteklemektedir.

3.1.2. Mikrobiyota ve İnflamasyon

Küresel obezite epidemisi, bağırsak mikrobiyotasının ve metabolik ürünlerinin sağlık üzerindeki potansiyel faydalarından yararlanmayı hedefleyen etkili müdahale stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu yüzden, bağırsak mikrobiyal kompozisyonu ve konakçı ile etkileşim mekanizmaları, homeostatik enerji metabolizması ile disbiyoz kaynaklı metabolik inflamasyon ve obezitenin patofizyolojisi açısından incelenmiştir. Ayrıca, probiyotik ve prebiyotiklerin öbiyotik ve sağlığı destekleyici etkileri ile birlikte, bağırsak mikrobiyal disbiyoz ve obezite riskine bağlı epigenetik modifikasyonlar tartışılmıştır.

Yüksek yağ ve karbonhidrat içeren diyetler, bağırsak mikrobiyotasını Firmicutes (Clostridium), Prevotella ve Methanobrevibacter türlerinin baskın olduğu, Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus ve Akkermansia gibi yararlı cins ve türlerden yoksun bir profile dönüştürmektedir. Bu değişim, bağırsak epitel bariyer bütünlüğünü koruyan, bakteriyel translokasyonu ve inflamasyonu azaltan ve açlıkla ilişkili hormonların ekspresyonunu artıran kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretiminin azalmasıyla ilişkilidir. Faydalı mikroorganizmaların azalması, açlık kaynaklı adipokin ekspresyonunu baskılayarak dislipidemiye yol açmaktadır. Bunun sonucunda düşük dereceli kronik inflamasyon (metabolik endotoksemi) gelişmekte ve obezite ile ilişkili komorbid durumlar ortaya çıkmaktadır.

Yüksek yağlı diyet ve disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının etkileşimi, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla konakçı organizmada artan adipogenez ve bozulmuş glisemik kontrol ile sonuçlanan bir programlamayı tetiklemektedir. İlginç bir şekilde, bu obeziteye neden olan mekanizmalar bir nesilden diğerine aktarılabilmekte olup, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik uygulamalarıyla modüle edilebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının obezite riskine etkisi ve potansiyel müdahale stratejileri, hayvan modellerinde kapsamlı biçimde gösterilmiş olsa da, insan çalışmalarında uygulanabilirliğinin ve etkinliğinin doğrulanması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır [45].

3.1.3. Psikososyal ve Davranışsal Etkiler

Çocukluk ve ergenlik dönemleri, deneyimler, çevresel faktörler ve beslenme biçimlerinin beyin yapısı ve işlevi üzerinde belirgin etkiler yaratabildiği kritik gelişim evrelerini temsil etmektedir. Özellikle dikkat, dürtü kontrolü ve duygusal tanıma gibi nöropsikolojik süreçler ergenlik döneminde önemli bir olgunlaşma göstermektedir. Bu dönemde ortaya çıkan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile ilişkili semptomlar ise içsel duyguların tanınmasını, yürütücü işlevleri, akademik başarıyı ve sosyal ilişkileri olumsuz yönde etkileyebilmektedir [46–48].

Çocukluk ve ergenlikte nöropsikolojik gelişimin ve akademik performansın desteklenmesi kritik öneme sahiptir; zira bu dönemdeki yetersiz bilişsel işlevsellik ve düşük akademik performans, yetişkinlikte obezite, işsizlik ve kötü sosyoekonomik koşullara maruz kalma riskiyle ilişkilendirilmiştir. Nöropsikolojik gelişim ve işlevler üzerinde beslenmenin belirleyici rolü bulunmaktadır. Besin öğeleri, serebral korteksteki enzimatik sistemlerin temel bileşenleri olup hücre bölünmesi, DNA sentezi, nörotransmitter ve hormon metabolizması ile hücresel büyüme için gerekli yapı taşlarını sağlamaktadır.

Mikro besinler (Örneğin, demir, çinko, B12 vitamini) ile uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerince (PUFA) zengin tam gıdaların yetersizliği, uzun vadede hafıza sorunları, DEHB belirtileri, depresif duygu durum ya da anksiyete gibi işlevsel bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık, gençler arasında yaygın olan aşırı fast food tüketimi; alkol ve madde kullanımı, dürtüsellik ve DEHB semptomlarının gelişimiyle bağlantılı bulunmuştur. Dolayısıyla, sağlıklı beyin gelişimi ve nöropsikolojik işlevlerin sürdürülebilmesi için yeterli ve dengeli beslenme vazgeçilmezdir [49].

4.Ergen ve Çocuklarda Fast Food Tüketimi: Risk Faktörleri, Müdahale Stratejileri ve Sonuç

4.1.Fast Food Tüketimi ile İlişkili Risk Faktörleri

Güncel literatür, çocuklar ve ergenler arasında fast food tüketimini artıran çok boyutlu ve birbirini etkileyen risk faktörlerini ortaya koymaktadır. Demografik değişkenler bu faktörler arasında merkezi bir rol oynamaktadır; özellikle ergenlik dönemindeki geç ergenler ve erkekler, daha küçük yaş grupları ve kızlara kıyasla fast food tüketimini belirgin şekilde daha yüksek düzeyde gerçekleştirmektedir [50].

Ayrıca, vücut kitle indeksi (VKİ) ile fast food tüketimi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır; yüksek VKİ'ye sahip çocuklar ve ergenler, enerji yoğun ve pratik besin seçeneklerine yönelme eğilimindedir ve bu durum, obezite ve fazla kilo riskini artıran bir döngü oluşturabilmektedir. [51].

Sosyoekonomik ve beslenme ile ilgili faktörler de fast food tüketimini belirlemede önemlidir. Gıda güvensizliği, taze ve besleyici gıdalara erişimin kısıtlı olduğu durumlarda, çocuk ve ergenlerin enerji yoğun ve kolay ulaşılabilir fast foodlara yönelmesine yol açmaktadır. Benzer şekilde, düşük meyve ve sebze tüketimi ile yüksek şekerli içecek tüketimi, sağlıksız beslenme alışkanlıklarını pekiştirerek metabolik riskleri artırmaktadır [52].

Bunun yanı sıra, yaşam tarzı ve davranışsal faktörler fast food tüketimi ile doğrudan ilişkilidir. Sigara kullanımı, fiziksel aktivite eksikliği ve uzun süreli sedanter davranışlar (Örneğin ekran başında geçirilen süre) yalnızca fast food tüketimini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda obezite ve metabolik bozukluklar gibi olumsuz sağlık sonuçlarının riskini de yükseltmektedir [53].

Tüm bu bulgular, fast food tüketiminin demografik, beslenme, davranışsal ve sosyoçevresel faktörlerin etkileşimli ve çok boyutlu bir sonucu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çocuk ve ergenlerde sağlıklı beslenme alışkanlıklarını teşvik etmeye yönelik bütüncül ve çok boyutlu müdahale stratejilerinin geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu stratejiler, hem aileleri hem okulları hem de çevresel ve toplumsal düzeyleri kapsayacak şekilde tasarlanmalıdır.

4.2. Önleme ve Müdahale Stratejileri

Çocuk ve ergenlerde fast food tüketiminin olumsuz sağlık sonuçlarını azaltmak için geliştirilecek önleme ve müdahale stratejilerinin, çok boyutlu ve eş zamanlı bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Bu stratejiler; aile, okul, sağlık sistemi ve politika düzeyinde bütüncül bir yaklaşımı içermelidir.

Aile düzeyi müdahaleler, çocukların beslenme davranışlarını doğrudan etkilemektedir. Ebeveynlerin beslenme konusunda bilinçlendirilmesi, ev ortamında sağlıklı beslenme alışkanlıklarının desteklenmesi ve ailelerin yemek hazırlama süreçlerinde aktif rol alması, çocukların uzun vadeli beslenme tercihlerini olumlu yönde şekillendirmektedir [54].

Okul ortamı, sağlıklı beslenme davranışlarının geliştirilmesinde önemli bir bağlamdır. Sağlıklı gıda seçeneklerinin kantinlerde erişilebilir hale getirilmesi, beslenme eğitiminin müfredata entegre edilmesi ve davranış değişikliği temelli okul programlarının uygulanması, öğrencilerde fast food tüketiminin anlamlı şekilde azalmasını sağlamaktadır [55].

Sağlık sistemi, özellikle birinci basamak sağlık hizmetleri aracılığıyla risk altındaki çocukların erken dönemde belirlenmesinde kritik bir rol üstlenmektedir. Düzenli büyüme ve beden kitle indeksi izlemleri, beslenme danışmanlığı ve gerektiğinde multidisipliner yönlendirmeler, çocukların obezite ve metabolik bozukluklar açısından korunmasına katkı sağlamaktadır [56].

Politika düzeyindeki düzenlemeler, sağlıksız gıdalara erişimin sınırlandırılması ve sağlıklı alternatiflerin erişilebilirliğinin artırılmasını hedeflemelidir. Şekerli içeceklere uygulanan vergiler, gıda etiketleme standartları ve okul çevresinde fast food işletmelerinin sınırlandırılması, çocukların sağlıksız besinlere maruziyetini azaltan etkili araçlar olarak öne çıkmaktadır [57].

Bununla birlikte, dijital medya ve reklamcılık alanındaki düzenlemeler, çağımızda çocuk ve ergenlerin beslenme tercihlerinin şekillenmesinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Sosyal medya, video oyunları ve çevrim içi platformlarda sağlıksız gıda reklamlarının sınırlandırılması, genç bireylerin sağlıklı beslenme davranışlarını destekleyen kritik bir halk sağlığı müdahalesi olarak değerlendirilmektedir [13].

5. Sonuç

Sonuç olarak, fast food tüketiminin çocuk ve ergen sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesi, disiplinler arası iş birliği ve kanıta dayalı müdahalelerle mümkün olacaktır. Bu bağlamda, yalnızca beslenme alışkanlıklarını değil, aynı zamanda çevresel, toplumsal ve kültürel faktörleri hedefleyen bütüncül yaklaşımlar geliştirilmelidir. Böylece, geleceğin yetişkinlerini oluşturan çocuk ve ergenlerde sağlıklı yaşam biçimlerinin benimsenmesi sağlanarak, toplum sağlığının uzun vadeli korunması mümkün olacaktır.

Kaynaklar

[1]. Popkin BM, Adair LS, Ng SW.. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. Nutr Rev. 2012;70:3–9.

[2]. Seubsman SA, Kelly M, Yuthapornpinit P, et al. Cultural resistance to fast-food consumption? A study of youth in North Eastern Thailand. Int J Consum Stud. 2009;33:669–675.

[3]. Jaworowska A, Blackham T, Davies IG, et al. Nutritional challenges and health implications of takeaway and fast food. Nutr Rev. 2013;71:310–318.

[4]. Powell LM, Nguyen BT. Fast-food and full-service restaurant consumption among children and adolescents: effect on energy, beverage, and nutrient intake. JAMA Pediatr. 2013;167:14–20.

[5]. Ashdown-Franks G, Vancampfort D, Firth J, et al. Association of leisure-time sedentary behavior with fast food and carbonated soft drink consumption among 133,555 adolescents aged 12-15 years in 44 low- and middle-income countries. Int J Behav Nutr Phys Act. 2019;16:35.

[6]. Das JK, Salam RA, Thornburg KL, et al. Nutrition in adolescents: physiology, metabolism, and nutritional needs. Ann N Y Acad Sci. 2017;1393:21–33.

[7]. Whitton C, Ma Y, Bastian AC, et al. Fast-food consumers in Singapore: demographic profile, diet quality and weight status. Public Health Nutr. 2014;17:1805–1813.

[8]. Mazidi M, Speakman JR. Association of fast-food and full-service restaurant densities with mortality from cardiovascular disease and stroke, and the prevalence of diabetes mellitus. J Am Heart Assoc. 2018;7:e007651.

[9]. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. Lancet. 2005;365:36–42.

[10].Kato I, Tominaga S, Kuroishi T. Relationship between westernization of dietary habits and mortality from breast and ovarian cancers in Japan. Jpn J Cancer Res. 1987;78:349–357.

[11].Janssen HG, Davies IG, Richardson LD, et al. Determinants of takeaway and fast food consumption: a narrative review. Nutr Res Rev. 2018;31:16–34.

[12].Beal T, Morris SS, Tumilowicz A. Global patterns of adolescent fruit, vegetable, carbonated soft drink, and fast-food consumption: a meta-analysis of global school-based student health surveys. Food Nutr Bull. 2019;40:444–459.

[13].Boyland, E. J., McGale, L. S., Maden, M., & Bolton, J. (2022). Association of food and nonalcoholic beverage marketing with behavioral and health outcomes in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatrics, 176(10), e222663.

[14].Malmir, H., Mahdavi, F. S., Ejtahed, H. S., Kazemian, E., Chaharrahi, A., Mohammadian Khonsari, N., Mahdavi-Gorabi, A., & Qorbani, M. (2023). Junk food consumption and psychological distress in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience*, *26*(9), 807–827.

[15].Niemeier HM, Raynor HA, Lloyd-Richardson EE, Rogers ML, Wing RR. Fast food consumption and breakfast skipping: predictors of weight gain from adolescence to adulthood in a nationally representative sample. J Adolesc Health 2006;39(6):842-9.

[16].Nixon H, Doud L. Do fast food restaurants cluster around high schools? A geospatial analysis of proximity of fast food restaurants to high schools and the connection to childhood obesity rates. J Agric Food Syst Community Dev 2016;2(1):181-94.

[17].Williams J, Scarborough P, Matthews A, Cowburn G, Foster C, Robert N, Rayner M. A systematic review of the influence of the retail food environment around schools on obesity-related outcomes. Obes Rev 2014;15(5):359-74.

[18].Shah T, Purohit G, Nair SP, Patel B, Rawal Y, Shah R. Assessment of obesity, overweight and its association with the fast food consumption in medical students. J Clin Diagn Res 2014;8(5):CC05-7.

[19].Al-Otaibi HH, Basuny AM. Fast food consumption associated with obesity/overweight risk among University female student in Saudi Arabia. Pak J Nutr 2015;14(8):511-6.

[20].Dumanovsky T, Huang CY, Nonas CA, Matte TD, Bassett MT, Silver LD. Changes in energy content of lunchtime purchases from fast food restaurants after introduction of calorie labelling: cross sectional customer surveys. BMJ 2011;343:d4464.

[21].Block JP, Scribner RA, DeSalvo KB. Fast food, race/ethnicity, and income. Am J Prev Med 2004;27(3):211-7.

[22].Dunn RA, Sharkey JR, Horel S. The effect of fast food availability on fast food consumption and obesity among rural residents: an analysis by race/ethnicity. Econ Hum Biol 2012;10(1):1-13.

[23].Eshrati B, Hasanzadeh J, Beigi AM. Calculation of population atributable burden of excess weight and obesity to non-contagious diseases in Markazi provience of Iran. Koomesh 2010;11(2):83-90.

[24].Hassanzadeh J, Mohammadbeigi A, Eshrati B, Moemenbellah-Fard M. Estimation of the regional burden of non-communicable diseases due to obesity and overweight in Markazi province, Iran, 2006-2007. J Cardiovasc Dis 2012;3(1):26-31.

[25].Proimos J, Klein JD. Noncommunicable diseases in children and adolescents. Pediatrics. (2012) 130:379–81. 10.1542/peds.2012-1475.

[26].Guariguata L, Jeyaseelan S. Children Non-Communicable Diseases: Global Burden Report. NCD Child (2019). Available online at: http://www.ncdchild.org/media/1603/ncdchild_global_burden-report-2019.pdf (accessed December 15, 2021).

[27].WHO. Obesity and Overweight. World Health Organization (2018). Available online at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (accessed December 20, 2021).

[28].Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, James WP. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. Public Health Nutr. (2004) 7:123–46. 10.1079/PHN2003585

[29].WHO. World Health Organization New Air Pollution Data. World Health Organization (2018). Available online at: http://www.ccacoalition.org/en/news/world-health-organization-releases-new-global-air-pollution-data (accessed December 28, 2021).

[30].Seidell JC. Societal and personal costs of obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes. (1998) 106:7–10. 10.1055/s-0029-1212029

[31].Galuska DA, Dietz WH. Obesity and Overweight (ICD-10 E66). Chronic Disease Epidemiology and Control 3rd Ed. (2010). p. 269–90.

[32].Pollack A. AMA Recognizes Obesity as a Disease. The New York Times; (2013). p. 18.

[33].Bray G, Kim K, Wilding J, Federation WO. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. a position statement of the world obesity federation. Obes Rev. (2017) 18:715–23. 10.1111/obr.12551

[34].Yancik R, Ershler W, Satariano W, Hazzard W, Cohen HJ, Ferrucci L. Report of the national institute on aging task force on comorbidity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. (2007) 62:275–80. 10.1093/gerona/62.3.275

[35].Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. (2004) 59:255–63. 10.1093/gerona/59.3.M255

[36].Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. (2014) 6:129–43. 10.4274/jcrpe.1471

[37].Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? Diabetes Care. (2005) 28:638–44. 10.2337/diacare.28.3.638

[38].Kahn SE. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. (2001) 86:4047–58. 10.1210/jc.86.9.4047

[39].Gungor N, Libman I, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. In: Pescovitz, Eugster editors. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management. Lippincott, Williams and Wilkins; (2004)

[40].Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. Pediatr Review. (2012) 33:459. 10.1542/pir.33.10.459

[41].Pantalone KM, Hobbs TM, Chagin KM, Kong SX, Wells BJ, Kattan MW, et al. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system. BMJ Open. (2017) 7:e017583. 10.1136/bmjopen-2017-017583

[42].Sharma V, Coleman S, Nixon J, Sharples L, Hamilton-Shield J, Rutter H, et al. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. Obes Rev. (2019) 20:1341–9. 10.1111/obr.12904

[43].Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa heart study. Am J Epidemiol. (2012) 176:S142–9. 10.1093/aje/kws236

[44].Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa heart study. Metabolism. (1996) 45:235–40. 10.1016/S0026-0495(96)90060-8

[45].Amabebe, E., Robert, F. O., Agbalalah, T., & Orubu, E. S. F. (2020). Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*, *123*(10), 1127–1137. doi:10.1017/S0007114520000380

[46].Levy T, Dupuis A, Andrade BF et al (2023) Facial emotion recognition in children and youth with attention-deficit/hyperactivity disorder and irritability. Eur Child Adolesc Psychiatry 32(11):2271–2280. 10.1007/s00787-022-02033-3

[47].Thomson P, Vijayakumar N, Johnson KA et al (2020) Longitudinal trajectories of sustained attention development in children and adolescents with ADHD. J Abnorm Child Psychol 48(12):1529–1542. 10.1007/s10802-020-00698-5

[48].McKay E, Kirk H, Martin R, Cornish K (2023) Social difficulties in adolescent attention deficit hyperactivity disorder: social motivation, social anxiety and symptom severity as contributing factors. J Clin Psychol 79(4):1113–1129. 10.1002/jclp.23462

[49].Ayala-Aldana, N., Pinar-Martí, A., Ruiz-Rivera, M., Fernández-Barrés, S., Romaguera, D., Casanova-Mollà, J., Solà-Valls, N., & Julvez, J. (2025). Original article: adolescent dietary patterns derived using principal component analysis and neuropsychological functions: a cross-sectional analysis of Walnuts Smart Snack cohort. *European child & adolescent psychiatry*, *34*(5), 1569–1578.

[50].Li, L., Sun, N., Zhang, L., Xu, G., Liu, J., Hu, J., Zhang, Z., Lou, J., Deng, H., Shen, Z., & Han, L. (2020). Fast food consumption among young adolescents aged 12-15 years in 54 low- and middle-income countries. *Global health action*, *13*(1), 1795438.

[51].Braithwaite, I., Stewart, A. W., Hancox, R. J., Beasley, R., Murphy, R., Mitchell, E. A., ISAAC Phase Three Study Group, & ISAAC Phase Three Study Group (2014). Fast-food consumption and body mass index in children and adolescents: an international cross-sectional study. *BMJ open*, *4*(12), e005813.

[52].Facina, V. B., Fonseca, R. D. R., da Conceição-Machado, M. E. P., Ribeiro-Silva, R. C., Dos Santos, S. M. C., & de Santana, M. L. P. (2023). Association between Socioeconomic Factors, Food Insecurity, and Dietary Patterns of Adolescents: A Latent Class Analysis. *Nutrients*, *15*(20), 4344.

[53].Askari Majabadi, H., Solhi, M., Montazeri, A., Shojaeizadeh, D., Nejat, S., Khalajabadi Farahani, F., & Djazayeri, A. (2016). Factors Influencing Fast-Food Consumption Among Adolescents in Tehran: A Qualitative Study. *Iranian Red Crescent medical journal*, *18*(3), e23890.

[54].Scaglioni, S., De Cosmi, V., Ciappolino, V., Parazzini, F., Brambilla, P., & Agostoni, C. (2018). Factors Influencing Children's Eating Behaviours. *Nutrients*, *10*(6), 706.

[55].Kachwaha, S., Kim, S. S., Das, J. K., Rasheed, S., Gavaravarapu, S. M., Pandey Rana, P., & Menon, P. (2024). Behavior Change Interventions to Address Unhealthy Food Consumption: A Scoping Review. *Current developments in nutrition*, *8*(3), 102104.

[56].Daniels, S. R., Hassink, S. G., & COMMITTEE ON NUTRITION (2015). The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity. *Pediatrics*, *136*(1), e275–e292.

[57].Andreyeva, T., Marple, K., Moore, T. E., & Powell, L. M. (2022). Evaluation of Economic and Health Outcomes Associated With Food Taxes and Subsidies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, *5*(6), e2214371.

OBEZİTE VE TİP 2 DİYABET YÖNETİMİ

HATİCE DEMİRGAN ÖZEREN*
EDA ÇELEBİ BİTKİN**

Son yıllarda pediatrik obezite oranında hızlı bir artış görülürken aynı zamanda genç yaşlarda tanı konulan Tip 2 diyabet sıklığında da daha önceki dönemlerle kıyaslandığında belirgin artış gözlenmektedir. Günümüzdeki nesilin daha önceki nesillere göre daha kilolu ve Tip 2 diyabetin daha genç yaşta görülmesi toplum sağlığı için ciddi bir sorun oluşturmaktadır (1).

Çocuk ve Adolesanlarda Obezite

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımlaması ile obezite, bireyin psikolojik ve fiziksel sağlığını bozup, sosyal yaşamını olumsuz etkileyecek düzeyde vücutta yağ dokusu birikimidir. Çocukluk çağında obezite genellikle ekzojen, daha az oranda endojen nedenlere bağlıdır. Ekzojen obezite, alınan enerji miktarı ile harcanan enerji miktarı arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişir. Enerji metabolizmasını kontrol eden genlerde fonksiyon kaybı nedeni ile genetik obezite, sendromik obezite ve hormonal bozukluklara bağlı endokrin kaynaklı obezite endojen obeziteler olarak değerlendirilir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda çocukluk çağında fazla kilolu ve obez olan çocuklarda ilerleyen yaşlarda obezite riski daha yüksek olduğu gibi bu hastalarda obeziteye bağlı morbitide ve mortalite oranı da daha fazla görülmüştür (2,3).

* edacelebitkin@gmail.com
** haticedemirgan@gmail.com

Obezite Prevelansı:

Tüm Dünyada obezite oranı gün geçtikçe artmaktadır ve ülke çapında okul öncesi yaş grubunda yapılan bir araştırma fazla kilolu/obez oranını %8.6 ile %6.6 olarak göstermiştir (4).

Risk Faktörleri:

Genetik yatkınlık:

Ekzojen obezitede poligenik bir yatkınlık olduğu ve obezlerin büyük kısmında bu gen varyasyonlarının varlığının önemi gösterilmiştir. Bu genler monogenik veya sendromik obezite ile ilgili olmayıp ekzojen obezite ile ilişkilidir. Vücut yağ oranı ve yağ dağılımı genetik faktörlerle belirlenir ve bu faktörler obezite gelişiminde etkilidir (5,6).

Beslenme:

Fetal dönemden itibaren beslenme ile obezite yakından ilişkilidir. Hamilelik öncesinde annenin obez olması ve hamilelik sürecinde fazla kilo alan annenin bebekleri fazla kilolu olup, ilerleyen dönemlerde obezite için risk oluşturduğu belirtilmiştir (7,8). Yetersiz anne sütü alımı, erken protein hipotezine göre yüksek proteinli formül mama kullanımı ve katı gıdalara erken başlama çocuklarda obezite riskini artırmaktadır. Bağırsak mikrobiyatası da yine obezite ile ilişkilendirilmiştir. (9)

Yaşam tarzı ve fiziksel aktivite:

Hareketsiz bir günlük yaşantı, 2 saatten uzun ekran maruziyeti, düzenli spor alışkanlığının olmaması obezite için risk oluşturan faktörlerdir (10).

Psikososyal durum:

Obezitenin bir nedeni olduğu gibi sonucu olarak da okul başarısızlığı, arkadaş çevresinde dışlanma, aile içi ilişkilerinin kötü olması sık karşılaşılan problemlerdir.

Uyku bozuklukları:

Uyku süresinin az olması, ekran bağımlılığına bağlı uyku düzensizlikleri obezite için risk oluşturur. Çocuklarda 8 saat ve bebeklerde 12 saat düzenli uyku obezite riskini azaltır (11,12).

İlaçlar:

Bazı antiepileptikler (valproat, gabapentin, karbamazepin gibi), steroidler, trisiklik antidepresanlar, insülin ve sekretogogları, antihipertansifler (klonidin, propranolol gibi), antipsikotikler (klozapin, risperidon, olanzapin gibi) kilo alımına sebep olur (13).

Geçirilmiş hastalıklar:

İntrakranial cerrahi, tiroidektomi ve tonsillektomi operasyonu geçiren kişilerde obezite oranında artış gösterilmiştir (14,15).

Sosyoekonomik durum:

Gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ailelerde ve gelişmiş ülkelerde ise sosyoekonomik durumu düşük olan ailelerde obezite daha sık gözlenir (16,17).

Obezitenin Tanı Kriterleri:

Vücut ağırlığının (kg) boyun(m) metrekaresine bölünmesi ile bulunan vücut kitle indeksi(VKİ) yaşa ve cinsiyete göre persentil cetveline yerleştirilir. 2 yaş üstünde VKİ 85.-95. persentiller arasında olması fazla kilolu, 95. persentil üzerinde olması obezite, VKİ' nin 35 üzerinde olması ise morbid obezite olarak sınıflandırılır(2,18,19). Dünya Sağlık Örgütünün 2 yaş altında çocuklarda yaş ve cinsiyete göre belirlenen persentil değerlerinde 85. persentil üzerinde olması fazla kilolu veya obez olarak tanımlanmıştır. 0-2 yaş grubunda boya göre ağırlık değerlendirilmesi önerilir (19).

Rölatif ağırlık, güncel ağırlığın aynı boydaki normal çocuğun 50. persentildeki ağırlığa (ideal ağırlık) bölünüp 100 ile çarpımı ile hesaplanır. %110-%120 arası fazla kilolu, %120'den fazla ise obez, %140'tan fazla ise morbid obez olarak değerlendirilir (19,20,21).

Bel çevresi, bel/kalça ve bel/boy oranı vücut yağ dağılımını gösterir ve komorbitide ile ilişkilendirilmiş santral obezite tespitinde VKİ'den daha değerlidir.

Cilt altı yağ dokusu kalınlığı, Ponderal indeks ve Benn's indeksi obezite sınıflandırılmasında diğer kullanılan yöntemlerdir (3).

Total vücut potasyumu ölçümü, BT veya MR ile vücut yağ dağılımı tespiti, biyo-elektrik impedans ölçümü, Dual enerjili X-ray absorpsiyometri (DEXA) gibi yöntemler vücut yağını ölçen diğer yöntemlerdir ancak pratikte uygulanması zor ve pahalıdır.

Ekzojen Obezitede Fizik Muayene:

Antropometrik ölçümler ve sistemik muayene dikkatle yapılmalıdır. Büyüme eğrisinde persentil değişiklikleri ve büyüme hızı önemlidir. Kan basıncı değerlendirilmeli, yaşa ve boya göre yüksek görülmesi durumunda metabolik sendrom, obezite ve hipertansiyonla giden endokrin bozukluklar düşünülmelidir. Dismorfik bulguların, mental retardasyonun eşlik ettiği durumlar monogenik veya sendromik obeziteyi akla getirir. Hipotiroidi ve Cushing sendromunda ciltte kuruluk ve mor strialar görülürken, ekzojen obezitede pembe strialar dikkat çeker. Akantozis nigrikans, insülin direnci ve metabolik sendrom açısından uyarıcıdır. Akne ve hirsutizm obeziteye eşlik edebilen polikistik over sendromu (PKOS) açısından değerlendirilmelidir. Büyüme hızında yavaşlama ve boy kısalığı endokrin kaynaklı obezitede dikkat çeker ancak ekzojen obezlerde büyüme hızı normal veya artmış olarak görülür. Melanakortin-4 reseptör (MC4R) gen defektinde ise boy kısalığı

yoktur. Ayrıca yine psödohipoparatiroidide ilk 3 yaşta hızlı büyüme olmasına rağmen erişkin boy kısadır. Ekzojen obeziteye bağlı kız çocuklarında kemik maturasyonu hızlanır ve erken puberte bulguları görülebilirken, erkek çocuklarda hipogonadizm bulguları gelişebilir. Obeziteye mikropenis, inmemiş testis, skrotal hipoplazi gibi bulguların eşlik ettiği durumlarda ise endokrin kaynaklı ya da sendromik obezite akla gelmelidir (22). Hastalar obeziteye eşlik eden psödotümör serebri açısından değerlendirilmeli, nörolojik muayene ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Göz dibi muayenesinde retinitis pigmentoza görülmesi durumunda Bardet-Biedl ve Alström sendromu düşünülebilir (2,22,23).

