

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA SERUM
METRNL (SUBFATİN) DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

DR. SAMET CAN DEMİRBAŞ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HAVVA NUR PELTEK KENDİRCİ**

ÇORUM 2025

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Havva Nur Peltek Kendirci

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yardımcı Araştırmacılar

Dr. Öğr. Üyesi İlknur Kaba

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Musa Yılmaz

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ÇORUM 2025

Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından
TIP19004.24.001 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında
Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Havva Nur PELTEK KENDİRCİ

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi İlknur KABA

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Gülten KÜÇÜKKONYALI

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, bilgi ve deneyimleriyle her zaman yol gösterici olan, akademik gelişimime değerli katkılarda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Havva Nur Peltek Kendirci'ye; bu süreç boyunca göstermiş olduğu ilgi, destek ve rehberliği için saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gerek pratisyenlik dönemimde gerekse asistanlığımın ilk gününden son gününe kadar her anlamda yanımda olan; her durumda beni destekleyen, her zaman en iyisi olmam için motive eden değerli hocam, yol göstericim ve ablam Dr. Öğr. Üyesi İlknur Kaba'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık sürecinde, numunelerin muhafaza edilmesinden analizlerin gerçekleştirilmesine kadar laboratuvar çalışmalarının her aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Musa Yılmaz'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca bana rehberlik eden, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak mesleki gelişimime katkı sağlayan değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana inanan, koşulsuz sevgileri ve emekleriyle her zaman güç veren anneme ve babama yürekten teşekkür ederim.

Ayrıca, bu meşakkatli yolun ne denli uzun olduğunu gayet içselleştirmiş olan canım oğullarım Aren ve Asil'ime, her anımın neşe kaynağı ve geleceğe olan umudum oldukları için teşekkür ederim.

En büyük teşekkürüm ise, tıp fakültesinin ilk günlerinden itibaren istisnasız her anlamda yanımda olan, her türlü zorluğu birlikte aştığımız, umutsuzluğa kapılmama asla izin vermeyen ve her şeyi daima kolaylaştıran; her daim bana sabır ve sevgiyle eşlik ederek beni bugün olduğum kişi haline getiren sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TIP19004.24.001 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağı Obezitesine Genel Bakış.....	2
2.1.1. Obezite Tanımı.....	2
2.1.2. Obezitenin Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri	2
2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması	7
2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi	9
2.1.5. Obezitenin Etyopatogenezi	11
2.1.6. Obezite Komplikasyonları	17
2.1.7. Obezitenin Tedavisi	24
2.2. Meteorin-Like Protein	27
2.2.1. Genetik Özellikleri ve Lokalizasyonu	27
2.2.2. Biyokimyasal Yapısı	27
2.2.3. Etki Mekanizması ve Fizyolojik Etkileri	28
2.2.4. Metrn ve Obezite	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31

3.1. Araştırma Tipi ve Yeri.....	31
3.2. Olguların Seçimi.....	31
3.2.1. Araştırmaya Dahil olma ve Olmama Kriterleri	31
3.2.2. Grupların Oluşturulması ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi	32
3.3. Araştırmanın Genel Planı.....	32
3.4. Biyokimyasal Ölçümler.....	33
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	34
3.5.1. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. Antropometrik Ölçümler.....	37
4.2. Laboratuvar Değerlendirme.....	37
4.3. Görüntüleme	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	72

III. ÖZET

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA SERUM METRNL (SUBFATİN) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Obezite, insülin direnci, dislipidemi ve kardiyometabolik bozukluklarla ilişkili olup, erken yaşta başlayan metabolik değişiklikler uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle çocukluk döneminde obeziteye eşlik eden biyomoleküllerin incelenmesi, hastalığın mekanizmalarının anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. Metrnl (Meteorin-Like/Subfatin), özellikle diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarda etkisi yeni tanımlanan bir adipoz doku kaynaklı hormondur. Bu molekülün çocukluk çağı obezitesi ve insülin direnci üzerindeki rolü henüz net olarak ortaya konmamıştır. Bu çalışma, obez çocuk ve adolesanlarda serum meteorin-like düzeylerini belirlemeyi ve sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu gözlemsel, vaka kontrol çalışma, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya 10–18 yaş arası, yaş ve cinsiyete göre VKİ-SDS $\geq +2$ olan 60 obez ve $-2 \text{ SDS} \leq \text{VKİ-SDS} < +2 \text{ SDS}$ aralığında 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Obez grup, HOMA-IR değerine göre insülin direnci olan ve olmayan iki alt gruba ayrılmıştır. Serum Meteorin-like düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüş, biyokimyasal ve antropometrik parametrelerle ilişkileri değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanılmış; $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Obezite ve insülin direnci, metabolik ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı değişikliklere yol açmıştır. Serum Meteorin-like düzeyleri, obezite ve insülin direnci varlığına göre çift yönlü bir değişim göstermiştir ($p=0,005$). Kontrol grubunda $40,06 \pm 7,36$ ng/mL olarak ölçülen Meteorin-like düzeyi, obez ancak insülin direnci olmayan

çocuklarda anlamlı biçimde azalmış ($33,19 \pm 11,14$); insülin direnci gelişen obezlerde ise yeniden yükselmiştir ($42,12 \pm 13,02$). Meteorin-like düzeyi ile HOMA-IR ve açlık insülini arasında pozitif korelasyon izlenmiş, hepatosteatoz ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Meteorin-like düzeylerinin obezite ve insülin direnciyle çift yönlü değişim göstermesi, bu proteinin metabolik stresin hem göstergesi hem de adaptif yanıtı olabileceğini desteklemektedir. Çocukluk çağı obezitesinde Meteorin-like molekülünün dinamik rolünü ortaya koymak için daha geniş örneklemleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk Çağı Obezitesi, Subfatin, İnsülin Direnci, HOMA-IR



IV. ABSTRACT

DETERMINATION OF SERUM METRNL (SUBFATIN) LEVELS IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

Objective: Obesity is associated with insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disorders, and metabolic changes that begin at an early age can lead to serious long-term health problems. Therefore, examining the biomolecules associated with childhood obesity is crucial for understanding the mechanisms of the disease. Metrnl (Meteorin-Like/Subfatin) is a newly identified adipose tissue-derived hormone that is particularly effective in metabolic disorders such as diabetes, cardiovascular disease, and dyslipidemia. The role of this molecule in childhood obesity and insulin resistance has not yet been clearly established. This study aimed to determine serum Meteorin-like levels in obese children and adolescents and compare these values with those of their healthy peers.

Materials and Methods: This observational, case-control study was conducted at the Departments of Pediatrics and Pediatric Endocrinology of Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital. The study included 60 obese children aged 10–18 years with a BMI-SDS $\geq +2$ according to age and sex, and 30 healthy children with a BMI-SDS between -2 and $+2$ SDS. The obese group was further divided into two subgroups based on the presence or absence of insulin resistance, as determined by the HOMA-IR value. Serum Meteorin-like (Metrnl) levels were measured using the ELISA method, and their associations with biochemical and anthropometric parameters were evaluated. Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Obesity and insulin resistance led to significant changes in metabolic and biochemical parameters. Serum Meteorin-like levels exhibited a bidirectional change according to the presence of obesity and insulin resistance ($p=0.005$). While Meteorin-

like levels measured at 40.06 ± 7.36 ng/mL in the control group were significantly reduced in obese children without insulin resistance ($33,19 \pm 11,14$), they increased again in obese children with insulin resistance ($42,12 \pm 13,02$). Positive correlations were observed between Meteorin-like levels and HOMA-IR and fasting insulin, while no significant association was found with hepatic steatosis.

Conclusion: The bidirectional variation in meteorin-like levels with obesity and insulin resistance suggests that this protein may be both an indicator and an adaptive response to metabolic stress. Further studies with larger samples are needed to elucidate the dynamic role of the meteorin-like molecule in childhood obesity.

Keywords: Childhood Obesity, Subfatin, Insulin Resistance, HOMA-IR



V. KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AgRP	: Agouti İlişkili Protein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
BGA	: Boya Göre Ağırlık
BKO	: Bel-Kalça Oranı
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
COSI	: Çocukluk Çağı Obezite İzleme Girişimi
COSI-TUR	: Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
GH	: Büyüme Hormonu
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-6	: İnterlökin-6
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MC4R	: Melanokortin 4 Reseptör
Metrnl	: Meteorin-like Protein
MDİYKH	: Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
NPY	: Nöropeptid Y
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
POMC	: Proopiomelanokortin
PYY	: Peptit YY

SDS	: Standart Deviasyon Skoru
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TEMĐ	: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
UCP	: Uncoupling Protein
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
α-MSH	: α -Melanosit Uyarıcı Hormon



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ, CDC ve TEMD kriterlerine göre VKİ'ye göre sınıflandırma.....	8
Tablo 2: Obezite ile birlikte olan sendromlar	12
Tablo 3: Obezitenin monogenik formları.....	14
Tablo 4: Obezite komplikasyonları	18
Tablo 5: Olguların gruplara göre yaş ortalamaları (yıl)	36
Tablo 6: Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımları.....	36
Tablo 7: Olguların antropometrik ölçümleri	37
Tablo 8: Olguların hemogram parametreleri.....	38
Tablo 9: Olguların serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipid düzeyleri.....	39
Tablo 10: Olguların hormon parametreleri	40
Tablo 11: Olguların açlık glukoz ve insülin düzeyleri, HOMA-IR değeri ve Metrnl düzeyleri.....	41
Tablo 12: Olguların Metrnl düzeyleri ile HOMA-IR ve kan lipid düzeyleri arasındaki ilişki	41
Tablo 13: Olguların yaşa göre Metrnl düzeyleri	42
Tablo 14: Olguların cinsiyete göre Metrnl düzeyleri	42
Tablo 15: Olguların hepatosteatoz sıklığı	43
Tablo 16: Olguların Metrnl düzeyleri ile hepatosteatoz varlığı arasındaki ilişki.....	43

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Türk ocuklarında VKİ Persentil Değerleri.....	4
Şekil 2: 2-20 Yaş Arasındaki Kız ocuklarda VKİ Z Skoru.....	5
Şekil 3: 2-20 Yaş Arasındaki Erkek ocuklarda VKİ Z Skoru.....	6



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı obezitesi, metabolik ve kardiyovasküler riskleri artıran önemli bir sağlık sorunudur. Obezite, insülin direnci, dislipidemi ve kardiyometabolik bozukluklarla ilişkili olup, erken yaşta başlayan metabolik değişiklikler uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (1). Bu nedenle çocukluk döneminde obeziteye eşlik eden biyomoleküllerin incelenmesi, hastalığın mekanizmalarının anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Metnrl (Meteorin-Like/Subfatin), özellikle diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarda etkisi yeni tanımlanan bir adipoz doku kaynaklı hormondur (2, 3). Bu molekülün çocukluk çağı obezitesi ve insülin direnci üzerindeki rolü henüz net olarak ortaya konmamıştır. Mevcut çalışmalar sınırlı sayıda olup, Metnrl'in metabolik stres yanıtında düzenleyici bir faktör olabileceği öne sürülmektedir.

Bu çalışma, 10–18 yaş arasındaki obez çocuk ve adölesanlarda serum Metnrl düzeylerini belirlemeyi ve bu değerleri sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, insülin direnci varlığının Metnrl düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılacak ve molekülün obeziteye eşlik eden metabolik değişikliklerle ilişkisi değerlendirilecektir.

Elde edilecek bulgular, Metnrl'in çocukluk çağı obezitesindeki dinamik rolünü anlamaya katkı sağlayacak ve bu proteinin metabolik stresin hem göstergesi hem de adaptif yanıtı olarak potansiyel klinik önemini ortaya koyacaktır. Çalışmanın sonuçları, ileri dönem araştırmalar için temel veri oluşturabilir ve obezite yönetiminde biyomoleküler belirteçlerin değerlendirilmesine ışık tutabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Obezitesine Genel Bakış

2.1.1. Obezite Tanımı

Obezite, tarih boyunca farklı şekillerde tanımlanmış ve toplumların kültürel yapısına göre çeşitli anlamlar kazanmıştır. Antik dönemlerde zenginlik ve refah göstergesi olarak kabul edilen bu durum, zamanla sağlık açısından riskli bir tablo olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Terim olarak ‐obezite‐, kökenini Latince ‐obesus‐ kelimesinden almakta olup, 17. yüzyıldan itibaren kullanılmaya başlanmış ve 19. yüzyılda tıbbi literatürde yerini almıştır. 20. yüzyılın ortalarından itibaren ise hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir (4–6).

Tıbbi açıdan obezite, vücutta aşırı yağ birikimiyle karakterize edilen ve enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişen çok faktörlü bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obeziteyi sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabilecek düzeyde, anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır (6). Sağlık Bakanlığı ise obeziteyi, ‐vücut ağırlığının, boy uzunluğuna göre olması gereken düzeyin üzerinde olması‐ şeklinde tanımlamaktadır (7).

