

*Obez Çocuk ve Ergenlerde D Vitamini ve Tiroid
Fonksiyonlarının Yağlı Karaciğer Hastalığı ile İlişkisinin
Değerlendirilmesi*

**Evaluation of the Relationship Between Fatty Liver
Disease with Vitamin D and Thyroid Functions in
Obese Children and Adolescents**

Selma Tunç (0000-0001-8466-9104)¹, Meliha Demiral (0000-0002-0535-4954)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocuklarda ve ergenlerde Yağlı Karaciğer Hastalığı (YKH) prevalansı giderek artmaktadır. İlişkili risk faktörlerini tespit etmek, YKH'nın erken tanı ve tedavisinde önemlidir. Obez çocuk ve ergenlerde D vitamini ve tiroid fonksiyonları ile YKH arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 8-18 yaş arasında toplam 280 obez çocuk ve ergen dahil edildi. Karaciğerde yağlanma varlığı ultrasonografisi ile araştırıldı. Olgular 2 gruba ayrıldı. Yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan gruplar, antropometrik parametreler (yaş, vücut kitle indeksi SDS, bel/kalça çevresi oranı) ve laboratuvar parametreleri [serum glukoz, AST, ALT, lipit profili, 25 OH vitamin D, serbest T4, serbest T3, TSH ve HOMA-IR) açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Olguların %63,2'inde (n=177) YKH ve %49' unda ALT yüksekliği saptandı. YKH olmayan grupla karşılaştırıldığında YKH olan grupta yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid, TSH düzeyi (p=0,01), HOMA-IR değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. 25 OH vitamin D düzeyi ise anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,001). Bunun dışındaki parametreler (cinsiyet, glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, sT4 ve sT3) her iki grupta benzerdi. Hepatosteatoz derecesi ile yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid ve

1.Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Selma TUNÇ: Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

E-mail: selma_2365@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.11.2019

Kabul tarihi/Accepted: 07.06.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

GüncelPediatri2020;18(3):421-433

HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. D vitamini ile hepatosteatoz derecesi ve ALT düzeyi arasında ise negatif bir korelasyon vardı. TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri ile hepatosteatoz derecesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Obez çocuk ve ergenlerde yüksek TSH ve düşük D vitamini düzeyi YKH ile ilişkilidir. Obezite derecesi ve yaş arttıkça YKH görülme riski de artar. Bunlara ek olarak artmış ALT, trigliserid, HOMA-IR YKH gelişimindeki risk faktörleridir. Bu bulgular, klinisyenlere karaciğer biyopsisi ve / veya daha agresif tedavi edici müdahalelere ihtiyaç duyan çocukları tespit etmeye yardımcı olmak için noninvaziv bir tarama aracı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, Tiroid hormonları, Yağlı Karaciğer Hastalığı, Obezite, Çocuklar

ABSTRACT

INTRODUCTION: Determining the risk factors associated with Fatty Liver Disease (FLD) is important for early diagnosis and treatment of FLD. The aim of this study was to investigate the relationship between FLD and vitamin D and thyroid functions in obese children and adolescents.

MATERIALS and METHODS: A total of 280 obese children and adolescents aged 8-18 years were included in the study. The presence of fatty liver was investigated by ultrasonography. Patients were divided into two groups. Groups were compared according to anthropometric and laboratory parameters (serum glucose, AST, ALT, lipid profile, 25 OH vitamin D, free T4, free T3, TSH and HOMA-IR).

RESULTS: FLD was determined in 63.2% (n= 177) of patients. Age, BMI SDS, waist / hip ratio, ALT, triglyceride, TSH level (p = 0.01) and HOMA-IR values were significantly higher and 25 OH vitamin D levels were significantly lower (p = 0.001) in the FLD group compared to non FLD group. There was a positive correlation between age, BMI SDS, waist / hip ratio, ALT, triglyceride and HOMA-IR levels and degree of hepatosteatosis. There was a negative correlation between vitamin D and the degree of hepatosteatosis. There was no correlation between TSH, fT4 and fT3 levels and the degree of hepatosteatosis (r = 0.062, r = 0.074, r = 0.032, respectively).

CONCLUSIONS: High TSH and low vitamin D levels are associated with FLD In obese children. As the degree of obesity and age increases, the risk of FLD increases. In addition, increased ALT, triglyceride, HOMA-IR are risk factors for FLD. These findings can be used as a noninvasive screening parameters for identify children needing of liver biopsy and / or more aggressive therapeutic interventions.