Obezite ve Komorbid Durumlar:

İnsülin direnci ve diyabet

Enerji homeostazisi ve iştah-doygunluk mekanizması, obezitede artan yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinler nedeni ile bozulur. Buna bağlı olarak metabolik bozukluklar meydana gelir. Bu metabolik bozukluklar arasında en sık insülin direnci, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet görülür (24,25). Metabolik sendrom, insülin direnci ile bozulmuş glukoz toleransı-prediyabet, dislipidemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve hiperürisemi olarak tanımlanır (26). Başlangıçta hiperinsülinemi ile kompanse edilen metabolik bozulma, kompansasyonun yetersiz kalması ile bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Tip 2 diyabete ilerler (27). Daha önce daha çok erişkinde tanımlanan Tip 2 diyabet obezite artışına bağlı olarak çocukluk yaş grubunda belirgin şekilde artmıştır (28).

Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar

Obezitede insülin direnci gelişir, sempatik aktivasyon artar, renin-anjiotensin sistemi devreye girer, periferik vasküler direnç artar ve hipertansiyona sebep olur. Obez hastalarda sağlıklı çocuklara oranla 3 ile 5 kat daha fazla hipertansiyon geliştiği görülür (29,30).

Yağlı karaciğer hastalığı

Abdominal obezite ve insülin direnci ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı en sık kronik karaciğer hastalık nedenleri arasındadır. Çocuklarda obezite artışı ile daha sık görülmeye başlamıştır.

Obstruktif uyku apnesi (OUA) ve solunum problemleri

Çocuklarda tonsil hipertrofisinden sonra obstruktif uyku apnesinin en sık nedeni obezitedir. Astım ve diğer solunum fonksiyonlarında bozulma normal çocuklara oranla daha sıktır.

Cilt bulguları

İnsülin direncine bağlı akantozis nigrikans, akrokordon, plantar hiperkeratoz, mantar enfeksiyonları, pembe-beyaz strialar, hirsutismus, atopik egzema obezitede sık görülen cilt bulgularıdır (31).

PKOS

PKOS tanı kriterlerinde obezite ve insülin direnci olmasa da obezite, PKOS için ciddi bir risk faktörüdür. Hiperandrojenizm, oligo/anovulasyon ve polikistik over ile karakterizedir. Obezitedeki insülin direnci/hiperinsülinizim ile hipofizden LH salınımı ve teka hücrelerinin LH duyarlılığı artar ve buna bağlı olarak androjen üretimi uyarılır. Obez ve PKOS birlikteliğinde kilo kaybı sağlandığında bulgularda düzelme görülür (32,33).

Nörolojik bulgular

İntrakranial bir lezyon olmaksızın kafa içi basıncı artışına bağlı baş ağrısı, bulantı, görme alanında azalma veya geçici görme azlığı, çift görme durumu psödotümör serebri sendromu (PSS) olarak tanımlanır ve obezlerde en sık görülen nörolojik bozukluktur (34).

Ortopedik sorunlar

İnflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı eklem bölgeleri ve kaslarda inflamasyon, vitamin D ve mineral eksiklikleri, ağırlık artışına mekanik etkiler sonucunda femur başı epifiz kayması, tibia vara, kifoz, alt ekstremite şekil bozukluğu ve ağrılar sık görülür (35).

Laboratuvar Testleri:

Obezitede birinci basamak testler

Açlık kan glukozu, HbA1c, lipitler, ALT, AST ve tam idrar tetkiki ilk yapılacak testlerdir (2,36,37). Hafif TSH yüksekliği obezitede sık görülür ve kilo verildiğinde normal düzeye iner. Hipotiroidi şüphesi bulunmuyorsa tiroid fonksiyon testleri alınmasına gerek yoktur (38).

Komorbidite tesbitinde kullanılan testler

Hipertansiyon, akantozis nigrikans, ailede 40 yaş altında Tip 2 diyabet varlığı veya kardiyovasküler hastalık obeziteye eşlik ediyorsa metabolik açıdan değerlendirme yapılmalıdır. Bu durumların varlığında insülin direnci belirlenmesi, oral glukoz yükleme testi (OGTT), tam idrar tetkiki ve karaciğer ultrasonografisi (USG) yapılması gerekir (2,36,37,39). HOMA-IR olarak bilinen 'Homestasis Model Assessment-insulin resistance' insülin direnci hesaplanması için kullanılır. Açlık glukozu (mg/dL) ile açlık insülin (mU/ml) çarpımının 405'e bölünmesi ile hesaplanır. HOMA-IR prepubertal çocuklarda >2.5, pubertede >3.1olması durumunda insülin direncinden söz edilir (40,41,42,43). En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozu 100 mg/dL altında normal, 100-125 mg/dL arası bozulmuş açlık glukozu, 126 mg/dL üzerinde diyabet olarak tanımlanır. Obezitede glukoz toleransını en iyi OGTT ve HbA1c yansıtır. OGTT de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL arasında bozulmuş glukoz toleransı, 200 mg/dL üzerinde ise diyabet olarak değerlendirilir. HbA1c 5.7-6.4 arasında ise bozulmuş glukoz toleransı-prediyabetten söz edilir (40,41).

Dislipidemide total kolesterol 200 mg/dL (170 mg/dL altında normal, 170-199 mg/dL arası sınırda yüksek), trigliserid 130 mg/dL (90 mg/dL altında normal, 90-129 mg/dL arası hafif yüksek), LDL 130 mg/dL (110 mg/dL altında normal, 110-129 mg/dL arasında hafif yüksek) üzerinde ve HDL yaşa ve cinsiyete göre 10.persentil altında görülür. Aterojenik indeks (Aİ) olarak total kolestrolün HDL ye oranı 4'ten büyük (normal:2.5) ise kardiyovasküler risk artışından söz edilir (44,45).

AST, ALT ve GGT karaciğer fonkiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılır. ALT/AST oranı artması (ALT'nin erkekler için 50 U/L, kızlar için 44 U/L'den yüksek olması) karaciğer hasarı, GGT'nin artması karaciğer fibrozisi ile yakından ilişkilidir ve karaciğer USG yapılmalıdır (2,3,36,37,39,46).

Bel çevresinin yaşa ve cinsiyete göre 95.persentil üzerinde olması, trigliseridin 150 mg/dL üzerinde, HDL nin 40 mg/dL altında olması, kan basıncının 90. persentil üzerinde ve açlık plazma glukozunun 100 mg/dL üzerinde olması metabolik sendrom olarak tanımlanır ve obeziteye en sık eşlik eden metabolik bozukluktur (40,47,48,49).

Hirsutizm, akne, menstrüel bozukluklar, erkek tipi saç dökülmesi, memede küçülme gibi PKOS bulgularının varlığında; FSH, LH, DHEAS, total testesteron, SHBG, prolaktin, 17-OHP, pelvik USG tetkikleri kontrol edilir. Hasta bu durumlar varlığında fonksiyonel overyan hiperandrojenizm açısından da değerlendirilmelidir (2,19,32,33,36,50). Cushing sendromunda görülen kısa sürede hızlı kilo alımı, büyümede yavaşlama, akne ve hirsutizm, mor stria bulguları ile hipertansiyon varlığında 24 saatlik idrarda serbest kortizol, deksametazon supresyon testi planlanabilir (2,36,50). Hipotiroidiye bağlı obezitede büyümede yavaşlama, dislipidemi, psikomotor yavaşlama, ders başarısında azalma görülüp T3, T4, TSH ve tiroid otoantikorların görülmesi önemlidir (36,38,50). Obstruktif uyku apnesi şüphesinde polisomnografi gereklidir.

Tedavi:

Çocukluk obezitesinin erişkin yaş obezitesi ve komplikasyonları ile yakın ilişkili olduğu bilinmekte olup obeziteyi önleme ve tedavisinde ana unsur yaşam tarzı değişikliğidir. Dengeli beslenme, fiziksel aktivite, psikososyal destek yanında ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi obezite tedavisinin temelini oluşturur. Büyüme ve gelişmeyi durdurmaması açısından aşırı kalori kısıtlamasından kaçınılır. Dengeli beslenme yanında beslenme davranışı da değiştirilmelidir. Porsiyonları küçültmek, öğün sayısına önem vermek, besinleri iyi çiğnemek, hazır ve hızlı tüketilen besinlerden uzak durmak obezite riskini azaltır (2,3,36). İlk 6 ay anne sütü alınması ve ek gıdalar ile anne sütüne devam edilmesi obeziteye karşı koruyucudur. Fiziksel aktivite ile düzenli ve sağlıklı beslenme beraber uygulanabildiğinde kilo kaybı sağlanır. Fiziksel aktivite olarak günde 20-60 dakika kadar tempolu yürüyüş, ip atlama, bisiklet gibi orta dereceli aerobik aktivite kilo kaybı için tavsiye edilir (36).

İlaç tedavisi

16 yaşından büyük olmak üzere; VKİ nin 27'den büyük ve hipertansiyon veya Tip 2 diyabetin eşlik ettiği ya da VKİ 30'dan büyük hastalarda yaşam tarzı değişikliğine

rağmen kilo kaybı olmadığı durumlarda ilaç tedavisi verilir. İlaç tedavisine rağmen 12 hafta boyunca VKİ nde %4'ten az bir azalma görülmediği durumda ilaç tedavisi kesilir. Metformin adenozin monofosfat-aktive protein kinazı aktive eder. Bu yolla hepatik glukoz üretimi azalır, lipogenez engellenir, GLP-1 seviyesi artar ve intestinal karbonhidrat emilimini azalır. 250-1000 mg/doz günde 2 kez verilebilse de temel olarak obezitede değil, obeziteye eşlik eden Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, insülin direnci olan durumlarda tercih edilir. Gastrointestinal lipaz inhibitörü olan orlistat erişkin ve adölesanda kullanımı onaylı bir ilaçtır. İnkretin benzeri etki ile glukoz duyarlı insülin salınımını artıran GLP-1 (glukagon benzeri peptit-1) analogları (liraglutid, eksenatid, liksisenatid) kan glukozunu düşürür ve santral yol ile iştah azalmasını sağlar (2,36,51,52).

Bariyatrik cerrahi VKİ' nin 40 üzerinde ve orta düzey komorbiditesi olan veya VKİ 35 üzerinde olsa da ciddi komorbidite varlığında hastanın pubertesi tamamlanması durumunda bariyatrik cerrahi açısından değerlendirilebilir (53).

Çocuk ve Adolesanlarda Tip-2 Diyabet

Daha önce erişkin hastalığı olarak tanımlanan Tip-2 diyabet çocukluk döneminde obezitenin artması nedeni ile dünya genelinde adolesanlar içinde risk oluşturmaya başlamıştır (54). Poligenik bir katılımla beraber hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma ile kendini gösterir. Tip-2 diyabet ve obezite ilişkisine bağlı olarak insülin direnci artmıştır ve diyabet döneminde pankreas beta hücre fonksiyonları %80 kadar azalmıştır.

Prevelansı:

Çocuklarda diyabetten bahsedildiğinde yakın zamana kadar Tip-1 diyabet olarak düşünülürdü ve Tip-2 diyabet vakaların yalnızca %1-3'ünü oluştururdu. Ancak 2000'li yıllara gelindiğinde bu oran %20 lere kadar çıkmış olup 15-19 yaş grubunda diyabetli hastaların yarısı Tip-2 diyabet olarak tanımlanmıştır (55,56).

Risk Faktörleri:

Obezite, ailede Tip-2 DM tanılı birey olması, etnisite, kız cinsiyet ve prenatal koşullar çocukluk çağında Tip-2 diyabet için risk faktörleridir.

Gençlerde obezite ile Tip-2 diyabet arasındaki ilişki daha belirgindir ve vakaların %80 i obez, %10 u fazla kilolu ve sadece %10 u normal kilodadır (57). İnsülin direnci obeziteye bağlı gelişir ve glukoz intoleransı ve diyabet gelişiminde belirleyici rol oynar. Başlangıçta insülin direnci beta hücrelerinde fazla insülin salgılanması ile kompanse edilirken, zamanla kompansasyon mekanizması bozulması ile diyabete geçiş gerçekleşir (58).

Poligenik yatkınlığa çevresel risk faktörlerinin eklenmesi diyabet gelişimine neden olur. Diyabet gelişme riski, bir ebeveynde Tip-2 diyabet varlığında %20 (3.5 kat), her iki ebeveynde diyabet varlığında %30 (6 kat) artar. Monozigotik ikizde bu oran %90'a kadar çıkar (59).

Etnisitenin etkisi Amerika'da Kızıldereliler ve Afrikalılarda daha sık iken hispanik ve beyazlarda daha azdır. Farklı toplumlar için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Pubertede seks steroidleri ve büyüme hormonunun fizyolojik artışına bağlı olarak insülin direnci gelişir. Tanner evre 2-4 arasında insüline bağlı glukoz kullanımı %30 oranında azalır. Bu nedenle Tip-2 diyabet çocukluk çağında değil adolesanlarda görülür (60).

Kızlarda erkek cinsiyete göre Tip-2 diyabet 1.3-1.7 kat daha fazla görülür (61).

Prenatal koşullar Tip-2 diyabet gelişimi açısından önemlidir. Maternal beslenme yetersizliği veya plasental yetmezliğe bağlı düşük doğum ağırlığı ile doğan bebekler hızla kilo alır ve erişkin yaşta obezite ve buna bağlı Tip-2 diyabet riski artar. Ayrıca gestasyonel diyabetli anne bebekleri fazla kilolu olup yağ doku ve pankreas beta hücrelerinde kalıcı değişikliğe bağlı Tip-2 diyabet gelişme riski taşır (62).

Klinik bulgular

Adolesanlarda Tip-2 diyabet hastalarının %5 ile %13 ü ketoz veya ketoasidozla başvurur. Bu hastaların %57 ile %70 poliüri-polidipsi semptomları ile başvururken %40 kadarı ise asemptomatik olup tesadüfen yakalanır.

Tanı

Diyabet tanısı için dört farklı durumlardan bir tanesinin saptanması yeterlidir:

1. Poliüri-polipsi ve kilo kaybı gibi diyabet semptomları varlığında rastgele ölçülen plazma glukozu200 mg/dL' den fazla olması
2. En az 8 saat kalori alımının olmadığı plazma açlık glukozunun 126 mg/dL'den fazla olması
3. 75 gr glukoz ile uygulanan OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dL'den fazla olması
4. HbA1c nin %6.5 ve üzerinde olması (63,64)

Hastada hiperglisemi semptomları yok ise bu testler farklı bir günde tekrarlanarak tanı netleştirilir (65). Diyabet tanısı konulduktan sonra hastada obezite varlığı, pubertal veya postpubertal olması Tip-2 diyabet lehine fikir verir. Tip-1 diyabet herhangi bir yaşta görülebilir. Yine akantozis nigrikans, PKOS gibi durumlar Tip-2 diyabet için uyarıcıdır.

Laboratuvar

Diyabet tanısı konulduğunda insülin başlanmadan ya da en geç iki hafta içinde çalışılan pankreas adacık hücre antikorları, anti-glutamik asit dekorboksilaz (Anti-GAD), anti-tirozin fosfataz (IA2), anti-insülin antikor (IAA) ve çinko transporter 8 (ZnT8) antikor pozitifliği Tip-1 diyabet için destekleyicidir. Tip-2 diyabet olan adolesanlarda yine %10 kadar antikor pozitifliği görülür (66). Tip-1 diyabet endojen açlık insülini ve C-peptit düşüktür, ancak Tip-2 diyabette açlık insülin ve C-peptit normal ve yüksektir.

Tarama

Asemptomatik hastalarda fazla kilo veya obeziteye ek olarak:

1. Ailede veya 2. derece akrabalarda Tip-2 diyabet varlığı
2. Yüksek riskli etnik grup
3. Akontozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, PKOS, düşük doğum ağırlığı öyküsü
4. Maternal diyabet veya annede gestasyonel diyabet öyküsü

Bu kriterlerin en az iki tanesi eşlik ediyorsa, 10 yaşından sonra 3 yılda bir tarama önerilmektedir ve tarama için OGTT, HbA1c ve plazma açlık glukozu kullanılır (Amerikan Diyabet Birliği) (67).

Semptom varlığında tanı kriteri aranmaksızın test yapılır.

Prediyabet olarak tanımlanan hastalarda yaşam tarzı değişikliği yapılmalı, asemptomatik ise yılda bir kez, semptomatik ise daha kısa aralıklarla izlenmelidir.

Prediyabet; bozulmuş glukoz toleransı: OGTT'de 2. saat plazma glukoz değeri 140-199 mg/dL arasında, açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL arasında veya HbA1c düzeyinin %5.7-6.4 arasında olmasıdır (68).

Diyabetin diğer nedenleri

Tanıda Tip-2 diyabet düşünülse bile Tip-1 diyabet ve MODY (maturity-onset of diabetes the young) açısından ayırımı yapılmalıdır. Ayrıca Cushing sendromu, glukagon salgılayan tümörler, feokromositoma, kistik fibroz ve diyabete sebep olabilecek diğer pankreas hastalıkları açısından değerlendirilmelidir. Steroidler, 2.kuşak antipsikotikler, takrolimus, L-asparajinaz gibi ilaçlar da sekonder diyabet için risk oluştururlar.

Tip-2 diyabette tedavi

Ciddi semptomatik hiperglisemi ile gelen hastalarda insülin tedavisi ile başlanıp kontrol altına alındıktan sonra metforminle devam edilebildiği gibi, asemptomatik hastalarda sadece yaşam değişikliği yeterli olabilmektedir. Ateroskleroz ve PKOS gibi sorunları da beraberinde getiren obezitede yaşam tarzı değişikliği şarttır ve VKİ'i %85. persentil altına indirilmelidir (69).

İlaç tedavisi

FDA (Food and Drug Administration) tarafından Tip-2 diyabet tedavisinde yalnızca insülin ve biguanid türevi olan metformin onay almıştır. Plazma glukozu 250 mg/dL üzerinde ve HbA1c %9 dan yüksekse insülin ile tedaviye başlanması önerilir (58,70). Adolesanlarda ilk seçenek olarak kullanılan metformin, hepatik glukoz çıkışını azaltır ve önce hepatik sonrasında ise kaslarda insülin duyarlılığını artırır. Kilo kaybını kolaylaştırmanın yanında LDL kolesterol ve trigliserid seviyesinde düşme görülür. PKOS varlığında ovulasyon bozukluklarını düzeltir. HbA1c üzerinde etkisi yaklaşık aynı olan sülfanilüreler hipoglisemiye neden olurken metforminde bu etki görülmez.

Metformine bağlı en sık yan etki bulantı ve kusmadır. Laktik asidoza neden olması nedeni ile böbrek hastalıkları ile beraber kullanılmaması ve radyokontrast madde ile birlikte verilmemesi önerilir. Transaminazların 2.5 kattan daha fazla arttığı karaciğer hastalıkları, hipoksi, ağır enfeksiyon durumlarında metformin verilmemelidir. HbA1c %13 üzerinde ise yine tercih edilmez. Metformin kullanımında B12 ve folat absorbsiyonun azalması nedeni ile multivitamin takviye edilmelidir. Cerrahiden 24 saat önce tedaviye ara verilmeli, komplikasyon gelişmediği takdirde 48 saat sonrasında devam edilmelidir.

Tedaviye Tip-1 ve Tip-2 diyabet ayrımı yapılamadığı diyabetik ketoasidoz, ketoz, plazma glukozunun 250 mg/dL üzerinde ve HbA1c %9'un üzerinde olduğu durumlarda insülin ile başlanır. İnsülin tedavisi ile pankreas üzerindeki toksisite azaltılıp pankreasın insülin salınımı yeniden sağlanmış olur. İnsülin direnci olması nedeni ile insülin tedavisi 0.75-1.25 ünite/kg/günden başlanır ve 2 ünite/kg/güne kadar çıkılabilir. Kan glukozu normale yaklaştığında tedaviye metformin eklenebilir ve insülin tedavisi kademeli olarak azaltılıp kesilebilir. Glisemik hedefler yakalandığı durumda sadece yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisi ile takip edilebilir. HbA1c %8 in üzerinde iken tek doz insülin glarjin ya da detemir 0.2 ünite/kg başlanır ve HbA1c %9 üzerinde ise bazal-bolus insülin tedavisi uygulanır. Metformin diyabetik ketoasidoz veya dehidratasyon gibi metabolik kompansasyonun bozulduğu durumlarda kesilir.

Adolesanlarda tedavi uyumu zor olsa da HbA1c %7 nin ve açlık plazma glukozu 130 mg/dL nin altında tutulmaya çalışılır.

Erişkinlerde Tip-2 diyabet tedavisinde kullanılan sulfanilüreler, tiazolidindionlar, inkretin mimetikleri, alfa glukozidaz inhibitörleri gibi farklı ajanların çocuklarda kullanımı henüz yoktur. Sulfanilüreler, insülin sekresyonunu uyarır ve hipoglisemik etkiye sebep olabilirken tiazolidindionlar periferik insülin duyarlılığını artırır. İnkretin mimetikleri olan eksenatid ve liraglutid GLP-1 analogları olup glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır ve postprandiyal yeterli insülin yanıtı oluşur. Subkutan uygulanan bu ilaçlar mide boşalmasını geciktirir ve aynı zamanda santral iştah baskılayıcı etkisi ile kilo kaybı sağlar. Akarboz ve miglitol gibi alfa glikozidaz inhibitörleri kompleks karbonhidrat hidrolizini azaltır ve bu sayede korbonhidrat emilimi azalır. Morbid obezitesi olan Tip-2 diyabet hastalarında tedaviye rağmen glisemik kontrol sağlanamıyor ve kilo verilemiyorsa bariyatrik ya da metabolik cerrahi düşünülür (71).

KAYNAKLAR

1. Obesity and diabetes: An update. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. Verma S, Hussain ME. :. 11(2), 2017, s. 301–307.
2. Prevalence of pre-school children for overweight/obesity in Turkey. Santas F, Santas G. 14, 2018, World J Pediatry, s. 77-83.
3. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. 7, 2012, Future Microbiol, s. 91-109.

4. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. Kumar S, Kelly AS. 92(2), Feb 2017, Mayo Clin Proc.
5. National Instute for Health and Clinical Excellence: Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment anad management of overweight and obesity in adults and children. 43, 2006.
6. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. Caceres, M., Teran, C.G., Rodriguez, S. et al. 8, 31. 2008, BMC Pediatr.
7. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. Sangun Ö, Dündar B, Köşker M, Pirgon Ö, Dündar N. 3(2), 2011, J Clin Res Pediatr Endocrinol, s. 70-6.
8. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. 26(1), Jan 2003, Diabetes Care., s. 118-24.
9. Idiopathic intracranial hypertension: relation between obesity and visual outcomes. Szewka AJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. 33(1), Mar 2013. J Neuroophthalmol., s. 4-8.
10. Association between body mass index-for-age and slipped capital femoral epiphysis: the long-term risk for subsequent slip in patients followed until physeal closure. Aversano MW, Moazzaz P, Scaduto AA, Otsuka NY. 10(3, Jun 2016. J Child Orthop., s. 209-13.
11. Thyroid function in obese children and adolescents. Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, Uccheddu AP, Loche S. 73(3), 2010, Horm Res Paediatr., s. 193-7.
12. Pediatric Obesity: Current Concepts. Greydanus EG, Agana M, Kamboj MK, Shebrian S, Soares N, et al. 64, 2018, Disease a Month, s. 98-156.
13. A common variant in the FTO gene is associated wiith body mass index and predispose to childe and adult obesity. Fraling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, et al. 316, 2007, Scince, s. 889-884.
14. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, et al. 39, 2007, Nat Genet, s. 724-726.
15. Nutrition in pregnancy and eraly childhood and associations with obesity in developing countires. Yang Z, Huffman SL. Jan 2013, Matern Child Nutr., Cilt Suppl 1, s. 105-119.
16. Combined associations of pregnancy body mass index and gestational weight gain with outcome of pregnancy. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sorensen T, Olsen J, Ramussen KM. 87, 2008, s. 1750-1759.
17. Medications associated with wight gain. M., Malone. 39, 2005, Ann Pharmacother, s. 2046-2055.
18. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. Chen, X., Beydoun, M.A. ve Wang, Y. 16, 2008, Obesity, s. 265-274.
19. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. 31 May 2008, Sleep, s. 619-26.
20. Medications associated with weight gain. M., Malone. 39, 2005, Ann Pharmacother, s. 2046-2055.

21. A systematic review of adenotonsillectomy as a risk favtor for childhood obesity. Jeyakumar A, Fettman N, Armbrecht ES, et al. 144 (2), 2011, Otolaryngal Head and Neck Surg, s. 154-8.

22. Risk factors for development of obesity in children surviving brain tumors. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, Xiong X, WuS, Merchant TE. 88, 2003, J Clin Endocrinol Metab., s. 611-661.

23. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. . Wang, Y., & Lim, H. 24(3), 2012, International Review of Psychiatry, s. 176–188.

24. The impact of familial, behavioural and psychosocial factors on the SES gradient for childhood overweight in Europe.A longitudinal study. Bammann, K., Gwozdz, W., Pischke, C. et al.. . I41, (2017). 41, 2017, Int J Obes, s. 54–60.

25. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. . Aggarwal, B., Jain, V.Indian. 85, 2018, J Pediatr. s. 463–471.

26. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, Duffy S, Woolacott N. 19(43), Jun 2015, Health Technol Assess., s. 1-336.

27. Simple tests for the diagnosis of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. 17(12), Dec 2016, Obes Rev, s. 1301-1315.

28. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. 123(1), Jan 2009, Pediatrics, s. 84-8.

29. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. 56(6), Jun 2007. J Am Acad Dermatol., s. 901-16.

30. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Critical Approach Considering the Interaction between Pubertal Stage and Insulin Resistance. T., Reinehr. 8, Jan 2016, Curr Diab Rep., Cilt 16(1).

31. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. Pilia S, Casini MR, Foschini ML, Minerba L, Musiu MC, Marras V, Civolani P, Loche S. 32(5), May 2009 , J Endocrinol Invest, s. 401-5.

32. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. Sorof J, Daniels S. 40(4), Oct 2002, Hypertension, s. 441-7.

33. Cardiac function and obesity. Oct, Vasan RS. 89(10), 2003, Heart, s. 1127-9.

34. Obesity and the skin. Shipman AR, Millington GW. 165(4), Oct 2011, Br J Dermatol., s. 743-50.

35. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. RL., Rosenfield. 136(6), Dec 2015 , Pediatrics, s. 1154-65.

36. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee PA. 20. 2015, Horm Res Paediatr., Cilt 83, s. 376*89.

37. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. 102(3), 1 Mar 2017, J Clin Endocrinol Metab., s. 709-757.

38. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, Yilmaz S, Falk RJ, Jennette JC. Soc Nephrol. 2(6), Nov 2007, Clin J Am , s. 1207-14.

39. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. , 2011-2012. 311(8), 26 Feb 2014 , JAMA, s. 806-14.

40. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, Cisternino M, Larizza D. 68(6), Jun 2008 , Clin Endocrinol (Oxf)., s. 868-72.

41. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin KM, Heinze E. 28(2), Feb 2004 , nt J Obes Relat Metab Disord, s. 307-13.

42. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. 115(4), Apr 2005 , Pediatrics., s. e500-3.

43. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, Franzese A, Siani P, Riccardi G, Rubba P. 16(4), May 2006 , s. 279-84.

44. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. SE, Barlow ve Committee., Expert. 120 Suppl 4:S1, Dec 2007 , Pediatrics, s. 64-92.

45. Assessment of childhood obesity in secondary care: OSCA consensus statement. Viner RM, White B, Barrett T, Candy DC, Gibson P, Gregory JW, Matyka K, Ong K, Roche E, Rudolf MC, Shaikh G, Shield JP, Wales JK. 97(3, Jun 2012 , Arch Dis Child Educ Pract Ed., s. 98-105.

46. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E, Streicher P, Sieve-Smith L, Tracy TM, Lang JE, McCullough P. 50(7), Jul 2001 , Metabolism. , s. 856-61.

47. , Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin. Shubha Srinivasan, Geoffrey R. Ambler, Louise A. Baur, Sarah P. Garnett, Mirijana Tepsa, Fabian Yap, Glenn M. Ward, Christopher T. Cowell. Volume 91, 1 June 2006, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, s. 2074–208.

48. Bariatric Surgery for Obesity. . le Roux CW, Heneghan HM. 102(1):, Jan 2018 , Med Clin North Am., s. 65-182.

49. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. 146(5), May 2005 , J Pediatr, s. 693-700.

50. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Badaru A, Talton JW, Crume T, Liese AD, Merchant AT, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF. 7;311(17), May 2014 , JAMA, s. 1778-86. .

51. Incidence of diabetes in youth in the United States. Group, The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study ve Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. 297(24), 27 Jun 2007 , JAMA., s. 2716-24.

52. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. . Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, Dabelea D, Hamman R, Waitzfelder B, Kahn HS ve Group., SEARCH for Diabetes in Youth Study. 11(1):, Feb 2010 , Pediatr Diabetes., s. 4-11.

53. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, Kaufman FR, Linder B, Marcovina S, McGuigan P, Pyle L, Tamborlane W, Willi S ve Group., TODAY Study. ;96(1), Jan 2011 , J Clin Endocrinol Metab., s. 159-67.