Çocuklar ve adölesan bireyler için obezite tanısında en sık başvurulan yöntem, yaş ve cinsiyete göre değerlendirilen, kilogram cinsinden ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksidir (VKİ). Çocukluk çağında yağ oranının doğrudan ölçülmesi teknik güçlükler ve bazı riskler içerebildiğinden, bu yaş grubu için dolaylı değerlendirme yöntemleri tercih edilmektedir. VKİ başta olmak üzere, boya göre ağırlık (BGA), bel çevresi ölçümü, bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve cilt kalınlığı gibi parametreler pratik ve tekrarlanabilir değerlendirme araçları arasında yer almaktadır (8-10).

2.1.2. Obezitenin Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri

2.1.2.1. Vücut Kitle İndeksi

Vücut Kitle İndeksi, bireyin vücut ağırlığının boy uzunluğuna göre dağılımını gösteren ve vücut yağ oranıyla ilişkili kabul edilen; ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle elde edilen basit bir hesaplama yöntemidir (8,11). VKİ, iki yaş ve üzeri

çocuklarda yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup; uygulanabilirliği ve yüksek doğruluk oranı nedeniyle DSÖ tarafından tercih edilmektedir (12,13).

Vücut kitle indeksi yetişkin bireylerde yaş veya cinsiyet özelliklerinden bağımsız olarak belirlenen sabit eşik değerlerle sınıflandırma yapılmasına olanak tanır. Ancak çocuk ve adölesanlarda büyüme ve gelişimin devam etmesi nedeniyle bu tür sabit eşik değerlerin kullanılması uygun değildir. Bu nedenle çocuklarda VKİ'nin yorumlanması; yaş ve cinsiyete ek olarak ırk, büyüme hızı, ergenliğin başlangıç zamanı, cinsel gelişim düzeyi ve buna benzer bireysel farklılıklar nedeniyle oldukça karmaşık bir değerlendirme süreci gerektirmektedir. Bu durum, çocukluk çağında obezite taramasında VKİ'nin dikkatli ve bireyselleştirilmiş biçimde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bireyselleştirilmiş VKİ değerlendirmesinin bir diğer önemli avantajı, çocukların genel popülasyondaki yaşlarına göre durumlarını belirlemeye olanak tanıyan persentil ölçümlerinin kullanılmasıdır. Bu yaklaşımda, her ülkenin kendi toplumuna özgü olarak geliştirdiği büyüme eğrileri temel alınarak çocuğun yaş ve cinsiyetine göre persentildeki konumu belirlenir ve büyüme-gelişme süreci bu doğrultuda değerlendirilir (8,11,13,14).

Neyzi ve arkadaşları Türk çocuklarına özgü geniş kapsamlı bir çalışma gerçekleştirerek; çocukların büyüme ve gelişimini değerlendirmeye yönelik persentil eğrileri geliştirmiştir. Bu eğriler, yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve baş çevresi gibi temel antropometrik parametreleri içermektedir. Türkiye'de çocukların fiziksel gelişiminin izlenmesi ve büyüme geriliği, fazla kilo ya da obezite gibi durumların saptanmasında yaygın biçimde kullanılan güvenilir bir referans aracı olarak kabul edilmektedir (Şekil 1) (8).

Table 3. Percentile values for body mass index in Turkish children (kg/m²)

Boys							Age	Girls						
5%	15%	25%	50%	75%	85%	95%		5%	15%	25%	50%	75%	85%	95%
11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1	Birth	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8
14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7	3 months	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9
15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3	6 months	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7
15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4	9 months	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8
14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0	12 months	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4
14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7	15 months	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1
14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3	18 months	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8
14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0	2 years	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5
14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8	2.5 years	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3
13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7	3 years	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9
13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5	3.5 years	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0
13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4	4 years	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1
13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4	4.5 years	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2
13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3	5 years	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4	5.5 years	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5	6 years	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1
13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1	7 years	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7
13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9	8 years	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4
14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0	9 years	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5
14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5	10 years	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6
14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5	11 years	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8
15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0	12 years	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8
15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5	13 years	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4
16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0	14 years	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8
17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6	15 years	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0
18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2	16 years	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8	17 years	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2
19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4	18 years	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1

Şekil 1. Türk Çocuklarında VKİ Persentil Değerleri (kg/m²) (8)

Çocukluk çağı obezitesinin sınıflandırılmasında VKİ, yaş ve cinsiyete göre belirlenen persentil değerleri veya standart deviasyon skorları (SDS) temel alınarak değerlendirme yapılır. Bu değerlendirmelerde her toplum için yaş ve cinsiyete özgü hazırlanmış büyüme referans tabloları kullanılmaktadır. (12,15,16). Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (CDC) göre, bir çocuğun VKİ'si %85–95 persentil arasında yer alıyorsa “fazla kilolu”, %95'in üzerinde olması halinde ise “obez” olarak kabul edilmektedir (14,17). Obezitenin takip ve tedavisinde etkinliği değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri VKİ-z skorlarıdır. DSÖ'nün sınıflamasına göre VKİ değeri +1 standart sapmanın üzerindeyse “fazla kilolu”, +2 standart sapmanın üzerindeyse

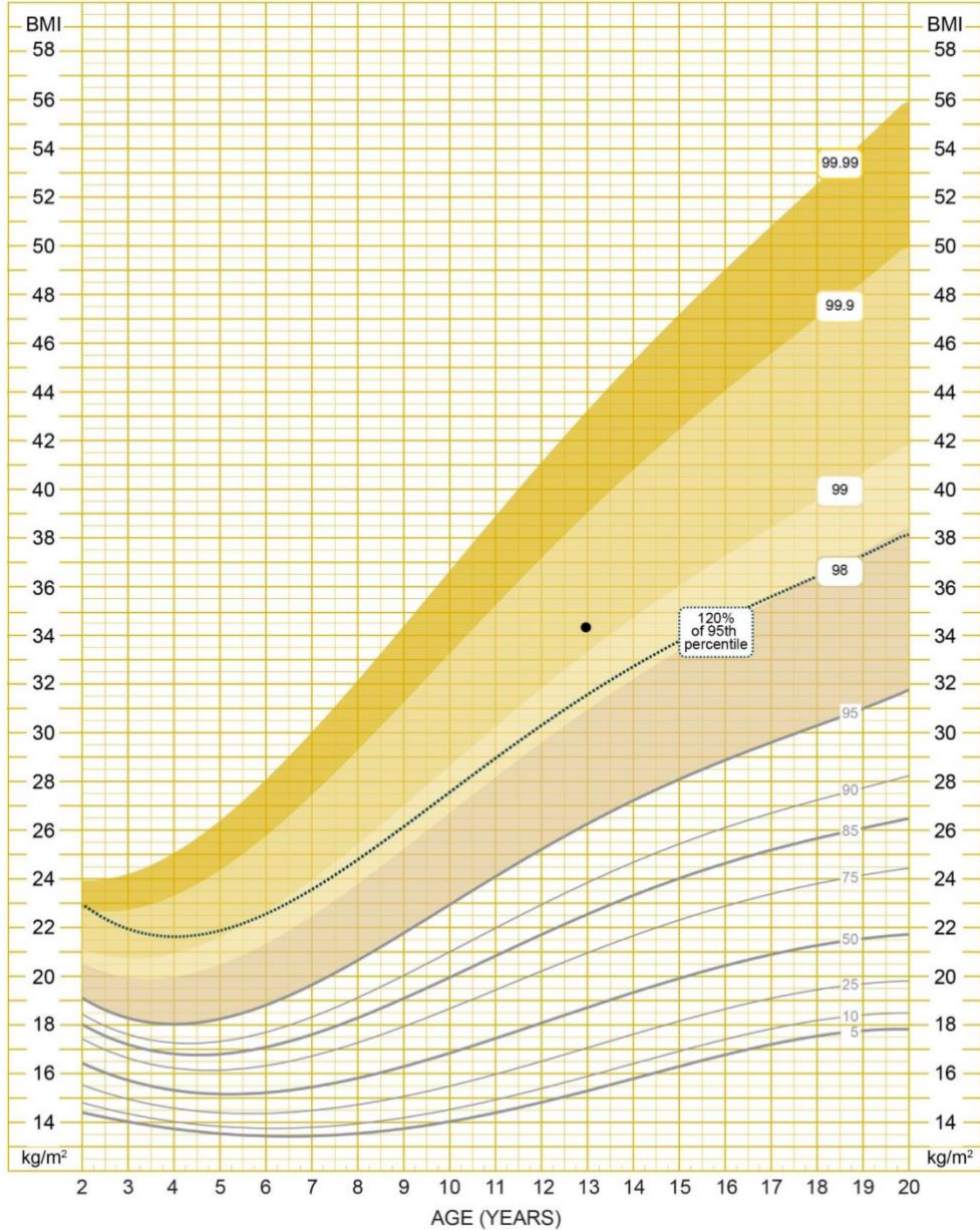
“obez” olarak tanımlanır. VKİ'nin %99 persentilin üzerinde olduğu veya +3 standart sapma değerini aştığı çocuklar ise “ciddi obezite” (morbid obezite) grubunda değerlendirilmektedir (18). CDC'ye göre 2-20 yaş arasındaki kız ve erkek çocuklarda z skoru hesaplamasında kullanılmasını önerilen grafikler Şekil 2 (19) ve Şekil 3'teki (20) gibidir.

Girls: Ages 2–20 years

Body mass index-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



December 15, 2022
Data source: National Health Examination Survey and National Health and Nutrition Examination Survey.
Developed by: National Center for Health Statistics in collaboration with National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2022.



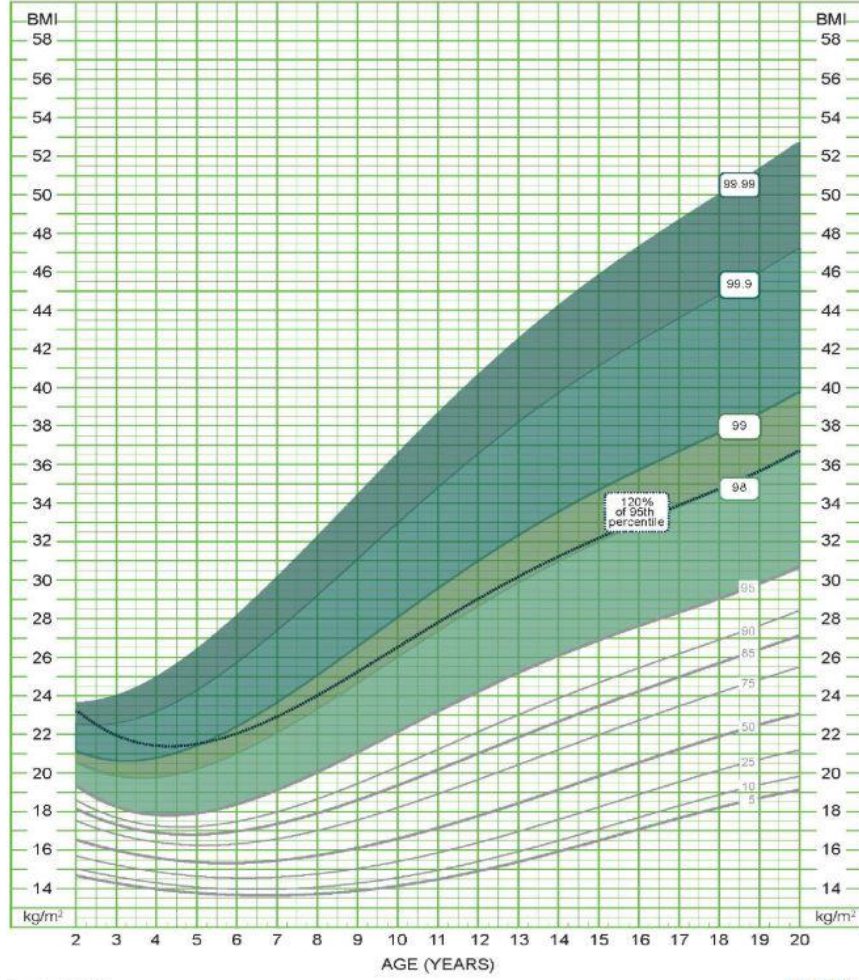
Şekil 2: 2-20 Yaş Arasındaki Kız Çocuklarda VKİ Z Skoru (19)

Boys: Ages 2–20 years

Body mass index-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



Şekil 3: 2-20 Yaş Arasındaki Erkek Çocuklarda VKİ Z Skoru (20)

2.1.2.2. Bel/Kalça Oranı

Bel-kalça oranı (BKO), bireyde abdominal yağlanmanın düzeyini yansıtan önemli bir antropometrik göstergedir. Bu oran, bel çevresinin (kaburga alt kenarı ile iliak krista arasındaki en dar noktadan ölçülen çevre), kalça çevresine (trokanter majör hizasında en geniş nokta) bölünmesiyle elde edilir. BKO, özellikle visseral yağ birikiminin belirlenmesinde vücut kitle indeksine göre daha duyarlı bir parametre olarak kabul edilmektedir (21).