Key words: Vitamin D, Thyroid hormones, Fatty Liver Disease, Obesity, Children

GİRİŞ

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı belirgin alkol tüketimi, ilaç kullanımı veya genetik bir hastalık olmaksızın hepatositlerin %5' inden daha fazlasında steatosiz varlığı olarak tanımlanır (1). Erişkinlerdeki Non Alkolik Yağlı KC hastalığı tanımı çocuklarda alkol kullanımının olmaması nedeniyle uygun değildir. Bu nedenle “pediyatrik yağlı KC hastalığı (YKH)” daha doğru bir terimdir.

Çocuk ve ergenlerde obezite prevalansının artışına paralel olarak YKH görülme sıklığı da artmaktadır. Obez çocuk ve ergenler arasında YKH prevalansı %10-77 arasında değişmektedir (2). Yağlı KC Hastalığı saptanan çocukların %38 kadarı obezdir (3). Obezite derecesi arttıkça YKH görülme riski artar (4).

Çocuklarda YKH genellikle asemptomatiktir. Fizik muayenede karaciğeri hafifçe büyütebilir. En sık görülen laboratuvar bulgusu serum ALT seviyesinde hafif bir artıştır (5).

Obez çocukların çoğu basit hepatik steatoza sahip olup genellikle daha ileri aşamalara ilerlememle birlikte anlamlı bir oranda inflamasyon ve fibrozis hatta siroz da görülebilir. KC yağlanması fibrozis ve siroza ilerlemesinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu anlaşılmakla birlikte fizyopatoloji tam olarak açığa kavuşmamıştır (6,7).

Yağlı KC hastalığı tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak çocukluk çağında invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisi genellikle tercih edilmemektedir. Tamı genellikle KC inflamasyonu ve hasarının bir belirteci olarak yüksek serum ALT seviyesi ile birlikte KC USG'da yağlanmanın gösterilmesi ile konulur. Ultrason KC yağlanmasının gösterilmesinde en yaygın kullanılan non invaziv yöntemdir. Aynı zamanda KC yağlanmasının derecelendirilmesinde de faydalıdır. Ultrason ile belirlenen ve biopsi ile doğrulanan KC yağlanmasının derecesi arasında iyi bir korelasyon vardır (4,8).

D vitamini yetersizliği veya eksikliği yetişkinlerde obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur (9). Yine erişkin çalışmalarında D vitamini düşüklüğü ile YKH şiddeti arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (10). Obez farelerde D vitamini eksikliğinin YKH histolojisini şiddetlendirdiği gösterilmiştir (11). Bununla birlikte düşük D vitamini seviyeleri ile YKH arasındaki ilişkinin patogenezi belirsizdir. Ancak D vitamininin hem parankimal hem de nonparankimal karaciğer hücreleri üzerindeki koruyucu anti-inflamatuar, antifibrotik ve metabolik etkileri öne sürülmüştür (12). Son zamanlarda çocuklarda da YKH ile D vitamini ilişkisi bildirilmekle birlikte YKH ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişki ile ilgili pediatrik veriler sınırlıdır (13,14,15).

Tiroid hormonları lipit ve karbonhidrat metabolizmasında, vücut ağırlığının ve adipogenesis düzenlenmesinde önemli rol oynar (16). Subklinik hipotiroidinin erişkinlerde obezite, dislipidemi ve insülin direnci, metabolik sendrom ve KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,18). İlginç bir şekilde, hipotiroidizm ve YKH, özellikle dislipidemi, azalmış yağ asidi oksidasyonu, artmış hepatik lipit peroksidasyonu ve insülin direnci açısından oldukça benzer metabolik özelliklere sahiptir. Bu nedenle, NAFLD'nin patogenezinde tiroid disfonksiyonunun rolünü varsaymak mümkündür (18,19,20). YKH olan yetişkin hastalarda açık veya subklinik hipotiroidizm şeklinde tiroid disfonksiyonları yaygındır. Son

zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yapılan birkaç çalışma tiroid disfonksiyonu ile YKH arasında bir ilişki olduğunu göstermekle birlikte halen obez çocuk ve ergenlerde tiroid disfonksiyonu ve YKH birlikteliği hakkında çok az veri bulunmaktadır (21,22,23,24).