54. MAGIC investigators; GIANT Consortium. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, Zeggini E, Huth C, Aulchenko YS, Thorleifsson G, McCulloch LJ, Ferreira T, Grallert H, Amin N, Wu G, Willer CJ, Raychaudhuri S, McCarroll SA, Langenberg C, Hofmann OM, Dupuis J, Qi L, S. 42(7), Jul 2010, Nat Genet., s. 579-89. .

55. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. Ball GD, Huang TT, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Goran MI. 148(1), Jan 2006 , J Pediatr., s. 16-22.

56. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. 52(6), Dec 2005 , Pediatr Clin North Am, s. 1579-609.

57. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. . Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. 133(3, Aug 2000 , Ann Intern Med., s. 176-82.

58. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Committee., International Expert. Jul 2009 , Diabetes Care., s. 1327-34.

59. Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of Type 2 diabetes in children. Kapadia C, Zeitler P. 2012(1), 20 Dec 2012 , Int J Pediatr Endocrinol, s. 31.

60. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB Jr, Fujimoto W, Klingensmith GJ, Lawrence JM, Linder B, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Dolan LM. 34(7), Jul 2011, Diabetes Care., s. 1628-33.

61. TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. . Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, Laffel L, Marcovina S, Tollefsen SE, Weinstock RS, Linder B. 33(9), Sep 2010 , Diabetes Care, s. 1970-5.

62. David P. Sonne, Bianca Hemmingsen. 40 (7) , July 2017, Diabetes Care 2017, s. e92–e93.

63. American Academy of Pediatrics. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK. 131(2), Feb 2013 , Pediatrics., s. 364-82.

64. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet. Willi SM, Martin K, Datko FM, Brant BP. Feb 2004 , Diabetes Care, s. 348-53.

65. American Academy of Pediatrics. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Springer SC, Silverstein J, Copeland K, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK. 131(2), Feb 2013 , Pediatrics, s. e648-64. .

66. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. 89(3 Pt 2), Mar 1992 , Pediatrics. , s. 525-84. .

67. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Daniels SR, Greer FR. 122(1), Jul 2008, Pediatrics., s. 198-208.

68. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Adolescents, NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and. 89 (3), 1992, Pediatrics, s. 495–501.

69. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Critical Approach Considering the Interaction between Pubertal Stage and Insulin Resistance. T., Reinehr. 16(1), Jan 2016 , Curr Diab Rep. , s. 8.

70. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. 2007, Lancet.

71. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. 23(5), May 2006 , Diabet Med., s. 469-80.

OBEZİTEDE HORMONAL BOZUKLUKLAR VE YÖNETİMİ

MURAT KARAOĞLAN*
FATOŞ ÇİRKİN MELİK**

1.GİRİŞ

Obezite; enerji alımının, bazal metabolizma ve bedensel hareket ile harcanan enerji miktarını aştığı durumlarda vücutta fazla miktarda yağ depolanmasıyla ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açabilen multifaktöriyel bir enerji metabolizması bozukluğudur. Enerji homeostazının sağlanmasında hipotalamus, hipofiz ve periferik endokrin organlardan salınan hormonların etkileşimi kritik rol oynar (1). Obezite, yalnızca bir enerji dengesizliği değil; tiroid hormonlarının bazal metabolizma üzerindeki etkileri, kortizolün yağ dağılımı, cinsiyet hormonlarının reprodüktif fonksiyonlar, büyüme hormonu ve IGF-1'in lipoliz ve kas kütlesi üzerindeki etkileri ile çok yönlü hormonal mekanizmalar sonucunda şekillenen bir süreçtir (2). Ayrıca adipoz doku, leptin ve adiponektin gibi adipokinler aracılığıyla endokrin bir organ gibi davranarak enerji dengesi üzerinde doğrudan etkilidir (3).

Obez çocuk ve erişkinlerde endokrin sistem bozuklukları sıklıkla obeziteye sekonder olarak gelişmektedir. Obezitede bu aksların çoğunda bozulmalar ortaya çıkar. Tiroid fonksiyon testlerinde subklinik değişiklikler, hipotalamo–hipofiz–adrenal (HHA) aks üzerinden kortizol düzeylerinde düzensizlikler, gonadal aks üzerinde cinsiyet hormon dengesizlikleri ve büyüme hormonu sekresyonunda azalma sık gözlenen bulgulardır (2,4). Bu hormonal bozukluklar yalnızca obezitenin ilerlemesine değil, aynı zamanda metabolik komplikasyonların derinleşmesine de aracılık eder.

* muratkaraoglan@gantep.edu.tr
** fatoscirkin@hotmail.com

2. HİPOTALAMO–HİPOFİZ–TİROİD AKSI BOZUKLUKLARI VE YÖNETİMİ

Obezitenin değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon testleri genellikle rutin olarak istenir (2). Obeziteye bağlı olarak başta endokrin sistem olmak üzere birçok sistemde değişiklikler meydana gelmektedir. Yağ dokusu ve hipotalamik-hipofiz-tiroid (HHT) aks arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur.

Obez çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum tiroid stimülan hormon (TSH) düzeylerinin çoğunlukla referans aralığının üst sınırına yakın ya da hafif yüksek olduğu, bazı olgularda ise bu artışa serbest triiyodotironin (ST3) yükselmesinin eşlik ettiği bildirilmiştir (5). Ancak bu değişikliklerin aşırı yağ dokusunun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır.

2.1. HHT Aksındaki Değişiklikler ve Klinik Etkileri

Tiroid hormonları (TH) ve TSH, yağ dokusunun kütlesi ve metabolik fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. TH'ları lipoliz ve lipogenez dengesini kontrol ederek enerji depolama kapasitesini belirlerken, TSH adipositlerdeki reseptörler üzerinden proliferasyon ve leptin–adiponektin salınımını etkiler. Adipoz dokuda leptin, adiponektin ve rezistin gibi adipokinler aracılığıyla HHT aksını geri bildirim mekanizmalarıyla düzenler. Özellikle leptin, hipotalamusta tiroid releasing hormon (TRH) sentezini uyararak aksın aktivitesini destekler.

2.1.a. Obeziteye Bağlı Kompansatuar Tiroid Aktivasyonu:

Çocukluk çağı obezitesinde HHT aksında sıklıkla subklinik düzeyde hormonal değişiklikler izlenmektedir. En karakteristik bulgular arasında TSH düzeylerinde hafif artış, ST3 yüksekliği ve serbest tiroksin (ST4) normal ya da hafif yüksek seyretmesi yer alır (6). Bu biyokimyasal profil, artan vücut kütlesine karşı metabolik hızı artırmaya yönelik sekonder ve adaptif bir yanıt olarak değerlendirilmektedir. Farmakolojik tedavi gerekmez. Kilo kaybı sağlandığında leptin düzeyleri azalır, TRH-TSH uyarısı normale döner ve TSH genellikle fizyolojik sınırlara iner (7). 3–6 ay aralıklarla TSH ve ST4 ölçümü yeterlidir.

2.1.b. Uzun Süreli Obezite ve Leptin:

Obezitede aksın aktivasyonu, büyük ölçüde adipoz dokunun endokrin özellikleri ve tiroid hormon metabolizmasındaki adaptif değişiklikler aracılığıyla oluşur. Adipoz dokudan salgılanan leptin, hipotalamusta TRH gen ekspresyonunu uyararak HHT aksının aktivitesini artırabilir; bunun sonucunda hipofizer TSH salınımında hafif artış ve periferde T4'ün T3'e dönüşüm hızında artış izlenir (3,4). Kronik leptin yüksekliği ise zamanla hipotalamik leptin duyarlılığını azaltır ve "aks hiporeaktivitesi" olarak tanımlanan tabloya yol açar. Kilo kaybı leptin düzeylerini düşürerek hipotalamik yanıtın fizyolojik duyarlılığını yeniden kazandırır.

2.1.c. Gerçek Subklinik Hipotiroididen Ayırım:

Gerçek subklinik hipotiroidide ST3 normal, ST4 düşme eğilimindeyken; obeziteye bağlı adaptasyonda ST3 artmış, ST4 normaldir. Normal ST4, adaptif aks aktivitesinin en önemli göstergesidir. Bu durumda primer hipotiroidi olasılığı düşüktür.

2.1.d. "Euthyroid obese pattern" (Ötroid obezite paterni):

Bu tablo, çocukluk çağı obezitesinde sık gözlenen, tiroid fonksiyon testlerinin referans aralığında olduğu, ancak TSH–T3–T4 dengesinin metabolik adaptasyon doğrultusunda değiştiği bir biyokimyasal durumu tanımlar (6). Bu değişiklikler hipotiroidiyi yansıtmaz; aksine artmış metabolik gereksinime karşı aksın yeniden ayarlanmasını ifade eder.

2.1.e. Deiyodinaz bozukluğu:

Obezitede artan yağ dokusu, organizmanın enerji gereksinimini belirgin şekilde artırır. Bu durum hücrelerin, özellikle kas ve yağ dokusunun, metabolik süreçlerini sürdürebilmek için daha fazla aktif tiroid hormonu olan T3'e ihtiyaç duymasına yol açar. Artan bu gereksinim, periferal dokularda deiodinaz tip 2 (D2) aktivitesinin artışıyla karşılanır. Periferik düzeyde, özellikle deiodinaz tip 2 (D2) aktivitesindeki artış, T4'ün daha aktif form olan T3'e dönüşümünü hızlandırarak ST3 düzeylerinde yükselmeye neden olur. Böylece oksijen tüketimi ve enerji harcaması desteklenir. Tablo, obezitenin metabolik yüküne karşı kompansatuar bir mekanizma olarak yorumlanır (5).

2.2. HHT Aksındaki Klinik Değişimlerin Yönetimi

Obez çocuklarda görülen TSH artışı, leptin aracılı hipotalamik uyarı ve artmış D2 aktivitesi sonucu gelişen sekonder adaptif bir yanıttır; tiroid bezinde primer hasar yoktur ve tedavi gerektirmez (8,9). Çocukluk çağı obezitesinde HHT aksında en sık bulgu, klinik hipotiroidi olmaksızın TSH'da hafif artış ve ST3 yükselmesidir. ST4 düzeyleri normal, antikorlar negatif ve TSH artışı hafif düzeydeyse tablo büyük olasılıkla obeziteye sekonder adaptif yanıtı temsil eder.

Aşikâr hipotiroidi (yüksek TSH, düşük ST4) durumunda levotiroksin tedavisi endikedir. Hedef TSH'yi yaşa uygun referans aralığında tutmak, aşırı supresyondan kaçınmaktır. Reinehr ve ark. (6), obez çocuklarda TSH yüksekliğinin kilo kaybı sonrası düzeldiğini ve bunun obeziteye bağlı adaptif bir mekanizma olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Rotondi ve ark. (9), morbid obez olgularda ST4 düzeylerinin normal seyretmesinin, subklinik hipotiroidiyle yanlış tanı konulmasını önlemede kritik olduğunu vurgulamıştır.

Tanısal süreçte öncelik, primer tiroid patolojilerinin dışlanmasıdır. Otoimmün tiroidit olasılığı anti tiroid peroksidaz (TPO) ve anti tiroglobulin (Tg) antikorlarının değerlendirilmesiyle araştırılmalı; gerekirse tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Klinik pratikte temel amaç, gerçek tiroid hastalıklarını dışlamak, gereksiz levotiroksin tedavisinden kaçınmak ve obezite tedavisini sürdürülebilir biçimde yürütmektir. Bu durumda farmakolojik tedavi gerekmez; kilo kontrolü, yaşam tarzı değişiklikleri ve biyokimyasal takip önceliklidir.

3. HİPOTALAMO–HİPOFİZ–ADRENAL AKS BOZUKLUKLARI VE YÖNETİMİ

Obezite, birçok önemli hormonun salgısı ve metabolizmasında değişikliklere yol açmaktadır (1,2). Hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) aksın işleyişindeki değişiklikler ise hem obezitenin nedeni hem de sonucu olarak değerlendirilmektedir (10). Obezitenin kronik stresine bağlı olarak HHA ekseninin uzun süreli uyarılmasının, düzenleyici mekanizmalarda bozulmayla takip edildiği öne sürülmüştür (11). Bu gelişmeler, özellikle visseral yağlanma ile HHA aksı aktivitesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuş; insülin direnci, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi komplikasyonların gelişiminde aksın rolünü gündeme getirmiştir.

3.1. HHA Aksında Değişiklikler ve Klinik Etkileri

HHA aksı, stres yanıtının temel nöroendokrin düzenleyicisidir. Obezite genellikle HHA ekseninin artan duyarlılığı ile ilişkilidir ve bu durum kortizol sekresyonunun artmasına yol açar, bu hiperaktiviteye rağmen obezitede plazma kortizol düzeylerinin genellikle normal sınırlar içinde seyretmesi, ST4/TSH dengesinin korunması ve idrar serbest kortizol atılımındaki artış, gerçek Cushing sendromundan ayrımda kritik ipuçları sağlar (11). En önemli sorunlardan biri, kortizol metabolizmasındaki artışın basit obezite ile hiperkortizoleminin görüldüğü Cushing sendromunu klinik olarak birbirinden ayırmayı güçleştirmesidir. Ancak kortizol sentezi ve klirensi arasındaki hassas denge, plazmadaki konsantrasyonu belirler. Bu nedenle obez bireylerde plazma kortizolünün düşük veya normal bulunması, artan metabolik klirens ile açıklanabilir. Klirensteki bu artış, hipotalamus ve hipofizde negatif geri bildirimin azalmasına ve HHA aksının uyarılmasının devam etmesine yol açar (12).

3.1.a. Kortizol Metabolizmasında Artış ve Klirens Değişiklikleri:

Artan metabolik hız ve karaciğer kan akımı nedeniyle kortizolün metabolik klirensi artar, bu da adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını sürdüren zayıf negatif geri bildirim döngüsüne yol açar. Kortizol serum konsantrasyonları obezitede çoğunlukla normal sınırlarda saptanırken, tükürük kortizolü ve 24 saatlik idrar serbest kortizol (UFC) ölçümleri genellikle yüksek-normal veya hafif yükselmiş bulunur (12). Obez bireylerde yapılan kesitsel bir çalışmada, vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça tükürük kortizol seviyelerinin artış eğiliminde olduğu, ancak aynı ilişkinin UFC ile doğrulanmadığı bildirilmiştir (13). Bazı çalışmalarda ise UFC artışı, kortizolün hızlanmış klirensi ile açıklanmıştır (12,13). Bu durum kortizol üretim hızını artırmakta ve sonuçta serum düzeyleri ile sirkadiyen ritim korunmaktadır (12,13).

3.1.b. 11β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 1 (11β-HSD1) Artışı ve Lokal Kortizol Üretimi:

Kortizolün periferik dokulardaki biyoyararlanımı yalnızca merkezi aks üzerinden değil, aynı zamanda 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz (11β-HSD) enzim sistemi aracılığıyla da düzenlenir. Bu sistemde 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11β-HSD2), böbreklerde kortizolü kortizona dönüştürerek mineralokortikoid

reseptörünü glukokortikoid fazlalığından korur. Buna karşılık karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi metabolik olarak aktif bölgelerde 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11β-HSD1) baskındır ve kortizonu tekrar kortizole çevirerek lokal kortizol seviyelerini artırır (14). Özellikle omental yağ dokusunda 11β-HSD1 ekspresyonunun artışı, viseral obezitenin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır.

Serum kortizol düzeyleri genellikle normal olsada, obez çocuklarda yağ dokusunda lokal kortizol üretiminin artışı önemli bir klinik özelliktir. Adipoz dokuda, inaktif kortizonun aktif kortizole dönüşümü 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11β-HSD1) enzimi aracılığıyla gerçekleşir (15). Obezitede tüm vücut 11β-HSD1 aktivitesi yaklaşık %10 daha yüksek olup insülin bu aktiviteyi daha da artırmaktadır (16). Bu mekanizma ile dolaşımdaki kortizol düzeyleri normal seyretse bile yağ dokusunda lokal olarak kortizol üretimi artar. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından "omentumun Cushing sendromu" olarak tanımlanmış olup, viseral yağlanmayı artırarak insülin direncini ve metabolik komplikasyonları şiddetlendirmektedir (16).

3.1.c. Subklinik (Psödo) Cushing Görünümü:

HHA eksenindeki bu biyokimyasal değişiklikler, klinikte kardiyometabolik risklerle doğrudan ilişkilidir. Yüksek-normal ACTH ve kortizol düzeyleri obez bireylerde hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi ile bağlantılı bulunmuştur (17,18). Ek olarak depresyon ve alkolizm gibi eşlik eden durumlar da kortizol düzeylerini yükseltebilir. Bu tablolar "psödo-Cushing sendromu" olarak adlandırılır ve gerçek Cushing sendromuna benzer klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreder; ancak altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla bulgular kaybolur. Bu durumun hipotalamusta corticotropin releasing hormon (CRH) salınımını artırarak HHA aksını sekonder olarak aktive ettiği düşünülmektedir (19,20).

Klinik açıdan en kritik nokta, obez çocuklarda gözlenen bu kortizol profilinin sıklıkla yanlışlıkla Cushing sendromu ile karıştırılabilmesidir. Gerçek Cushing olguları obez popülasyonda oldukça nadirdir. Ayırıcı tanıda plazma kortizol seviyelerinin normal seyretmesi, UFC'deki artışın kortizol klirensine bağlı olması ve psödo-Cushing tablolarının varlığı özellikle dikkate alınmalıdır. Ayırıcı tanıda UFC, tükürük kortizol ve düşük doz deksametazon supresyon testi kullanılır.

3.1.d. HHA Aks Hiporeaktivitesi:

Uzun süreli obezite, başlangıçta HHA aksının artmış aktivasyonu ile karakterize olsa da zamanla aksın yanıt kapasitesi azalabilir. Obeziteye bağlı kronik leptin yüksekliğinde gelişen leptin direnci, hipotalamustaki CRH nöronlarının duyarlılığını azaltarak aksın uyarılabilirliğini düşürür. Ayrıca obeziteye eşlik eden düşük düzeyli inflamasyon, proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla hipofizden ACTH salınımını baskılar ve adrenal kortekste kortizol üretimini azaltır. ACTH (Synacthen) stimülasyon testi, aksın fonksiyonel rezervini değerlendirmede tercih edilir.

Bu durum, stres karşısında yetersiz kortizol yanıtı, çabuk yorulma ve stres toleransında azalma gibi bulgularla kendini gösterebilir. HHA aksı hiporeaktivitesi genellikle geri dönüşümlü niteliktedir; kilo kaybı, inflamasyonun azalması ve metabolik dengenin sağlanmasıyla aksın fizyolojik duyarlılığı yeniden kazanılır.

3.1.e. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Aktivasyonu:

Obezitede renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) de hem sistemik olarak hem de yağ dokusu düzeyinde aşırı aktive olur. Bu durum aldosteron salgısını artırarak hipertansiyon, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık riskinde yükselme ile ilişkilendirilmiştir (21). Ayrıca sempatik sinir sistemi aktivasyonu, yağ hücrelerinden sitokin salınımı ve mineralokortikoid reseptör ekspresyonundaki artış da aldosteron sekresyonunu tetikleyen ek mekanizmalardır (21). Nitekim obez bireylerde aldosteron düzeylerindeki artışın ACTH, potasyum ya da böbrek fonksiyonlarından bağımsız olduğu, kilo kaybının ise renin ve aldosteron düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (22).

Yapısal olarak artan yağ birikimi ve aksın sürekli aktivasyonu, adrenal bez hacminde büyümeye neden olabilir (23). Kortizol ve aldosterondaki bu artış, obeziteyi ve metabolik bozuklukları daha da pekiştirerek kısır bir döngü yaratır. Ayrıca çocukluk ve ergenlik döneminde obeziteye eşlik eden HHA aksı aktivasyonu, aşırı adrenal androjen üretimine yol açarak normal büyüme ve pubertal gelişimi de olumsuz etkileyebilir (22).

3.2. HHA Aksındaki Klinik Değişimlerin Yönetimi

HHA aksındaki bu değişiklikler çoğunlukla obeziteye sekonder adaptif yanıtlardır. Bu nedenle farmakolojik tedaviye gerek yoktur; esas yaklaşım kilo kontrolü, yaşam tarzı değişiklikleri ve metabolik risklerin yönetimidir. Hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi mevcutsa bunların hedeflenmesi gerekir. Klinik olarak belirgin yorgunluk, hipotansiyon veya sabah kortizol düşüklüğü saptanan olgularda, hidrokortizon replasmanı yalnızca geçici ve düşük dozda, belirgin klinik yetersizlik kanıtlandığında düşünülmelidir.

Sonuç olarak, obez çocuklarda HHA aksında gözlenen değişiklikler klinik açıdan önemli olmakla birlikte çoğunlukla adaptif mekanizmaları yansıtır. Takipte kortizol ve ACTH düzeyleri 3–6 ay aralıklarla izlenmeli; kilo kaybı sonrası aks fonksiyonunun genellikle tamamen düzeldiği göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuklarda kalıcı adrenal yetmezlik nadir olup, aks duyarlılığı genellikle metabolik iyileşme ile normale döner.

4. HİPOTALAMO–HİPOFİZ–GONAD (HHG) AKSI BOZUKLUKLARI VE YÖNETİMİ

Çocukluk çağında görülen obezitenin büyük çoğunluğu aşırı kalori alımı ve fiziksel aktivite yetersizliğine bağlı olarak gelişen eksojen obezite ya da diğer adıyla basit obezitedir. Bu durumda kronolojik yaşa göre vücut maturasyonunda hızlanma, hızlı büyüme, erken puberte ve prematüre adrenarş en sık gözlenen klinik özelliklerdir. Daha nadir olarak enerji homeostazisini kontrol eden genlerdeki fonksiyon bozukluklarına bağlı endojen obezite olgularında ise hipogonadizm ve gecikmiş puberte daha belirgin bulgular arasında yer almaktadır.

4.1. HHG Aksında Değişiklikler ve Klinik Etkileri

Obez çocuklarda HHG aksının işleyişi bozulmakta; büyüme, ergenlik dönüm noktaları ve doğurganlık için gerekli olan hormonal denge farklı düzeylerde etkilenmektedir. Alman kökenli bir çalışmada, ergenlik dönüm noktalarının erken gelişimi ve iskelet büyüme hızının artışı, obez çocuklarda leptin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (İGF-1) düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (24). Bu farklılıkların özellikle kız çocuklarda daha belirgin olduğu; normal kilolu grupta %8,73, obez erkek çocuklarda %6,78, obez kızlarda ise oranın %48'e kadar yükseldiği, ortalama kilolu grupta ise yalnızca %2,86 düzeyinde saptandığı bildirilmiştir (25).

4.1.a. Leptin ve Kisspeptin Aracılı Erken Aks Aktivasyonu:

Enerji dengesi, leptin ve insülin gibi metabolik sinyaller aracılığıyla HHG aksı üzerinde doğrudan etkilidir. Pubertenin başlaması için gerekli olan hormonal uyaranların başında leptin ve kisspeptin yer almakta olup, bu sinyallerin obez çocuklarda belirgin şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (26). Özellikle leptin, hipotalamik gonadotropin releasing hormon (GnRH) nöronlarını dolaylı olarak uyararak pubertenin başlamasında kritik bir rol oynar. Leptin düzeyleri, yağ dokusu kütlesi ile ilişkili olduğundan obez çocuklarda yüksek bulunur. Bu nedenle, obez çocuklarda HHG aksı daha erken aktive olabilir ve pubertenin başlama yaşı öne kayabilir (24,25). Bu artış, yalnızca enerji depolarının yeterliliğini bildiren bir sinyal değil, aynı zamanda HHG aksının zamanından önce uyarılmasına aracılık eden kritik bir faktör olarak da değerlendirilmektedir.

4.1.b. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi:

Obeziteye sıklıkla eşlik eden hiperinsülinemi, HHG aksı üzerinde doğrudan etkili bir faktördür. İnsülin, hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini baskılayarak serbest östrojen ve androjen düzeylerini yükseltir (26). Bu hormonal değişim kızlarda erken telarş ve pubarş gelişimini kolaylaştırır, uzun dönemde ise polikistik over sendromu (PKOS) riskini artırır (27).

Kız çocuklarında başlangıçta erken puberte eğilimi görülse de, artan kilo yükü ve insülin direnci ilerleyen süreçte ovaryan fonksiyonlarda düzensizliklere neden olmakta; bu durum düzensiz adet siklusları, anovulasyon ve infertilite riski ile sonuçlanmaktadır. Erkeklerde ise yüksek insülin düzeyleri testiküler leydig hücre fonksiyonlarını baskılar ve serum testosteron düzeyini düşürür (28).

4.1.c. Hipogonadizm ve Aks Baskılanması:

Bununla birlikte, obezitenin gonadal fonksiyonlar üzerindeki etkisi yalnızca erken ergenlikle sınırlı değildir. Artan yağ kitlesiyle birlikte gonadal steroidogenez giderek bozulmakta, erkek çocuklarda östrojen fazlalığı testosteron üretimini baskılayarak jinekomasti, spermatogenez bozuklukları ve ilerleyen dönemde hipogonadizm tablosuna yol açabilmektedir (2). Uzun süreli obezite, leptin direnci ve östrojen fazlalığı aracılığıyla HHG aksının baskılanmasına neden olabilir. Erkeklerde östrojen artışı, GnRH ve luteinizan hormon (LH) salınımını inhibe ederek

sekonder hipogonadizm tablosuna yol açar (28). Testosteron düzeylerinde düşme, libido kaybı ve sperm üretiminde azalma görülebilir. Kızlarda ise östrojen-progesteron dengesizliği luteal faz defektleri ve siklus bozukluklarıyla sonuçlanır (27). Kilo kaybı aks fonksiyonunu çoğu zaman geri kazandırır; kalıcı olgularda endokrin değerlendirme ve hormonal destek gerekebilir.

4.1.d. Adipoz Doku ve Steroid Hormon Dengesizliği:

Adipoz doku, obezitede aktif bir endokrin organ gibi davranarak steroid hormon metabolizmasını değiştirir. Artan yağ kitlesi, periferik östrojen üretimini artırır ve SHBG sentezini baskılayarak serbest seks hormonlarını yükseltir (29). Santral obezitesi belirgin kızlarda LH, androstenedion, östron ve insülin düzeyleri yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşük bulunmuştur. Bu tablo, hipotalamus–hipofiz–over aksında disfonksiyonla seyreden infertilite riskini artırır.

Kız çocuklarında obezitenin en belirgin yansıması, adrenarş ve telarşın kronolojik yaştan önce başlamasıdır. Bu erken aktivasyonun temelinde artmış östrojen düzeylerinin hipotalamik–hipofizer aks üzerindeki negatif geri bildirim mekanizmasını bozması yer alır. Östrojen fazlalığı, HHG aksındaki dengeyi değiştirerek PKOS, menstrüel düzensizlikler ve uzun dönemde fertilite sorunları açısından risk oluşturur (26). Aynı zamanda artan androjen düzeyleri, erken pubik ve aksiller kıllanma, akne, ter kokusu ve hızlanmış kemik maturasyonu gibi klinik bulgulara yol açar (27).

Adipoz dokunun seks hormonları üzerindeki metabolik rolü HHG aksının işlevselliğini derinden etkilemektedir. Artan yağ dokusu, steroid hormonlarının depolanmasını ve lokal dönüşümünü değiştirerek östrojen, androjen ve SHBG arasındaki dengeyi bozar. Bu süreçte, santral obezitesi belirgin kadınlarda LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve apolipoprotein B düzeyleri yüksek; HDL düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu biyokimyasal değişiklikler hipotalamus–hipofiz–over aksında disfonksiyona ve infertilite riskinde artışa yol açmaktadır (29).

Erkek çocuklarda ise tablo daha karmaşıktır. Artan yağ dokusuna bağlı aromataz aktivitesi androjenlerin östrojene dönüşümünü hızlandırır ve testosteron biyosentezini baskılar. Bu hormonal dengesizlik jinekomasti, spermatogenez bozuklukları ve ilerleyen dönemde hipogonadizm ile sonuçlanabilir (28). Puberte öncesi dönemde yüksek seyreden İGF-1 düzeyleri erken gonadarş ve hızlanmış büyüme ile ilişkilidir; ancak pubertenin ilerleyen dönemlerinde hem testosteron hem de İGF-1 düzeylerinin azalması büyüme hızının yavaşlamasıyla sonuçlanmaktadır (24).

4.2. HHG Aksındaki Klinik Değişimlerin Yönetimi

Kız çocuklarında östrojen fazlalığına bağlı erken telarş veya menarş durumlarında hedef, enerji dengesinin yeniden sağlanması ve insülin direncinin azaltılmasıdır. Kilo kontrolüyle aromataz aktivitesinin azalması, karaciğer östrojen klirensinin düzelmesi ve hormonal denge sağlanabilir. Menstrüel düzensizlik veya PKOS benzeri tabloların devam ettiği olgularda, metformin veya düşük doz östrojen-progesteron tedavisi gibi farmakolojik destekler gerekebilir (26,29).

Erkek çocuklarında artan yağ kitlesine bağlı östrojen/testosteron dengesizliği genellikle kilo kaybı ile geri dönebilen bir durumdur. Ancak jinekomasti veya hipogonadizm gelişmiş olgularda androjen düzeylerinin izlenmesi ve gerektiğinde endokrin müdahale uygulanmalıdır (28).