Vücut yağının merkezi (abdominal) bölgede yoğunlaşması, kardiyometabolik hastalıklar açısından daha yüksek risk oluşturduğundan, BKO değerleri sağlık riski öngörüsünde kullanılmaktadır. Kadınlarda 0.85'in, erkeklerde ise 0.9'un üzerindeki BKO değerleri, DSÖ tarafından yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (22,23). BKO'nun artışı ile

birlikte Tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok metabolik sendrom bileşeni arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (24,25).

Özellikle puberte dönemindeki obez çocuklarda BKO artışının, insülin direnci ve dislipidemi gibi durumlarla bağlantılı olduğu bildirilmektedir (26). Bu nedenle, söz konusu riskli durumların erken tanılanabilmesi açısından BKO ölçümleri önemli bir tarama aracı olarak değerlendirilmektedir.

2.1.2.3. Deri Kıvrım Kalınlığının Ölçümü

Obezite değerlendirmesinde deri altı yağ dokusunun miktarını ölçmek önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Cilt altı yağ dokusu, yaş, cinsiyet ve etnik kökene bağlı olarak değişiklik göstermesine rağmen VKİ ile arasındaki korelasyon yüksek olmaktadır (27,28). Cilt altı yağ dokusu, kaliper adı verilen özel ölçüm cihazlarıyla, belirli anatomik bölgelerden (triceps, biceps, subskapular, supraileak, uyluk ve bacak) milimetre cinsinden ölçülür. Ölçüm sonuçları, toplum bazında oluşturulmuş persentil eğrileri kullanılarak değerlendirilir; bu bağlamda 95. persentilin üzerindeki değerler obezite olarak tanımlanır (10). Bu yöntem, deri altındaki yağ dokusunun dağılımına ilişkin bilgi sağladığı için, metabolik risklerin değerlendirilmesinde VKİ'ye göre ek bilgiler sunmaktadır (29).

2.1.2.4. Görece Ağırılık

Çocuklarda obeziteyi değerlendirme yöntemlerinden biri, çocuğun mevcut vücut ağırlığının, boy uzunluğuna karşılık gelen ideal ağırlığa oranlanarak yüzdelik değerle ifade edilmesidir. Bu değerlendirmede, bireyin ağırlığı, yaşa ve cinsiyete göre belirlenen boy uzunluğuna karşılık gelen ideal ağırlıkla karşılaştırılır. Hesaplama genellikle $Ağırlık (\%) = (Gerçek\ Ağırlık / Boya\ Göre\ İdeal\ Ağırlık) \times 100$ formülü kullanılır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde, her ülkenin kendi çocuk popülasyonuna ait boy-ağırlık persentil cetvelleri esas alınmaktadır (30,31). Türkiye'de bu amaçla en sık kullanılan referanslar, Sağlık Bakanlığı ve büyüme üzerine yapılmış ulusal norm çalışmalarından elde edilen verilerden oluşmaktadır (8).

Bu yönteme göre; ideal ağırlığın %90–110 arasında olması normal kabul edilirken, %110–120 arası fazla kilolu, %120'nin üzeri ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. Pratikte uygulanabilirliği yüksek olan bu yaklaşım, özellikle büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu çocukluk döneminde, yaşa göre VKİ'nin tek başına yeterli olmadığı durumlarda tamamlayıcı bir ölçüt olarak kullanılmaktadır (32).

2.1.3. Obezitenin Sınıflandırılması

2.1.3.1. Vücut Kitle İndeksine Göre Sınıflandırılması

Çocukluk çağı obezitesinin sınıflandırılmasında VKİ, yaş ve cinsiyete göre belirlenen persentil değerleri veya standart deviasyon skorları temel alınarak değerlendirme yapılır. Bu değerlendirmelerde her toplum için yaş ve cinsiyete özgü hazırlanmış büyüme referans tabloları kullanılmaktadır. 2–18 yaş arası çocuklarda VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre %85 ile %95 persentil arasında olması “fazla kilolu”, %95'in üzerinde olması ise “obez” (VKİ SDS > +2) olarak kabul edilmektedir. (12,15,16). VKİ'nin %99 persentilin üzerinde olduğu veya +3 standart sapma değerini aştığı çocuklar ise “ciddi obezite” (morbid obezite) grubunda değerlendirilmektedir (18).

İki yaşın altındaki çocuklar için DSÖ doğrudan bir obezite tanımı sunmazken; CDC, BGA'nın %97 persentil ve üzerinde olmasını obezite kriteri olarak kabul etmektedir. Bu sınıflamalarda hem DSÖ hem de CDC tarafından geliştirilen büyüme eğrileri yaygın biçimde kullanılmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda VKİ temel alınarak, DSÖ, CDC ile Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından geliştirilen sınıflandırmalar Tablo 1’de sunulmuştur (12,13,33).

Tablo 1: DSÖ, CDC ve TEMĐ kriterlerine göre VKİ’ye göre sınıflandırma

Sınıflama	DSÖ (WHO)	CDC	TEMĐ
Zayıf	VKİ < -2 SDS	< %5 persentil	< %5 persentil
Normal	-2 SDS ≤ VKİ ≤ +1 SDS	≥ %5 ile < %85 persentil	≥ %5 ile < %85 persentil
Fazla kilolu	+1 SDS < VKİ < +2 SDS	≥ %85 ile < %95 persentil	≥ %85 ile < %95 persentil
Obez	+2 SDS ≤ VKİ ≤ +3 SDS	≥ %95 persentil	≥ %95 persentil
Ciddi Obez (Morbid Obezite)	VKİ > +3 SDS veya > %99 persentil	VKİ ≥ 35-40 kg/m ² (yaşa göre) veya ≥ %120 95. persentil	Sınıf II: 95. persentile karşılık gelen VKİ %120’si veya VKİ ≥ 35 (hangisi küçükse)
			Sınıf III: 95. persentile karşılık gelen VKİ %140’ı veya VKİ ≥ 40 (hangisi küçükse)

2.1.3.2. Vücut Yağ Dağılımına Göre Sınıflandırılması

Obezite, pozitif enerji dengesi sonucunda gelişmekle birlikte, altında yatan nedenlerin çeşitliliği, patofizyolojik süreçlerin karmaşıklığı ve klinik bulguların heterojenliği nedeniyle farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Obezitenin etiyolojik farklılıkları hem tanısal hem de tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır (34).

Yağ hücrelerinin sayısı ve büyüklüğüne göre yapılan sınıflandırmada obezite; hiperplastik (yağ hücresi sayısında artış), hipertrofik (yağ hücresi hacminde artış) ve hiperselüler (hem hücre sayısı hem de hacminde artış) obezite olmak üzere üç temel tipe ayrılmaktadır. Hiperplastik obezite sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkmakta ve kalıcı olma eğilimi göstermektedir. Hipertrofik obezite ise genellikle erişkin dönemde gelişmekte ve visseral yağlanma ile ilişkilendirilmektedir. Her iki tip obezite de insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski açısından önemli patofizyolojik sonuçlar doğurmaktadır (35,36).

Bir diğer sınıflama yaklaşımı ise, yağ dokusunun vücut içerisindeki dağılımına dayanmaktadır. Bu yaklaşım doğrultusunda, obezite iki ana grupta incelenir: santral (abdominal) obezite ve periferik (jinekoid) obezite. Santral obezitede yağ birikimi karın bölgesinde yoğunlaşırken, periferik tipte yağ dokusu daha çok kalça, basen ve uyluk çevresinde toplanır (37,38). Santral obezite, visseral yağlanmanın daha belirgin olduğu bir form olup, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklarla güçlü şekilde ilişkilidir. Bu nedenle, santral obezite metabolik açıdan daha yüksek riskli bir durum olarak kabul edilmekte ve kardiyometabolik hastalıkların belirlenmesinde kritik bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Bu sınıflandırmalar, obezitenin yalnızca miktar değil, aynı zamanda dağılım ve hücresel düzeydeki yapısını da dikkate alarak, bireyselleştirilmiş tanı ve tedavi planlarının oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. Bu yönüyle, obezitenin multidisipliner değerlendirilmesini destekleyen önemli bir temel sunmaktadır (25,39).

2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ'ye göre, 2022 yılı itibariyle dünya genelinde 5–19 yaş aralığında çocuk ve adölesanların yaklaşık %20'si fazla kilolu veya obez olarak sınıflandırılmaktadır. Bu oranın %8'i ise obez çocuk ve adölesanlardır. Aynı yaş grubunda 1990 yılında bildirilen çalışmada ise fazla kilolu ve obez olanların %8'lik toplam prevalansının yıllar içinde 2,5 katına artarak %20'ye ulaşması, sorunun küresel boyutunu gözler önüne sermektedir (40).

1975–2016 yılları arasında yapılan çok merkezli analizlerde, 5-19 yaş grubunda obezite prevalansının yaklaşık 8-9 kat arttığını göstermektedir (41). Bu artış, özellikle kentsel yaşam tarzı, fiziksel inaktivite, yüksek kalorili beslenme ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Beş yaş altı çocuklarda da benzer bir eğilim dikkat çekmektedir. 2022 yılı itibarıyla dünya genelinde bu yaş grubundaki yaklaşık 35 milyon çocuk fazla kilolu veya obez olup, bu oran küresel ölçekte %5,6'ya karşılık gelmektedir. Bu durum, çocukluk çağının daha erken dönemlerinde bile obezite riskinin giderek arttığını göstermektedir (42).

Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesi tarafından yürütülen Çocukluk Çağı Obezite İzleme Girişimi (COSI) kapsamındaki çalışmalara 2013 yılından itibaren dâhil olmuştur. Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR) 2013 ve 2016 verilerine göre, Türkiye genelinde 7–8 yaş grubundaki çocuklarda fazla kilolu oranı %14,2'den %14,6'ya, obezite prevalansı ise %8,3'ten %9,9'a yükselmiştir. Bu bulgular, Türkiye'de çocukluk çağında obezite prevalansının kısa süre içinde anlamlı düzeyde arttığını göstermektedir (43,44). Türkiye'de son olarak 2022–2023 döneminde yapılan 6. tur COSI çalışmasında da benzer şekilde obezite oranı %9,9 olarak saptanmıştır (45).

Bölgesel düzeyde yapılan araştırmalar, obezite oranlarının bazı büyük şehirlerde ülke ortalamasının üzerine çıktığını göstermektedir. İstanbul'da 8–12 yaş grubunda yapılan bir kesitsel çalışmada, obezite oranı %15,7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, erkek çocuklarda obezite prevalansı %17,3, kız çocuklarda ise %14,1 olarak raporlanmıştır (46).

Cinsiyet, yaş ve sosyoekonomik durum gibi faktörler obezite gelişiminde önemli belirleyicilerdir. Kız çocuklarda obezite oranı genellikle daha yüksektir. Ayrıca, sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve ebeveynlerin obezite öyküsü çocukluk çağı obezitesi riskini artırmaktadır (47).

COVID-19 pandemisi sürecinde uygulanan halk sağlığı önlemleri, çocukluk çağı obezitesinde belirgin bir artışa neden olmuştur. Çin, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen epidemiyolojik çalışmalar, pandemi döneminde çocuk ve ergenlerde kilo alımının, pandemi öncesine kıyasla anlamlı düzeyde arttığını göstermektedir (48-50). Bu durumun, fiziksel aktivite düzeylerinde azalma, ekran başında geçirilen sürenin artışı, düzensizleşen beslenme alışkanlıkları, gıda güvencesizliği ve hem bireysel hem de ailesel düzeyde artan psikososyal stres faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (51,52).

2.1.5. Obezitenin Etyopatogenezi

Obezitenin etyopatogenezi, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengenin bozulmasına dayanır. Bu dengeyi etkileyen faktörler; genetik yapı, nöroendokrin sistem, çevresel etkenler ve mikrobiyota dahil birçok sistemi içerir (34,53-55).

2.1.5.1. Genetik Faktörler

Obezite, genellikle çok sayıda genetik faktörün küçük etkilerle katkıda bulunduğu poligenik bir özellik olarak ortaya çıkmakta olup, daha nadir durumlarda tek bir genin bozukluğuna bağlı olarak monogenik formda da görülebilmektedir (56,57). Her ne kadar obezitenin genetik ve moleküler temelleri üzerine önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (58). En sık karşılaşılan form olan poligenik obezite, çeşitli genetik varyantların kümülatif etkisinin yanı sıra beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve çevresel etkenler gibi yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi ile klinik olarak belirgin hale gelmektedir (59,60).