YKH'nı önlemek için risk faktörlerinin belirlenmesi şarttır. Bu nedenle metabolik risk faktörlerinin etkisini de dikkate alarak, obez çocuk ve ergenlerde YKH gelişiminde D vitamini eksikliği ve tiroid disfonksiyonunun rolününün ortaya konulması önemlidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrin polikliniğine Eylül 2017- Eylül 2018 tarihleri arasında başvuran 280 obez çocuk ve ergen dahil edildi. Hastaların doğum kilosu, obezite başlangıç yaşı, obezite ve tip 2 diabetes mellitus için aile öyküsü kaydedildi. Fizik muayene aynı hekim (ST) tarafından yapıldı. Ağırlık, kalibre edilmiş 100 grama duyarlı dijital tartı ile, boy ölçümleri duvara sabitlenmiş stadiometre ile yapıldı. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boyun metre (m) cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi (BÇ), son palpe edilebilir kaburganın alt kenarı ile iliak krestin üst kısmı arasında gerilmemiş bir mezura kullanılarak orta noktadan ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise, mezura kalçaların en geniş bölgesinden geçecek şekilde yerleştirilerek yapıldı. Bel/kalça oranı hesaplandı. Bu ölçümlerin standart sapma skorları (SDS) ulusal veriler kullanılarak hesaplandı. Obezite Türk çocuk ve ergenler için hazırlanan referans eğrilerine göre VKİ >95 persentil olarak tanımlandı (25). Hastaların pubertal gelişim evresi, Tanner kriterlerine göre değerlendirildi (26). 12 saatlik açlık süresini takiben sabah 08:00-10:00 arasında glukoz, insülin, lipit profili (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit), transaminazlar (ALT, AST), sT4, sT3, TSH, 25 OH vitamin D serum konsantrasyonları için alınan kan örnekleri Abbott ARCHITECT C16000 Analizörü ve Roche cobas e601 cihazı kullanılarak ölçüldü. ALT > 25 ve >22 IU/mL (sırasıyla erkekler ve kızlar), transaminaz yüksekliği olarak kabul edildi (27). İnsülin direncinin homeostasis modeli (HOMA-IR) değerlendirmesi, açlık insülin konsantrasyonu (U/mL) × açlık glikoz konsantrasyonu (mg/dl) /405 olarak hesaplandı. 3,16'dan büyük bir HOMA-IR değeri insülin direncinin göstergesi olarak kabul edildi (28). Metabolik sendrom, çocuklar için uyarlanmış Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre tanımlandı (29). Karaciğer USG, olguların klinik ve laboratuvar özelliklerine kör aynı çocuk radyoloğu tarafından, büyük çocuk ve ergenlerde 5 MHz problarla, daha küçük çocuklarda 7.5 MHz problarla donatılmış bir GE Logic F8 expert cihazı kullanılarak yapıldı.

Ötiroidizm TSH seviyesi 0.5-4 mIU / L ile normal aralıkta sT4 ve sT3 ve kronik hastalık öyküsü olmaması olarak tanımlandı. Subklinik hipotiroidi normal aralıkta sT4 ve sT3 ile artmış TSH (> 4 mIU / L) seviyeleri olarak tanımlandı (30).

25 OH Vitamin D düzeyi 20 ng/ml üzerinde ise “normal D vitamini düzeyi”, 15-19 ng/ml arasında “D vitamini yetersizliği”, 15 ng/ml altında ise “D vitamini eksikliği” olarak kabul tanımlandı (31)

Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısı, KC ultrasonunda yağlanmanın tespiti ile birlikte artmış ALT seviyesi ile konuldu. Hastalar Yağlı Karaciğer Hastalığı olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. YKH olan grup yağlanmanın derecesine göre hafif (derece 1), orta (derece 2) ve ağır (derece 3) olarak 3 alt gruba ayrıldı (32). YKH olan ve olmayan grup arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1: YKH olan ve olmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılması

	YKH (+) n=177	YKH (-) n=103	p
Cinsiyet (K/E)	90/87	55/48	
Yaş (yıl)	12,4 ± 2,1	9,6 ± 1,8	0,002
VKİ SDS	2,58 ± 0,69	2,26±0,25	0,003
Bel/kalça oranı	0,82 ±0,13	0,74 ±0,08	0,02
Glukoz (mg/dl)	89,5±10,7	88,4±7,82	0,376
ALT (U/L)	34,7±16,1	20,2±5,9	0,001
AST (U/L)	22,3±7,1	22,9±6,1	0,426
Trigliserid (mg/dl)	123,2±64,3	96,9±41,2	0,001
Total kolesterol (mg/dl)	158,5±32,0	153,2±32,4	0,189
LDL kolesterol (mg/dl)	91,3±23,7	88,3±24,3	0,308
HDL kolesterol (mg/dl)	43,8±9,1	44,8±9,4	0,416
İnsülin (U/ml)	17,2±8,3	12,8±5,7	0,001
HOMA-IR	3,96±2,0	2,84±1,37	0,001
25 OH vit D (ng/ml)	13,31 ± 6,18	19,76 ± 6,97	0,001
Serbest T4 (ng/dl)	1,12±0,17	1,19±0,15	0,306
Serbest T3 (pg/ml)	4.26 (4.18–4.35)	4.35 (4.26–4.42)	0,263
TSH (mIU/ml)	4,58±1,13	2,75±1,22	0,01