Tüm olgularda pubertal gelişimin yakından izlenmesi büyük önem taşır. Tanner evrelemesi, büyüme hızı, kemik yaşı ve hormon profilleri düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. luteinizan hormon releasing hormon (LHRH) stimülasyon testinde yanıtın baskılı olduğu durumlarda, yanlış tanı ve gereksiz tedavilerin önlenebilmesi için bulguların klinik tabloyla birlikte bütüncül olarak ele alınması gereklidir. Kilo kaybının sağlanmasıyla birlikte leptin, insülin ve gonadal hormon düzeylerinin kademeli olarak normale döndüğü ve erken puberte bulgularının gerileyebildiği gösterilmiştir (26).

Sonuç olarak, obez çocuklarda HPG aksı bozukluklarının klinik yönetiminde temel strateji, primer hormonal tedavilerden çok obeziteye ve ilişkili metabolik dengesizliklere yönelmektir. Bu yaklaşım yalnızca aksın fizyolojik işleyişini düzeltmekle kalmaz, aynı zamanda ilerleyen yaşlarda infertilite, PKOS ve hipogonadizm riskini anlamlı ölçüde azaltır.

KAYNAKLAR

1. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci.2014;15(6):367–78.
2. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. Endocrine determinants of obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(3):101546. doi:10.1016/j.beem.2021.101546.
3. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin–leptin ratio: a promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Int J Obes (Lond). 2019;43(9):1713–22.
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Comprehensive Medical Care of Patients with Obesity – 2022 Update. Endocr Pract. 2022;28(6):623–639.
5. Abdi H, Faam B, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, Azizi F, Amouzegar A. Age- and gender-specific reference ranges for TSH and FT4 in overweight and obese individuals: Tehran Thyroid Study (TTS). Endocr Res.2021;46(1):37–43.
6. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. Eur Thyroid J. 2012;1(3):159–67.8.
7. Urrea CR, Pedroso AP, Thomazini F, do Carmo ACF, Telles MM, Sawaya AL, Franco MdCP, Ribeiro EB. Thyroid axis hormones and anthropometric recovery of children/adolescents with overweight/obesity: a scoping review. Front Nutr. 2023;9:1040167. doi:10.3389/fnut.2022.1040167. PMID: 36712547.
8. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone are directly associated with waist circumference in overweight and obese women, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(2):265–9.

9. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, Magri F, Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? Eur J Endocrinol.2009;160(3):403–8.
10. Bose M, Olivan B, Laferrere B. Stress and obesity: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009;16(5):340–6. doi:10.1097/MED.0b013e32832fa137.
11. Björntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. Int J Obes. 2000;24(Suppl 2):S80–S5. doi:10.1038/sj.ijo.0801285.
12. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. 24-h cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma free cortisol levels in normal adult men and women: relationship with body composition, leptin levels, and aging. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):281–7. doi:10.1210/jc.2003-030440.
13. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. Obesity (Silver Spring). 2013;21(1):E105–17. doi:10.1002/oby.20083.
14. Stewart PM, Krozowski ZS. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase. Vitam Horm. 1999;57:249–324. doi:10.1016/S0083-6729(08)60646-9.
15. Stewart PM. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase: implications for clinical medicine. Clin Endocrinol (Oxf).1996;44(5):493–9. PMID: 8706305.
16. Anderson AJ, Andrew R, Homer NZM, Hughes KA, Boyle LD, Nixon M, et al. Obesity and insulin have additive effects on tissue-specific cortisol regeneration in men. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7):e2531–41. doi:10.1210/clinem/dgaa206.
17. Purnell JQ, Kahn SE, Samuels MH, Brandon D, Loriaux DL, Brunzell JD. Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11β-HSD-1 expression are associated with visceral obesity and insulin resistance in men: effect of weight loss. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296(2):E351–7. doi:10.1152/ajpendo.90729.2008.
18. Prodam F, Ricotti R, Agarla V, Parlamento S, Genoni G, Balossini C, et al. High-normal ACTH and cortisol levels are associated with specific cardiovascular risk factors in pediatric obesity: a cross-sectional study. BMC Med.2013;11:44. doi:10.1186/1741-7015-11-44.
19. Prodam F, Ricotti R, Agarla V, Parlamento S, Genoni G, Balossini C, et al. High-normal ACTH and cortisol levels are associated with specific cardiovascular risk factors in pediatric obesity: a cross-sectional study. BMC Med.2013;11:44. doi:10.1186/1741-7015-11-44.
20. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev. 1998;19(5):647–72. PMID: 9793762.
21. Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE, Schiffers PM, Saris WHM, van Baak MA. Endocrine role of the renin-angiotensin system in human adipose tissue and skeletal muscle: effect of β-adrenergic stimulation. Hypertension.2007;49(3):542–7. doi:10.1161/01.HYP.0000256091.55393.92.
22. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. Clin Obes.2017;7(3):136–44. doi:10.1111/cob.12184.

23. Liu F, Chen Y, Xie W, Liu C, Zhu Y, Tian H, et al. Obesity may permanently increase adrenal gland volume: a pilot study. Obes Surg. 2020;30(9):3503–7. doi:10.1007/s11695-020-04593-2.

24. Kempf E, Vogel M, Vogel T, Kratzsch J, Landgraf K, Kühnapfel A, et al. Dynamic changes in linear growth and endocrine parameters in children with obesity and height reference values. EClinicalMedicine. 2021;37:100977. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100977.

25. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, et al. Prevalence of early puberty in Chinese children: a school-based population study. Endocrine. 2021;72:573–81. doi:10.1007/s12020-021-02630-3.

26. Itriyeva K. Effects of obesity on the menstrual cycle. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2022;52:101241. doi:10.1016/j.cppeds.2022.101241.

27. Chen X, Xiao Z, Cai Y, Huang L, Chen C. Hypothalamic mechanisms of obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:656803. doi:10.3389/fendo.2021.656803. PMID:33777046.

28. Lee JM, Wasserman R, Kaciroti N, Gebremariam A, Steffes J, Dowshen S, et al. Timing of puberty in overweight and obese male children. Pediatrics. 2016;137(2):e20150164. doi:10.1542/peds.2015-0164.

29. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril.2004;81(2):384–92. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.06.028.

OBEZİTE VE YAĞLI KARACİĞER

ALİ İŞLEK*

Karaciğer yağlanması, hepatositlerde normalin üzerinde trigliserid birikimi ile karakterize heterojen bir klinik tablodur. Bu durum alkol, ilaçlar, monogenik metabolik bozukluklar, malnütrisyon veya hızlı kilo değişimleri gibi farklı nedenlerle gelişebilir. Günümüzde en yaygın etken, artan obezite sıklığı ve insülin direncidir. Obeziteye bağlı yağ dokusu disfonksiyonu, karaciğere serbest yağ asidi akışını artırarak *de novo* lipogenezi hızlandırarak mitokondriyal stres ve oksidatif hasarı tetikler. Böylece basit steatozdan inflamasyon ve fibrozise kadar uzanan bir hastalık süreci başlar (1). Önceleri bu klinik durum *alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı* (NAFLD*)* olarak adlandırılırken, güncel uluslararası konsensus metabolik temeli öne çıkararak *metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı* (MASLD) terimini benimsemiştir. MASLD, basit steatozdan metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatite (MASH), oradan da fibrozis ve siroza kadar uzanan bir klinik spektrumu kapsar (2). Bu bölümde pediatrik MASLD'nin tanımı, epidemiyolojisi, doğal seyri, patofizyolojisi, tanısal yaklaşımları, tedavi ve önleme stratejileri kapsamlı bir şekilde ele alınacaktır.

* islekali@hotmail.com

Güncellenmiş Terminoloji: MASLD/MASH

Yağlı karaciğer hastalıkları uzun yıllar boyunca *alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı* (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) ve *non-alkolik steatohepatit* (NASH) terimleri ile tanımlanıyordu (2). Ancak *non-alkolik* ifadesinin dışlayıcı ve damgalayıcı bir dil taşıması ve tanının esasen diğer karaciğer hastalıklarının dışlanmasına dayanması, klinik açıdan heterojen hasta gruplarını tek bir kategoriye dâhil ediyor, hastalığın obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi kardiyometabolik risk faktörleriyle olan güçlü ilişkisini geri planda bırakıyordu. Bu gerekçelerle 2023–2024 yıllarında Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, Latin Amerika Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği gibi önde gelen kuruluşların katılımıyla çok merkezli bir uluslararası konsensus yayımlandı ve terminoloji köklü biçimde güncellendi. Yeni sınıflamada *steatotik karaciğer hastalığı* üst şemsiye kavramı benimsendi ve *fatty* ile *alcoholic* terimleri terminolojiden tamamen çıkarıldı. Steatotik karaciğer hastalığı, *metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı* (MASLD), *metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit* (MASH), *alkol ilişkili karaciğer hastalığı* (ALD), *metabolik-alkolik üst üste binme fenotipi* (MetALD), *ilaç ilişkili steatoz*, *monogenik metabolik hastalıklar* ve *kriptojenik steatozu* kapsayacak şekilde genişletildi (2).

MASLD tanısı, hepatik steatozun (≥%5) gösterilmesi ile birlikte en az bir kardiyometabolik risk faktörünün (obezite, insülin direnci veya tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon) bulunması halinde konur. MASH ise aynı steatoz kriterine ek olarak hepatoselüler balonlaşma ve lobüler inflamasyon varlığı ile tanımlanır. Fibrozis eşlik edebilir veya etmeyebilir (3). Bu yeni yaklaşım sayesinde hastalık, yalnızca diğer etiyolojilerin dışlanmasına dayalı bir tanı olmaktan çıkarılmış, pozitif kriterlere dayanan ve metabolik kökeni görünür kılan bir tanısal çerçeveye kavuşmuştur. Pediatrik popülasyona uyarlamada, beş çocuk hepatoloğundan oluşan bir uluslararası panel çocuklara özgü nüansların dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır (4). MASLD tanısı konmadan önce Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, lizozomal asit lipaz eksikliği, hipobetalipoproteinemi, çölyak hastalığı ve otoimmün hepatit gibi sekonder nedenlerin dikkatle dışlanması önerilmektedir (5). Ayrıca çocuğun yaşı, boyu, büyüme eğrisi ve puberte durumu gibi gelişimsel parametrelerin tanısal değerlendirmeye sistematik olarak entegre edilmesi önemlidir.

Epidemiyoloji

MASLD, çocukluk çağında son yıllarda dramatik bir artış göstermiştir ve günümüzde obeziteye bağlı kronik karaciğer hastalıklarının başlıca nedenidir. Küresel veriler, 1990'da yaklaşık 19 milyon olan MASLD'li çocuk sayısının 2017'de 29 milyonun üzerine çıktığını göstermektedir (6). Genel pediatrik popülasyonda ortalama prevalans %7–8 civarında iken, fazla kilolu ve obez çocuklarda bu oran %30–50'ye kadar yükselir (1,4). Yaşa göre incelendiğinde adolesan dönemde prevalansın daha yüksek olduğu ve insülin direnci ile hızlı kilo artışının bu farkı belirginleştirdiği görülür. Erkek cinsiyet bağımsız bir risk faktörüdür ve puberte döneminde cinsiyet farkı daha da belirginleşir (7). Coğrafi dağılım açısından belirgin heterojenlik göze

çarpmaktadır. Güney Amerika (%25) ve Asya (%7–10) yüksek prevalans oranları ile öne çıkarken, Kuzey Amerika'da MASLD sıklığı %8–9, Avrupa'da ise %2'ye kadar düşebilmektedir. Ancak obez çocuklar ele alındığında tablo daha homojen hale gelir: Kuzey Amerika'da %42–43, Asya'da %46, Avrupa'da %34–35 oranları bildirilmiştir (8). Türkiye'den bildirilen okul temelli ve klinik çalışmalarda hem genel pediatrik popülasyonda hem de obez çocuklarda saptanan yağlı karaciğer prevalansının uluslararası verilerle uyumlu olduğu ve ülkemizde de benzer bir epidemiyolojik yük oluşturduğu görülmektedir (9,10). Bu çalışmalar 2023 öncesi yapılmış olup NAFLD/NASH tanımını esas almıştır. Yani tanı, steatozun US ile gösterilmesi ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanmasına dayanmakta, kardiyometabolik risk faktörlerinin varlığı zorunlu tutulmamıştır.

Doğal Seyir ve Prognoz

MASLD heterojen ve çift yönlü bir seyir izler. Bazı çocuklarda karaciğer histolojisi ve biyokimyasal parametrelerde zamanla belirgin iyileşme gözlenirken, diğerlerinde hastalık ilerlemeye devam eder (11,12). Randomize kontrollü çalışmalar, yalnızca standart yaşam tarzı önerileriyle izlenen pediatrik MASLD olgularının önemli bir kısmında MASH veya fibroziste kısmi gerileme sağlandığını, ancak tam histolojik remisyonun yalnızca sınırlı sayıda hastada mümkün olabildiğini göstermektedir. Aynı çalışmalarda dikkate değer bir oranda MASH veya fibroziste ilerleme de saptanmıştır (11, 12). Uzun dönem kohort çalışmaları da MASLD'nin seyrinin çift yönlü olabileceğini göstermektedir (13,14). Bazı çocuklarda zaman içinde hastalık kendiliğinden gerilerken, bir kısmında sessiz ve yavaş bir ilerleme izlenmektedir. Adolesan dönemi kapsayan izlem çalışmalarında steatozun önemli oranda tamamen ortadan kalktığı, ancak kayda değer sayıda çocukta fibrozis risk göstergelerinin yıllar içinde yükseldiği bildirilmiştir. Özellikle metabolik risk profilinin bozulması, insülin direncinin derinleşmesi veya tip 2 diyabet gelişimi, hastalığın ilerleyici bir fenotipe dönüşeceğinin en güçlü biyolojik işaretleri olarak kabul edilmektedir (1,11). Pediatrik yaş grubunda siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom oldukça nadir görülmekle birlikte, hastalık erişkin döneme taşındığında ciddi klinik sonuçlara yol açabilir. Erişkin MASLD kohortları, hastaların önemli bir bölümünde yıllar içinde siroz geliştiğini ve küçük de olsa karaciğer ilişkili mortalite riskinin bulunduğunu göstermektedir. Çocuklukta başlayan MASLD'nin, erişkin yaşa gelindiğinde karaciğer ilişkili komplikasyonlara ve ölüm riskine anlamlı ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Basit steatoz dahi uzun dönemde mortalite riskini belirgin şekilde artırırken, MASH varlığında bu riskin katlanarak yükseldiği gösterilmiştir (14). Bu bulgular, pediatrik dönemde erken tanı ve etkin müdahalenin uzun dönem sonuçları önlemedeki kritik rolünü vurgulamaktadır (12,15). Karaciğer dışı sonuçlar da klinik açıdan önemlidir. MASLD'li çocuklarda tip 2 diyabet, dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve polikistik over sendromu daha sık görülür. (15,16). Bu durumlar yalnızca hastalığın sonucu değil, aynı zamanda ilerleme hızını artıran faktörlerdir. Prognozun en güçlü belirleyicisi fibrozis evresidir. İleri fibrozis varlığı uzun dönem komplikasyon ve mortalite riskini belirgin şekilde yükseltir (15,18). Bunun yanı sıra hastalığın başlangıç yaşı, genetik

yatkınlık (özellikle PNPLA3 ve TM6SF2 gen varyantları), eşlik eden metabolik bozuklukların varlığı ve yaşam tarzı müdahalelerine verilen yanıt da uzun dönem seyrin yönünü tayin eder (1,18). Vücut kitle indeksinde (VKİ) ve bel çevresinde sağlanan kalıcı azalma, transaminazların normalleşmesi ve elastografi bulgularındaki iyileşme prognozun olumlu seyrettiğinin göstergeleridir (19,20).

Patofizyoloji

MASLD, genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler, epigenetik yeniden programlama ve metabolik–hormonal dengesizliklerin bir araya gelmesiyle şekillenen çok etmenli bir hastalıktır (21,22). Süreç, basit steatozdan MASH ve ilerleyen olgularda fibrozis ve siroza kadar uzanan dinamik bir spektrum sergiler (23). Çocuklarda MASLD erişkinlerden farklı bir histopatolojik görünümle karşımıza çıkar. Erişkinlerde tip 1 MASH zon 3 balonlaşma ve lobüler inflamasyonla karakterize iken, çocuklarda tip 2 MASH fenotipinde portal veya periportal inflamasyon ve zon 1 ağırlıklı steatoz daha baskındır (24). Bu fenotipin erişkin formuna ilerleyen bir ara evre mi yoksa pediatrik döneme özgü ayrı bir hastalık alt tipi mi olduğu, uzun süreli histopatolojik izlem çalışmalarına ihtiyaç duyan bir sorudur (25).

Hastalığın gelişiminde ilk adım, karaciğer hücrelerinde trigliseridlerin anormal düzeyde birikmesidir. Bu birikim, periferik yağ dokusundan artmış serbest yağ asidi akışı ve fruktoz/karbonhidrat alımıyla uyarılan *de novo* lipogenez sonucu ortaya çıkar (26). İnsülin direnci lipolizi artırır ve dolaşıma daha fazla serbest yağ asidi geçişine yol açar. Lipogenik transkripsiyon faktörleri (SREBP-1c, ChREBP) lipogenik enzimlerin (FASN, ACC, SCD1) ekspresyonunu artırarak trigliserid sentezini hızlandırır (27). Aynı anda PPAR-α aktivitesinin baskılanması yağ asidi β-oksidasyonunu azaltır ve yağ yükü karaciğerde artar. Artan trigliserid birikimi, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde kaçaklara yol açarak reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır (28). Bu durum lipid peroksidasyonu, protein ve DNA hasarı ve antioksidan savunma sistemlerinde tükenmeye neden olur. Ortaya çıkan lipotoksisite endoplazmik retikulum stresini tetikler, JNK ve NF-κB gibi hücre içi sinyal yolaklarını aktive eder (27,28). NLRP3 inflammasomu devreye girerek IL-1β ve IL-18 üretimini artırır, piroptotik hücre ölümü ve hepatoselüler hasar gelişir (28). Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ve MCP-1 aracılı monosit infiltrasyonu proinflamatuvar bir mikroçevre oluşturur. Süregelen inflamasyon, hepatik stellat hücrelerin myofibroblast fenotipine dönüşmesine ve TGF-β/SMAD aksı üzerinden ekstrasellüler matriks birikiminin hızlanmasına yol açar. Bu süreç, zamanla sinüzoidal kapillarizasyon ve mikrosirkülasyon bozukluklarına neden olarak progresif fibrozisin temelini hazırlar (27,28).

Pediatrik MASLD patogenezinde bağırsak mikrobiyotasının rolü giderek daha fazla dikkate alınmaktadır. MASLD'li çocuklarda mikrobiyal çeşitlilikte azalma ve *Prevotella/Paraprevotella* türlerinde artış rapor edilmiştir (29,30). Bu disbiyotik durum, intestinal bariyer bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanarak portal dolaşıma bakteriyel lipopolisakkarit geçişini kolaylaştırır. Lipopolisakkaritler kupffer hücrelerinde Toll-like reseptör-4 aracılı sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuvar sitokin salınımını (TNF-α, IL-6) artırır ve hepatik inflamasyonu derinleştirir (29). Ayrıca, kısa zincirli

yağ asitlerinin üretiminde azalma, hepatik enerji homeostazını olumsuz etkilerken, serum endotoksin ve endojen etanol düzeylerindeki artış oksidatif stres ve lipotoksisiteyi pekiştirir (30). Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, bağırsak–karaciğer eksenindeki bozulmanın yalnızca steatozun derinleşmesine değil, inflamatuvar sürecin kronikleşmesine ve fibrogenezin hızlanmasına katkı sağladığı düşünülmektedir.

Pediatrik MASLD'nin fenotipini ve ilerleyici seyir riskini belirleyen en güçlü biyolojik etkenlerden biri genetik yatkınlıktır. Özellikle *PNPLA3* genindeki rs738409 (I148M) varyantı, hepatik trigliserid hidrolizini bozarak hepatositlerde yağ birikimini artırır ve inflamatuvar yanıtı güçlendirir (18). Bu varyantın homozigot formunu taşıyan çocuklarda steatozun daha erken yaşta ve daha ağır seyirle ortaya çıktığı, fibrozis riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (18,27). Benzer şekilde *TM6SF2*'nin E167K varyantı, VLDL partiküllerinin hepatositten salınımını azaltarak intrahepatik trigliserid birikimine yol açar (18). *GCKR* ve *MBOAT7* varyantları ise karbonhidrat metabolizması ve fosfolipid yeniden şekillenmesi yolaklarını etkileyerek lipogenezi artırır ve inflamasyonu kolaylaştırır (14). Genetik duyarlılık tek başına hastalık için yeterli değildir. Çevresel ve epigenetik faktörlerle etkileşim de gerekir. Prenatal ve erken çocukluk döneminde maruz kalınan maternal obezite, gestasyonel diyabet, uygunsuz beslenme örüntüleri ve endokrin bozucu kimyasallar- *polifloroalkil maddeler* (PFAS), *bisfenol A* (BPA), *fitalatlar ve poliklorlu bifeniller*- epigenetik yeniden programlama mekanizmalarını tetikleyerek hepatik yağ metabolizmasını, insülin sinyalizasyonunu ve inflamatuvar yanıtı kalıcı olarak değiştirebilir. Bu süreç, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA ekspresyon profillerinde değişiklikler yoluyla MASLD gelişimi için yaşam boyu artmış bir yatkınlık oluşturur (31,32). DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA ağlarındaki bu değişiklikler, lipid metabolizması ve inflamatuvar genlerin ekspresyonunu kalıcı olarak değiştirir (21,31). Böylece MASLD daha erken yaşta, daha hızlı ilerleyen bir fenotip ile kendini gösterebilir.

Puberte dönemi hem hormonal değişiklikler hem de vücut kompozisyonundaki hızlı dönüşüm nedeniyle MASLD patofizyolojisi için önemli bir dönüm noktasıdır. Bu dönemde androjen, östrojen, büyüme hormonu ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerindeki değişimler glukoz ve lipid metabolizmasını doğrudan etkiler (33). Pubertal insülin direnci fizyolojik olarak bir miktar artar. Obez çocuklarda bu durum patolojik düzeyde belirginleşebilir ve hepatik *de novo* lipogenez ile serbest yağ asidi akışını hızlandırabilir (28).

Obezitede adipoz doku sadece enerji deposu olmaktan çıkar ve endokrin bir organ gibi davranmaya başlar (26). Kronik hiperleptinemi leptin reseptör sinyalini desensitize eder ve leptin direnci gelişir. Normalde leptin, hipotalamik düzeyde iştahı baskılar ve periferik dokularda yağ oksidasyonunu artırarak steatoza karşı koruyucu etki gösterir. Ancak leptin direncinde bu anti-steatotik mekanizma kaybolur. Dahası, leptin kupffer hücreleri ve stellat hücreler üzerinden proinflamatuvar sitokin (TNF-α, IL-6) ve profibrotik mediatör (TGF-β) üretimini artırarak karaciğerde inflamasyon ve fibrogenezi hızlandırır (34). Adiponektin düzeylerindeki düşüş de patogenezde kritik bir basamaktır. Adiponektin karaciğerde AMP-aktive protein

kinaz yolunu aktive ederek lipogenezi baskılar, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve antioksidan savunmayı güçlendirir (35). Bu nedenle düşük adiponektin düzeyleri, hepatik yağ birikimini kolaylaştırır ve inflamasyon-fibrozis sürecine duyarlılığı artırır. Obez çocuklarda adiponektin düzeylerindeki azalma ile hepatosit balonlaşma şiddeti ve fibrozis evresi arasında anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir (34,36).

Tanısal Yöntemler ve Değerlendirme

Pediatrik MASLD tanısı çoğunlukla rastlantısal olarak, obeziteye bağlı komorbiditeler için yapılan taramalarda saptanan hafif transaminaz yüksekliği veya görüntüleme bulguları sayesinde gündeme gelir. Güncel terminoloji ile birlikte tanı yaklaşımı pozitif kriterlere dayalı bir modele oturtulmuştur. Bu modelde temel unsur, görüntüleme, biyokimya veya histoloji ile gösterilmiş hepatik steatozun, obezite ya da en az bir kardiyometabolik risk faktörü (insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon) ile birlikte değerlendirilmesidir (22). Tanı sürecinde en kritik basamaklardan biri, MASLD'yi taklit edebilecek ikincil nedenlerin gözden kaçırılmamasıdır. Üçüncü basamak merkez serilerinde MASLD ön tanısı ile yönlendirilen çocukların %2–18'inde ek veya alternatif tanı saptanmıştır (13). Bu nedenle Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, lizozomal asit lipaz eksikliği, hipobetalipoproteinemi, çölyak hastalığı, viral hepatitler ve otoimmün hepatit sistematik biçimde dışlanmalıdır (37).

Kılavuzlar, özellikle risk gruplarına odaklanır. *Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği* (NASPGHAN) 8–18 yaş arası obez veya fazla kilolu ve ek risk faktörü (aile öyküsü, insülin direnci, prediyabet/ diyabet, dislipidemi veya santral adipozite) olan çocuklarda alanin aminotransferaz (ALT) ile taramayı önermektedir (5). Şiddetli obezite veya endokrinopatiler gibi yüksek riskli durumlarda tarama daha erken yaşta başlatılabilir. *Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'de* 3–10 yaş arası obez çocuklarda, ek metabolik risk varsa taramanın uygun olduğunu vurgular (37). ALT'nin normal olması MASLD'yi dışlamaz. Aspartat aminotransferaz (AST) ile ALT oranının 1'in üzerinde olması, gama-glutamil transferaz düzeylerinde ısrarcı yükseklik, splenomegali ya da trombositopeni gibi bulgular kronik karaciğer hastalığı veya siroz olasılığını düşündürür ve ileri tetkik gerektirir (37). Tanıda en sık başvurulan görüntüleme yöntemi US'dir. US kolay erişilebilir ve maliyet etkindir. Ancak özellikle hafif steatozda duyarlılığı düşüktür ve obez çocuklarda yalancı pozitif/negatiflik oranı artar (38). Bu nedenle rutin tarama aracı olarak önerilmez. Ancak anormal ALT ile birlikte kullanıldığında değerli olabilir. Transient elastografi (FibroScan®), karaciğerin elastisite değerini ölçerek fibrozis derecesine ilişkin bilgi sağlar (39). Çocuklarda eşik değerler tam olarak netleşmemekle birlikte anlamlı fibrozis için orta-yüksek doğruluk oranları bildirilmiştir. Shear-wave elastografi (SWE) çoğu modern US cihazına entegredir ve histolojik olarak anlamlı fibrozis için yüksek ayırt ediciliğe sahiptir. Manyetik rezonans proton yoğunluk yağ fraksiyonu (MR-PDFF), karaciğer yağ içeriğini nicel olarak ölçmede en güvenilir noninvaziv yöntemlerden biridir ve yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile steatoz saptamada altın standart kabul edilir. MR elastografi (MRE) ileri fibrozisi saptamada yüksek doğruluk sunar ancak maliyet ve erişim kısıtlılığı nedeniyle rutin

taramadan çok ileri basamak merkezlerde tercih edilir (40,41). Karaciğer biyopsisi, pediatrik MASLD'de halen altın standart tanı yöntemidir ve özellikle ileri hastalık şüphesinde, tedavi kararını etkileyecek belirsizlik olduğunda veya ikincil etiyoloji kuşkusu varsa endikedir. Biyopsi, steatoz derecesi, lobüler inflamasyon, hepatoselüler balonlaşma ve fibrozis evresi hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. İnvaziv bir girişim olması nedeniyle tüm olgularda değil, seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır (5).

Tedavi ve Yönetim

Pediatrik MASLD yönetiminde birinci basamak tedavi yaklaşımı, yaşam tarzı değişikliğidir. Diyet düzenlemesi, düzenli fiziksel aktivite ve davranışsal destek entegre biçimde uygulandığında transaminaz düzeylerinde, görüntüleme bulgularında ve hatta histolojik göstergelerde belirgin düzelme sağlanabilir. Steatozun gerilemesi genellikle inflamasyonun da azalmasına yol açar. Erken evrede fibroziste kısmi regresyon olasılığı vardır (42). Erişkin MASLD literatüründe, kilo kaybı ile histolojik düzelme arasında belirgin bir doz-yanıt ilişkisi tanımlanmıştır. Vücut ağırlığının yaklaşık %5–7 oranında azaltılması, hepatik steatozda anlamlı gerileme ve bazı olgularda tam rezolüsyon ile ilişkilendirilmiştir. Daha ileri kilo kaybı, örneğin %7–10 aralığında, steatohepatit rezolüsyonu oranlarını belirgin biçimde yükseltirken, %10'un üzerinde kilo kaybı sağlanan olgularda steatozun büyük oranda gerilediği, hepatoselüler balonlaşmanın kaybolduğu ve fibrozis evresinde gerileme izlendiği rapor edilmiştir (2,36). Pediatrik hasta grubuna ait biyopsi temelli çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler VKİ veya bel çevresinde mütevazı düzeydeki azalmaların dahi serum transaminazlarında, elastografik karaciğer sertliğinde ve histolojik aktivite skorlarında klinik olarak anlamlı iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Daha belirgin kilo kaybı ise steatozun ve fibrozisin tamamen düzelebileceğine işaret eden sonuçlar sunmaktadır (4,8).

Özgül bir *en iyi diyet tipi* kanıtlanmış olmasa da liften zengin, rafine karbonhidrat ve fruktozdan fakir, tekli doymamış yağ asitleri yönünden zengin *Akdeniz tipi* beslenme modeli, hepatik lipogenezi baskılayarak ve oksidatif stresi azaltarak yarar sağlar (42,43). Şekerli içeceklerin tamamen diyetten çıkarılması, kısa sürede bile ALT düzeylerinde ve MR-PDFF ile ölçülen karaciğer yağında anlamlı azalma sağlayabilir (44). Daha agresif yaklaşımlar (ketojenik veya çok düşük karbonhidratlı diyetler) seçilmiş olgularda uygulanabilir; ancak pediatrik yaş grubunda büyüme-gelişme ve mikronutrient dengesi açısından risk taşıdığından bu tip diyetler mutlaka pediatrik beslenme uzmanı gözetiminde süre kısıtlaması ve destek tedbirleri ile yürütülmelidir (45,46).