Monozigotik ikizlerde VKİ benzerliklerinin yüksek olması ve evlat edinilen çocukların VKİ'lerinin biyolojik ebeveynlerine yakın olması durumu genetik yatkınlığın vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynadığını desteklemektedir (61-63). Obez ebeveynlere sahip çocuklarda obezite gelişme riski anlamlı derecede artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, her iki ebeveyni obez olan çocuklarda obezite gelişme olasılığı yaklaşık %80; yalnızca bir ebeveyni obez olanlarda %40; ebeveynlerin her ikisi de normal kilolu olduğunda ise bu riskin yaklaşık %14 olduğu bildirilmiştir (64).

Obezitenin genetik altyapısında rol oynayan genlerin önemli bir bölümü, besin alımı ve enerji homeostazının merkezi sinir sistemi düzeyinde düzenlenmesiyle ilişkilidir. Özellikle hipotalamik iştah kontrol mekanizmalarında yer alan leptin, leptin reseptörü, agouti ilişkili protein (AgRP) iştah ve doyma mekanizmalarını modüle eder (65,66). Bir diğer grup gen, enerji homeostazının ve termogenezin kontrolünden rol oynamakta olup, özellikle uncoupling protein ailesi üyeleri olan UCP1, UCP2 ve UCP3 aracılığıyla mitokondriyal enerji harcamasını düzenler (67). Yağ dokusu metabolizmasına katılan genler arasında ise adiponektin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve glukokortikoid reseptörü yer almakta; bu genler insülin duyarlılığı, lipoliz ve inflamasyon gibi mekanizmaları etkilemektedir (68). Son olarak, lipid ve glukoz metabolizmasında görev alan genler arasında, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü ve D vitamini reseptörü gibi genler bulunmaktadır; bu yapılar, lipid profili ve endokrin düzenleme ile ilişkilidir (69,70). Bu genetik faktörlerin çevresel tetikleyicilerle etkileşimi, bireylerin obezite gelişimine olan yatkınlığını belirleyebilir.

2.1.5.1.1. Sendromik Obezite

Sendromik obezite mental retardasyon, dismorfik semptomlar ve organ spesifik anomaliler ile birlikte görülmektedir (Tablo 2) (71).

Tablo 2: Obezite ile birlikte olan sendromlar (71)

Sendrom	Obeziteye eşlik eden klinik bulgular	Kromozom	Sorumlu gen
Prader-Labhart Willi (PWS) Sendromu	Neonatal hipotoni, mental retardasyon, fasiyal dismorfizm, kısa boy, hipogonadizm	Paternal 15q11.2-q12 mikrodelesyonu ya da maternal disomi	SRNP
Albright Hereditör Osteodistrofisi	Kısa boy, kısa metakarplar, mental retardasyon, subkutanöz kalsifikasyonlar, hipokalsemi	20q13.2	GNAS1
Lawrence-Moon-Bardet-Biedl (BBS)	Mental retardasyon, retinitis pigmentosa, polidaktili, hipogonadizm	1q13(BBS1), 16q21(BBS2), 3p13(BBS3), 15q22(BBS4), 2q31(BBS5), 20p12(BBS6)	SDCCAG8/NPHP10
Alström Sendromu	Tip 2 diyabet, retinal dejenerasyon, sağırılık, nefropati, hipogonadizm	2p13	ALMS1
Cohen Sendromu	Mental retardasyon, kısa boy, mikrosefali, oftalmopati, nötropeni	8q22-q23	COH
Borjeson-Forsman-Lehmann Sendromu	Mental retardasyon, hipogonadizm, fasiyal dismorfizm, iri kulaklar	Xq26	PHF6
Frajl X Sendromu	Mental retardasyon, hiperkinezi, makroorşidizm, prognatizm	Xq27.3	FMR1
Beckwith Wiedemann Sendromu	Hipoglisemi, hiperinsülinemi, hemihipertrofi	11p11.5	KCNQ1OT1
Carpenter Sendromu	Mental retardasyon, brakisefali, kraniyosinostoz, polidaktili/sindaktili, hipogenitelya, doğumsal kalp defekti	6p12.1-q12	RAB23

2.1.5.1.2. Monogenik Obezite

Monogenik obezite, genellikle çocukluk çağında başlayan, nadir görülen ve gıda alımını düzenleyen leptin–melanokortin yolları üzerindeki genlerdeki mutasyonlara

bağlı olarak ortaya çıkan bir obezite alt tipidir (57,72). Bu formda en sık etkilenen genler arasında leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin (POMC) yer almakta olup, toplamda bu ekseninde yer alan birden fazla genetik mutasyonun obezite gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (56,73). Monogenik obezite fenotipi, genellikle hipotalamik iştah regölasyonunda bozulma ile karakterize olup, erken yaşta başlayan, ağır ve tedaviye dirençli kilo artışıyla seyretmektedir (74). Obezitenin monogenik formları ve klinik bulgularına ait özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir (75).



Tablo 3: Obezitenin monogenik formları (75)

Sorumlu Gen	Hereditör ve mutasyonlar	Obezitenin tipi	İlave klinik bulgular
Leptin (7q31.3)	Resesif homozigot	Hayatın ilk yıllarından itibaren ciddi obezite	Gonadotropinler ve tirotropik hormon yetmezliği, immün yetersizlik, hiperfaji
Leptin reseptör (1p31)	Resesif homozigot	Hayatın ilk günlerinden itibaren ciddi obezite	Gonadotropinler, tirotropik ve somatotropik hormonda eksiklik, kısa boy, hiperfaji
Proopiomelanokortin (POMC) (2p23.3)	Resesif homozigot/bileşik heterozigot	Hayatın ilk aylarından itibaren ciddi obezite	ACTH yetersizliği, hipotiroidi, kızıl saç, hiperfaji
Single-minded I (SIM1) (6q16.3-q21)	Kromozom 1p21.1 ile 6q16.2 arasında SIM1 geninde translokasyon, haploinsüffisiyans	Çocukluk çağında ciddi obezite	Artmış lineer büyüme, entellektüel kapasitede gerilik
Nörotropik tirozin kinaz reseptör-2	De novo heterozigot	Hayatın ilk aylarından itibaren ciddi obezite	Gelişme geriliği, davranış bozukluğu, ağrıya körelmiş cevap
Prohormon konvertaz-1 (PC-1) (5q15-q21)	Resesif bileşik heterozigot	Çocukluk çağından itibaren ciddi obezite	Hipogonadotropik hipogonadizm, hipokortizolizm, anormal glukoz homeostazisi
Melanokortin reseptör-4 (MCR-4) (18q21.3)	Ko-dominant homozigot/heterozigot	Çocukluk çağından itibaren çeşitli derecelerde obezite	Açlık hiperinsülinemisi, hızlı büyüme, hiperfaji

2.1.5.2. Nöroendokrin Faktörler

Obezitenin etyopatogenezde genetik yatkınlığın yanı sıra hormonlar da önemli bir rol oynamaktadır. Hipotalamus, vücut enerji dengesinin düzenlenmesinde merkezi rol oynar (76). Enerji dengesinin sağlanmasında merkezi sinir sistemi ile periferik hormonlar arasındaki etkileşim kritik bir rol oynamaktadır. Hipotalamus, bu sürecin temel düzenleyici merkezi olup, iştah ve enerji harcamasını yönlendiren oreksijenik ve anoreksijenik sinyallerin entegrasyonundan sorumludur (76,77). Bu süreçte, iştahı artırıcı (oreksijenik) ajanlar arasında ghrelin, AgRP, oreksin, kortizol, GABA ve nöropeptid Y (NPY); iştahı baskılayan (anoreksijenik) ajanlar arasında ise insülin, kolesistokinin, serotonin, leptin, α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), POMC ve peptid YY (PYY) bulunmaktadır (78,79). Leptin ve insülin gibi periferik hormonlar, hipotalamus üzerindeki etkileriyle iştah ve enerji harcamasının nöroendokrin kontrolünde önemli düzenleyici rol oynar (80). Özellikle leptin, adipositler tarafından sentezlenen bir hormon olup, hipotalamustaki arkuat nükleuslarda bulunan leptin reseptörlerine bağlanarak enerji alımını düzenler (81). Leptin, NPY ve AgRP gibi oreksijenik nöropeptidlerin salınımını baskılayarak iştahı azaltır; aynı zamanda POMC/ α -MSH yolu üzerinden anoreksijenik sinyalleri güçlendirir (82). Leptin sinyal yollarında oluşan bozukluklar veya leptin direnci, bu işleyişin aksamasına neden olarak doyumluk hissinin zayıflamasına, sonuç olarak da aşırı yeme davranışı gelişimine yol açabilir (83). Bu durum, özellikle obez bireylerde sık görülen patofizyolojik bir mekanizma olarak tanımlanır ve tedaviye dirençli obezite formlarının anlaşılmasında önemlidir.

Yeni keşfedilen adipokinlerden biri olan Metrn1, obezitenin patofizyolojisinde giderek daha fazla önem kazanan biyolojik düzenleyicilerden biridir. Metrn1, hem adipositler hem de iskelet kası hücreleri tarafından sentezlenmekte olup, enerji metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (2,84). Bu protein özellikle beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü (browning) destekleyerek termogenez yoluyla enerji harcamasını artırmakta ve bu sayede aşırı yağ birikiminin önüne geçmektedir (2). Bunun yanı sıra, anti-inflamatuar etkileri sayesinde insülin direncinin ve metabolik sendromun önlenmesinde potansiyel bir rol oynadığı bildirilmektedir (85). Çocukluk çağı obezitesinde Metrn1 düzeyleri ile ilgili veriler halen sınırlı olmakla birlikte, erişkin popülasyonda elde edilen bulgular bu proteinin enerji dengesi ve inflamasyon kontrolü üzerinde önemli bir düzenleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (84,85).

2.1.5.3. Diğer Endokrinolojik Bozukluklar

Obezitenin endojen nedenleri arasında yer alan endokrinolojik bozukluklar, enerji metabolizması üzerinde doğrudan etkili olup bazı bireylerde kilo artışının altında yatan primer neden olabilir. Bu bozukluklar arasında; hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve Cushing sendromudur (86,87). Hipotiroidizm, bazal metabolizma hızını düşürerek enerji harcamasını azaltmakta ve buna bağlı olarak kilo alımına zemin hazırlamaktadır. Büyüme hormonu eksikliği, lipolizde azalma ve yağ kütlesinde artış ile karakterizedir; özellikle çocukluk çağında büyüme geriliği ile birlikte görülebilir (86,88). Cushing sendromu ise kortizol fazlalığına bağlı olarak abdominal obezite, kas atrofisi, insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Bu tür endokrin bozuklukların varlığında obeziteye yaklaşımda yalnızca yaşam tarzı değişiklikleri değil, altta yatan hormonal düzensizliklerin tanı ve tedavisi de önem taşımaktadır (89).

2.1.5.4. Barsak Mikrobiyotası

Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotasının obezite oluşumundaki etkisi giderek daha fazla önem kazanmıştır. Turnbaugh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes/Bacteroidetes oranındaki değişime bağlı olarak enerji kazanımının daha yüksek olduğunu, bu durumda olan bireylerin aynı miktar besin alımına karşı daha yüksek düzeyde enerji elde edildiğini göstermiştir (90). Bu kalori alımındaki artış, yağ dokusunda birikimin kolaylaşmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca, mikrobiyota yapısındaki farklılıkların metabolik yolları etkileyerek insülin direncine ve kronik inflamasyona zemin hazırladığı da bilimsel olarak gösterilmiştir. Bu nedenlerle, bağırsak mikrobiyotası günümüzde obezitenin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır.

2.1.5.5. Çevresel Faktörler

Yüksek kalorili beslenme, fiziksel aktivitenin azalması ve kronik stres gibi dışsal faktörler kilo alımını tetikler. Modern hayatın getirdiği hareketsiz yaşam tarzı, özellikle çocukluk çağında obezitenin artmasına neden olmaktadır (47,91). Bununla birlikte, bazı erken yaşam dönemine ait faktörlerin de obezite gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Düşük doğum ağırlığı, postnatal dönemde hızlı kilo alımı, kısa süren emzirme dönemi ve uyku bozuklukları bu faktörler arasında yer alır (92). Psikososyal stres yaşayan çocuklarda yeme alışkanlıklarında belirgin değişimler gözlemlenmektedir. Bu çocuklar, yaşadıkları duygusal zorluklar nedeniyle sıkça duygusal yeme davranışına yönelmekte, sosyal izolasyon ve yalnızlık hissi sonucu normalden fazla ve düzensiz beslenme eğilimi gösterebilmektedir. Bu durum, kilo artışına ve obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (47). Ayrıca, sosyoekonomik durum çocukların beslenme

alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyini doğrudan etkileyerek obezite riskini artırmaktadır. Ekonomik imkânları kısıtlı olan ailelerde genellikle yeterli ve dengeli beslenme sağlanamamakta, bu durum çocuklarda metabolik dengesizliklere yol açabilmektedir (93). Diğer yandan, daha yüksek sosyoekonomik seviyedeki ailelerde çocukların fazla kalorili besinlere ulaşımı kolay olmakta ve fiziksel aktivitenin azalmasıyla birlikte aşırı kilo alımı riski yükselmektedir (94). Ebeveynlerin çocukların beslenme ve hareket alışkanlıklarını yeterince denetleyememesi ise bu süreçte obezitenin oluşumunu kolaylaştıran önemli bir faktör olarak görülmektedir. Bu durum, çocukların sağlıklı yaşam alışkanlıklarını geliştirmelerini engelleyerek obezite riskini daha da artırmaktadır (95).