Viral hepatit, parenteral nütrisyon ve steatoza neden olduğu bilinen ilaç kullanım öyküsü, otoimmün ve metabolik KC hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul numarası: 231)

İstatistiksel Analiz: Tüm istatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket program kullanıldı. Normal dağılımı tespit etmek üzere kolmogorov smirnov ve shapiro wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sürekli değişkenler ve kategorik değişkenlerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. YKH olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla sürekli değişkenler için

independent sample t-test uygulandı Yağlı KC' in yaş, VKİ SDS ve biyokimyasal parametreler (ALT, TG, insülin, HOMA-IR, 25 OH vitamin D, sT4, st3 ve TSH) ile arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi yapıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 280 obez çocuk ve ergenin (%51 kız) yaş ortalaması $12,1 \pm 2,7$ yıl (8-17,8 desimal yıl) idi. Obezite başlama yaşı ortalama $7,37 \pm 2,31$ yıldır. Olguların %74'ü 10 yaşından büyüktü. Ortalama VKİ SDS $2,7 \pm 0,60$ idi. Hastaların 174'ü pubertal (Tanner evre 2-4) (%62), 106'sı prepubertal idi. Obezite prepubertal erkeklerde (%76) ve pubertal kızlarda (%72) daha fazla idi. Tüm olguların %14,5'inde sistolik hipertansiyon saptandı.

Hastalar Yağlı Karaciğer Hastalığı olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. YKH olan grupta 177 hasta (K/E: 90/87, ortalama yaş $12,4 \pm 2,1$ yıl) vardı. Karaciğer yağlanması olmayan grupta 103 hasta (K/E: 55/48, ortalama yaş $9,6 \pm 1,8$ yıl) vardı. Hafif düzeyde yağlanma (derece 1) 121 olguda (%68,4), orta düzeyde yağlanma (derece 2) 46 olguda (%26) saptanırken, 10 olguda (%5,6) şiddetli düzeyde (derece 3) yağlanma görüldü. Metabolik sendrom tanısı alan 5 olgunun tamamında 3. derece YKH saptandı.

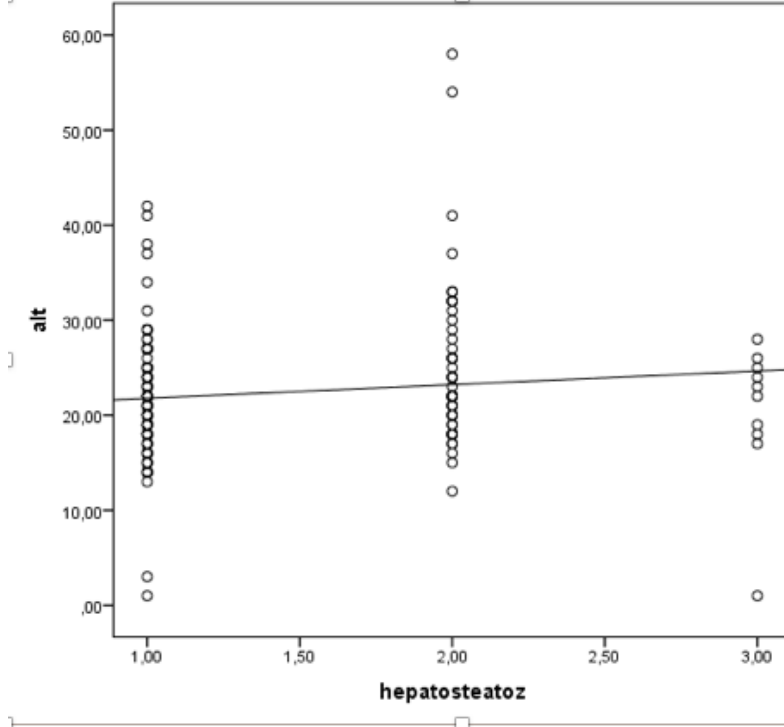
D vitamini eksikliği/yetersizliği %72,8 oranında saptandı. Ortalama D vitamini düzeyi $15,68 \pm 7,18$ (1-39,9) ng/ml idi. Yağlı KC hastalığı olan grupta serum 25 OH vitamin D düzeyi YKH saptanmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $13,31 \pm 6,18$ ve $19,76 \pm 6,97$) ($p=0,001$). D vitamini düzeyi ile KC yağlanma derecesi arasında negatif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,001$ ve $r=-0,479$). Yine D vitamini düzeyi ile ALT arasında negatif korelasyon vardı ($p=0,006$, $r=-0,205$). Ancak metabolik sendromun diğer bileşenleri ile D vitamini arasında ilişki gösterilemedi.