Egzersiz tedavinin vazgeçilmez bir bileşenidir. Günlük en az 60 dakika orta-şiddetli aerobik aktivite (yürüyüş, bisiklet, yüzme) ve haftada birkaç gün kas/kemik güçlendirici egzersiz önerilir. Egzersiz, kilo kaybı olmasa dahi hepatik yağ oksidasyonunu artırır, *de novo* lipogenezi baskılar, insülin direncini azaltır ve oksidatif stresi düşürür (47,48). Günlük ekran süresinin sınırlandırılması, aile temelli müdahaleler ve psikososyal destek uzun dönem tedaviye uyumu artırır. Ayrıca kilo aldırıcı veya steatogenik ilaçlar gözden geçirilmeli, mümkünse kesilmeli ya da alternatifleri tercih edilmelidir.

Pediatrik MASLD için henüz düzenleyici otoritelerce onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte bazı farmakolojik ajanlar seçilmiş olgularda kullanılmaktadır. *Vitamin E (α-tokoferol)* ile çocuklarda steatoz ve balonlaşmada anlamlı iyileşme bildirilmiş, ancak fibrozis üzerine etkisi gösterilememiştir. Uzun dönem güvenlik verileri sınırlı olduğundan, özellikle büyüme çağındaki çocuklarda dikkatli ve hekim gözetiminde kullanılmalıdır (49). *Metformin,* hepatik glukoneogenezi baskılar ve insülin duyarlılığını artırır. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda MASLD histolojisi üzerine anlamlı üstünlük göstermemiştir. Bu nedenle eşlik eden tip 2 diyabet veya insülin direnci varlığında glisemik kontrol amacıyla tercih edilebilir (4). *Resmetirom,* tiroid hormon reseptör-β (THR-β) agonisti olup erişkin MASH'te FDA onayı almış ilk ajan olup steatohepatit ve fibroziste anlamlı klinik yanıtlar göstermiştir. Pediatrik veri bulunmasa da gelecekte kilo kaybı sağlayan ajanlarla kombine edilerek çift yönlü bir tedavi stratejisinin parçası olabilir (50). GLP-1 reseptör agonistleri *(liraglutid, semaglutid)* 12 yaş ve üzeri adolesan obezitesinde onaylıdır. Hepatik yağlanmada ve karaciğer enzimlerinde düzelme sinyalleri rapor edilmiştir (4,51). MASLD'ye özgü sonuçları araştırma aşamasındadır. GLP-1/glukagon dual agonistleri, FGF-21 agonistleri ve FXR aktivatörleri erişkin faz 2 çalışmalarında umut verici sonuçlar göstermektedir. Pediatrik popülasyonda etkinlik ve güvenlik verileri henüz mevcut değildir (4).

Yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviye rağmen obezitesi kontrol altına alınamayan, ciddi metabolik komplikasyonları veya ilerleyici MASLD'si olan çocuk ve adolesanlarda metabolik/bariatrik cerrahi giderek daha önemli bir tedavi seçeneği haline gelmektedir. Güncel uluslararası kılavuzlar (Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği) artık cerrahi için kesin bir yaş sınırı belirtmemekte, kararın biyolojik olgunluk, metabolik risk ve psikososyal uyum göz önünde bulundurularak multidisipliner ekip tarafından verilmesini önermektedir (3,4). Başlıca endikasyonlar, komorbidite olsun olmasın sınıf 3 obezite (VKİ ≥ %95 persantil ×1,4 veya ≥ 40 kg/m^2) ya da majör komorbidite eşlik eden sınıf 2 obezite (VKİ ≥ %95 persantil ×1,2 veya ≥ 35 kg/m^2) durumlarıdır (3). Komorbiditeler arasında tip 2 diyabet, dirençli hipertansiyon, ciddi dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi ve histolojik olarak doğrulanmış ileri evre MASLD (MASH veya ≥F2 fibrozis) yer alır. Cerrahi öncesinde endokrinoloji, hepatoloji/gastroenteroloji, cerrahi, diyetisyen ve psikiyatri uzmanlarının yer aldığı bir ekip tarafından kapsamlı değerlendirme yapılmalı, ikincil obezite nedenleri dışlanmalı ve hastanın uzun dönem takibe uyumu değerlendirilmelidir. Pediatrik hastalarda en sık tercih edilen yöntem laparoskopik sleeve gastrektomidir. Etkin kilo kaybı sağlaması ve daha düşük malabsorpsiyon riski nedeniyle sıklıkla tercih edilen yöntemdir. Roux-en-Y gastrik bypass ciddi reflü veya eşlik eden tip 2 diyabet varlığında tercih edilebilir (4,15). Endoskopik bariatrik yöntemler henüz araştırma aşamasındadır ve uzun dönem sonuçları belirsizdir. Cerrahi sonrası ömür boyu vitamin-mineral desteği ve düzenli laboratuvar takibi zorunludur (52). Büyüme, puberte ve kemik sağlığı düzenli izlenmelidir. MASLD'li hastalarda cerrahi sonrası karaciğer enzimlerinde hızlı düzelme, intrahepatik yağda belirgin azalma ve zamanla fibrozis gerilemesi beklenir.

Önleme Stratejileri

MASLD'nin artan toplumsal yükü önleyici stratejileri öne çıkarmaktadır. Gebelik öncesi obezite ve gestasyonel diyabetin kontrolü, dengeli beslenme ve düzenli fiziksel aktivite prenatal dönemde kritik öneme sahiptir. Bebeklik döneminde en az 6 ay süreyle anne sütü ile beslenme, tamamlayıcı beslenmeye zamanında başlama ve şekerli içeceklerin sınırlandırılması ileri yaşlarda obezite ve MASLD riskini azaltabilir (53,54). Çocukluk ve adolesan dönemde günlük en az 60 dakika fiziksel aktivite, okul temelli spor olanaklarının artırılması, aktif ulaşımın teşviki, ekran süresinin sınırlandırılması ve yeterli uyku sağlanması önerilir. Ayrıca endokrin bozuculara (PFAS, BPA, fitalatlar gibi) maruziyet bireysel ve toplumsal düzeyde azaltılmalı, düzenli çevresel denetim sağlanmalıdır (55). Birinci basamak hekimlerinin eğitimi ve çok paydaşlı toplum kampanyaları sürdürülebilir önleme stratejilerinin temelini oluşturur.

Sonuç

Pediatrik MASLD, giderek artan bir küresel sağlık yüküdür ve karaciğerle sınırlı olmayan sistemik bir metabolik hastalığı temsil eder. Yeni MASLD/MASH terminolojisi ile tanı pozitif kriterlere dayalı olarak rasyonelleşmiş, kardiyometabolik risklerin görünürlüğü artmış ve multidisipliner bakımın gerekliliği pekişmiştir. Obezitesi olan veya fazla kilolu tüm çocuklarda düzenli tarama yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda alternatif etiyolojiler titizlikle dışlanmalıdır. Tedavinin temeli beslenme ve yaşam tarzı müdahaleleridir. Farmakoterapi ve cerrahi seçilmiş olgularda düşünülmelidir. Gebelik öncesinden adolesana uzanan yaşam boyu yaklaşım, toplum-temelli önlemler ve güçlü birinci basamakla desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Rupasinghe K, Hind J, Hegarty R. Updates in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023; 77(5): 583-591.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023; 78(6): 1966-1986.
3. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2023; 77(5): 1797-1835.
4. Panganiban J, Kehar M, Ibrahim SH, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in children with obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) and expert joint perspective. Obes Pillars 2025; 14:100164.
5. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64(2): 319-334.
6. Zhang X, Wu M, Liu Z, et al. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: a population-based observational study. BMJ Open 2021; 11(5): e042843.
7. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics 2006; 118(4): 1388-1393.

8. Mitsinikos T, Aw MM, Bandsma R, et al. FISPGHAN statement on the global public health impact of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2025; 80(3): 397-407.
9. Kirel B, Şimşek E, Toker RT, Çolak E. Nonalcoholic fatty liver diseases in obese children and adolescents. Turk Arch Pediatr 2012; 47: 174-180.
10. Özcebe, H., Yardım, M. S., Bağcı Bosi, T., & Yardım, N. (Eds.). *Turkey Childhood (Primary School 2nd Grade Students) Obesity Surveillance Initiative COSI-TUR 2016: Basic Findings.* 1st Print Edition: March 2019. Ankara: Republic of Turkey Ministry of Health, General Directorate of Public Health; Ministry of National Education; World Health Organization. Ministry of Health Publication No: 1126. Printed by Artı6 Medya Reklam Matbaa Ltd. Şti., Özveren Sokak No:13/A, Kızılay, Ankara.
11. Xanthakos SA, Lavine JE, Yates KP, et al. Progression of fatty liver disease in children receiving standard of care lifestyle advice. Gastroenterology 2020; 159(5): 1731-1751.e10.
12. Draijer L, Voorhoeve M, Troelstra M, et al. A natural history study of paediatric non-alcoholic fatty liver disease over 10 years. JHEP Rep 2023; 5(5):100685.
13. Bezinover D, Alhkouri N, Schumann R, Geyer N, Chinchilli V, Stine JG. Liver transplant outcomes in young adults with cirrhosis related to nonalcoholic fatty liver disease. Transplant Proc 2023; 55(9): 2134-2142.
14. Simon TG, Roelstraete B, Hartjes K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in children and young adults is associated with increased long-term mortality. J Hepatol 2021; 75(5): 1034–1041.
15. Putri RR, Casswall T, Danielsson P, Marcus C, Hagman E. Steatotic liver disease in pediatric obesity and increased risk for youth-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2024; 1;47(12): 2196-2204.
16. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, Upala S. Testosterone, sex hormone-binding globulin and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol 2017; 16(3): 382-394.
17. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. Gut 2009; 58(11): 1538-1544.
18. Goyal NP, Schwimmer JB. The genetics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2018; 22(1): 59-71.
19. Lefere S, Dupont E, De Guchtenaere A, et al. Intensive lifestyle management improves steatosis and fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2022; 20(10): 2317- 2326.e4.
20. Newton KP, Lavine JE, Wilson L, et al. Alanine aminotransferase and gamma- glutamyl transpeptidase predict histologic improvement in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2021; 73(3): 937–951.
21. Ha S, Wong VW, Zhang X, Yu J. Interplay between gut microbiome, host genetic and epigenetic modifications in MASLD and MASLD-related hepatocellular carcinoma. Gut 2024; 7 4(1): 141-152.
22. Phen C, Ramirez CM. Hepatic steatosis in the pediatric population: an overview of pathophysiology, genetics, and diagnostic workup. Clin Liver Dis (Hoboken) 2021; 17(3):191-195.

23. Neuschwander-Tetri BA, Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology 2010; 52(2): 774-788.
24. Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the phenotype and approach to pediatric vs adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2016; 150(8): 1798-1810.
25. Alkhouri N, Kohli R, Feldstein AE. Designing clinical trials in pediatric nonalcoholic steatohepatitis: tips for patient selection and appropriate endpoints. Hepatol Commun. 2019; 3(12):1563-1570.
26. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. N Engl J Med 2017; 376(3): 254-266.
27. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. Metabolism 2019; 92:82-97.
28. Neuschwander-Tetri BA, Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology 2010; 52(2): 774-788.
29. Salzman NH, Schwimmer JB. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease and the microbiome: mechanisms contributing to pathogenesis and progression. Curr Opin Endocr Metab Res 2021; 19:22-29.
30. Su X, Chen S, Liu J, et al. Composition of gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2024; 25(1): e13646.
31. Midya V, Colicino E, Conti DV, et al. Association of prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals with liver injury in children. JAMA Netw Open 2022; 5(7): e2220176.
32. Goodrich JA, Walker D, Lin X, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. JHEP Rep 2022; 4(10): 100550.
33. Mueller NT, Liu T, Mitchel EB, et al. Sex hormone relations to histologic severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metabol 2020; 105 (11): 3496-3504.
34. Jimenez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, et al. Role of leptin in non- alcoholic fatty liver disease. Biomedicines 2021; 9(7): 762.
35. Boyraz M, Cekmez F, Karaoglu A, Cinaz P, Durak M, Bideci A. Serum adiponectin, leptin, resistin and RBP4 levels in obese and metabolic syndrome children with nonalcoholic fatty liver disease. Biomarkers Med 2013; 7(5):737-745.
36. Orkin S, Zhao X, Setchell KDR, et al. Food insecurity and pediatric nonalcoholic fatty liver disease severity. J Pediatr 2024; 265: 113818.
37. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN hepatology committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(5): 700-713.
38. Draijer LG, Feddouli S, Bohte AE, et al. Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Eur J Pediatr 2019; 178(6): 863-870.
39. Chaidez A, Pan Z, Sundaram SS, et al. The discriminatory ability of FibroScan liver stiffness measurement, controlled attenuation parameter, and FibroScan-aspartate aminotransferase to predict severity of liver disease in children. Hepatol Commun 2022; 6(11): 3015-3023.

40. Yang L, Zhu Y, Zhou L, Yin H, Lin Y, Wu G. Transient elastography in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease and its subtypes. Front Pediatr 2022; 10: 808997.

41. Jia S, Zhao Y, Liu J, et al. Magnetic resonance imaging-proton density fat fraction vs. transient elastography-controlled attenuation parameter in diagnosing non- alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a meta-analysis of diagnostic accuracy. Front Pediatr 2022; 9: 784221.

42. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2018; 24(19): 2083–2094.

43. Akbulut UE, Isik IA, Atalay A, et al. The effect of a mediterranean diet vs. a low- fat diet on non-alcoholic fatty liver disease in children: a randomized trial. Int J Food Sci Nutr 2022; 73(3): 357–366.

44. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar- sweetened beverages and body weight in children. N Engl J Med 2012; 367(15): 1397–1406.

45. Feehan J, Mack A, Tuck C, et al. Time-restricted fasting improves liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease-A single blinded crossover trial. Nutrients 2023; 15(23): 4870.

46. Di Rosa C, Lattanzi G, Spiezia C, et al. Mediterranean diet versus very low-calorie ketogenic diet: effects of reaching 5% body weight loss on body composition in subjects with overweight and with obesity-A cohort study. Int J Environ Res Publ Health 2022; 19(20): 13040.

47. Katsagoni CN, Papachristou E, Sidossis A, Sidossis L. Effects of dietary and lifestyle interventions on liver, clinical and metabolic parameters in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. Nutrients 2020; 12(9): 2864.

48. Gonzalez-Ruiz K, Ramírez-V´elez R, Correa-Bautista JE, Peterson MD, García-Hermoso A. The effects of exercise on abdominal fat and liver enzymes in pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. Child Obes 2017; 13(4): 272-282.

49. Sarkhy A, Al-Hussaini A, Nobili V. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2014; 20(3): 143-153.

50. Noureddin M. MASH clinical trials and drugs pipeline: an impending tsunami. Hepatology 2024. https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000860.

51. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. Int J Mol Sci 2023; 24(2): 1703.

52. Argyrakopoulou G, Konstantinidou SK, Dalamaga M, Kokkinos A. Nutritional deficiencies before and after bariatric surgery: prevention and treatment. Curr Nutrit Rep 2022; 11(2): 95–101.

53. Lukaszewski MA, Eberlé D, Vieau D, Breton C. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. Am J Physiol Endocrinol Metab 2013; 305(10): E1195-E1207.

54. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. BMJ 2005; 331(7522): 929.

55. Cheung AC, Walker DI, Juran BD, Miller GW, Lazaridis KN. Studying the exposome to understand the environmental determinants of complex liver diseases. Hepatology 2020; 71(1): 352-362.

OBEZİTE VE NÖROLOJİK SORUNLAR

SEDAT IŞIKAY*
SAFİNUR KOSKA**

Obezite sedanter yaşam ve endüstriyel gelişime paralel olarak sıklığı her geçen gün artmaktadır. Obez çocuklarda obezitenin doğrudan ya da dolaylı etkileriyle bazı nörolojik problemler görülebilmektedir. Obezite bu nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde etkili olabileceği gibi, komplikasyon gelişimine de neden olabilir. En sık görülen nörolojik problemler psödotümör serebri, uyku apnesi, nöropatisi ve baş ağrısıdır (1-35).

I. İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON (PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ)

İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon ya da yaygın kullanılan ismiyle Psödotümör Serebri (PTS), intrakraniyal bir patoloji olmaksızın, normal beyin omurilik sıvı (BOS) içeriği ile birlikte baş ağrısı, papil ödemi ve çift görme gibi belirti ve bulgularla karakterize bir hastalıktır. Baş ağrısı en sık görülen belirtidir. Kadınlarda, erkeklere oranla daha sık görülür. Çocukluk çağında obezite en önemli risk faktörlerinden biridir. PTS'nin erken tanısı ve hızlı tedavisinin planlanması sekelsiz iyileşmenin temel koşuludur. Özellikle etiyolojide obezite söz konusu ise kilo verme tedavinin temelini oluşturur. Ancak, ilaç ve şeçilmiş vakarda cerrahi tedaviler uygulanabilir. Altta yatan bir sebep tespit edilemez ise primer/idiopatik, etiyolojik bir neden ortaya konulabiliyorsa semptomatik PTS denilmektedir (1-3). PTS'nin genel popülasyonda sıklığı 100.000'de 0.5-2; yetişkinlerde 100.000'de 0.9; 20- 40 yaş arasındaki obez kadınlarda 100.000'de 19 ve 18 yaş altı (çocuklarda) 100.000'de 0.6-0.9'dır. Çocuklarda her iki cinsiyette eşide yakın sıklıkta görülmektedir (3-7).

* dr.sedatisikay@gmail.com
** dr.safinurkoska@hotmail.com

PTS ile obezite arasında bir ilişki var olmasına rağmen patofizyolojisi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak, beyin omurilik sıvısının (BOS) sirkülasyon dinamikleri ve intrakraniyal basınç artışı ile ilgili teoriler ortaya konulmuştur. BOS üretimin artması, drenajının bozulması, venöz sinüs basıncının artması, lenfatik drenaj yetersizliği ve enflamatuvar faktörlerde artış ileri sürülen teorilerdir (7,8). Çoğu hastada tanı öncesi 6-12 aylık sürede kilo alma öyküsü vardır. Kilo alımı obez olsun ya da olmasın primer PTS gelişme ve tekrarlama riskinde artışla koreledir (3,8).

Primer ve sekonder PTS olgularının ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Her hasta etiyolojik nedenler açısından değerlendirilmelidir. İlaçlar, yakın zamanda hızlı kilo alıp verme sorgulanmalıdır. Kitle gibi intrakraniyal hipertansiyonun diğer nedenleri dışlanmalıdır. Obezite ergenlik öncesi çocuklar arasında bir risk faktörü değildir, ancak ergenlik çağındaki çocuklar özellikle kızlar arasında bir risk faktörüdür. Sekonder PTS'de endokrin hastalıklar, ilaçlar, viral enfeksiyonlar, nutrisyona bağlı (A veya D vitamini eksikliği ya da yüksekliği) sistemik durumlar etiyolojik rol oynayabilmektedir (4,9-12). Baş ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, görme bozuklukları (çift görme, bulanık görme, körlük), tinnitus, sırt ağrısı, baş dönmesi, boyun ağrısı, noktüri ve kognitif disfonksiyon görülen semptomlardır. Hastaların başvuru süresi 3 aydan kısadır. Başvuru anında en sık şikayet baş ağrısıdır. Göz arkasında basınç hissi şeklindedir. Baş ağrısı valsalva manevraları esnasında artar (3,4,7,11,12).

Tanı kafa içi basınç artışı semptomları olan hastalarda klinik ve laboratuvar tetkik sonuçları ışığında konulur. Tanıda Modifiye Dandy kriterleri ve pediatrik primer intrakranial hipertansiyon için tanımlanan kriterler kullanılır (3,9). Modifiye Dandy Kriterleri: 1. Kafa içi basınç artışının belirti ve bulguları (baş ağrısı, bulantı, kusma, geçici görme bozuklukları veya papil ödem). 2. Altıncı sinir felci dışında nörolojik bulguların olmaması 3. Normal BOS bulguları ve BOS basıncının >25 cm H2O olması, 4. Tomografi ile gösterilen normalden küçük ventriküller. Tüm kriterleri sağlayan vakalara kesin tanı konulur. Tüm kriterleri sağlayamayan vakalara muhmetel PTS tanısı konulur (3,12).

Tedavide görme fonksiyonlarını korumak, papil ödemini iyileştirmek, altta yatan hastalıkları tedavi etmek, risk faktörlerinin kontrolünü sağlamak, baş ağrısının tedavisi ve psikososyal sorunların yönetimi temel hedeflerdir (3,7,11,12). Obez hastaların kilo vermesi önemlidir. Kilo vermenin kafa içi basıncı azaltma, papilödem ve baş ağrılarını iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Uzun dönemde istenilen kilonun sürdürülmesi için diyetisyen takibi yapılmalıdır. Asetazolamid ilk basamak tıbbi tedavi olarak kabul edilir. Çocuklarda 10-25 mg/kg/gün, 2-3 dozda verilebilir. Asetazolamidi tolere edemeyen hastalarda topiramat ve furosemid kullanılabilir. Genellikle 6 aylık bir tedavi yeterli olmaktadır (4,7,10-12). Cerrahi tedavi, tıbbi tedaviye rağmen iyileşmeyen hastalar için tercih edilir. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında beyin omurilik sıvısı şant operasyonları, optik sinir kılıfı fenestrasyonu ve serebral venöz sinüs stentlemesi yer alır (11,12).

II. OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ VE OBEZİTE

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), uyku sırasında tekrarlayan üst havayolu tıkanmaları sonucu ortaya çıkan aralıklı hipoksi, karbondioksit retansiyonu ve uyku bölünmeleri ile karakterize bir uyku bozukluğudur. Bu süreçler sabah saatlerinde belirginleşen baş ağrılarına zemin hazırlayabilir. Çocukluk çağında OSA'nın genel toplum prevalansı %1-5'dir. Obezlerde %30'dan %60'lara kadar çıkabilmektedir. OSA'sı olan çocukların bir kısmında sabah ve gündüz baş ağrısı olmakta ve obezite bu yakınmaların sıklık ve şiddetini artırabilmektedir (13-15).

Obez çocuklarda OSA; boyun ve farengeal bölgede yağ birikimi ve azalmış akciğer hacmi nedeniyle üst havayolu kollapsına yatkınlığı artırır. Uyku sırasında tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyon ve uyku fragmantasyonu, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres mekanizmalarını aktive eder. Sempatik sinir sistemi aktivitesi artar. Damar tonusu değişir ve bu süreçler sabah belirginleşen baş ağrılarına katkıda bulunur. Uyku bozuklukları ve baş ağrısı arasındaki ilişki çift yönlüdür. Uyku bozukluğu baş ağrısını tetiklerken, baş ağrısı da uyku kalitesini bozabilir (15-17).

Obez çocuklarda obstrüktif uyku apnesi sıklıkla sabah belirginleşen baş ağrısı, gündüz yorgunluk ve konsantrasyon güçlüğü ile kendini gösterebilir. Sabah baş ağrıları genellikle bilateral ve baskı tarzında tanımlanır. OSA'nın şiddeti arttıkça bu yakınmaların sıklığı da artar (13,15). Çocuklarda OSA tanısı koymak için ayrıntılı uyku öyküsü (horlama, apne gözlemleri, gece uyanmalar) ve fizik muayene yapılmalıdır. Ancak, klinik bulgular tek başına tanı koydurmaz. Altın standart tanı aracı gece yapılan polisomnografi (PSG)'dir (13,15).

Adenotonsillektomi, adenotonsiller hipertrofisi olan pediatrik OSA'da birinci basamak tedavidir. Obez çocuklarda da endikedir ancak rezidüel OSA riski daha yüksek olduğundan postoperatif yeniden değerlendirme önerilir. Cerrahiye uygun olmayan veya persistan OSA'sı bulunan çocuklarda CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) etkin ve güvenli bir seçenektir. PSG indekslerini ve gündüz semptomlarını iyileştirir. Obez çocuklarda tedavi planının ayrılmaz parçası kilo yönetimi ve yaşam tarzı müdahaleleridir. Bu yaklaşım OSA yükünü azaltmayı hedefler ve eşlik eden yakınmaların klinik yanıt izlemiyle değerlendirilmelidir (15,18).

III. İNME VE OBEZİTE

İnme, tüm dünyada morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. Obezite prevalansındaki artış, kardiyovasküler hastalıkların ve inmenin görülme sıklığını da artırmaktadır. İnme, beyin dokusunu besleyen damarların tıkanması veya yırtılması sonucu oluşur. Obez bireylerde artan yağ dokusu, sistemik inflamasyonu tetikleyerek damar endotelinde disfonksiyona yol açar. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca, visseral yağ dokusundan salınan adipokinler aracılığıyla proinflamatuar bir ortam oluşturur. Obezite, böbrek üzerindeki mekanik baskı ve sodyum retansiyonu gibi mekanizmalarla kan basıncını artırır. Hipertansiyon, iskemik ve hemorajik inmenin en güçlü risk faktörlerinden biridir. Obezitenin tetiklediği insülin direnci, hiperglisemiye ve tip 2 diyabet gelişimine

neden olur. Diyabet, beyin damarlarında mikrovasküler hasara yol açarak inme riskini artırır. Obeziteyle birlikte sıklıkla görülen hiperlipidemi, damar içi plak oluşumuna neden olarak tromboz ve emboli riskini yükseltir. Obezite, plazmada fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini artırarak hiperkoagülabiliteye yol açar. Bu durum, trombotik inme riskini artırmaktadır (19,20). Çeşitli kohort ve meta-analiz çalışmaları, vücut kitle indeksi arttıkça inme riskinin anlamlı şekilde yükseldiğini göstermiştir. Özellikle abdominal obezitenin, genel obeziteye kıyasla daha güçlü bir prediktör olduğu vurgulanmaktadır. "Nurses' Health Study ve Framingham Heart Study" gibi uzun soluklu araştırmalar, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m^2 olan bireylerde iskemik inme riskinin %50'ye kadar arttığını göstermiştir (20).

Obezitenin inme için kanıtlanmış bir risk faktörü olmasına rağmen, bazı çalışmalarda obez ve kilolu hastalarda inme sonrası daha iyi sonuçlar olduğunu bildirmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların tüm yelpazesinde tanımlanan bu mantığa aykırı durum, obezite paradoksu olarak tanımlanmıştır (21). Obeziteyle mücadele, inmenin önlenmesinde kritik bir role sahiptir. Yapılan çalışmalar, VKİ'de %5-10 oranında bir azalmanın bile hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi kontrolüne katkı sağladığını ve inme riskini düşürdüğünü ortaya koymaktadır. Bu amaçla bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekirse farmakolojik veya cerrahi tedavi yöntemleri kullanılabilir (20,22).

Obezite ve inme arasında güçlü ve çok yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Obezitenin doğrudan damar sağlığı üzerindeki etkilerinin yanı sıra, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi birçok vasküler risk faktörünü de beraberinde getirmesi, inme riskini ciddi oranda artırmaktadır. Bu nedenle toplum genelinde obeziteyle mücadele stratejilerinin uygulanması, inme sıklığının azaltılmasında temel bir halk sağlığı önceliği olmalıdır (19,20,22).

IV. OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ NÖROPATİ

Obezite ile ilişkili nöropati, obez bireylerde ortaya çıkan periferik sinir hasarını tanımlamaktadır. Günümüzde obezitenin en önemli komplikasyonlarından biri, periferik sinir sistemi hasarı olarak bilinen nöropatidir. Tek başına obezite veya obeziteye eşlik eden metabolik bozukluklar (prediyabet, diyabet, insülin direnci, metabolik sendrom) periferik sinir fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir (23-25).

Obezite, nöropatiyi hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalarla tetikler. Doğrudan mekanizmalar: Kronik inflamasyon ve oksidatif stres yoluyla sinir hücrelerinde ve destek dokularında hasar meydana gelir. Adipoz dokunun salgıladığı proinflamatuvar sitokinler sinir hasarını artırırken, oksidatif stres sonucu serbest radikaller akson ve miyelin yapısına zarar verebilir (23,26). Dolaylı mekanizmalar: İnsülin direnci, kronik hiperglisemi ve dislipidemi, küçük damar hasarına (mikroanjiopati) neden olarak sinir beslenmesini bozar. Ayrıca fazla kilo mekanik etkilerle sinir sıkışmalarına (ör. karpal tünel sendromu) yol açabilir (24-26). Hayvan modellerinde, yüksek yağlı diyetle beslenen kemirgenlerde obeziteye bağlı nöropatinin inflamasyon, aşırı glikoz ve lipit birikimi sonucu hücre ölümü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar da obezitenin nöropati ile bağımsız olarak ilişkili

olduğunu ve muhtemelen nedensel bir risk faktörü olduğunu tutarlı biçimde ortaya koymaktadır (23,26). Obezite ile ilişkili nöropati, genellikle distal bölgelerde başlar. El ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma hissi, nöropatik ağrı (özellikle geceleri artabilen), reflekslerde azalma, kas güçsüzlüğü (ileri evrelerde), denge ve yürüme bozuklukları meydana gelir. Tanı, klinik muayene, elektronöromiyografi (ENMG) ve biyokimyasal incelemeler (glukoz, HbA1c, lipid profili, B12 düzeyi) ile konulmaktadır (23-26).