Erken çocukluk dönemindeki beslenme alışkanlıkları, bireyin ileri yaşlardaki vücut ağırlığı ve metabolik sağlığı üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, özellikle anne sütü ile beslenmeyen çocuklarda ilerleyen yaşlarda obezite gelişme riskinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermektedir (96,97). Süt çocukluğu döneminde yalnızca formül mama ile beslenen bebekler veya ek gıdaya önerilen süreden daha erken geçen bireylerde, enerji alımının kontrolsüz artması ve doyumluk mekanizmalarının tam gelişmemesi gibi nedenlerle obezite gelişimine zemin hazırlandığı bildirilmektedir (98). Buna ek olarak, modern yaşamın etkisiyle çocuklarda gelişen olumsuz beslenme alışkanlıkları da kilo artışını hızlandırmaktadır. Özellikle yüksek kalorili ve düşük lif içeriğine sahip işlenmiş gıdaların tüketimi, öğün atlama, bir öğünde aşırı miktarda yemek yeme ve sürekli atıştırma davranışı, enerji dengesinin bozulmasına neden olarak obezite riskini artırmaktadır. Bu bulgular, hem bebeklik döneminde sağlıklı beslenmenin teşvik edilmesini hem de ilerleyen yaşlarda doğru beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasını halk sağlığı açısından kritik hale getirmektedir (99,100).

2.1.6. Obezite Komplikasyonları

Obezite, çok sayıda organ sistemini etkileyebilen; hem kısa hem de uzun vadede çeşitli komplikasyonlara neden olabilen kronik, kompleks bir hastalıktır. Başlıca komplikasyonlar; endokrin ve kardiyovasküler sistem bozuklukları, nörolojik ve gastrointestinal disfonksiyonlar, solunum ve kas-iskelet sistemiyle ilişkili problemler ile birlikte önemli düzeyde psikososyal etkileri kapsamaktadır (Tablo 4) (1).

Tablo 4: Obezite komplikasyonları (1)

Psikososyal Komplikasyonlar	Endokrin ve Metabolik Hastalıklar	Kardiyovasküler Sistem Komorbiditeleri
<ul style="list-style-type: none">✓ Depresyon✓ Anksiyete✓ Düşük özsaygı✓ Sosyal izolasyon✓ Yeme bozukluğu✓ Düşük akademik performans	<ul style="list-style-type: none">✓ İnsülin direnci✓ Tip 2 diyabet✓ Dislipidemi✓ Tiroid disfonksiyonu✓ Erken ergenlik✓ Polikistik over sendromu (PCOS)✓ Hipogonadizm✓ Jinekomasti	<ul style="list-style-type: none">✓ Hipertansiyon✓ Sol ventrikül hipertrofisi✓ Endotelial disfonksiyon✓ Azalmış kardiyorespiratuvar fonksiyon
Pulmoner Komplikasyonlar	Kanser	Nörolojik Semptomlar
<ul style="list-style-type: none">✓ Obstruktif uyku apnesi✓ Astım	<ul style="list-style-type: none">✓ Akut lenfoblastik lösemi	<ul style="list-style-type: none">✓ Psödotümör serebri✓ Kognitif disfonksiyon✓ İşitme kaybı✓ Göz sağlığında bozulma
Ağız Sağlığında Bozulma	İmmünolojik ve Otoimmün Hastalıklar	Renal Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">✓ Orofasiyal büyüme değişiklikleri✓ Periodontit	<ul style="list-style-type: none">✓ Kronik inflamasyon✓ Artrit✓ Tip 1 diyabet✓ Multipl skleroz✓ Psöriazis	<ul style="list-style-type: none">✓ Glomeruloskleroz✓ Hiperfiltrasyon
Gastrointestinal ve Beslenme Komplikasyonları	Kas-Kemik Sistemi Hastalıkları	Dermatolojik Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">✓ Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı✓ Safra taşı✓ Gastroözofageal reflü✓ D vitamini eksikliği✓ Demir eksikliği	<ul style="list-style-type: none">✓ Anormal kemik mineralizasyonu✓ Büyüme patern bozukluğu✓ Femur başı epifiz kayması✓ Genu varus ve valgus✓ Düz tabanlık✓ Kırıklar✓ Blount hastalığı	<ul style="list-style-type: none">✓ Akantozis nigricans✓ İntertrigo✓ Stria

2.1.6.1. Endokrin Bozukluklar

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, obeziteye bağlı gelişen birçok metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonun temelinde yer almaktadır. Bu bozuklukların şiddeti ve süresi, komplikasyonların gelişimi ile doğrudan ilişkilidir (101). Obez bireylerde visceral yağ dokusunun artışı ile birlikte çeşitli hormonlar, adipokinler ve proinflamatuvar sitokinler salınmakta; bu biyolojik ajanlar insülin reseptörü düzeyinde ve sonrasında yer alan postreseptör sinyal iletim mekanizmalarında bozulmaya neden olmaktadır (102). Bu mekanizma, kas ve yağ dokularında insüline bağımlı glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4 ekspresyonunun azalması ve böylece periferik glukoz alımı baskılanarak insülinin etkisi zayıflar (103). İnsülin direncine yol açan başlıca adipoz doku kaynaklı faktörler arasında serbest yağ asitleri (FFA), IL-6, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), leptin ve adiponektin sayılmaktadır (104). Bu faktörlerden IL-6 ve PAI-1 gibi sitokinler kronik inflamasyonun sürdürülmesinde rol oynarken, leptin ve adiponektin ise enerji homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde doğrudan etkili hormonlardır (105).

Adiponektin, insülin duyarlılığını artıran, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan bir adipokindir. Ancak obez bireylerde serum adiponektin düzeylerinde belirgin bir azalma saptanmakta, bu durum insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (106). Literatürde, kilo kaybının adiponektin düzeylerini artırdığı ve buna bağlı olarak insülin duyarlılığında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (107).

Obezite ile ilişkili olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksı aktivitesinde artış gözlenmektedir. Artan yağ dokusu kortizol metabolizmasında değişikliklere neden olurken, bazı bireylerde kortizol yıkımı artmakta ve buna bağlı olarak HHA aksı kompensatuvar olarak hiperaktif olmaktadır (108,109). Kronik stres, insülin direnci ve abdominal obezitenin bu aks üzerindeki uyarıcı etkileri, kortizolün metabolik yıkım ürünlerinde artış ve negatif feedback bozukluklarına yol açmaktadır. Adrenal bezin bu kronik uyarısı, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinde artışa neden olabilir. DHEAS artışı özellikle prepubertal bireylerde prematür adrenarş gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (110,111).

Obezite, çocukluk ve adölesan dönemde gonadal fonksiyonlar, pubertal gelişim ve büyüme üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Yağ dokusu yalnızca enerji deposu değil, aynı zamanda steroid metabolizmasında aktif rol oynayan bir endokrin organ gibi davranmaktadır. Obez bireylerde, aromataz enzimi aracılığıyla androjenlerin östrojenlere dönüşümünde artış meydana gelmekte; bu durum cinsiyet steroidlerinin serum

düzelebilir ve artışı nedeniyle kemik yaşının ilerlemesi ve erken puberte gelişimi ile sonuçlanabilmektedir (112,113). Obez erkeklerde ise bu hormonal dengesizliklere ek olarak, hipotalamo-hipofizer-gonadal aks aktivitesinde baskılanma, LH ve FSH sekresyonunda azalma ve buna bağlı olarak testiküler cevapta azalma görülmektedir (114). Bu değişikliklerin, kilo kaybı sonrasında düzelebileceği gösterilmiştir (115). Obez kız çocuklarında erken menarş, amenore, oligomenore ve hirsütizm gibi anormal gonad fonksiyonlarına ilişkin semptomlar sık görülmektedir. Bu bulgular çoğunlukla polikistik over sendromu (PCOS) ile birlikte izlenmektedir (116). PCOS'un etiyopatogenezinde hiperinsülinemi, LH/FSH dengesizliği ve artmış androjen düzeyleri önemli rol oynar.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 10 yaşından itibaren veya puberte başlangıcından sonra T2DM için riskli çocuklarda tarama yapılmasını önermektedir. Bu öneri, obez çocuklarda insülin direncinin artışı ve glukoz metabolizmasındaki bozulmalar nedeniyle erken tanı ve müdahalenin gerekliliğine dayanmaktadır (117).

Obez çocukların boyları sıklıkla yaşlarına göre uzundur; ancak erken puberte ve hızlanmış kemik maturasyonu nedeniyle epifiz kapanması daha erken olur ve bu durum nihai boyun kısa kalmasına yol açabilir (118). Büyüme süreci büyük oranda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığıyla düzenlenir. Obez çocuklarda IGF-1 düzeyleri genellikle normal sınırlarda kalmaktadır (119).

2.1.6.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Çocukluk çağı obezitesi yalnızca çocukluk dönemine ait geçici bir sorun olmayıp, ilerleyen yaşlarda ciddi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için temel bir risk faktörüdür. Obez bireylerde zamanla hiperlipidemi, T2DM, hipertansiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, ventriküler yapısal defektler ve endotel fonksiyon bozuklukları gibi birçok kardiyovasküler bozukluğun görülme sıklığı artmaktadır (120,121). Ergenlik döneminde T2DM insidansı ile obezite prevalansının paralel seyretmesi, metabolik sendrom gelişiminin çocuk yaşlarda başladığını ortaya koymaktadır (122).

Obeziteye eşlik eden diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik bozukluklar, erişkin dönemde kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini belirgin şekilde artırmakta ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir (123). Bu bireylerde sıklıkla görülen total kolesterol ve LDL-kolesterol artışı, HDL-kolesterol azalması gibi dislipidemik profiller ileriki yaşlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artıran önemli faktörlerdir (124). Danimarka'da yürütülen prospektif bir çalışmada ise, 7-13 yaş arası erkek ve 10-13 yaş arası kız çocuklarında VKİ ile kardiyovasküler hastalık riski arasında pozitif

korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada erkek çocuklarının, kızlara göre daha yüksek risk altında olduğu rapor edilmiştir (125). Buna bağlı olarak, 2035 yılına kadar çocukluk çağı obezitesine bağlı yaklaşık 100.000 yeni koroner arter hastası vakasının ortaya çıkacağı öngörülmektedir (126).

Çocukluk çağında hipertansiyon gelişiminde en önemli risk faktörünün yüksek VKİ olduğu gösterilmiştir. (127). Antalya’da 5–15 yaş grubundaki çocuklar üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada çocukların %11,8’i obez olarak sınıflandırılmıştır. Bu bireylerde %6,8 oranında prehipertansiyon, %5,7 oranında hipertansiyon gözlenmiştir ve bu oranlar obezite ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (128). Ayrıca Türkiye’de ergen yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada 14–19 yaşındaki obez bireylerde hipertansiyon prevalansı %41,6, aşırı kilolu bireylerde hipertansiyon prevalansı %15,5 iken, normal kilolularda %6,2 olarak tespit edilmiştir; bu da obezitenin hipertansiyon riskini yaklaşık 7 kat artırdığını ortaya koymaktadır (129).

Kilo kaybıyla birlikte hipertansiyon sıklığında belirgin azalma gözlemlenmektedir (130). Çocuklukta fazla kilolu/obez olup erişkin dönemde normal kiloya dönen bireylerde, kardiyometabolik risk faktörü profili yaşam boyu normal kilolu bireylerle büyük ölçüde benzer düzeylere gerileyebilmektedir. (131). Bu nedenle çocukluk çağında dengeli ve düzenli beslenme alışkanlıklarının kazandırılması ve ideal kilonun sağlanması, uzun vadede kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

2.1.6.3. Nörolojik Komplikasyonlar

Obez bireylerde psödötümör serebri (idiopatik intrakraniyal hipertansiyon) gelişme riski, normal kilolu bireylere kıyasla yaklaşık 20 kat daha fazladır (132). Obezitede artmış intraabdominal ve intratorasik basıncın santral venöz basıncı yükseltebileceği, bunun da beyin omurilik sıvısının drenajını olumsuz etkileyerek intrakraniyal basınç artışına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu görüş, morbid obez bireylerde kilo kaybı sonrasında idiopatik intrakraniyal hipertansiyon bulgularında belirgin düzelme gözlenmesini bildiren çalışmalarla desteklenmektedir (133). Bu durum özellikle kadın obez bireylerde daha belirgindir ve intrakraniyal basınç artışı sonucu papil ödem, baş ağrısı, görme bozuklukları ve kraniyal sinir felçleri gibi semptomlarla kendini gösterir (134). Eğer göz ardı edilirse kalıcı görme kaybına neden olabilir.