Subklinik hipotiroidi 56 olguda (%20) vardı. Olguların hiçbirinde aşikar hipotiroidi veya hipertiroidi saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada TSH düzeyi YKH olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanırken sT3 ve sT4 düzeyleri her iki grupta benzer bulundu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,306$, $p=0,263$). TSH, sT4 ve sT3 düzeyi ile YKH derecesi arasında bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,062$, $r=0,074$, $r=0,032$). YKH olan grupta yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, trigliserid ve ALT, insülin, HOMA-IR düzeyleri YKH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,003$, $p=0,02$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Bunun dışındaki diğer parametreler için (cinsiyet, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AST) her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

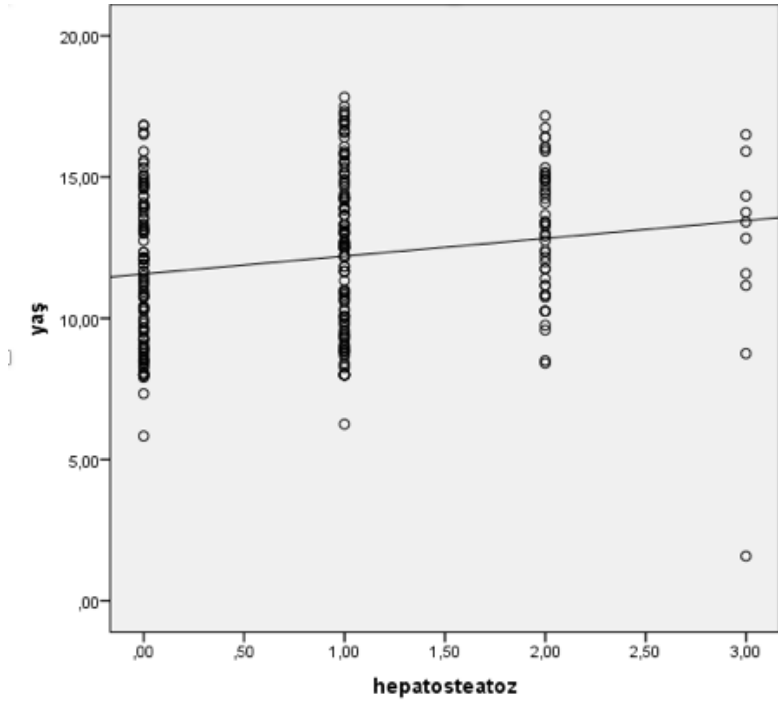
KC yağlanma derecesi ile yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid, HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,183$, $r=0,155$, $r=0,165$, $r=0,338$, $r=0,155$, $r=0,311$).

Heptosteatoz derecesi ile ALT, yaş, VKİ SDS ve vitamin D arasındaki korelasyon ilişkisi sırasıyla şekil A, B, C ve D de gösterilmektedir.