Tedavide temel yaklaşım, kilo kontrolü ve metabolik risk faktörlerinin yönetimidir. Diyet ve egzersiz ile kilo kaybı sinir hasarının ilerlemesini yavaşlatabilir. Eşlik eden metabolik bozuklukların (diyabet, dislipidemi) tedavisi nöropati riskini azaltır. Semptomatik tedavide nöropatik ağrı ilaçları ve B vitaminleri kullanılabilir. Kas gücü ve dengeyi korumak için fizik tedavi ve rehabilitasyon önerilmektedir (23-26).

V. EPİLEPSİ, OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM

Epilepsi, kronik seyirli ve tüm yaş gruplarında görülebilen en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, epilepsi ile obezite ve metabolik sendrom arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Obezite ve metabolik sendrom, epilepsili hastalarda yalnızca fiziksel uygunluğu ve yaşam kalitesini etkilemekle kalmaz; aynı zamanda antiepileptik ilaçlara uyum ve nöbet kontrolü üzerinde de olumsuz sonuçlar doğurur (27). Li ve ark. (28), 5329 epilepsi hastasının incelendiği geniş ölçekli bir meta-analizde, epilepsili bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla obeziteye daha yatkın olduklarını ortaya koymuştur. Bu bulgu, epilepsi tanısı konulan bireylerde obezite riskinin klinik değerlendirmelerde göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Epilepside obezite ve metabolik sendrom gelişiminde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Antiepileptik ilaç kullanımı, fiziksel aktivite yetersizliği, adiponektin azalması, mitokondriyal disfonksiyon, valproik asit ilişkili insülin direnci, leptin eksikliği ve endokrin disfonksiyon bu sürece katkıda bulunan başlıca mekanizmalardır (27,29). Özellikle karbamazepin, fenitoin ve valproik asit gibi ilaçların plazma lipid düzeylerinde önemli değişikliklere yol açarak metabolik sendrom riskini artırdığı; buna karşılık topiramat, lamotrigin, felbamat ve zonisamid kullanan hastalarda kilo kaybının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (27-29). Bu bağlamda, epilepsili bireylerde kilo alımı ve metabolik komplikasyonların önlenebilmesi için terapötik etkinlikten ödün vermeden uygun antiepileptik ilaç seçimi yapılmalı, aynı zamanda egzersiz ve diyet odaklı yaşam tarzı müdahaleleri klinik uygulamalara dahil edilmelidir.

VI. BAŞ AĞRISI VE OBEZİTE

Baş ağrısı toplumda en sık görülen nörolojik yakınmalardan biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, obezitenin özellikle migren ve kronik günlük baş ağrısı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obezite ve baş ağrısı birbirinden bağımsız sağlık sorunları olarak bilinse de, aralarındaki ilişki giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle migren prevalansının obez bireylerde daha yüksek olduğu ve obezitenin baş ağrısının kronikleşme riskini artırdığı bildirilmektedir (30,31). Migren prevalansı obez

bireylerde normal kilolu bireylere göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Obezite, baş ağrısının sıklığını ve şiddetini artırır; kronik migrene dönüşüm için risk faktörüdür. Obezite ile gerilim tipi baş ağrısı arasındaki ilişki daha zayıf, migren ile ilişkisi ise daha güçlüdür (31).

Baş ağrısı ve obezite arasında nöroinflamasyon, sitokinler, adipokinler, vasküler, metabolik faktörler, hormonlar ve santral mekanizmalar gibi patofizyolojik mekanizmalar vardır. Adipoz dokudan salınan TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler trigeminal sistem aktivitesini artırabilir. Leptin ve adiponektin düzeylerindeki bozukluklar ağrı eşiğini ve migren patofizyolojisini etkileyebilir. İnsülin direnci, endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon obeziteye eşlik ederek baş ağrısı riskini yükseltir. Serotonin ve dopamin dengesizlikleri obezite ve migrenin ortak mekanizmaları arasında yer alır (30-32). Obez bireylerde baş ağrıları daha sık, şiddetli ve uzun süreli olabilir. Kronik günlük baş ağrısı riski artar. Obeziteye bağlı uyku apnesi, baş ağrısını tetikleyen önemli ek bir faktördür. Tedavide diyet ve egzersiz ile kilo kaybının migren sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Uyku hijyeni, düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme gibi yaşam tarzı düzenlemeleri yapılmalıdır. Migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar (topiramat gibi) aynı zamanda kilo kaybını da destekleyebilir (31).

VII. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU VE OBEZİTE

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) nörogelişimsel bir hastalık olup sosyal iletişim bozuklukları ve tekrarlayıcı davranışlarla karakterizedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar OSB'li bireylerde obezite ve metabolik bozuklukların sık görüldüğünü göstermektedir. OSB prevalansı dünya genelinde artış göstermektedir ve bu artışla birlikte eşlik eden tıbbi sorunların yönetimi önem kazanmıştır. Bunların başında obezite ve metabolik bozukluklar gelmektedir. Obezite, yalnızca fiziksel sağlık sorunlarına yol açmakla kalmaz; OSB'li bireylerde davranışsal semptomları, yaşam kalitesini ve rehabilitasyon süreçlerini de olumsuz etkileyebilir (33,34). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar OSB'li çocuklarda obezite oranının %20-30 arasında değiştiğini, bu oranın sağlıklı çocuk popülasyonuna göre belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermektedir (33). Obezitenin görülme sıklığı, özellikle antipsikotik ilaç kullanan OSB'li bireylerde daha da artmaktadır (34).

Obezite ve otizm ilişkisinde olası mekanizmalar şöyle özetlenebilir. Seçici yeme alışkanlıkları ve sınırlı diyet çeşitliliği gibi yeme bozuklukları, fiziksel aktivite düzeyinde düşüklük ve uyku bozuklukları gibi davranışsal faktörler. Prader-Willi sendromu gibi genetik sendromlarda OSB ve obezite birlikteliği, leptin, ghrelin ve insülin sinyallerinde bozulma gibi nörobiyolojik ve genetik faktörler. OSB'de yaygın kullanılan antipsikotikler (risperidon, aripiprazol) kilo artışı ve metabolik sendrom riskini artırmaktadır (35). İnsülin direnci, dislipidemi ve kronik inflamasyon obezite ile birlikte OSB'de daha sık bildirilmektedir (33). OSB ve obezite birlikteliği Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesinde azalma, davranışsal sorunlarda artış ve rehabilitasyona katılımda güçlük komplikasyonları ile ilişkilidir (33,34). Tedavide beslenme

düzenlemesi, fiziksel aktivite, farmakolojik yaklaşım ve multidisipliner yaklaşım temeldir. Obezite, OSB'li bireylerde önemli ve giderek artan bir sağlık problemidir. Hem davranışsal hem de biyolojik mekanizmalar bu ilişkiye katkıda bulunur. Erken tanı, yaşam tarzı müdahaleleri ve multidisipliner yaklaşımlar, obezitenin önlenmesi ve yönetiminde kritik rol oynamaktadır (33,34).

SONUÇ

Sonuç olarak, obeziteye eşlik edebilen birçok hastalık vardır. Obezitenin tedavisi neticesinde bu hastalıklardan korunmak mümkün görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boyter E. Idiopathic intracranial hypertension. JAAPA 2019; 32(5): 30-5.
2. Burkett JG, Ailani J. An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2018; 18(6): 33.
3. Aylward SC, Reem RE. Pediatric Intracranial Hypertension. Pediatrics in Review 2018; 39(3): 121-9.
4. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jen sen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. J Headache Pain 2018; 19(1): 93.
5. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. Arch Neurol 1988; 45(8): 875-7.
6. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. Can J Neurol Sci 1997; 24(3): 219-21.
7. Vitaliti G, Pavone P, Matin N, et al. Therapeutic approaches to pediatric pseudotumor cerebri: New insights from literature data. Int J Immunopathol Pharmacol 2017; 30(1): 94-7.
8. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Un derstanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. Lancet Neurol 2016; 15(1): 78-91.
9. Aylward SC, Reem RE. Pediatric Intracranial Hypertension. Pediatr Neurol. 2017; 66: 32-43.
10. Beres SJ. Update in Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. Semin Neurol 2020; 40(3): 286-93.
11. Thurtell MJ, Kawasaki A. Update in the Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. Neurol Clin 2021; 39(1): 147-61.
12. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89(10): 1088-100.
13. Korabelnikova EA, Danilov AB, Danilov AB, et al. Sleep Disorders and Headache: A Review of Correlation and Mutual Influence. Pain Ther 2020; 9(2): 411-25.
14. Narang I, Mathew JL. Childhood obesity and obstructive sleep apnea. J Nutr Metab 2012; 2012: 134202.
15. Ackley E, Clementi MA, Yonker ME. Headache and Sleep Disturbances in the Pediatric Population. Semin Pediatr Neurol 2021; 40: 100924.
16. Saint-Fleur AL, Christophides A, Gummalla P, Kier C. Much Ado about Sleep: Current Concepts on Mechanisms and Predisposition to Pediatric Obstructive Sleep Apnea. Children (Basel) 2021; 8(11): 1032.

17. Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. Korean J Pediatr 2010; 53(10): 863-71.

18. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics 2012; 130(3): 714–55.

19. Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği. Hemorajik İnme Tanısı ve Sınıflaması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015; 21(2): 65–70.

20. Goldstein LB. Weighing the Effect of Overweight/Obesity on Stroke Risk. Stroke 2024; 55(7): 1866-8.

21. Forlivesi S, Cappellari M, Bonetti B. Obesity paradox and stroke: a narrative review. Eat Weight Disord 2021; 26(2): 417-23.

22. Meng M, Guo Y, Kuang Z, Liu L, Cai Y, Ni X. Risk of Stroke Among Different Metabolic Obesity Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022; 9: 844550.

23. Elafros MA, Reynolds EL, Callaghan BC. Obesity-related neuropathy: the new epidemic. Curr Opin Neurol 2024; 37(5): 467-77.

24. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, et al. Association Between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. JAMA Neurol 2016; 73(12): 1468-76.

25. Bonomo R, Kramer S, Aubert VM. Obesity-Associated Neuropathy: Recent Preclinical Studies and Proposed Mechanisms. Antioxid Redox Signal 2022; 37(7-9): 597-612.

26. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)—New Aspects. International Journal of Molecular Sciences 2021; 22(19): 10835.

27. Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. Ann Afr Med 2023; 22(2): 136-44.

28. Li YX, Guo W, Chen RX, Lv XR, Li Y. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. PLoS One 2024; 19(8): e0306175.

29. Janousek J, Barber A, Goldman L, Klein P. Obesity in adults with epilepsy. Epilepsy Behav 2013; 28(3): 391-4.

30. Bigal ME, Lipton RB. Obesity and chronic daily headache. Curr Pain Headache Rep 2008; 12(1): 56-61.

31. Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and obesity: epidemiology, mechanisms, and implications. Headache 2010; 50(4): 631-48.

32. Peterlin BL. The role of the adipocytokines adiponectin and leptin in migraine. J Am Osteopath Assoc 2009; 109(6): 314-7.

33. Kamal Nor N, Ghozali AH, Ismail J. Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder and Associated Risk Factors. Front Pediatr 2019; 7: 38.

34. Zuckerman KE, Hill AP, Guion K, Voltolina L, Fombonne E. Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2014; 44(7): 1708-19.

35. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008; 47(1): 9-20.

OBEZİTE VE ALZHEİMER HASTALIĞI

SAKİNE GÜZEL ESEN

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), sinsi başlangıçlı, ilerleyici, nedeni belirsiz ve karmaşık patogeneze sahip bir nörodejeneratif hastalıktır. Esas olarak yaşlı yetişkinleri etkiler ve bunamanın en yaygın nedenidir (1). Dünya genelinde yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte Alzheimer hastalığının (AH) prevalansı ve hastalığa bağlı mortalite oranları belirgin bir artış göstermekte, ancak günümüzde hastalığın seyrini değiştirebilecek etkin bir tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır. Aşırı veya anormal yağ birikimiyle karakterize obezite, karmaşık bir metabolik bozukluk ve çok sayıda hastalık için doğrulanmış bir risk faktörüdür. Hem obezite hem de AH, bireylerin sağlığını olumsuz yönde etkileyen ve aynı zamanda toplumsal düzeyde ekonomik kalkınmayı sekteye uğratan, önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadırlar.

Obezite, otuz yılı aşkın süredir önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Küresel yaygınlıktaki artışla birlikte obezite, dünya çapında 200'den fazla ülkede yetersiz beslenmeden daha fazla engelliliğe bağlı yaşam yılı ve ölüme katkıda bulunan bir faktör haline gelmiştir (2).

Çalışmalar, obezite ve AH arasında metabolik anormallikler, inflamatuar yanıtlar ve genetik etkileşimler dahil olmak üzere birden fazla faktörle güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Obezite ve AH arasındaki korelasyonu ve mekanizmaları incelemek, AH'nın önlenmesi ve tedavisi için önemli bilgiler ve yeni stratejiler sunabilir.

Alzheimer hastalığı (AH), nörodejeneratif ve ilerleyici bir hastalık olup amiloid plak, hücre dışı amiloid beta (Aβ) birikimleri ve nörofibriler dejenerasyona bağlı ortaya çıkmaktadır. Beyindeki biyokimyasal değişikliklerin başlangıcı ile AH'nın klinik semptomlarının gelişimi arasında uzun bir presemptomatik dönem vardır. Bu nedenle hastalık, ilerleyen yaşla birlikte giderek yaygınlaşmaktadır. Yaşın yanı sıra, AH için en iyi belirlenmiş risk faktörleri, ailede demans öyküsü ve beyindeki amiloidi etkileyen genlerdeki mutasyonlardır. Hipertansiyon, obezite ve diyabet dahil olmak üzere vasküler hastalık için kabul edilmiş risk faktörleri, özellikle orta yaşta mevcut olduklarında, AH riskini de artırabilir. Biriken veriler, sosyal, zihinsel ve fiziksel aktivitelerin AH gelişme riski ile ters orantılı olduğunu ve koruyucu yöntemler olarak sayılabileceğini düşündürmektedir.

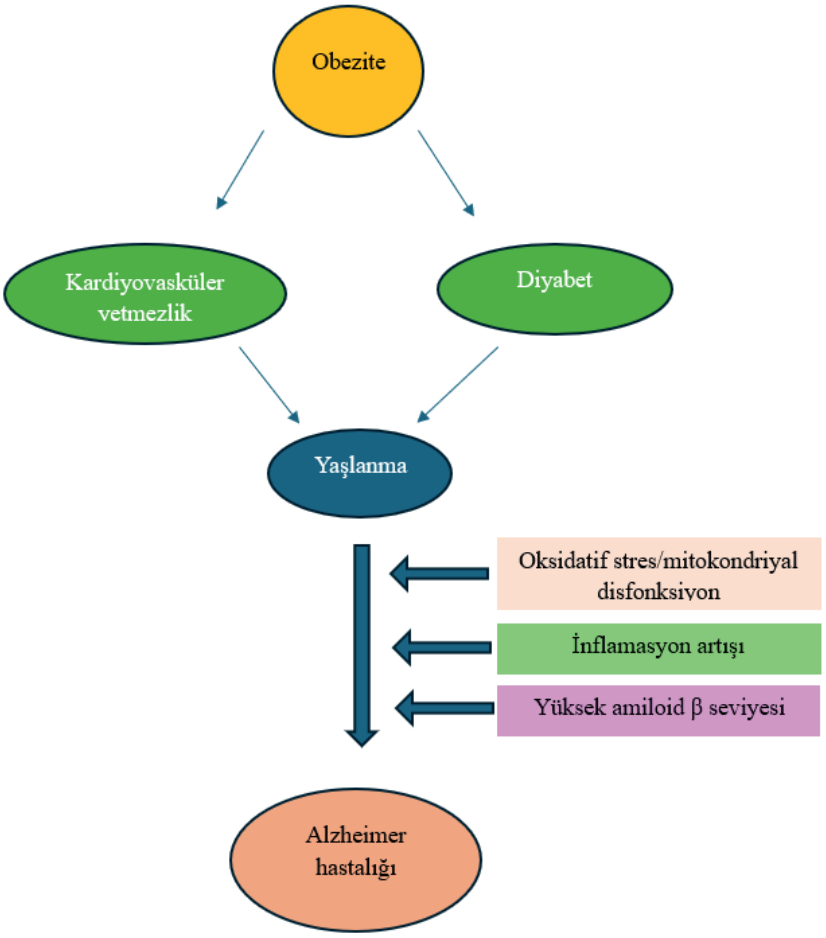
Geç başlangıçlı AH için belirlenmiş başlıca risk faktörleri arasında, yedinci on yılda başlayan ileri yaş, apolipoprotein E ε4 (APOE4) alelinin taşınması ve ailede AH öyküsü yer alır (3). Ancak, etkilenen bireylerin yalnızca yarısında bir APOE4 aleli bulunduğu ve görülme sıklığı çok çeşitli başlangıç yaşlarında sporadik veya ailesel olduğu için, AH çok faktörlü ve heterojen bir hastalık gibi görünmektedir. Vasküler demans için risk faktörleri olan obezite ve diyabet, AH için de risk faktörleri arasında olabilir. Bu bozuklukların AH riskini artırma potansiyeli, AH üzerine yapılan bazı epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına ve bu bozuklukların AH'nı teşvik ettiği varsayılan mekanizmaları şiddetlendirebileceğine dair kanıtlara dayanmaktadır. Ancak, tüm çalışmalar obezite veya diyabetin AH riskini etkilediğini göstermemiştir. Obezite ve diyabetin paylaştığı endokrinolojik değişikliklerin beyindeki etkileri, bu bozukluklarla ilişkili herhangi bir AH riskinin altında yatan neden olabilir. Obezite ve diyabetin Alzheimer hastalığının (AH) patogenezindeki rolünün aydınlatılması, yalnızca hastalığın erken tanısına yönelik biyobelirteçlerin geliştirilmesi açısından değil, aynı zamanda AH'nın ilerleyişini yavaşlatabilecek veya ortaya çıkışını önleyebilecek yaşam tarzı değişiklikleri ve klinik müdahalelerin tasarlanması açısından da önem taşımaktadır (4).

Aşırı kilo ve obezitenin yaygınlığı dünya genelinde endişe verici bir hızla artmaktadır. Aşırı kilolu ve obez yetişkin sayısının 2030 yılına kadar sırasıyla 1,35 milyar ve 573 milyona ulaşması beklenmektedir (5). Obezitenin, tip 2 diyabetten bağımsız olarak demans riskini artırdığı gösterilmiştir. 6583 birey üzerinde yapılan uzun süreli (1964- 1973) bir çalışma, katılımcıların bel çevresi ölçülerek yürütülmüştür. En büyük çapa sahip bireylerin, en küçük çapa sahip olanlara kıyasla demans geliştirme riskinin neredeyse üç kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (6).

Yaşlı bireylerde Alzheimer hastalığı (AH) riski, obezite, diyabet ve kardiyovasküler bozukluk gibi yaşlanmayla ilişkili diğer eşlik eden hastalıklarla artmaktadır (Şekil 1). Bu durumlarda gözlenen oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik inflamasyon da AH'nın önemli nedenlerinden bazılarıdır (7). Ayrıca, kafa travması, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, kardiyometabolik bozukluklar ve damar hastalıkları AH'nın ilerlemesi için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (8).

Küresel nüfusun yaşlanmasıyla birlikte Alzheimer hastalığı (AH) ve diğer demans türlerinin prevalansı ve hastalığa bağlı mortalite oranları belirgin biçimde artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, günümüzde dünyada yaklaşık 55 milyon kişi demansla yaşamaktadır; bu sayının 2030'da 75 milyona ve 2050'de 132 milyona ulaşması beklenmektedir. AH, tüm demans türlerinin %70'ini oluşturur; yaşla birlikte artış gösterir ve her 10 yılda bir iki katına çıkar. 65-74 yaş arası bireylerde AH yaygınlığının %3, 85 yaş ve üzeri bireylerde ise yaklaşık %50 olduğu bildirilmiştir (9, 10).

AH, geri dönüşümlü demans, Parkinson ilişkili demans, vasküler demans ve frontotemporal demans dahil olmak üzere diğer demans türlerinden ayırt edilmelidir. Bununla birlikte, şimdiye kadar AH'nı diğer demans türlerinden ayıran spesifik bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Ayrıca, AH tanısında beyin biyopsisi ve beyin pozitron emisyon tomografisi kullanılmış, ancak çelişkili bulgular elde edilmiştir (9).

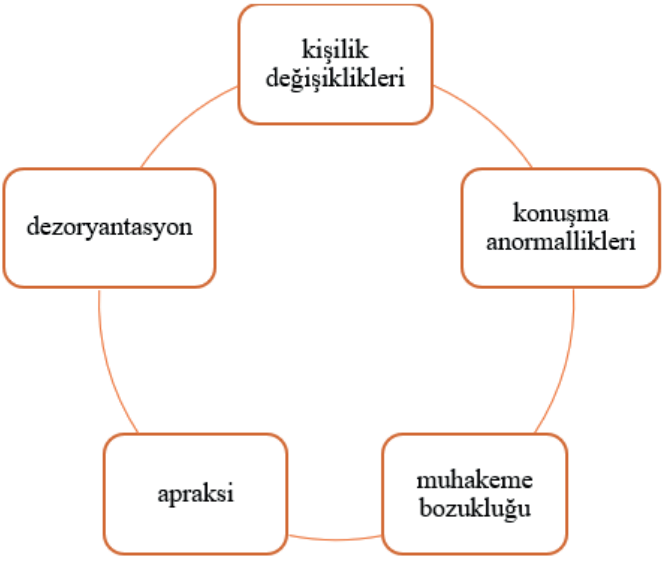


Şekil 1: *Yaşlanmayla ilişkili bozuklukların ortak yolları: Artan kanıtlar, obezite ve diyabetin yaşlanmayla bir araya geldiğinde kişinin AH'na yatkınlığına katkıda bulunduğunu göstermektedir.*

AH'nın patolojik bulguları arasında, belirgin dendritik kayıplı senil ve nöritik plaklar, distrofik nörit, nöropil iplikleri ve serebrovasküler amiloid bulunur. Bununla birlikte, sinaptik kayıp, amiloid yolu ve Lewy cisimciği birikimi, AH'nın ana patolojik özelliğidir. Ayrıca AH, beyinde amiloid beta (Aβ) plaklarının ve tau-nörofibriler yumakların (TNT'ler) birikmesiyle karakterizedir. Aβ birikimi kortikal tau patolojisinden daha önce gerçekleşir. Aβ birikimi AH'de tau aracılı nöronal ve sinaptik kayba neden olur, ancak tau nöropatolojisi Aβ birikiminden bağımsız olarak ilerleyebilir (11). AH'daki nöropatolojik değişiklikler, amiloid plakların birikimi, nörofibriler yumakların oluşumu ve nöroinflamasyon, nöronal mitokondriyal disfonksiyon, otofaji disfonksiyonu ve kolinerjik sinaptik disfonksiyonun ilerlemesiyle ilişkilidir (12, 13).

AH hastalarının klinik görünümü bilişsel işlev bozukluğu, konuşma bozukluğu, duyusal-motor bozukluklar, hafıza kaybı ve kişilik bozuklukları ile karakterizedir. Ancak bazı AH hastaları birkaç yıl boyunca stabil kalır ve zamanla iyileşebilir (14). Ek olarak, erken başlangıçlı AH daha ilerleyicidir ve daha az hafıza kaybı ve daha yüksek psikososyal bozukluklarla karakterizedir. Gerçek AH hastaları apraksi, muhakeme bozukluğu, konuşma anormallikleri, yönelim bozukluğu ve kişilik değişiklikleri ile başvurmuştur (14, 15). AH hastalarındaki temel klinik bulgular nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir (Şekil 2).

AH hastalarının tedavisi çoğunlukla donepezil, rivastigmin, takrin ve galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri ile semptomatik tedavidir. Ayrıca memantin gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistleri, AH hastalarında bilişsel eksikliklerin tedavisinde kullanılır. Bununla birlikte, bu ajanlar AH'nın etiyopatolojik ilerlemesini etkilemeden semptomatik rahatlama sağlar (16, 17).



Şekil 2: *Azheimer hastalığının klinik özellikleri*

Obezite, vücuttaki yağın aşırı birikmesi sonucu oluşan ve sağlığı olumsuz etkileyen tıbbi bir durumdur. Obezite, vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 kg/m2 olması olarak tanımlanır. Obezite, kardiyometabolik bozuklukların ve dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci (İD), tip 2 diabetes mellitus (T2 DM) ve koroner kalp hastalıkları ile maligniteler dahil olmak üzere diğer hastalıkların gelişimiyle ilişkilidir (18). Obezite, İD ve ilgili inflamatuar bozukluklar dahil olmak üzere farklı metabolik bozuklukların, AH gelişimi için artmış riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (19, 20). Özellikle, santral obezite, artan inflamasyon ve İD nedeniyle erken başlangıçlı AH gelişimiyle ilişkilidir (21). Visseral adipozite indeksi, yağ dokusu disfonksiyonunu ve santral obeziteyi yansıtır (22).

Visseral Obezite ve İnflamasyon

Visseral Obezite **(**VO), yağ dokusunda proinflamatuar sitokinlerin daha yüksek ekspresyonu nedeniyle genellikle düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir (23). Çeşitli çalışmalar VO'nin anormal sitokin üretimi ve inflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu ile bağlantılı olduğunu doğrulamaktadır. 600 obez hastayı kapsayan bir gözlemsel çalışmada, yüksek C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil-lenfosit oranı, intra-abdominal visseral yağ dokusunun sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir (24). Visseral yağ dokusu, proinflamatuar sitokinlerin ana kaynağı olan makrofajların infiltrasyonu nedeniyle olası bir inflamasyon kaynağı olarak kabul edilmektedir. Obez hastaların zayıf bireylere kıyasla daha yüksek bir tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) seviyesine sahip olduğu ortaya konmuştur (24, 25). Obezite ve ilişkili metabolik bozukluklar, anormal bağışıklık tepkisinin indüklenmesiyle birlikte makrofaj birikimlerini teşvik eder. İlginç bir şekilde, TNF-α, hormona duyarlı lipazı aktive ederek, insülin duyarlılığının bozulmasıyla birlikte esterleşmemiş yağ asitlerinin dolaşıma daha fazla salınmasına neden olur (26).

Obez kişilerde dolaşımda yüksek seviyelerde interlökin (IL)-6, TNF-α, CRP ve leptin gibi proinflamatuar adipositokinler bulunur. Proinflamatuar adipositokinler kronik inflamasyonu tetikler (27). Anti-inflamatuar adiponektin, nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve TNF-α ekspresyonunu inhibe ederek VO kaynaklı inflamasyonun hafifletilmesinde önemli bir rol oynar (28).

Visseral Obezite ve İnsülin Direnci

İnsülin Direnci (İD), insüline karşı fizyolojik yanıtın azalmasıyla birlikte öglisemi ile birlikte hiperinsülineminin gelişmesiyle sonuçlanan glikoz intoleransını yansıtır (29). Obezite, birçok hücre içi sinyal iletimini kesintiye uğratan İD'nin ilerlemesine en büyük katkıda bulunan faktördür. İD, inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğunun ilerlemesiyle esterleşmemiş yağ asitlerinin aşırı üretimini tetikler (30).

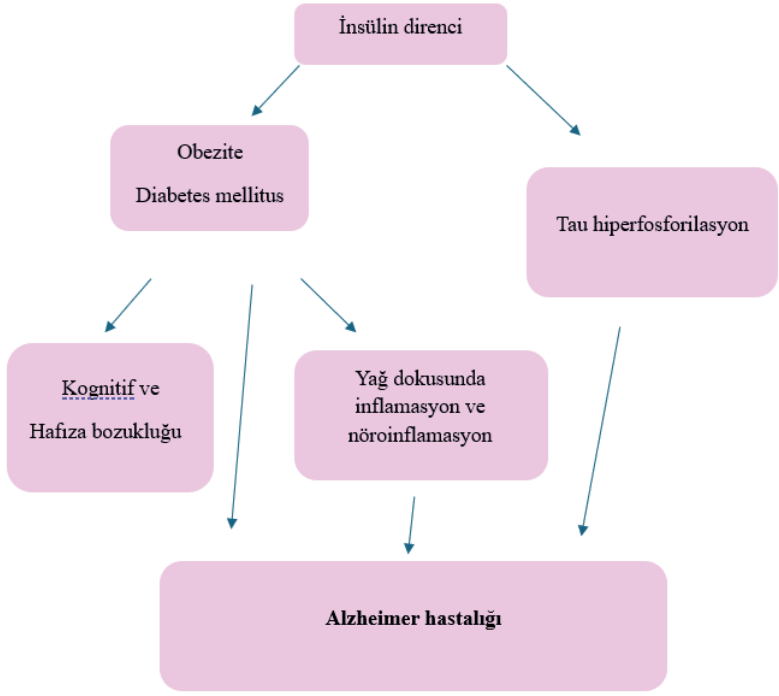
Visseral yağ dokusu kaynaklı oksidatif stres, insülin reseptörlerinin modülasyonu ve insülin etkisiyle İD'ni tetikler (31). Yüksek yağlı beslenme, insülin duyarlılığını bozan ve hiperinflamasyon gelişimiyle birlikte inflamatuar değişiklikleri tetikleyen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini harekete geçirir (32). Ek olarak, obezitede doku hipoksisi doku hasarını, adipositokin üretimini ve proinflamatuar sitokinlerin salınımını teşvik ederek İD indüksiyonuyla oksidatif-inflamatuar bir döngüye yol açar (33). Obezitede İD'nin kesin mekanizmaları, glukolipotoksisite, endoplazmik retikulum stresi ve oksidatif stres dahil olmak üzere çok faktörlü görünmektedir (34). Obezitede İD'nin moleküler mekanizması esas olarak peroksisom proliferatör aktive reseptör gama (PPARγ)'nın artışının düzenlenmesiyle ilgilidir. Visseral yağ dokusu, immun ve inflamatuar hücrelerin iskelet kası, karaciğer, yağ dokusu, beyin ve pankreas adacıklarına doğru kutuplaşmasını teşvik ederek metabolik düzensizliğe ve İD gelişimine neden olur (35).