2.1.6.4. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Obezite, çocukluk ve ergenlik döneminde metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MDİYKH) gelişimi ile ilişkilidir (135,136). MDİYKH'nin ortaya çıkmasında insülin direnci, yüksek lipid düzeyleri, kronik inflamasyon, yanlış beslenme alışkanlıkları, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler ve artmış oksidatif stres önemli rol oynar (137,138). Kilo verme, düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenme ile karaciğer enzim seviyeleri düzelmekte ve zamanla karaciğerdeki yağlanma azalabilmektedir (139).

Obez çocuk ve ergenlerin yaklaşık %20-25'inde karaciğer enzimlerinde, özellikle alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artış bildirilmiş olup, bu durum sıklıkla karaciğer hasarının erken bir laboratuvar göstergesi olarak kabul edilir, ancak MDİYKH tanısı ve şiddetini tam olarak yansıtmaz (140). Obez çocuk ve ergenlerde safra taşı hastalığı daha sık görülmekte olup, ilişki kızlarda daha belirgindir (141).

Obezite aynı zamanda çocuklar ve ergenlerde gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (142). Vücut kitle indeksindeki artış intraabdominal basıncı yükselterek alt özofagus sfinkterinin basıncını azaltmakta ve mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasına zemin hazırlamaktadır (143). Ayrıca karın içi yağlanması, mide basıncının artmasına neden olarak reflü semptomlarını artırmaktadır (144). Klinik olarak obez çocuklarda sık tekrarlayan mide yanması, regürjitasyon, yutma güçlüğü ve kronik öksürük gibi belirtiler görülebilmektedir (145). Reflünün erken dönemde kontrol altına alınması, özofagus mukozasındaki inflamasyon ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (146). Bu nedenle, obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kontrolü, GÖRH semptomlarının azalmasında kritik bir rol oynar (147).

2.1.6.5. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obezite, özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde en ciddi komplikasyonlardan biri olan obstrüktif uyku apnesi sendromu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (148). Obez bireylerde özellikle boyun çevresi yağ dokusunun artması, üst hava yollarının daralmasına yol açar ve bu da uyku sırasında hava akımının kısmen veya tamamen tıkanmasına neden olur (149). Bu tıkanmalar sonucu gece boyunca tekrar eden solunum durmaları, oksijen satürasyonunda düşüş ve uyku mimarisinde (hafif uyku, derin uyku, REM uykusu gibi) bozulmalar ortaya çıkar (150).

Obstrüktif uyku apnesi; gündüz aşırı uyku hali, konsantrasyon güçlüğü, öğrenme problemleri ve davranış bozukluklarına yol açabilir (151). Uzun vadede ise hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve diyabet gelişme riskini artırır (152).

Çocuklukta erken tanı ve tedavi hem yaşam kalitesini artırmak hem de obezitenin yol açtığı sistemik komplikasyonları önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Tedavi seçenekleri arasında kilo verme, yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı durumlarda pozitif hava yolu basınç tedavisi bulunmaktadır (148).

2.1.6.6. Ortopedik Komplikasyonlar

Obezite, çocukluk ve adölesan dönemde kas-iskelet sistemi üzerinde önemli olumsuz etkilere sahiptir. Obez çocuklarda artan vücut ağırlığı, özellikle femur başı epifiz kayması gelişme riskini artırmaktadır (153). Bu durum, femur başının epifiz plağından kayarak çıkmasıdır ve genellikle aşırı yüklenmeye bağlı mekanik stresle ilişkilidir (154). Ayrıca, obezitenin eklem yüzeylerine bindirdiği aşırı yük, özellikle diz ve kalça eklemlerinde osteoartrit gelişimini hızlandırmaktadır (155). Bu süreç, eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı ve fonksiyonel bozukluklarla kendini gösterir (156). Uzun vadede, bu durum erişkinlikte ciddi eklem hasarına ve yaşam kalitesinde düşüşe yol açabilir.

Erken tanı ve uygun kilo kontrolü, bu komplikasyonların gelişimini önlemede önemli rol oynar. Ayrıca, fizik tedavi ve egzersiz programları fazla kilolu/obez bireylerde vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir (157).

2.1.6.7. Psikososyal Komplikasyonlar

Ergenlik dönemi bedensel, ruhsal ve sosyal gelişimin hızlandığı, bireyin kimliğini oluşturduğu kritik bir süreçtir. Bu dönemde beden algısı ve dış görünüş, özsaygı ve benlik gelişimi üzerinde önemli rol oynamaktadır. Obez ergenlerde beden imajı ile ilgili olumsuz algılar oldukça yaygındır. Vücut ağırlığına ilişkin toplumsal beklentiler ve akran zorbalığı, bu bireylerde düşük benlik saygısı, kendine güvensizlik, bedeninden utanma ve sosyal izolasyon gibi sorunlara yol açabilmektedir (158, 159).

Obez ergenlerde depresyon, anksiyete bozuklukları, sosyal fobi, kimlik karmaşası ve kendinden nefret etme gibi psikolojik sorunlara daha sık rastlanmaktadır (160). Ayrıca bazı obez adölesanlarda içe kapanma, akademik başarısızlık ve intihar düşünceleri de bildirilmektedir (161, 162). Obezitenin erken yaşta başlaması ve uzun süreli devam etmesi, bu psikolojik sorunların kalıcılığını ve şiddetini artırabilmektedir. Dolayısıyla obez ergenlerde yalnızca fiziksel sağlık değil, psikososyal sağlık da multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Bu kapsamda psikolojik destek, aile terapisi ve sosyal beceri eğitimleri önemli bir yer tutmaktadır (163).

2.1.6.8. Kanser Riski

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve moleküler düzeydeki araştırmalar, obezitenin yalnızca kardiyometabolik hastalıklarla değil, aynı zamanda çeşitli malignitelerle de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. DSÖ ve birçok otorite kurum, obeziteyi önlenabilir kanserlerin önde gelen nedenlerinden biri olarak değerlendirmektedir (164).

Obez bireylerde özellikle postmenopozal meme kanseri, endometrium (uterus), over, kolon, rektum, özofagus adenokarsinomu, pankreas, böbrek gibi malignitelerin mortalite riskinini de arttığı gösterilmiştir (165, 166). Kadınlarda visseral yağlanmanın artmasıyla birlikte östrojen düzeylerinin yükselmesi, endometrial ve meme kanseri riskini artırırken; erkeklerde obeziteye bağlı hormonal dengesizlikler ve inflamatuvar süreçler prostat kanseri ile ilişkilendirilmektedir (167).

Obezite ile malignite arasındaki bu ilişki, birden fazla biyolojik mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunların başında hiperinsülinemi, insülin direnci, artmış IGF-1 düzeyleri, kronik inflamasyon, adipokin dengesizlikleri, artmış östrojen düzeyleri (özellikle aromataz aktivitesinin artışıyla periferel dokularda östrojen sentezinin yükselmesi) ve safra asitlerindeki artış gelmektedir (168,169). Bu faktörler hücre proliferasyonunu teşvik ederken, apoptozun baskılanmasına ve DNA hasarlarının onarılamamasına yol açarak karsinogenez sürecini tetikleyebilmektedir (170).

Tüm bu nedenlerle obezite ile mücadele yalnızca metabolik ve kardiyovasküler risklerin azaltılması açısından değil, aynı zamanda kanserden korunma bağlamında da büyük önem taşımaktadır. Erken yaşta başlatılan yaşam tarzı değişiklikleri, fiziksel aktivite, dengeli beslenme ve kilo kontrolü, birçok kanser türü için önleyici stratejiler arasında yer almaktadır (171).

2.1.7. Obezitenin Tedavisi

Çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi ve yönetimi; bireysel, ailesel ve çevresel faktörleri göz önünde bulunduran çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Obezitenin karmaşık ve çok faktörlü yapısı nedeniyle tedavide multidisipliner ekip çalışması esastır. Bu ekipte çocuk sağlığı izleminde görevli pediatristin yanı sıra, diyetisyen, psikolog, fizyoterapist, endokrinolog ve gerektiğinde gastroenterolog yer almalıdır (18,172).

Tedavide temel amaç, çocuğun normal büyüme ve gelişmesini engellemeden, ağırlık artışının yavaşlatılması veya yaşa uygun ağırlık kaybının sağlanmasıdır. Bu nedenle enerji kısıtlaması dikkatle planlanmalı; aşırı kalori kısıtlamasından kaçınılmalıdır. Enerji kısıtlamasına bağlı büyüme geriliği, yeme bozuklukları,

hipoglisemi, hipotansiyon gibi durumlar gelişebileceğinden dengeli ve sürdürülebilir bir beslenme planı oluşturulmalıdır (173). Diyetle kompleks karbonhidratlara, liften zengin besinlere, düşük glisemik indeksli gıdalara, yeterli miktarda protein ve sağlıklı yağlara yer verilmelidir. Rafine şeker ve doymuş yağ içeriği yüksek gıdaların tüketimi sınırlandırılmalıdır. Beslenme eğitimi hem çocuk hem de aile bireylerine verilmeli, ev ve okul ortamında sağlıklı beslenme alışkanlıkları desteklenmelidir (174).

Fiziksel aktivite obezite tedavisinde kalori harcamasını artırmasının yanı sıra metabolik parametreleri düzenleyici etkisi nedeniyle kritik öneme sahiptir. Günde en az 60 dakika orta şiddette aktivite önerilmekle birlikte; başlangıçta 20–30 dakikalık yürüyüş, yüzme, bisiklet sürme gibi aktivitelerle başlanabilir ve zamanla artırılabilir. Aktivite, çocuğun yaşına ve tercihinin uygun olmalı, zorlayıcı değil eğlenceli olmalıdır. Fiziksel aktiviteye ek olarak sedanter yaşam tarzını destekleyen faktörler (televizyon, tablet, bilgisayar gibi ekran süresi) sınırlandırılmalıdır (175, 176). Günde 1–2 saatten fazla ekran karşısında zaman geçirilmemesi önerilmektedir (177).

Obez çocuklarda sık görülen psikolojik problemler arasında düşük benlik saygısı, depresyon, sosyal izolasyon, vücut imajı bozuklukları ve yeme bozuklukları yer almaktadır. Bu durumlar tedaviye uyumu azaltmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle psikolojik destek, tedavi planının ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Gerektiğinde bireysel psikoterapi, aile danışmanlığı ve grup terapileri uygulanmalı; davranışsal müdahaleler ile sağlıklı alışkanlıklar pekiştirilmelidir (159). Özellikle porsiyon kontrolü, açlık-tokluk farkındalığı ve dışsal tetikleyicilere yönelik farkındalık çalışmaları tedavide etkili bulunmuştur. Motivasyonel görüşmeler de çocuğun tedaviye katılımını artırabilir (178).

Çocukluk çağı obezitesinin yönetimi kısa vadeli hızlı kilo kaybı hedeflerinden ziyade, uzun vadeli ve sürdürülebilir yaşam tarzı değişikliklerine dayanmalıdır; hızlı ve aşırı kilo kaybı istenmeyen tıbbi komplikasyonlar ve kilo geri alımı riskiyle ilişkili olabilir (179). Bu nedenle ağırlık kontrolü süreci sabırla izlenmeli, çocuk düzenli olarak boy, vücut ağırlığı, VKİ ve büyüme eğrileri açısından takip edilmelidir. Aynı zamanda açlık insülin seviyesi, lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri gibi metabolik parametrelerin de periyodik kontrolü önerilmektedir.

Davranışsal ve yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı pediyatrik obezite olgularında, farmakolojik ve cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Bu yaklaşımlar, özellikle ciddi obezitesi olan veya obeziteye bağlı komorbiditeler gelişen adölesanlar için önem taşımaktadır.

Orlistat, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 12 yaş ve üzeri çocuklarda kullanımı onaylanmış bir lipaz inhibitörüdür. Trigliseritlerin serbest yağ asitlerine hidrolizini inhibe ederek gastrointestinal sistemde yağ emilimini %30'a kadar azaltır (180). Ancak steatore, gaz, karın ağrısı ve sık dışkılama gibi gastrointestinal yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır. İlacın uzun dönem güvenliği ve tolerabilitesi konusunda daha fazla pediatrik çalışma gereklidir (181).