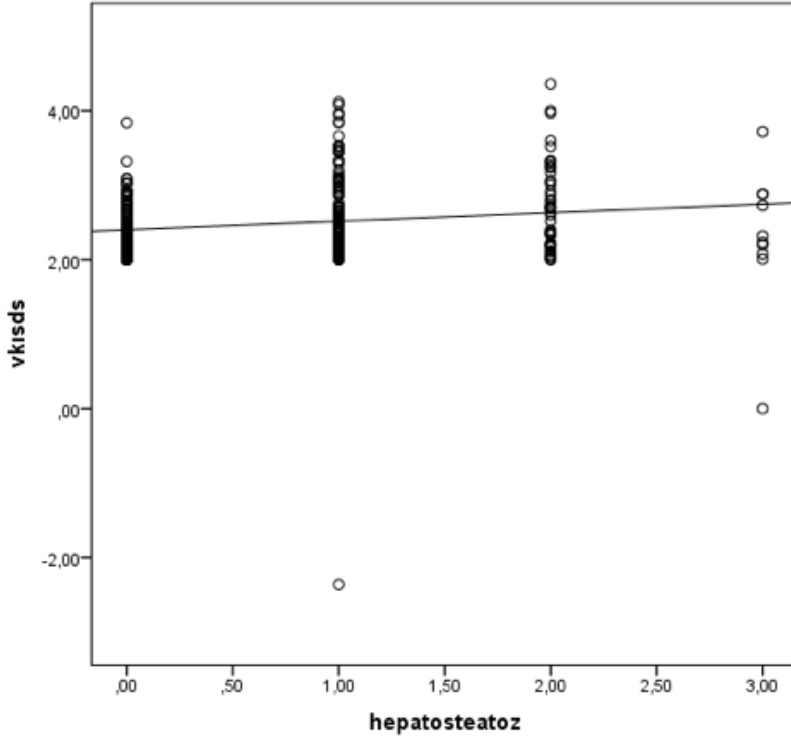
Şekil A: Hepatosteatoz ve ALT İlişkisi



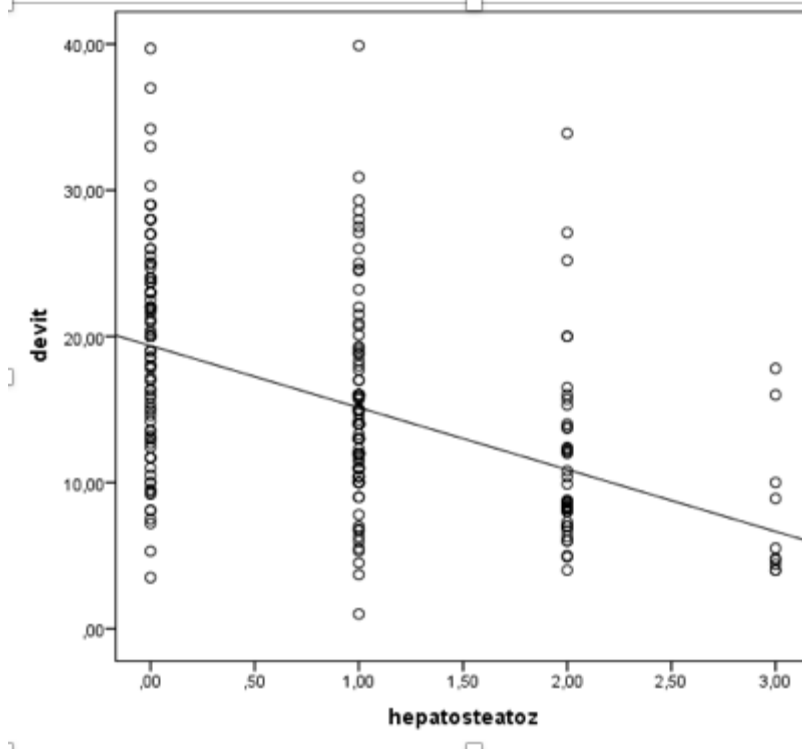
Şekil B: Hepatosteatoz ve Yaş İlişkisi



Şekil C: Hepatosteatoz ve VKİ SDS İlişkisi



Şekil D: Hepatosteatoz ve Vitamin D İlişkisi



ALT: alanin transaminaz, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart deviasyon skoru

TARTIŞMA

Yağlı Karaciğer Hastalığının patogenezi çocuklarda ve yetişkinlerde henüz tam olarak anlaşılamamışsa da artmış morbidite ve mortalite nedeniyle YKH ile ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması, tedavisi ve sekellerin önlenmesi için son derece önemlidir.

Burada sunulan çalışmada, obez çocuk ve ergenlerde YKH gelişimi ve derecesi ile D vitamini düzeyi ve tiroid fonksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

D vitaminin otoimmün, enfeksiyöz, kardiyovasküler hastalıklar, yaygın kanserler, enflamatuar süreçler ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalık sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir (12). D vitamini düşüklüğü ile KC yağlanması arasındaki ilişkinin patogenezi belirsizdir. Fakat D vitaminin hem parankimal hepatositler hem de non parankimal KC hücreleri üzerindeki koruyucu antiinflamatuvar, antifibrotik ve metabolik etkileri öne sürülmüştür (33).

Literatürde D vitamini düzeyi ile KC yağlanması arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda D vitamini ile visseral adipozite arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmişken bazılarında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Hourigan SK ve ark. (12) biyopsi ile YKH tanısı alan 102 çocuk ve ergenin %78'inde D vitamini yetersizliği/eksikliği saptamış ve yağlanma derecesi ile D vitamini düzeyi arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ayrıca D vitamini eksikliği olanlarda anlamlı derecede daha yüksek trigliserid düzeyi saptanmış ancak metabolik sendromun diğer bileşenleri ile D vitamini arasında ilişki gösterilememiştir. Chang EJ ve ark. nın (34) yaptığı çalışmada ise YKH olan 94 obez çocukta D vitamini düzeyleri ile yaş, fibrozis derecesi ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise Sezer OB ve ark. 111 obez çocuğun %54'ünde USG ile KC yağlanması saptamışlardır. Bu çalışmada YKH olan ve olmayan gruplar arasında D vitamini düzeyleri için anlamlı bir fark gösterilememiştir (13). Yıldız ve ark. 101 obez çocuk ve adolesanda yağlı KC hastalığı prevalansının %57,4 oranında olduğunu ve D vitamini düzeyi ile KC yağlanması arasında anlamlı bir ilişki ve negatif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (35). Biz çalışma grubumuzun %72,8'inde D vitamini eksikliği/yetersizliği saptadık. Yine serum 25 OH vitamin D düzeyini YKH grubunda, YKH olmayan gruba göre anlamlı derecede daha