Visseral Obezite ve Beyin İnsülin Direnci

Beyin insülin sinyallemesinin, AH patolojisini tetikleyen ve kognitif işlevi azaltan serin/treonin-protein kinaz (AKT) fosforilasyonu yoluyla AH patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. T2 DM'li ve diabeti olmayan 150 yaşlı hastayı kapsayan toplum temelli klinik-patolojik kohort çalışmasında, insülin sinyalizasyonunun postmortem analizle ciddi şekilde bozulduğu bildirilmiştir (36). İlginç bir şekilde, nöronal insülin sinyalinin aktivasyonunun, nöroproteksiyonla uyumlu bir AH modelinde hafıza kaybını önlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörünün (IGF1R) ekspresyonu, AH hastalarının postmortem hipokampal dokusunda artmıştır (37). Dikkat çekici bir nokta, AH hastalarında beyin IGF1 sinyallemesinin ciddi şekilde bozulmuş olmasıdır. Bu nedenle, beyin insülinini ve IGF1 sinyallemesini artırmak AH için umut verici bir tedavi olabilir. İntranazal insülin uygulamasının, sinaptik plastisite ve nörotransmitter fonksiyonunun artırılması yoluyla hafıza performansını iyileştirdiği ve AH için iyi bir tedavi olabileceği gösterilmiştir (38).

İnsülin reseptörleri, kognitif, iştah, koku alma ve otonomik işlevin düzenlenmesinde rol oynayan belirli beyin bölgelerinde yaygın olarak ifade edilir. İnsülin reseptörleri, nöronal plastisiteyi ve metabolizmayı düzenler ve nöroprotektif bir etki sağlar. Beyindeki insülin reseptörlerinin işlevsel aktivitesi, periferik metabolik etkilerden farklıdır. İnsülin reseptörlerinin ve insülin sinyal yollarının işlev bozukluğu, çeşitli beyin bozukluklarının ilerlemesini teşvik eder (39). Beyin korteksi, hipotalamus ve hipokampüs gibi beynin farklı bölgelerindeki insülin konsantrasyonu plazmadan daha yüksektir. Dikkat çekici bir nokta, insülinin nöronal glukoz taşınmasını ve glukoz taşıyıcısı 4'ün (GLUT-4) ekspresyonunu etkilememesidir (40).

Periferik glukoz alımı ve kognitif işlev, yaşla birlikte bilinmeyen bir mekanizma nedeniyle azalır. Periferik glukoz sinyallemesinin düzensizliği, hipokampal fonksiyonel aktiviteyi ve stabiliteyi etkileyebilir (41). Çeşitli çalışmalar, insülinin AH'nın ilerleme riskini azalttığını göstermiştir. İnsülin, Aβ klirensini artırır (42).



Şekil 3: *Visseral Obezite ve Beyin İnsülin Direnci*

Buna karşılık, beyin insülin seviyelerindeki bozukluklar, tau proteininin fosforilasyonu yoluyla hasar veren etkilere yol açabilir (Şekil 3).

Yüksek yağlı diyet kaynaklı obezite, beyin insülin sinyal yolunun düzensizleşmesi yoluyla farelerde bilişsel işlevlerde önemli bozulmaya neden olan Aβ birikimini artırmaktadır (43). Beyin İD'nin gelişimi nörodejenerasyon ve nöroinflamasyonu teşvik eder nöral mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) aktivasyonu yoluyla AH'na ilerlemesine neden olur, bu da Aβ'nin agregasyonunu ve nörofibriler yumakların (NFT'ler) oluşumunu artırır (44). Buna karşılık, yüksek Aβ ve NFT'ler, İD gelişimi ve AH patolojisinin daha da kötüleşmesiyle nöronal insülin reseptörlerinin ekspresyonunu azaltır (45). Aktifleştirilmiş nöronal MAPK, adenozin monofosfatın (AMP) inhibisyonu yoluyla nöroinflamasyonu ve tau fosforilasyonunu tetikler. Aktive edilmiş nöronal MAPK, adenozin monofosfat (AMP) inhibisyonu ve glikojen sentaz kinaz (GSK) aktivasyonu yoluyla nöroinflamasyon ve tau fosforilasyonunu tetikleyerek Aβ birikimine ve AH ve glikojen sentaz kinazın (GSK) aktivasyonunun patogenezinin ilerlemesine yol açar. Böylece, beyin insülin fonksiyonunun düzenlenmesi nöronal aktiviteyi artırır ve AH nöropatolojisinin gelişimini önler (44).

İnsülinin AH'da bilişsel işlevi artırmadaki olası mekanizmaları, nöronal sinyal yollarının çeşitli düzenlemeleriyle ilişkilidir. İnsülin, katekolamin salınımını ve alımını iyileştirir, NMDA ve gama-Aminobütirik Asit (GABA) reseptörlerinin ekspresyonunu düzenler ve serebral korteks AMP yolunu ve kortizol sirkadiyen ritmini güçlendirir (46).

Bu bulgular, insülinin bilişsel işlevin geliştirilmesinde ve AH'nın ilerlemesinin önlenmesinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Dolayısıyla, VO kaynaklı İD, AH patogenezindeki önemli yollardan biri olabilir.

Visseral Obezite ve Alzheimer Riski

AH, Aβ plaklarının oluşumuyla amiloidojenik yol üzerinden Aβ birikimi nedeniyle gelişmektedir. Aβ plaklarının işlenmesi ve üretimi, sinaptik aktivitenin kesintiye uğraması ve hücre ölümünün indüklenmesi yoluyla nöronal aktiviteyi etkiler (47). Obezite ve visseral yağ dokusu büyümesi, Aβ birikimiyle ilişkilidir. Demans hastası olan 65 yaş üstü hastaların %37'sinde eş zamanlı diyabet bulunmaktadır ve AH vakalarının tahmini %7,3'ü doğrudan orta yaş obezitesiyle ilişkilendirilir. Obezite, AH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. İlginç bir şekilde, AH patogenezinde rol oynayan apolipoprotein J (clusterin), obezite de dahil olmak üzere çeşitli kardiyometabolik bozukluklarda artmaktadır (48). Bir çalışmada, clusterin ekspresyonunun, farelerde Aβ kaynaklı nörotoksisitenin artması ve kongnitif bozuklukların ilerlemesi yoluyla erken evre AH'nın patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (49). Ayrıca, yağ dokusundaki clusterinin, proinflamatuar sitokinlerin ve oksidatif stresin salınımını uyararak İD'ni desteklediği görülmüştür. Bu nedenle, clusterin aracılığıyla obezite ile AH gelişimi arasında potansiyel bir bağlantı vardır (50).

Deneysel bir çalışma, obez farelerde leptin direncinin tau proteininin birikmesini desteklediğini göstermiştir. Bu nedenle, leptin direnci kaynaklı obezite, tauopatiyi ve nörofibriler yumak gelişimini artırır (51). Dikkat çekici bir şekilde, visseral yağ dokusu, tau patolojisi ve nöroinflamasyonda rol oynayan MAPK'nın aktivasyonunu tetikler. MAPK tarafından tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu tetikleyen nörofibriler yumak oluşumunu teşvik eder ve bu da kognitif bozukluğa yol açar. Obez hastalarda aktive edilmiş bir MAPK sinyal yolu, VO ile AH gelişimi arasında olası bir ilişki olabilir (52).

Ayrıca, yağ dokusu, kaslar ve hipokampüsten üretilen bir miyokin olan irisin, Alzheimer hastalığının gelişimine karşı nöroprotektif bir role sahiptir. İrisin, bilişsel işlev ve demans gelişimi üzerinde olumlu bir etkiyle nöronal sinaptik plastisiteyi iyileştirir (53). Özellikle, AH modelinde hem hipokampüste hem de beyin omurilik sıvısında (BOS) irisin düzeyi düşüktür. İrisin eksikliği, tau patolojisini ve Aβ oluşumunu artırır (54). İrisin düzeyinin yağ kütlesi ve vücut kitle indeksi ile pozitif, adiponektin serum düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kilo kaybı ve bariatrik cerrahi sonrasında irisin düzeyi düşmektedir (55). Leung ve ark. (56), obez Çinli yetişkinlerde irisin düzeyinin kontrolsüz inflamatuar değişiklikler nedeniyle azaldığını gözlemlemiştir. Sonuç olarak, obez hastalarda irisin aktivitesinin azalması nöroinflamasyonu ve AH gelişimini şiddetlendirebilir.

Ayrıca, orta yaşta yüksek BKİ, ileri yaşlarda daha yüksek AH görülme sıklığıyla ilişkilidir. Buna karşılık, düşük BKİ'nin de AH gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (57). Koku alma duyusunun kaybı, iştahsızlığa ve kilo kaybına neden olan AH'nın ilk belirtisidir. Kilo kaybı ve BKİ'nin azalması AH'nın sonuçlarıdır,

tersi doğru değildir. Yağsız kütle kaybı AH'da hızlanır ve beyin atrofisi ve kognitif performansla ilişkilidir; bu durum, belki de AH patofizyolojisinin doğrudan veya dolaylı bir sonucu olarak veya hem AH hem de sarkopeni için ortak mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabilir (58). Ayrıca, vücut yağ yüzdesindeki artış AH riskiyle ilişkilidir. Dolayısıyla, BKİ ve vücut yağ yüzdesindeki artış, Aβ birikiminin indüklenmesi ve nöroinflamasyonun gelişimini destekleyen proinflamatuar sitokinlerin salınımı yoluyla AH gelişme riskini artırabilir (59).

Hem bel çevresini hem de BKİ'ni içeren visseral adipozite indeksi (VAİ), VO tahmininde ve AH gelişimiyle ilişkisinde daha uygun olabilir. Obezite indekslerinin AH hastalarında kognitif gerileme ile güçlü bir ilişkisi vardır. Bir çalışma, visseral yağ oranı gibi yüksek obezite indekslerinin anormal beyaz cevher hiperdansitesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, VO'yi yansıtan daha yüksek VAİ, AH hastalarında bilişsel işlev bozukluğu için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (60).

Tüm bu mekanizmalar göz önüne alındığında, obezite kaynaklı İD ve inflamasyonun hedeflenmesinin, sistemik inflamasyon, nöroinflamasyon ve beyin İD'nin modülasyonu yoluyla AH riskini azalttığı öne sürülebilir. Deneysel bir çalışma, obez sıçanlarda doğal ahududu ketonunun uygulanmasının vücut ağırlığını ve vücut kitle indeksini azalttığını ve kolinerjik nöron aktivitesini iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, kalori kısıtlı rejimle birlikte doğal ahududu ketonunun takviyesinin, obezitenin neden olduğu nörodejeneratif değişiklikleri etkili bir şekilde düzenlediğini ve AH'nın ilerlemesini geciktirdiğini göstermektedir (61). Ek olarak, obezitede periferik ve beyin İD'nin metformin ile modüle edilmesi, nörodejenerasyon ve AH riskini azaltabilir. Bu nedenle metformin, AH'nın yönetiminde umut vadeden bir terapötik ajan olabilir (62). Ayrıca, quersetin (QT), meyve ve sebzelerde bulunan ve çok çeşitli hastalıklarda birçok biyolojik, sağlığı geliştirici etki gösteren en bol polifenolik flavonoidlerden biridir. QT'nin Alzheimer, diyabet ve obezite karşıtı etkilerine ilişkin in vitro, in vivo ve klinik kanıtlar onaylanmıştır (63). Sonuç olarak, metformin ve QT ile T2 DM kaynaklı sistemik inflamasyonun hafifletilmesi, AH gelişme riskini azaltabilir.

Visseral Obezite ve Alzheimer Hastalığını İlişkilendiren Sinyal Yolları

VO ve AH patogenezinde farklı sinyal yolları yer alır ve VO ile AH arasında potansiyel bir bağlantı olabilir.

a. MAPK ve mTOR

VO'da, farklı inflamatuar ve metabolik yollar daha aktiftir ve bunlar doğrudan veya dolaylı olarak AH gelişimini etkileyebilir. MAPK'nin obezite kaynaklı komplikasyonlarda rol oynadığı bildirilmiştir. Obezitede MAPK aktivasyonu, periferik ve merkezi etkilere neden olan sistemik inflamasyon ve apoptozu tetikler. Obezite kaynaklı İD ve IGF aracılığıyla hiperinsülinemi, MAPK ekspresyonunu teşvik eder ve rapamisinin mekanik hedefleri (mTOR) sistemik komplikasyonların gelişiminde

rol oynar (64). Özellikle, MAPK, nöroinflamasyonun indüksiyonu yoluyla AH patogenezinde önemli bir rol oynar. MAPK, eksitotoksisiteyi, sinaptik disfonksiyonu ve tau fosforilasyonunu teşvik eder. Ayrıca, mTOR, nöronal lizozomal ve otofaji süreçlerinin modülasyonu yoluyla AH ve diğer demans türlerinin patogenezinde de rol oynar (65). Aβ birikiminin gelişmesinden sonra farelere rapamisin uygulanması, Aβ plak birikiminin azaltılmasında etkili olmuştur (66). Ek olarak, glukagon benzeri peptidin (GLP-1) AH tedavisindeki faydalı etkileri, mTOR indüksiyonu yoluyla sağlanır. Bu, mTOR'un AH patogenezindeki çift taraflı etkilerini açıklayabilir. Bu nedenle, mTOR ve MAPK yollarını hedeflemek AH yönetiminde etkili olabilir (67). Dolayısıyla, mTOR ve MAPK yolları, VO ile AH gelişimi arasında potansiyel bir bağlantı olabilir.

b. Nod benzeri reseptör pirin 3 (NLRP3)

Nod benzeri reseptör pirin 3 (NLRP3) inflamazomunun aktivasyonu, obezitedeki inflamatuar sürecin ilerlemesiyle karmaşıktır. Obezitedeki kronik inflamasyon, kaspaz 1 ekspresyonunun parçalanmasını ve IL-1β salınımını ve lipotoksisite ve İD gelişimini indükleyen aktive edilmiş NLRP3 inflamazomu aracılığıyla gerçekleşebilir. Visseral yağ dokusu ve karaciğerde NLRP3 inflamazomunun ablasyonu, farelerde inflamasyonu azaltmış ve insülin duyarlılığını artırmıştır. Ayrıca, NLRP3 inflamazomunun çıkarılması, visseral yağ dokusu interferon-gama (INFγ)'yı azaltır ve farelerde doğal T hücre sayısını artırır. Bu bulgu, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunun obezite kaynaklı obezite ve İD gelişimiyle bağlantılı olduğunu göstermektedir (68). Sistematik bir derlemede, aşırı besin alımının NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu tetiklediğini ve ardından proinflamatuar yanıt ve İD gelişimini tetiklediğini göstermektedir (69). Legrand-Poels, serbest ve doymuş serbest yağ asitlerinin toksik etkilerinin, ROS ve inflamatuar reaksiyonların gelişimini tetiklediğini ve bunun da NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu desteklediğini ortaya koymuştur. Omega -3 yağ asitlerinin obezitede NLRP3 inflamazom aktivasyonunu ve hiperinflamasyon gelişimini engellemesi ilgi çekicidir (70).

Farklı çalışmalar, NLRP3 inflamazom aktivasyonunun AH patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (71, 72). Son zamanlarda, NLRP3 inflamazom aktivasyonunun mikroglia uyarılması, Aβ'nin birleşmesi ve agregasyonu ve tau ile ilişkili nörobiyolojinin artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (71). İn vitro bir çalışmada, Aβ ve NFT birikiminin mikrogliada NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (73).

Çeşitli deneysel çalışmalar, NLRP3 inflamazom aktivasyonunun farelerde tau agregasyonu ve AH'nın alevlenmesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (74, 75). Özellikle, kaspaz-1 aktivasyonu ve proinflamatuar sitokinlerin salınımı AH nöropatolojisinden önce gelir ve bu da NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunun AH'daki ilk patojenik olay olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, VO kaynaklı NLRP3 inflamazom aktivasyonunun AH nöropatolojisinin gelişimi için olası bir neden olabileceğini desteklemektedir (76).

c. Nükleer Faktör κB (NFκB)

NF-κB, obezitede inflamasyon ve İD gelişiminde rol oynayan bir inflamatuvar sinyal yoludur (77, 78). NF-κB yolu, insüline duyarlı dokularda aktive olur ve obezitede oldukça düzensizdir. NF-κB yolunun aspirin tarafından inhibisyonu, visseral yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır. NF-κB, inflamasyonu sürdürür ve obezitede metabolik bozukluğun ilerlemesiyle birlikte İD gelişimini tetikler (79).

NF-κB yolu AH'nıın patogenezinde rol oynar ve T2 DM ile AH'nın ilerlemesi arasında potansiyel bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (80). Elbette, Aβ, sitokin fırtınası ve ROS gibi düzenleyiciler NF-κB sinyal yolunu aktive eder. Ayrıca, MAPK, AKT, PI3K ve GSK3 gibi birçok inflamatuar sinyal yolu, NF-κB ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla AH patogenezini artırır (81). Deneysel bir çalışma, NF-κB immünoreaktivitesindeki artışın, AH'da serebral korteks ve hipokampüsün anormal bütünlüğüyle bağlantılı olduğunu göstermiştir (82). NF-κB ekspresyonu AH'dan etkilenen beyin patolojik bölgesinde daha yüksektir. Ju Hwang ve ark. NF-κB›nin AH'da nöroinflamasyonun ana aracı olduğunu gözlemlemiştir. NF-κB, kemokinlerin, inflamatuar sitokinlerin ve mikroglial aktivasyonun salınımını indükleyerek amiloidogenez sürecinde rol oynar (83). Bu nedenle, aspirinin NF-κB yolunun inhibisyonu, AH'nin ilerlemesini önleyebilir. Çeşitli çalışmalar, polifenollerin ve fitokimyasalların, NF-κB kaynaklı nöroinflamasyonun inhibisyonu yoluyla AH'nın ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (84). Fructus'tan izole edilen bir glikozit olan forsitozid B, anti-inflamatuar etkiye sahiptir ve AH'nın patogenezini önler. Forsitozid B'nin deneysel AH'lı farelerde NF-κB aracılı nöroinflamasyonu önleyebileceği gösterilmiştir (85). Dolayısıyla, forsitozid B ve diğer bitkisel ilaçlar AH'nın ilerlemesini önlemede etkili olabilir.

Dolayısıyla, VO'deki aktive edilmiş NF-κB yolu, AH gelişiminde potansiyel bir bağlantı olabilir ve bu nedenle NF-κB yolunun hedeflenmesi AH yönetiminde olası bir terapötik değer olabilir.

d. İleri Glikasyon Son Ürünleri

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), glikasyon sürecinde glikozun protein veya lipit moleküleriyle birleşmesi sonucu oluşan toksik bileşiklerdir (86). AGE'ler, vücut metabolizmasında, yağ dokusu makrofaj içeriğinde, sistemik inflamasyonda ve vücut kütlesinin düzenlenmesinde rol oynayan AGE reseptörü (RAGE'ler) adı verilen spesifik bir reseptör üzerinde etki eder. AGE'ler ve RAGE'ler arasındaki etkileşim, vasküler inflamasyonu ve vasküler inflamasyonun gelişimini tetikler. Obezitenin, oksidatif stres ve inflamasyona aracılık eden AGE seviyelerinin artmasıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Nitekim, AGE'ler ve RAGE'ler arasındaki etkileşim, inflamatuar sinyal yollarının ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu teşvik ederek obezite ve T2 DM'de inflamatuar bozukluklara yol açar (87). Bu nedenle, anti-AGE ilaçları hiperinsülinemiyi ve glukoz intoleransını hafifleterek kilo kaybını ve vücut yağının azalmasını destekler (88).

AGE'ler, AH'nın ilerlemesinde proinflamatuar ve prooksidan olarak görev yapar. Ayrıca, AGE'ler/RAGE'ler, Aβ'nin glikooksidasyonu ve toksik moleküllerin

oluşumu yoluyla nöroinflamasyon ve AH'nın ilerlemesinde rol oynar. AGE'ler/RAGE'ler kompleksi, tau fosforilasyonu ve GSK3b yolunun aktivasyonu ve ardından gelen kognitif gerileme yoluyla AH ve vasküler demansın patogenezinde rol oynar. Daha önce T2 DM ve AH tanısı almış postmortem hastaların hem serumunda hem de beyninde AGE'lerin analizi, AGE'lerin arttığını ve AH'nın patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (89).

Dolayısıyla, VO'daki yüksek AGE konsantrasyonu, AH'nın patogenezinde rol oynayabilir. Bu nedenle, AGE içeren diyetin azaltılması veya kilo kaybı, VO kaynaklı AH riskini azaltabilir.

e. Hipoksi İndüklenebilir Faktör -1 (HIF -1)

Hipoksinin AH'nın ilerlemesi üzerindeki temel etkileri hipoksi tipleriyle ilişkilidir. Hafif ve aralıklı hipoksiler koruyucu iken, şiddetli ve kronik hipoksiler AH nöropatolojisi için zararlıdır. Kronik hipoksi, Aβ'nin oluşumunu ve birikimini tetikleyerek, Ca+2 dishomeostazını ve ROS oluşumunu artırarak Aβ nörotoksisitesinin şiddetlenmesine neden olur (90). Birlikte ele alındığında, Aβ ve kronik hipoksi, amiloidogenez ve AH patolojisini artıran nöroinflamasyonun ilerlemesini tetikler. Bu nedenle, beyindeki normal oksijen basıncının yeniden sağlanması veya HIF-1 aktivitesinin artması, AH ve diğer nörodejeneratif beyin bozukluklarının gelişimini azaltabilir (91).

HIF-1, hücrenin hipoksi ve inflamasyona verdiği yanıtı düzenleyen önemli bir moleküldür, çünkü hücrenin hayatta kalması ve işlevi için gereklidir. HIF-1, visseral yağ dokusu metabolizmasında ve inflamasyon ve İD'nin indüklenmesinde rol oynar. HIF-1'in düzensizliği, obezite ve ilgili komplikasyonların gelişiminde karmaşık bir rol oynar (92). Özellikle, HIF-1, bazal vücut metabolizma hızının azalmasıyla visseral yağ dokusunun genişlemesini ve vücut kütlesinin artışını destekler. Yüksek yağlı diyetin, hipotalamik HIF-1 ekspresyonunu indükleyerek hipotalamik inflamasyona ve buna bağlı olarak glikoz intoleransı ve vücut ağırlığının artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, HIF-1, enerji homeostazı ve lipit metabolizmasının potansiyel bir düzenleyicisi olarak kabul edilir ve dolayısıyla obezite yönetiminde olası bir hedef olarak kabul edilir (93).

Yaşlanma sürecinde beyin hipometabolizması, özellikle hipokampüs ve temporofrontal korteks gibi belirli beyin bölgelerinde oksijen ve glukoz arzının kademeli olarak azalması nedeniyle AH nöropatolojisini tetikler. Beyin hipometabolizması, Aβ ekspresyonunu artırırken, klerensini azaltır. Buna karşılık, beyin Aβ'sinin birikmesi, oksidatif stres, inflamasyon ve nöronal hücre ölümünün ilerlemesine neden olur. Aβ kaynaklı inflamatuar değişiklikler ve nöronal hipoksinin etkisine yanıt olarak hücresel adaptasyon mekanizmaları arasında, HIF-1 transkripsiyonu bir telafi mekanizması olarak güçlendirilir. Bu nedenle, nikel gibi ağır metaller ve demir şelatörleri gibi ajanlarla HIF-1 seviyesinin korunması, AH kaynaklı inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmak için etkili bir strateji olabilir (94). HIF-1, Aβ toksisitesinin neden olduğu oksidatif stres ve nöroinflamasyonun baskılanması yoluyla AH gelişimine karşı nöroprotektif bir etki gösterir (95). Nitekim HIF-1, AH'da

kronik hipoksinin tetiklediği metabolik bozuklukları ve mitokondriyal disfonksiyonu önler. Ayrıca, HIF-1, nöronal eritropoietin reseptörlerinin ekspresyonunu düzenleyerek serebral dolaşımı destekler. Eritropoietin, nöronal Aβ'nin oluşumunu ve agregasyonunu inhibe eder. Dolayısıyla, HIF-1 hidroksilaz inhibitörleri AH'nın yönetiminde etkili olabilir (96).

Bu bulgular, VO'lu hastalarda HIF-1 artışının AH gelişimine karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur.

Birlikte ele alındığında, VO'da farklı inflamatuar sinyal yolları aktive olur ve bunların hepsi, AH'nın bilişsel işlevi ve ilerlemesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir; ancak HIF-1, AH'nın ilerlemesini hafifletmede yararlı ve nöroprotektif etkilere sahiptir.

f. Sirtuin 1 Yolu

Sirtuin 1 (SIRT1), NAD bağımlı deasetilaz sirtuin-1 olarak da bilinir, insanlarda SIRT1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. SIRT-1, esas olarak hücre çekirdeğinde bulunan ve hücresel düzenlemeye katkıda bulunan transkripsiyon faktörlerini deasetilleyen bir enzimdir (97). SIRT-1, yağ dokusu metabolizmasının önemli bir modülatörüdür ve ekspresyonu zayıf kişilerde obez kişilere göre daha yüksektir (98). Dikkat çekici bir şekilde, SIRT1 inaktivasyonu lipid metabolizmasında ve VO'de rol oynar (99). SIRT-1 nöron proliferasyonu için kritik öneme sahiptir ve SIRT-1 inaktivasyonu kusurlu Aβ klirensi ve AH ile ilişkilidir. SIRT-1 oksidatif stresin, inflamatuar değişikliklerin, leptin direncinin ve adiponektin seviyelerinin önlenmesinde rol oynar (100). SIRT-1, MAPK, mTOR, HIF-1, NF-κB ve NLRP3 dahil olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sinyal yollarının transkripsiyonel düzenlenmesinden sorumludur (101).

VO, AH gelişimini tetikleyebilir. Bu nedenle, SIRT-1, VO ve AH arasında potansiyel bir bağlantı olabilir ve bu yolağın hedeflenmesi, VO kaynaklı AH'nı hafifletebilir. SIRT1'in, oksidatif stres, Aβ toksisitesi, nörofibriler dejenerasyon, vasküler hasar, mitokondriyal disfonksiyon ve nöronal kaybı içeren mekanizmalar aracılığıyla hafıza kaybına karşı koruma sağladığı gözlemlenmiştir. Sousa ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada SIRT1 aktivatörleri olarak monoterpenlerin AH dahil yaşlanma ve yaşlanmayla ilişkili bozukluklara karşı etkili potansiyel terapötik tedaviler olabileceğini göstermiştir. SIRT1 ekspresyonu ve aktivitesi yaşlanmayla birlikte azalır ve aktivitesinin artması çeşitli memelilerde yaşam süresini uzatır ve birçok yaşa bağlı hastalığı iyileştirir (102).

Sonuç olarak, birçok doğal ve sentetik SIRT1 aktivatörü ve inhibitörü geliştirilmiştir. Doğal kökenli bilinen SIRT1 aktivatörleri çoğunlukla polifenollerdir. Bununla birlikte, çeşitli polifenolik olmayan monoterpenoid sınıfları, SIRT1 ekspresyonunun ve/veya aktivitesinin indükleyicileri olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, SIRT1 aktivatörleri obezite kaynaklı komplikasyonlara ve AH gelişimine karşı etkili olabilir.

Bu bulgular, SIRT1 yolağının obezitede oldukça düzensiz olduğunu ve bu düzensizliğin AH patogenezine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle, SIRT1 aktivatörleri VO kaynaklı AH'nın hafifletilmesinde etkili olabilir.

g. Obezite ve Alzheimer Hastalığında Adipositokinler

VO'da farklı tipte adipositokinler düzensizdir ve bu da metabolik profili ve beyin fonksiyonlarını etkiler. İlginç bir şekilde, obez kişilerde dolaşımda yüksek seviyelerde IL-6, TNF-α, CRP ve leptin gibi proinflamatuar adipositokinler bulunur. Proinflamatuar adipositokinler kronik inflamasyonu tetikler (103). Buna karşılık, anti-inflamatuar adiponektin, NF-κB ve TNF-α ekspresyonunu inhibe ederek VO kaynaklı inflamasyonun hafifletilmesinde önemli bir rol oynar (104). 193 obez bireyi kapsayan prospektif bir çalışma, adiponektin serum düzeyinin özellikle yüksek VAI ve visseral yağ dokulu bireylerde düşük olduğunu göstermiştir (105). Bu nedenle, leptin ve adiponektin ekspresyonu VO'da düzensizleşerek sistemik inflamasyona ve oksidatif bozukluklara yol açar. Bonda ve ark. leptin sinyallemesinin düzensizliğinin AH'da rol oynadığını göstermiştir (106). Özellikle, AH hastalarında belirli beyin bölgelerinde ve BOS'ta leptin reseptörleri ve konsantrasyonu artmıştır. Hipokampüste leptin direnci ve leptin sinyallemesinin düzensizliği AH gelişimiyle ilişkilidir. Hem BOS hem de beyindeki leptin seviyeleri ile AH'nın ilerlemesi arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Leptinin AH patogenezini desteklediği gösterilmiştir. 785 katılımcıyı kapsayan prospektif bir çalışma, dolaşımdaki yüksek leptinin AH gelişimi için düşük riskle ilişkili olduğunu göstermiştir (107).