GLP-1 (glukagon-benzeri peptid-1) analogları, insülin sekresyonunu artıran ve glukagon salınımını baskılayan ajanlardır. Aynı zamanda mide boşalmasını geciktirerek tokluk hissini uzatır ve enerji alımını azaltır. Liraglutid, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 10 yaş ve üzeri çocuklarda tip 2 diyabet tedavisi için onay almış bir GLP-1 analogudur. Yapılan çalışmalar, liraglutidin HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığını göstermiştir (182). En sık bildirilen yan etkiler başta bulantı, kusma ve karın ağrısı olmak üzere gastrointestinal şikayetlerdir (183).

Setmelanotid, melanokortin 4 reseptör (MC4R) agonisti olarak etki gösteren ve genetik geçişli obezite sendromlarında (özellikle POMC, PCSK1 veya LEPR mutasyonları olan bireylerde) FDA onayı almış bir tedavi seçeneğidir. Bu ajan, merkezi iştah regülasyonuna etki ederek genetik kökenli obezite hastalarında anlamlı ağırlık kaybı sağlamaktadır (184).

Metreleptin, konjenital leptin eksikliği veya generalize lipodistrofi gibi durumlarda endikasyonu olan bir rekombinant leptin analogudur. Bu ilacın leptin eksikliğine bağlı iştah regülasyon bozukluğunu düzelterek ağırlık kaybı sağladığı gösterilmiştir. Ancak, obeziteye eşlik eden leptin eksikliği olmayan bireylerde kullanımı önerilmemektedir. Metreleptin kullanımına bağlı T hücreli lenfoma, hipoglisemi, ağırlık kaybı ve yorgunluk gibi yan etkiler bildirilmiştir (185).

Metformin, 10 yaş üzerindeki çocuklarda tip 2 diyabet tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. İnsülin direncini azaltması, glukoz metabolizmasını düzenlemesi ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki olumlu etkilerine rağmen ağırlık kaybı üzerindeki etkisi oldukça sınırlıdır. Bu nedenle monoterapi olarak obezite tedavisinde tercih edilmez (186).

Bariatrik cerrahi yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviye yanıt vermeyen, ciddi obezitesi olan adölesanlarda düşünülmektedir. Roux-en-Y gastrik bypass ve sleeve gastrektomi en sık uygulanan yöntemlerdir. Cerrahi öncesi ve sonrası süreçte pediatrist, bariatrik cerrah, diyetisyen, psikolog ve fizyoterapistten oluşan multidisipliner bir ekip

tarafından değerlendirme yapılmalıdır. Cerrahi tedavi, yalnızca fiziksel değil; aynı zamanda psikososyal faktörleri de göz önünde bulundurarak planlanmalıdır (187).

2.2. Meteorin-Like Protein

2.2.1. Genetik Özellikleri ve Lokalizasyonu

Metrl, ilk kez 2012 yılında Jørgensen ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup; başlangıçta merkezi sinir sisteminde nöronal hücre farklılaşmasını ve hayatta kalımını destekleyen bir faktör olarak tanımlanmış ve “cometin” adı verilmiştir (188). Bu protein, adını 2004 yılında Nishino ve arkadaşlarının tanımladığı ve yaklaşık %40 düzeyinde aminoasit benzerliği gösterdiği meteorin (Metrn) proteininden almaktadır. Literatürde Metrl, “cometin”, “subfatin”, “Meteorln-β” ve zaman zaman “IL-41” gibi farklı isimlerle de anılmaktadır (189).

İnsanlarda Metrl geni, kromozom 17'nin q25.3 bölgesinde yer almakta olup, faredeki homolog gen 11qE2 lokasyonunda bulunur (84). İnsan ve fare Metrl genleri arasında nükleotid dizi benzerliği saptanmıştır; bu da evrimsel olarak oldukça korunmuş bir yapı sergilediğini göstermektedir (189). Farelerde Metrl ekspresyonu iskelet kası ile subkutan ve epididimal beyaz yağ dokusunda belirgindir; ayrıca kalpte de benzer düzeylerde ifade edilir ve bunu BAT ile böbrek izler (2).

Adipoz dokuda belirgin düzeyde eksprese edilmesi nedeniyle literatürde “Subfatin” olarak da adlandırılmaktadır (190). Metrl, kan-beyin bariyerini geçebilir ve bu özelliği, diğer adipomiyokinlere kıyasla MSS üzerinde daha etkili bir biyolojik etki potansiyeli sağlar (191). Egzersiz iskelet kasında, soğuğa maruziyet ise adipöz dokuda Metrl ekspresyonunu artırır ve bu uyarılara yanıt olarak Metrl dolaşıma salınır (2). Bu nedenle Metrl, iskelet kasından salgılanan bir miyokin ve adipoz dokudan salgılanan bir adipokin olarak çift yönlü sınıflandırılmakta; iki dokuda birden eksprese edilmesi sebebiyle “adipomiyokin” terimiyle tanımlanmaktadır (192).

2.2.2. Biyokimyasal Yapısı

Metrl, 311 amino asitten oluşan, yaklaşık 28–30 kDa moleküler ağırlığa sahip bir sekretuar proteindir (193). N-terminal ucundaki 45 amino asitlik sinyal peptidi bulunması ve transmembran bölge içermemesi, sekretuar bir protein olduğunu desteklemektedir (190). Disülfid köprüleri ve potansiyel glikozilasyon bölgeleri, proteinin yapısal bütünlüğünü ve stabilitesini desteklemektedir (194). Metrl hem kas dokusundan hem de yağ dokusundan salgılanabilen bir protein olması nedeniyle, literatürde hem miyokin hem de adipokin özellikleri taşıyan bir “adipomiyokin” olarak

sınıflandırılmaktadır (192). Kas kasılması, soğuk maruziyeti ve fiziksel egzersiz gibi fizyolojik uyarılar, Metrnl ekspresyonunu artırmakta; bu süreç başlıca PGC-1 α gibi metabolik sinyal yolları aracılığıyla düzenlenmektedir (2). Ayrıca, Metrnl'nin Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ederek pankreatik β -hücre proliferasyonu ve insülin sekresyonunu desteklediği gösterilmiştir (195).

2.2.3. Etki Mekanizması ve Fizyolojik Etkileri

Metrnl hem endokrin hem de parakrin etki mekanizmaları aracılığıyla çok sayıda fizyolojik süreci düzenleyen, geniş etkili bir sekretuar proteindir (189). Kas ve yağ dokusunda sırasıyla miyokin ve adipokin olarak ifade edilmesi, Metrnl'nin enerji homeostazı, bağışıklık yanıtı ve metabolik denge üzerindeki regülatör işlevlerinin temelini oluşturmaktadır (84). Başta inflamasyonun baskılanması, insülin duyarlılığının artırılması ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi olmak üzere birçok fizyolojik süreçte görev alır. Fiziksel egzersiz gibi çevresel stres faktörleri sonucunda iskelet kası tarafından salgılanan Metrnl, bağışıklık sistemi hücrelerinden alternatif olarak aktive edilmiş IL-4 ve IL-13, makrofajları (M2 fenotipi) indükler (2). Ayrıca, Metrnl'nin, Wnt/ β -katenin gibi önemli hücre içi sinyal yolları üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sinyal yollarının aktive edilmesi, özellikle pankreatik β hücrelerinde proliferasyon ve insülin sekresyonu artışıyla ilişkilidir (195). Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda Metrnl uygulamasının insülin direncini azalttığı, glukoz homeostazını iyileştirdiği ve sistemik inflamatuvar belirteçler olan TNF- α , IL-6 düzeylerini düşürdüğü raporlanmıştır (196). Bu özellikleriyle metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve nöroinflamatuvar bozukluklar gibi inflamasyonla ilişkili patolojilerde potansiyel koruyucu etkilere sahiptir (3).

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda, Metrnl'nin kan-beyin bariyerini geçebildiği ve beyin omurilik sıvısındaki düzeylerinin, serum düzeyleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (191). Bu bulgular, Metrnl'nin periferik dokulardan MSS'ye taşınarak merkezi etkiler gösterebildiğini düşündürmektedir.

2.2.4. Metrnl ve Obezite

Obezite, başta insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok metabolik bozukluğun gelişme riskini artıran, küresel ölçekte artış gösteren kronik bir sağlık sorunudur (1). Yağ dokusundaki hipertrofi ve inflamasyon, metabolik dengenin bozulmasında merkezi rol oynar. Bu süreçte, adipokin

ve miyokin dengesindeki değişikliklerin obezitenin patofizyolojisinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (197).

Bu bağlamda Metrnl, son yıllarda egzersize yanıt olarak salınan önemli bir miyokin/adipokin olarak dikkat çekmiştir. Özellikle soğuğa maruziyet ve kas kasılması gibi fizyolojik stresörler sonrasında Metrnl düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Metrnl'nin bu artışı, başlıca PGC-1 α gibi metabolik sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkilidir (2). Egzersiz sonrası Metrnl salınımı, adipoz dokuda beige yağ hücresi dönüşümünü (browning) indükleyen IL-4/IL-13 eksenli immün yanıtı tetikler; bu da enerji tüketimini artırarak obeziteye karşı koruyucu bir mekanizma oluşturur (3).

Obez bireylerde yapılan çalışmalarda, Metrnl düzeylerinin genellikle düşük olduğu; kilo kaybı sonrasında ise bu düzeylerin anlamlı şekilde arttığı rapor edilmiştir (198, 199). Aynı zamanda, Metrnl düzeylerindeki artışın HbA1c, HOMA-IR ve CRP gibi metabolik ve inflamatuvar parametrelerle ilişkili olabileceği; daha düşük Metrnl düzeylerinin daha olumsuz glukoz toleransı ile birlikte görülebileceği bildirilmiştir (200).

Metrnl'nin egzersizle indüklenen salınımı, hem obeziteyle ilişkili inflamasyonun azaltılması, hem de glukoz ve lipid metabolizmasının iyileştirilmesi açısından önemli fizyolojik katkılar sunmaktadır. Bu özellikleri sayesinde Metrnl, egzersizin moleküler aracı olarak tanımlanmakta ve potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir (196).

Serum Metrnl düzeyi ile obeziteye ilişkin göstergeler arasındaki korelasyonlar çelişkili bulgular sunmaktadır. Bazı çalışmalar, koroner arter hastalığı ve/veya tip 2 diyabetli bireylerde Metrnl düzeylerinin düşük olduğunu ve bu düzeylerin tip 2 diyabet grubunda VKİ ile negatif yönde ilişkili olduğunu rapor etmiştir (201). Öte yandan literatürde bulgular heterojendir, bazı çalışmalarda Metrnl ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptamadığı bildirilmiştir (202). Li ve arkadaşları yüksek yağlı diyet ile obezite modeli oluşturulan farelerde yağ dokusunda Metrnl ekspresyonunun arttığını bildirmiştir (190). Benzer şekilde, Löffler ve ark., obez çocuklarda zayıf akranlarına kıyasla adipoz dokuda daha yüksek Metrnl ekspresyonu olduğunu göstermiştir (203).

Bazı bulgular Metrnl düzeylerinin VKİ ile pozitif yönde ilişkili olabileceğini göstermektedir. Örneğin, bir Arap kohort çalışmasında, T2DM hastaları VKİ'ye göre gruplandırılmış ve obez T2DM grubunda (>30 kg/m²) Metrnl düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (204). Benzer sonuçlar Chung ve ark. (85) tarafından da rapor edilmiştir. Bu artış, glukoz toleransını yeniden sağlama veya metabolik strese karşı adaptif bir savunma yanıtı olarak yorumlanabilir. Ancak bu çalışmalarda, diyabet

tedavisinde kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivite düzeyi, cinsiyet ve yaş gibi karıştırıcı klinik değişkenler yeterince kontrol edilmemiştir. Bu nedenle, Metrolin'in obezite ile olan ilişkisini daha iyi anlamak ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla, daha geniş örneklerle yürütülecek, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (84).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi ve Yeri

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 'obezite' tanısı ile izlenen hastalarda yürütülmüş gözlemsel bir vaka kontrol çalışmasıdır.