düşük bulduk ($p=0,0001$). KC yağlanma derecesi ile D vitamini düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptadık. Ayrıca D vitamini ile ALT düzeyi arasında da negatif korelasyon olduğunu gösterdik. Ancak metabolik sendromun diğer bileşenleri ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Çalışmamız antioksidan aktiviteye sahip olan D vitaminin, düşüklüğünün obez çocuklarda bir risk faktörü olarak KC yağlanmasına katkıda bulunabileceği hipotezini destekleyebilir.

Tiroid hormonları enerji metabolizmasının yanı sıra kardiyovasküler sistem üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Aşırı hipotiroidisi olan erişkin hastalarda dislipidemi ve sıklıkla Non Alkolik Yağlı KC hastalığı görülür (36). Bununla birlikte yetişkin hastaları içeren yeni bir meta-analizde subklinik hipotiroidizmin artmış koroner kalp hastalığı riski ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu

nedenle subklinik hipotiroidizm ile YKH arasında da olası bir ilişki beklenir (20,37). Chung ve ark. 2324'ü ötiroid ve 2324'ü hipotiroidi olan 4648 erişkin olguda hepatik steatoz ile hipotiroidizm veya artmış TSH düzeyleri arasında bir ilişki göstermişlerdir (22).

Bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar çocuk ve ergenlerde tiroid hormon disfonksiyonu ve YKH arasındaki ilişkiyi gösteren birkaç çalışma yapılmıştır (17,21,23,24). Kaltenbach TE ve ark. 332 fazla kilolu ve obez çocuk ve ergenin yer aldığı çalışmada %29,8 oranında YKH saptanan olguların TSH düzeyini YKH olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde (yaş, VKİ-SDS ve puberte evresi) dörde böldükten sonra da TSH değerleri ile YKH arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (p <0.05). YKH ile sT3/sT4 oranı arasında ise istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır (21).

402 obez ve fazla kilolu çocuk ve ergenin dahil edildiği başka bir çalışmada Pacifico ve ark. subklinik hipotiroidi tanısı alan hastalarda TSH > 4 IU/ml olmasının obezite derecesinden bağımsız olarak hepatik steatoz, insülin direnci ve dislipidemi için önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (23).

Burada sunulan çalışmada biz, subklinik hipotiroidisi olan obez çocuk ve ergenlerde yaş, cinsiyet, ergenlik evresi, BMI-SDS ve diğer risk belirteçlerinden bağımsız olarak artmış TSH seviyeleri ile KC yağlanması varlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterdik. Bu durum literatürle uyumlu idi.

Torun ve ark. 9 ila 15 yaşları arasındaki 109 obez çocukta yükselen TSH düzeylerinin hepatik steatoz derecesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (24). Çalışmamızda TSH düzeyi ile YKH derecesi arasında herhangi bir korelasyon gösteremedik.

Çalışmamızda Yağlı KC hastalığı tanısı ultrasonografi ile birlikte ALT yüksekliği ile konulmuş olup histoloji ile doğrulanmadı. Bununla birlikte çocuklarda ultrasonografi ile belirlenen KC yağlanması ile yağlanmanın histolojik derecesi arasında iyi bir korelasyon bulunur. Çeşitli çalışmalar hepatik steatozun tanısal araştırmasında ultrason için yüksek duyarlılık (%85) ve özgüllük (%94) göstermiştir. Bu nedenle ultrasonografi, sadece teşhis için değil, aynı zamanda KC yağlanmasını derecelendirmek için de yararlı bilgiler sağlayabilir (38,39).

Çalışma grubumuzdaki çocuk ve ergenlerin hastaneye başvuran hastalardan seçilmiş olması ve bu nedenle çalışma sonuçlarımızı genel pediatrik popülasyonuna uyarlayamamamız çalışmamızdaki bir sınırlılık olabilir.