Son çalışmalar, leptinin AH'nın ilerlemesine karşı nöroprotektif olduğunu doğrulamaktadır (108, 109). Leptin, deneysel AH'lı farelerde Aβ ve tau fosforilasyonunun ekspresyonunu azaltarak nörogenezi ve antioksidan potansiyeli iyileştirir (108). Bu nedenle, VO kaynaklı leptin direnci, nörotoksisitenin artması yoluyla AH nöropatolojisi riskini artırabilir. Dolayısıyla, beyin leptin sinyallemesinin bozulması, farelerde AH gelişimini tetikleyebilir (109). Bu bulgular, VO kaynaklı leptin direncinin, beyin leptin tekilliğinin bozulması yoluyla AH gelişimi için olası bir mekanizma olabileceğini göstermektedir.

Özellikle, adiponektin bilişsel işlevi desteklemede ve AH patogenezini iyileştirmede önemli bir rol oynar. Adiponektin, anti-inflamatuar ve antioksidan etkileriyle AH gelişimine karşı nöroprotektif bir etkiye sahiptir (111). Prospektif bir çalışma, AH hastalarında adiponektin düzeyinin azaldığını göstermiştir (112). Beyin adiponektininin azalması, farelerde Aβ birikimini ve ilişkili nörodejeneratif değişiklikleri destekler (113). Bu nedenle, beyin hipoadiponektinemisi, beyin İD ve tau fosforilasyonunun indüklenmesi ve ardından nöroinflamasyonun yayılması yoluyla nörodejenerasyon ve AH'nın ilerlemesinde rol oynar (111, 112). Bu nedenle, periferik ve merkezi metabolik bozuklukların neden olduğu oksidatif ve inflamatuar bozukluklar, dolaşımdaki adiponektinin azalmasına ve dolayısıyla AH gelişimine yol açabilir. Öte yandan, anti-inflamatuar adiponektin VO'de büyük ölçüde azalır ve bu da İD ve metabolik bozuklukların gelişmesine yol açar (113).

Bu nedenle, VO aracılı hipoadiponektinemi ve leptin direnci, AH gelişimiyle birlikte Aβ oluşumunun ve tau fosforilasyonunun ilerlemesini teşvik edebilir.

Sonuç

Alzheimer Hastalığı (AH), beyinde Aβ plakları ve TNT'lerin birikmesiyle karakterize yaygın bir demans türüdür. Dikkat çekici bir şekilde, Aβ birikimi kortikal tau patolojisinden önce meydana gelir. Aβ birikimi, AH'de tau aracılı nöronal ve sinaptik kayba neden olur, ancak tau nöropatolojisi Aβ birikiminden bağımsız olarak ilerleyebilir. Alzheimer hastalığındaki nöropatolojik değişiklikler, amiloid plak ve tünelleme nanotüplerinin (TNT) birikimi, nöroinflamasyonun ilerlemesi, nöronal mitokondriyal disfonksiyon, otofaji disfonksiyonu ve kolinerjik sinaptik disfonksiyon ile ilişkilidir.

Obezite, vücutta aşırı yağ birikmesi sonucu oluşan ve sağlığı olumsuz etkileyen tıbbi bir durumdur. VO, yağ dokusunda proinflamatuar sitokinlerin daha yüksek ekspresyonu nedeniyle genellikle düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir. VO gelişimi, İD ve ateroskleroza yol açan proinflamatuar ve proaterojenik medyatörlerin artışıyla ilişkilidir. Visseral yağ dokusu kaynaklı oksidatif stres, insülin reseptörlerinin modülasyonu ve insülin etkisi yoluyla İD'ni tetikler. Ayrıca, obezitedeki doku hipoksisi, doku hasarını, adipositokin üretimini ve proinflamatuar sitokin salınımını teşvik ederek İD'nin indüklendiği bir oksidatif-inflamatuar döngüye yol açar. Ayrıca, beyin insülin sinyalizasyonu, AH patolojisini tetikleyen ve bilişsel işlevi azaltan AKT fosforilasyonu yoluyla AH patogenezinde rol oynar. Dikkat çekici bir şekilde, AH, Aβ plaklarının oluşumuyla birlikte amiloidojenik bir yol aracılığıyla Aβ birikimi nedeniyle gelişmektedir. Aβ plaklarının işlenmesi ve üretimi, sinaptik aktivitenin kesintiye uğraması ve hücre ölümünün tetiklenmesi yoluyla nöronal aktiviteyi etkiler. Obezite ve visseral yağ dokusunun büyümesi, Aβ birikimiyle ilişkilidir. Obezite, AH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu bulgular, VO'nin AH gelişimini etkileyen adipositokinlerin düzensizliği yoluyla AH riskini artırmasıyla uyumludur.

VO'deki aktive edilmiş NF-κB yolu, AH gelişiminde potansiyel bir bağlantı olabilir, bu nedenle NF-κB yolunun hedeflenmesi AH tedavisinde olası bir terapötik değer olabilir. Benzer şekilde, VO'deki daha yüksek AGE konsantrasyonu, AH patogenezinde rol oynayabilir. Bu nedenle, AGE içeren diyetin azaltılması veya kilo kaybı, VO kaynaklı AH riskini azaltabilir.

VO'de, AH'nin ilerlemesini azaltmada yararlı ve nöroprotektif etkileri olan HIF-1 hariç, bilişsel işlev ve AH'nin ilerlemesi üzerinde olumsuz etkisi olan farklı inflamatuar sinyal yolları aktive olur. Ayrıca, VO aracılı hipoadiponektinemi ve leptin direnci, AH gelişimiyle birlikte Aβ oluşumunun ve tau fosforilasyonunun ilerlemesini destekleyebilir.

Birlikte ele alındığında, VO kaynaklı AH, esas olarak oksidatif stres, inflamatuar değişiklikler, leptin direnci ve hipoadiponektineminin indüksiyonu yoluyla gerçekleşir ve bunlar toplu olarak Aβ oluşumunu ve nöroinflamasyonu tetikler. Bu nedenle, uygun tedaviyle VAI değerlendirilerek VO'nin erken tanınması, VO'lu hastalarda AH gelişimine karşı önleyici bir yöntem olabilir. Bu konuda geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. Lancet. 2011 Mar 19;377(9770):1019-31.
2. Chong B, Jayabaskaran J, Kong G, Chan YH, Chin YH, Goh R, Kannan S, Ng CH, Loong S, Kueh MTW, Lin C, Anand VV, Lee ECZ, Chew HSJ, Tan DJH, Chan KE, Wang JW, Muthiah M, Dimitriadis GK, Hausenloy DJ, Mehta AJ, Foo R, Lip G, Chan MY, Mamas MA, le Roux CW, Chew NWS. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. EClinicalMedicine. 2023 Feb 16;57:101850.
3. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell. 2005 Feb 25;120(4):545-55.
4. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. Biol Psychiatry. 2010 Mar 15;67(6):505-12.
5. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008 Sep;32(9):1431-7.
6. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. Neurology. 2008 Sep 30;71(14):1057-64.
7. Pugazhenthi S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017 May;1863(5):1037-1045.
8. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochem Pharmacol. 2014 Apr 15;88(4):640-51.
9. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2016 Aug 2;87(5):539-47.
10. Kern S, Zetterberg H, Kern J, Zettergren A, Waern M, Höglund K, Andreasson U, Wetterberg H, Börjesson-Hanson A, Blennow K, Skoog I. Prevalence of preclinical Alzheimer disease: Comparison of current classification systems. Neurology. 2018 May 8;90(19):e1682-e1691.
11. van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid-β-independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. Nat Rev Neurosci. 2020 Jan;21(1):21-35.
12. Al-Kuraishy HM. Central additive effect of Ginkgo biloba and Rhodiola rosea on psychomotor vigilance task and short-term working memory accuracy. J Intercult Ethnopharmacol. 2015 Dec 22;5(1):7-13.
13. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Citicoline Improves Human Vigilance and Visual Working Memory: The Role of Neuronal Activation and Oxidative Stress. Basic Clin Neurosci. 2020 Jul-Aug;11(4):423-432.
14. Petersen C, Nolan AL, de Paula França Resende E, Miller Z, Ehrenberg AJ, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Kramer JH, Spina S, Rabinovici GD, Miller BL, Seeley WW, Heinsen H, Grinberg LT. Alzheimer's disease clinical variants show distinct regional patterns of neurofibrillary tangle accumulation. Acta Neuropathol. 2019 Oct;138(4):597-612.

15. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. Continuum (Minneap Minn). 2019 Feb;25(1):34-51.
16. Sharma A, Pachauri V, Flora SJS. Advances in Multi-Functional Ligands and the Need for Metal-Related Pharmacology for the Management of Alzheimer Disease. Front Pharmacol. 2018 Nov 15;9:1247.
17. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. J Cent Nerv Syst Dis. 2020 Feb 29;12:1179573520907397.
18. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Effect of orlistat alone or in combination with *Garcinia cambogia* on visceral adiposity index in obese patients. J Intercult Ethnopharmacol. 2016 Aug 22;5(4):408-414.
19. Hildreth KL, Van Pelt RE, Schwartz RS. Obesity, insulin resistance, and Alzheimer's disease. Obesity (Silver Spring). 2012 Aug;20(8):1549-57.
20. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, Wijesekara N, Martins RN, Fraser PE, Newsholme P. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. Mediators Inflamm. 2015;2015:105828.
21. Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012 Apr-Jun;26(2):101-5.
22. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alsayegh AA, Hakami ZH, Khamjan NA, Saad HM, Batiha GE, De Waard M. A Potential Link Between Visceral Obesity and Risk of Alzheimer's Disease. Neurochem Res. 2023 Mar;48(3):745-766.
23. Magnuson AM, Fouts JK, Regan DP, Booth AD, Dow SW, Foster MT. Adipose tissue extrinsic factor: Obesity-induced inflammation and the role of the visceral lymph node. Physiol Behav. 2018 Jun 1;190:71-81.
24. Yu JY, Choi WJ, Lee HS, Lee JW. Relationship between inflammatory markers and visceral obesity in obese and overweight Korean adults: An observational study. Medicine (Baltimore). 2019 Mar;98(9):e14740.
25. El-Saber Batiha G, Al-Gareeb AI, Saad HM, Al-Kuraishy HM. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. Inflammopharmacology. 2022 Aug;30(4):1189-1205.
26. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, Altieri P, Rosa G, Spinella G, Palombo D, Arsenescu R, Arsenescu V. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. Inflammation. 2014 Aug;37(4):1337-53.
27. Singh M, Benencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators. Int Rev Immunol. 2019;38(4):157-171.
28. Battineni G, Sagaro GG, Chintalapudi N, Amenta F, Tomassoni D, Tayebati SK. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). Int J Mol Sci. 2021 Apr 30;22(9):4798.
29. Hurtado-Roca Y, Bueno H, Fernandez-Ortiz A, Ordovas JM, Ibañez B, Fuster V, Rodriguez-Artalejo F, Laclaustra M. Oxidized LDL Is Associated With Metabolic

Syndrome Traits Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. Diabetes. 2017 Feb;66(2):474-482.

30. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Waheed HJ, Al-Maiahy TJ. Differential effect of metformin and/or glyburide on apelin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: Concepts and clinical practice. J Adv Pharm Technol Res. 2018 Jul-Sep;9(3):80-86.
31. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Shams HA, Al-Mamorri F. Endothelial dysfunction and inflammatory biomarkers as a response factor of concurrent coenzyme Q10 add-on metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. J Lab Physicians. 2019 Oct-Dec;11(4):317-322.
32. Rasheed HA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Hussien NR, Al-Nami MS. Effects of diabetic pharmacotherapy on prolactin hormone in patients with type 2 diabetes mellitus: Bane or Boon. J Adv Pharm Technol Res. 2019 Oct-Dec;10(4):163-168.
33. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? Int J Mol Sci. 2019 Feb 18;20(4):874.
34. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013 Mar;7(1):14-24.
35. Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. Exp Biol Med (Maywood). 2003 Nov;228(10):1111-7.
36. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Circ Res. 2020 May 22;126(11):1549-1564.
37. Selles MC, Fortuna JTS, Zappa-Villar MF, de Faria YPR, Souza AS, Suemoto CK, Leite REP, Rodriguez RD, Grinberg LT, Reggiani PC, Ferreira ST. Adenovirus-Mediated Transduction of Insulin-Like Growth Factor 1 Protects Hippocampal Neurons from the Toxicity of Aβ Oligomers and Prevents Memory Loss in an Alzheimer Mouse Model. Mol Neurobiol. 2020 Mar;57(3):1473-1483.
38. Hallschmid M. Intranasal Insulin for Alzheimer's Disease. CNS Drugs. 2021 Jan;35(1):21-37.
39. Pomytkin I, Costa-Nunes JP, Kasatkin V, Veniaminova E, Demchenko A, Lyundup A, Lesch KP, Ponomarev ED, Strekalova T. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. CNS Neurosci Ther. 2018 Sep;24(9):763-774.
40. Kuwabara T, Kagalwala MN, Onuma Y, Ito Y, Warashina M, Terashima K, Sanosaka T, Nakashima K, Gage FH, Asashima M. Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. EMBO Mol Med. 2011 Dec;3(12):742-54.
41. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. Neurobiol Aging. 2005 Dec;26 Suppl 1:31-5.
42. Chapman CD, Schiöth HB, Grillo CA, Benedict C. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. Neuropharmacology. 2018 Jul 1;136(Pt B):196-201.
43. Kothari V, Luo Y, Tornabene T, O'Neill AM, Greene MW, Geetha T, Babu JR. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017 Feb;1863(2):499-508.

44. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):758-766.

45. De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Viola KL, Zhao WQ, Ferreira ST, Klein WL. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Feb 10;106(6):1971-6.

46. Gratuze M, Julien J, Petry FR, Morin F, Planel E. Insulin deprivation induces PP2A inhibition and tau hyperphosphorylation in hTau mice, a model of Alzheimer's disease-like tau pathology. Sci Rep. 2017 Apr 12;7:46359.

47. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules. 2020 Dec 8;25(24):5789.

48. Bradley D. Clusterin as a Potential Biomarker of Obesity-Related Alzheimer's Disease Risk. Biomark Insights. 2020 Oct 12;15:1177271920964108.

49. Oh SB, Kim MS, Park S, Son H, Kim SY, Kim MS, Jo DG, Tak E, Lee JY. Clusterin contributes to early stage of Alzheimer's disease pathogenesis. Brain Pathol. 2019 Mar;29(2):217-231.

50. Wittwer J, Bradley D. Clusterin and Its Role in Insulin Resistance and the Cardiometabolic Syndrome. Front Immunol. 2021 Feb 25;12:612496.

51. Platt TL, Beckett TL, Kohler K, Niedowicz DM, Murphy MP. Obesity, diabetes, and leptin resistance promote tau pathology in a mouse model of disease. Neuroscience. 2016 Feb 19;315:162-74.

52. Kelleher I, Garwood C, Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Kinase activities increase during the development of tauopathy in htau mice. J Neurochem. 2007 Dec;103(6):2256-67.

53. Kim OY, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. J Clin Med. 2018 Nov 1;7(11):407.

54. de Freitas GB, Lourenco MV, De Felice FG. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. J Neurochem. 2020 Dec;155(6):602-611.

55. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Aug 2;10:524.

56. Leung WKC, Yu AP, Lai CWK, Siu PM. Association of Markers of Proinflammatory Phenotype and Beige Adipogenesis with Metabolic Syndrome in Chinese Centrally Obese Adults. J Diabetes Res. 2018 Feb 18;2018:8956509.

57. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. J Am Geriatr Soc. 2008 Jan;56(1):111-6.

58. Bates KA, Sohrabi HR, Rodrigues M, Beilby J, Dhaliwal SS, Taddei K, Criddle A, Wraith M, Howard M, Martins G, Paton A, Mehta P, Foster JK, Martins IJ, Lautenschlager NT, Mastaglia FL, Laws SM, Gandy SE, Martins RN. Association of cardiovascular factors and Alzheimer's disease plasma amyloid-beta protein in subjective memory complainers. J Alzheimers Dis. 2009;17(2):305-18.

59. Bates KA, Sohrabi HR, Rodrigues M, Beilby J, Dhaliwal SS, Taddei K, Criddle A, Wraith M, Howard M, Martins G, Paton A, Mehta P, Foster JK, Martins IJ, Lautenschlager NT, Mastaglia FL, Laws SM, Gandy SE, Martins RN. Association of cardiovascular factors and Alzheimer's disease plasma amyloid-beta protein in subjective memory complainers. J Alzheimers Dis. 2009;17(2):305-18.

60. Pasha EP, Birdsill A, Parker P, Elmenshawy A, Tanaka H, Haley AP. Visceral adiposity predicts subclinical white matter hyperintensities in middle-aged adults. Obes Res Clin Pract. 2017 Mar-Apr;11(2):177-187.

61. Mohamed HE, Abo-ELmatty DM, Mesbah NM, Saleh SM, Ali AA, Sakr AT. Raspberry ketone preserved cholinergic activity and antioxidant defense in obesity induced Alzheimer disease in rats. Biomed Pharmacother. 2018 Nov;107:1166-1174.

62. Poor SR, Ettcheto M, Cano A, Sanchez-Lopez E, Manzine PR, Olloquequi J, Camins A, Javan M. Metformin a Potential Pharmacological Strategy in Late Onset Alzheimer's Disease Treatment. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Sep 1;14(9):890.

63. Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. Ageing Res Rev. 2020 Sep;62:101095.

64. Donohoe F, Wilkinson M, Baxter E, Brennan DJ. Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) and Obesity-Related Cancer. Int J Mol Sci. 2020 Feb 13;21(4):1241.

65. Munoz L, Ammit AJ. Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 2010 Mar;58(3):561-8.

66. Lin AL, Zheng W, Halloran JJ, Burbank RR, Hussong SA, Hart MJ, Javors M, Shih YY, Muir E, Solano Fonseca R, Strong R, Richardson AG, Lechleiter JD, Fox PT, Galvan V. Chronic rapamycin restores brain vascular integrity and function through NO synthase activation and improves memory in symptomatic mice modeling Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2013 Sep;33(9):1412-21.

67. Li L. The Molecular Mechanism of Glucagon-Like Peptide-1 Therapy in Alzheimer's Disease, Based on a Mechanistic Target of Rapamycin Pathway. CNS Drugs. 2017 Jul;31(7):535-549.

68. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Nat Med. 2011 Feb;17(2):179-88.

69. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. Metabolism. 2017 Sep;74:1-9.

70. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, Scheen A, Paquot N, Piette J. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. Biochem Pharmacol. 2014 Nov 1;92(1):131-41.

71. Hanslik KL, Ulland TK. The Role of Microglia and the Nlrp3 Inflammasome in Alzheimer's Disease. Front Neurol. 2020 Sep 18;11:570711. doi: 10.3389/fneur.2020.570711. PMID: 33071950; PMCID: PMC7530640.

72. Tan MS, Yu JT, Jiang T, Zhu XC, Tan L. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2013 Dec;48(3):875-82.

73. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, Fitzgerald KA, Latz E, Moore KJ, Golenbock DT. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. Nat Immunol. 2008 Aug;9(8):857-65.

74. Ising C, Venegas C, Zhang S, Scheiblich H, Schmidt SV, Vieira-Saecker A, Schwartz S, Albasset S, McManus RM, Tejera D, Griep A, Santarelli F, Brosseron F, Opitz S, Stunden J, Merten M, Kayed R, Golenbock DT, Blum D, Latz E, Buée L, Heneka MT. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. Nature. 2019 Nov;575(7784):669-673.

75. Stancu IC, Cremers N, Vanrusselt H, Couturier J, Vanoosthuyse A, Kessels S, Lodder C, Brône B, Huaux F, Octave JN, Terwel D, Dewachter I. Aggregated Tau activates NLRP3-ASC inflammasome exacerbating exogenously seeded and non-exogenously seeded Tau pathology in vivo. Acta Neuropathol. 2019 Apr;137(4):599-617.

76. Heneka MT, McManus RM, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. Nat Rev Neurosci. 2018 Oct;19(10):610-621. doi: 10.1038/s41583-018-0055-7. Erratum in: Nat Rev Neurosci. 2019 Mar;20(3):187.

77. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Dec;27 Suppl 3:S49-52.

78. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Maiahy TJ, Alexiou A, Mukerjee N, Batiha GE. Prostaglandins and non-steroidal anti-inflammatory drugs in Covid-19. Biotechnol Genet Eng Rev. 2024 Dec;40(4):3305-3325.

79. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. Trends Cell Biol. 2012 Nov;22(11):557-66.

80. Granic I, Dolga AM, Nijholt IM, van Dijk G, Eisel UL. Inflammation and NF-kappaB in Alzheimer's disease and diabetes. J Alzheimers Dis. 2009;16(4):809-21.

81. Shi ZM, Han YW, Han XH, Zhang K, Chang YN, Hu ZM, Qi HX, Ting C, Zhen Z, Hong W. Upstream regulators and downstream effectors of NF-κB in Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 2016 Jul 15;366:127-134.

82. Terai K, Matsuo A, McGeer PL. Enhancement of immunoreactivity for NF-kappa B in the hippocampal formation and cerebral cortex of Alzheimer's disease. Brain Res. 1996 Sep 30;735(1):159-68.

83. Ju Hwang C, Choi DY, Park MH, Hong JT. NF-κB as a Key Mediator of Brain Inflammation in Alzheimer's Disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019;18(1):3-10.

84. Uddin MS, Hasana S, Ahmad J, Hossain MF, Rahman MM, Behl T, Rauf A, Ahmad A, Hafeez A, Perveen A, Ashraf GM. Anti-Neuroinflammatory Potential of Polyphenols by Inhibiting NF-κB to Halt Alzheimer's Disease. Curr Pharm Des. 2021;27(3):402-414.

85. Kong F, Jiang X, Wang R, Zhai S, Zhang Y, Wang D. Forsythoside B attenuates memory impairment and neuroinflammation via inhibition on NF-κB signaling in Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2020 Oct 15;17(1):305.

86. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Faidah H, Al-Maiahy TJ, Cruz-Martins N, Batiha GE. The Looming Effects of Estrogen in Covid-19: A Rocky Rollout. Front Nutr. 2021 Mar 18;8:649128.

87. Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. J Endocr Soc. 2019 Jul 10;3(10):1799-1818.

88. Tsoukas MA, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in congenital and HIV-associated lipodystrophy. Metabolism. 2015 Jan;64(1):47-59.

89. Beeri MS, Uribarri J, Cai W, Buchman AS, Haroutunian V. Human Brain and Serum Advanced Glycation End Products are Highly Correlated: Preliminary Results of Their Role in Alzheimer Disease and Type 2 Diabetes. Endocr Pract. 2020 May;26(5):576-577.

90. Zhang F, Niu L, Li S, Le W. Pathological Impacts of Chronic Hypoxia on Alzheimer's Disease. ACS Chem Neurosci. 2019 Feb 20;10(2):902-909.

91. Cunnane SC, Trushina E, Morland C, Prigione A, Casadesus G, Andrews ZB, Beal MF, Bergersen LH, Brinton RD, de la Monte S, Eckert A, Harvey J, Jeggo R, Jhamandas JH, Kann O, la Cour CM, Martin WF, Mithieux G, Moreira PI, Murphy MP, Nave KA, Nuriel T, Oliet SHR, Saudou F, Mattson MP, Swerdlow RH, Millan MJ. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. Nat Rev Drug Discov. 2020 Sep;19(9):609-633.

92. Gaspar JM, Velloso LA. Hypoxia Inducible Factor as a Central Regulator of Metabolism - Implications for the Development of Obesity. Front Neurosci. 2018 Nov 1;12:813.

93. Gaspar JM, Mendes NF, Corrêa-da-Silva F, Lima-Junior JC, Gaspar RC, Ropelle ER, Araujo EP, Carvalho HM, Velloso LA. Downregulation of HIF complex in the hypothalamus exacerbates diet-induced obesity. Brain Behav Immun. 2018 Oct;73:550-561.

94. Ashok BS, Ajith TA, Sivanesan S. Hypoxia-inducible factors as neuroprotective agent in Alzheimer's disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2017 Mar;44(3):327-334.

95. Lall R, Mohammed R, Ojha U. What are the links between hypoxia and Alzheimer's disease? Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 May 21;15:1343-1354.

96. Li J, Tao T, Xu J, Liu Z, Zou Z, Jin M. HIF1α attenuates neuronal apoptosis by upregulating EPO expression following cerebral ischemiareperfusion injury in a rat MCAO model. Int J Mol Med. 2020 Apr;45(4):1027-1036.

97. Martins IJ (2016) Anti-aging genes improve appetite regulation and reverse cell senescence and apoptosis in global populations. Adv Aging Res 5:9–26.

98. Martins I (2019) Appetite regulation and the peripheral sink amyloid beta clearance pathway in diabetes and Alzheimer's disease. In: Top 10 commentaries in Alzheimer's disease. Avid Sci, pp 2–11.

99. Song YS, Lee SK, Jang YJ, Park HS, Kim JH, Lee YJ, Heo YS. Association between low SIRT1 expression in visceral and subcutaneous adipose tissues and metabolic abnormalities in women with obesity and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Sep;101(3):341-8.

100. Kuang H, Tan CY, Tian HZ, Liu LH, Yang MW, Hong FF, Yang SL. Exploring the bi-directional relationship between autophagy and Alzheimer's disease. CNS Neurosci Ther. 2020 Feb;26(2):155-166.

101. Sasaki T. Age-Associated Weight Gain, Leptin, and SIRT1: A Possible Role for Hypothalamic SIRT1 in the Prevention of Weight Gain and Aging through Modulation of Leptin Sensitivity. Front Endocrinol (Lausanne). 2015 Jul 16;6:109.

102. Sousa C, Mendes AF. Monoterpenes as Sirtuin-1 Activators: Therapeutic Potential in Aging and Related Diseases. Biomolecules. 2022 Jun 30;12(7):921.

103. Singh M, Benencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators. Int Rev Immunol. 2019;38(4):157-171.

104. Battineni G, Sagaro GG, Chintalapudi N, Amenta F, Tomassoni D, Tayebati SK. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). Int J Mol Sci. 2021 Apr 30;22(9):4798.

105. Gariballa S, Alkaabi J, Yasin J, Al Essa A. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss. BMC Endocr Disord. 2019 Jun 3;19(1):55.

106. Bonda DJ, Stone JG, Torres SL, Siedlak SL, Perry G, Kryscio R, Jicha G, Casadesus G, Smith MA, Zhu X, Lee HG. Dysregulation of leptin signaling in Alzheimer disease: evidence for neuronal leptin resistance. J Neurochem. 2014 Jan;128(1):162-72.

107. Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Tan ZS, Au R, Harris TB, Roubenoff R, Auerbach S, DeCarli C, Wolf PA, Seshadri S. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. JAMA. 2009 Dec 16;302(23):2565-72.

108. Calió ML, Mosini AC, Marinho DS, Salles GN, Massinhani FH, Ko GM, Porcionatto MA. Leptin enhances adult neurogenesis and reduces pathological features in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2021 Jan;148:105219.

109. King A, Brain A, Hanson K, Dittmann J, Vickers J, Fernandez-Martos C. Disruption of leptin signalling in a mouse model of Alzheimer's disease. Metab Brain Dis. 2018 Aug;33(4):1097-1110.

110. Ng RC, Chan KH. Potential Neuroprotective Effects of Adiponectin in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2017 Mar 9;18(3):592.

111. Teixeira AL, Diniz BS, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Decreased levels of circulating adiponectin in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neuromolecular Med. 2013 Mar;15(1):115-21.

112. Chan KH, Lam KS, Cheng OY, Kwan JS, Ho PW, Cheng KK, Chung SK, Ho JW, Guo VY, Xu A. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. PLoS One. 2012;7(12):e52354.

113. Gariballa S, Alkaabi J, Yasin J, Al Essa A. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss. BMC Endocr Disord. 2019 Jun 3;19(1):55.



OBEZİTE

CİLT 3

Editörler
Yusuf Kenan HASPOLAT
Hakan DÖNERAY
Ayşe ÖZDEN

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA OBEZİTE / AYŞE ÖZDEN
ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE BAZI VİTAMİN VE MİNERALLER / HALİL KESKİN
ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE İNSÜLİN DİRENCİ / HAKAN DÖNERAY
MONOGENİK OBEZİTE VE TEDAVİLER / ELİF EVİZ
ÇOCUK VE ERGENLERDE FAST FOOD TÜKETİMİ / ZEYNEP İZEM PEKER BULĞAN, DİLEK ORBATU
OBEZİTE VE TİP 2 DİYABET YÖNETİMİ / HATİCE DEMİRGAN ÖZEREN, EDA ÇELEBİ BİTKİN
OBEZİTEDE HORMONAL BOZUKLUKLAR VE YÖNETİMİ / MURAT KARAOĞLAN, FATOŞ ÇİRKİN MELİK
OBEZİTE VE YAĞLI KARACİĞER / ALİ İŞLEK
OBEZİTE VE NÖROLOJİK SORUNLAR / SEDAT IŞIKAY, SAFİNUR KOSKA
OBEZİTE VE ALZHEİMER HASTALIĞI / SAKİNE GÜZEL ESEN

orient

ISBN 978-625-5976-75-8