Çalışmamızda obez çocuk ve ergenlerde D vitamini düşüklüğünün sadece artmış YKH riski ile değil, aynı zamanda yağlanmanın derecesi ile de ilişkili olduğu gösterilmekte ve D vitamini düşüklüğünün metabolik komorbiditenin bir öngörücüsü olabileceği vurgulamaktadır. Ancak obez çocuk ve ergenlerde D vitamininin KC yağlanmasından koruyucu bir etkisinin olup olmadığını söyleyemedik. Bunu söylemek için belki D vitamini düzeyi normal olan obez hiçbir çocukta KC yağlanmasının saptanmaması ve D vitamini tedavisi ile KC yağlanmasının gerilemesinin gösterilmesi gerekebilir. Bu nedenle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak kesin olarak söylenebilecek şey gerek D vitamini düşüklüğü ve gerekse

tiroid disfonksiyonu obez çocuk ve ergenlerde yağlı KC hastalığı ile ilişkilidir ve bu iki durum KC yağlanması öngörmede klinisyenlere katkı sağlayabilir.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145–71. [SEP]
2. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
3. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–93. [SEP]
4. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700–13.
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
6. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009;41:749–52.
7. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1267–77.
8. Eminoglu TF, Camurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgic B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Turk J Gastroenterol*. 2008;19(2):85-91.
9. Troung-Minh Pham, John Paul Ekwaru, Solmaz setayeshgar, Paul J Veugelers. The Effect of Changing on Metabolic Syndrome: A Longitudinal Analysis of Participants of a Preventive Health Program. *Nutrients*. 201;7(9):7271-84.
10. Black LJ, Jacoby P, She Ping-Delfos WC, Mori TA, Beilin LJ, Olynyk JK, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1215-22.

11. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology* 2012;55:1103–11.
12. [Hourigan SK¹](#), [Abrams S](#), [Yates K](#), [Pfeifer K](#), [Torbenso M](#), [Murray K](#) et al. [NASH CRN](#). Relation between vitamin D status and nonalcoholic fatty liver disease in children. [J Pediatr Gastroenterol Nutr](#). 2015;60(3):396-404.
13. Sezer OB, Buluş D, Hızlı Ş, Andıran N, Yılmaz D, Ramadan SU. [Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosıs in obese children](#). *Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(7):783-8.
14. Yıldız I, Erol OB, Toprak S, Cantez MS, Omer B. Role of vitamin D in children with hepatosteatosıs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:106–11.
15. Pirgon O, Cekmez F, Bilgin H, Eren E, Dundar B. Low 25-hydroxy-vitamin D level is associated with insulin sensitivity in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res Clin Pract* 2013;7:275–83.
16. Gökmen FY, Ahabab S, Ataoğlu HE, Türker BÇ, Çetin F, Türker F, et al. FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. [Pediatr Obes](#). 2017;12(1):67-74.
17. Bilgin H, Pirgon Ö. [Thyroid function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease](#). *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):152-7.
18. Denzer C, Karges B, Nake A, Rosenbauer J, Schober E, Schwab KO et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013;168:601–8.
19. Brufani C, Manco M, Nobili V, Fintini D, Barbetti F, Cappa M. Thyroid function tests in obese prepubertal children: correlations with insulin sensitivity and body fat distribution. *Horm Res Paediatr* 2012;78:100–5.
20. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340–3.^[1]^[2]
21. Kaltenbach TE, Graeter T, Oeztuerk S, Holzner D, Kratzer W, Wabitsch M, et al. [Thyroid dysfunction and hepatic steatosıs in overweight children and adolescents](#). *Pediatr Obes*. 2017;12(1):67-74.
22. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150–6.
23. Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, Andreoli G, Bascetta S, Chiesa C. Hepatic steatosıs and thyroid function tests in overweight and obese children. *Int J Endocrinol* 2013;381014.
24. Torun E, Ozgen IT, Gokce S, Aydin S, Cesur Y. Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:34–9.

25. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. [Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years.](#) Acta Paediatr. 2006;95(12):1635-41.
26. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. Pediatr Rev. 2011;32(7):281-92.
27. [Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkan N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease.](#) Gastroenterology. 2010;138(4):1357.
28. [Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C.](#) 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. Pediatrics. 2005;115(4), 500-3.
29. [Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al.](#) The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. IDF Consensus Group. Pediatr Diabetes. 2007;8(5):299-306.
30. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012;22(12):1200-35. [SEP]
31. US Department of Health and Human Services. Vitamin D status: United States, 2001-2006. HCHS Data Brief, 59:2011;1-8.
32. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. BMC Pediatr. 2017;17(1):113.
33. Geier A. Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. J Hepatol 2011;55:273-5 [SEP]
34. Chang EJ, Yi DY, Yang HR. [Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Obese Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.](#) J Korean Med Sci 2015;30(12):1821-7.
35. Yildiz I, Erol OB, Toprak S, Cantez MS, Omer B, Kilic A, et al. Role of vitamin D in children with hepatosteatosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(1):106-11
36. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2438-44. [SEP]
37. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010;304:1365-74. [SEP]
38. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology 2011;54:1082-90.
39. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:190-5.