3.2. Olguların Seçimi

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran VKİ yaş ve cinsiyete göre $VKI-SDS \geq +2$ olan bireyler obez grup olarak, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran $VKI-SDS -2 \leq VKI < +2$ SDS aralığında olan herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireyler ise kontrol grup olarak seçilmiştir.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

'Obezite' tanısı alan ve takip edilen hasta kişilerden oluşan obez grup ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda aşağıdaki kriterleri taşıyanlar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.1.1. Dahil Olma Kriterleri

- ✓ 10-18 yaş aralığında olmak
- ✓ Obez grup için VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre $VKI-SDS \geq +2$ olmak
- ✓ Kontrol grup için VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre $VKI-SDS -2 \leq VKI < +2$ SDS aralığında olmak

- ✓ Altta yatan immünolojik, kardiyolojik, genetik, metabolik, endokrinolojik, nefrolojik, nörolojik, respiratuar ya da diğer kronik hastalıklardan herhangi birine sahip olmamak,

3.2.1.2. Dahil Olmama Kriterleri

- ✓ 10 yaşından küçük veya 18 yaşından büyük olmak,
- ✓ Altta yatan immünolojik, kardiyolojik, genetik, metabolik, endokrinolojik, nefrolojik, nörolojik, respiratuar ya da diğer kronik hastalıklardan herhangi birine sahip olmak,
- ✓ Başvuru esnasında aktif enfeksiyon bulgusu mevcut olmak,

3.2.2. Grupların Oluşturulması ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

Obez bireylerde insülin direncinin (IR) varlığı, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. HOMA-IR değeri aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{Açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık glukoza (mg/dL)}]}{405}$$

HOMA-IR cut-off değeri prepubertal hastalarda 2,5, pubertal hastalarda 3,16 olarak kabul edilmiştir (205, 206). Bu değerlere göre obez bireyler iki alt gruba ayrılmıştır:

- ✓ Obez + İnsülin direnci olan grup
- ✓ Obez + İnsülin direnci olmayan grup

Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 kişilik kontrol grubu ile 60 kişiden oluşan obez grup çalışmaya dahil edilmiştir. Obez çocuk ve adölesanlar HOMA-IR düzeyine bakılarak insülin direnci varlığına göre 30 kişilik 2 gruba ayrılmıştır. Toplam 3 grup oluşturulmuştur.

3.3. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma için Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/05/2024 tarihinde 2024-09 karar numarası ile onay alındı. Hastalara ve ailelerine sözlü olarak araştırmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verilmesinin ardından çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcının kendisinden/velisinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuruda kronolojik yaş, şikayet, şikayetin süresi, özgeçmişleri, soygeçmişleri sorgulandı. Başvuru sırasında fizik muayene değerlendirmeleri rutin olarak incelenen laboratuvar ve görüntüleme bulguları (hemogram, biyokimyasal tetkikler, lipid profili, insülin, kortizol, TSH, ft3, ft4, abdominal usg,) istenerek sonuçlar incelendi.

Hastaların vücut ağırlığı iç çamaşırı ile sabah kan örnekleri alınmadan hemen önce 0,1 kg hassasiyetle, maksimum 150 kg ölçebilen DENSİ marka tartı aleti yardımıyla tarafından ölçüldü. Boy ölçümleri ise çocuk iç çamaşırları ile ayakta dik pozisyonda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde DENSİ marka boy ölçer kullanılarak 0,1 cm hassasiyetle, deneyimli poliklinik hemşiresi tarafından ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Olguların kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlıkları, boylarının metre cinsinden karesine bölünerek vücut kitle indeksleri ($VKI = \frac{\text{Ağırlık}}{\text{kg/Boy}^2}$) hesaplandı. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve VKİ'lerinin değerlendirilmesinde ve bu ölçümlerin SDS'larının hesaplanmasında Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için hazırlanmış olan persentil çizelgeleri referans alındı (8).

3.4. Biyokimyasal Ölçümler

Bu çalışmada hem kontrol hem de hasta gruplarında rutin yapılan tetkikler için kan alımı esnasında bir adet aprotinin içeren tüpe (BD Vacutainer K3EDTA/Aprotinin, Plymouth, UK) kan örneği alınması şeklinde örnekler toplandı. Örnekler toplandıktan sonra +4°C'de 4000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası plazmalar küçük hacimli tüplere ayrıldı ve analiz gününe kadar -20°C'de saklandı.

Rutin biyokimyasal analizler Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuvarında gerçekleştirildi. Glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, AST, ALT, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 Serisi Klinik Kimya otoanalizöründe (Beckman

Coulter, Inc. Diagnostics, California, ABD) cihaz ile uyumlu kitler kullanılarak analiz edildi.

İnsülin, TSH, T4 ve kortizol düzeyleri ise Roche Cobas e801 immünoassay analizörü (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, İsviçre) ile ölçüldü.

Tam kan sayımı parametreleri Sysmex XN 1000 serisi hematoloji analizörü (SYSMEX EUROPE SE, Almanya) kullanılarak belirlendi.

İnsülin direncinin varlığı HOMA-IR değeri ile belirlendi. HOMA-IR şu formül kullanılarak hesaplandı: $HOMA-IR = [\text{açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{açlık glukozu } (\text{mg/dL}) / 405]$.

Plazma MetrnL düzeyleri, üretici kataloglarında belirtilen prosedürler izlenerek Human METRNL ELISA kiti (Biorbyt, katalog no.: orb781274, Cambridge, United Kingdom) ile ölçüldü. Plakaların yıkanma işlemleri Auto Strip Washer: BIO TEK ELX 50 cihazı (BioTek Instruments, Inc. ABD) ile gerçekleştirildi. Ardından absorbans ölçümleri Mikroplaka Okuyucu: BIO-TEK EL X 800 (BioTek Instruments, Inc. ABD) cihazı ile yapıldı. Plazma MetrnL için intra-assay varyasyon katsayısı $< \%8$, inter-assay varyasyon katsayısı $< \%10$ bulundu. MetrnL kitinin duyarlılığı 0,64 ng/mL idi. Kurtarma (recovery) değeri $\%95-104$ arasında bulundu. Ölçüm aralığı ise 1,57 – 100 ng/mL olarak belirlendi.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum–maksimum) değerleriyle birlikte özetlenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grup karşılaştırmaları için Bağımsız Örneklem t-testi ve Tek Yönlü ANOVA, normal dağılmayan değişkenlerde ise Mann–Whitney U ve Kruskal–Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare (χ^2) testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler, normal dağılım varsayımı sağlandığında Pearson korelasyon, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş; istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.5.1. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi

Çalışmanın güç analizi, temel hipotezde belirtilen bağımsız grup karşılaştırmaları (F-testi/ANOVA) esas alınarak yapılmıştır. $\%5$ anlamlılık düzeyinde ve $\%90$ güçte bir

farkın saptanabilmesi için Cohen'in $f=0,40$ etki büyüklüğü temel alınmış; bu doğrultuda toplam en az 84 katılımcının çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır. (Ek2)



4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Şubat 2024-1 Ağustos 2024 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde obezite tanısıyla izlenen çocuklar ile Çocuk Polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunu içeren 90 çocuk dahil edildi.

Olguların yaşları ortalama $13,61 \pm 2,24$ yıl (10-17,83) olup, medyan 13,33 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, üç grubun yaş dağılımlarının birbirine benzer olduğu görülmüştür ($p=0,584$). Çalışmaya katılan bireylerin %58,8'i kız (n=53) ve %41,2'si erkektir (n=37). Cinsiyet açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=4,498$; $p=0,106$). Çalışma gruplarının yaş ortalamaları Tablo 5, gruplara göre cinsiyet dağılımları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5: Olguların gruplara göre yaş ortalamaları (yıl)

	Grup						F/H*	p
	Kontrol		Obez (+) Direnç (-)		Obez (+) Direnç (+)			
	Ortalama \pm SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama \pm SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama \pm SS	Medyan (Alt-Üst)		
Yaş	13,86 \pm 2,58	13,29 (10,08- 17,83)	13,68 \pm 2,21	13,12 (10,33- 17,66)	13,27 \pm 1,92	13,54 (10- 16,16)	0,541	0,584

Tablo 6: Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımları

		n		%		χ^2	p		
Cinsiyet	Kız	53	58,8%						
	Erkek	37	41,2%						
Cinsiyet		Kontrol		Obez (+) Direnç (-)		Obez (+) Direnç (+)		χ^2	p
		n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kız	13	43,3%	20	66,7%	20	66,7%	4,498	0,106
	Erkek	17	56,7%	10	33,3%	10	33,3%		

Ki-Kare Testi; $p<0,05$

4.1. Antropometrik Ölçümler

Gruplar arası antropometrik ölçümler incelendiğinde boy SDS açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,129$). Buna karşın vücut ağırlığı SDS, vücut kitle indeksi SDS değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (tümü için $p<0,001$). Kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı SDS $0,57\pm0,94$ iken, obez gruplarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuş; direnç olmayan obezlerde $2,88\pm0,94$, dirençli obezlerde ise $3,04\pm1,24$ olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde VKİ SDS kontrol grubunda $0,59\pm0,92$ iken, obez gruplarda sırasıyla $2,66\pm0,51$ ve $3,80\pm5,31$ olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tablo 7’de grupların antropometrik ölçümleri verilmiştir.

Tablo 7: Olguların antropometrik ölçümleri

	Grup						F/H*	p
	Kontrol		Obez (+) İD (-)		Obez (+) İD (+)			
	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)		
Boy SDS	$0,21\pm0,89$	0,04 ((- 1,17)- 2,27)	$0,37\pm0,88$	0,52 ((- 1,44)- 1,54)	$0,75\pm1,31$	0,57 ((- 1,27)- 3,9)	2,100	0,129
Vücut Ağırlığı SDS	$0,57\pm0,94$	0,52 ((- 1,24)- 1,98)	$2,88\pm0,94$	2,64 (2,01- 6,27)	$3,04\pm1,24$	2,92 ((- 0,84)- 6,5)	51,964	<0,001
VKİ SDS	$0,59\pm0,92$	0,56 ((- 1,45)- 1,93)	$2,66\pm0,51$	2,65 (2,06- 4,40)	$3,80\pm5,31$	2,73 (2- 31,74)	60,326*	<0,001

F= ANOVA Testi; H= Kruskal Wallis H Testi; $p<0,05$
İD: İnsülin Direnci

4.2. Laboratuvar Değerlendirme

Olguların hemogram parametreleri değerlendirildiğinde hemoglobin (HGB) ve lökosit (WBC) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Trombosit (PLT) düzeyleri ise obez gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,017$) (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların hemogram parametreleri

	Grup						F/H*	p
	Kontrol		Obez (+) Direnç (-)		Obez (+) Direnç (+)			
	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)		
HGB (gr/dl)	13,36±1,27	13,4(12, 1-14,6)	12,95±1,10	13,0(11, 9-14,1)	12,56±0,75	12,6(11, 8-13,3)	2,290	0,106
PLT (10 %/L)	297466,67±7016 8,14	290500 (176000- 447000)	340400,00±61414, 14	331500 (230000- 478000)	337833,33±60120, 62	332500 (237000- 489000)	4,240	0,017
WBC (10 %/L)	7833,33±2146,3 5	7410 (5350- 15700)	8242,33±1786,81	8365 (4640- 11970)	8380,00±1585,87	8135 (5890- 12120)	3,517	0,172 *

F= ANOVA Testi; H= Kruskal Wallis H Testi; p<0,05
HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, WBC: Lökosit

Olguların biyokimyasal tetkikleri incelendiğinde serum elektrolitleri [sodyum (Na), potasyum (K)] ve böbrek fonksiyon testleri [kan üre azotu (BUN), üre, kreatinin] arasında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi obez ve insülin direnci olan grupta istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur ($<0,001$). Benzer şekilde gama-glutamil transferaz (GGT) düzeyinin de obez ve insülin direnci olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,007$). Gruplar arasında alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin düzeyleri [total bilirubin (T.BİL), direkt bilirubin (D.BİL)] açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kan lipid düzeyleri [total kolesterol (KOLESTEROL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserid (TG)] incelendiğinde ise total kolesterol ve HDL düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık yokken ($p>0,05$); TG düzeyinin obez ve insülin direnci olan grupta diğer iki gruptan $p=(<0,001)$, LDL düzeyinin ise kontrol grubunda obezite gruplarından anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,003$) (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipid düzeyleri

	Grup						F/H*	p
	Kontrol		Obez (+) Direnç (-)		Obez (+) Direnç (+)			
	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)		
NA (mmol/L)	138,30±1,76	138 (135-142)	138,37±1,88	139 (133-143)	139,00±1,58	138,5 (137-142)	1,469	0,236
K (mmol/L)	4,45±0,35	4,4 (3,8-5,5)	4,45±0,31	4,4 (3,9-5,5)	4,58±0,30	4,6 (3,9-5,2)	1,720	0,185
BUN (mg/dL)	10,70±2,25	11 (7-16)	9,83±2,35	9,5 (5-14)	10,27±2,15	10 (7-15)	1,113	0,333
ÜRE (mg/dL)	23,00±4,81	23 (16-35)	20,97±5,28	20,5 (10-31)	22,13±4,62	22 (14-33)	1,295	0,279
KREATİN (mg/dL)	0,59±0,15	0,55 (0,4-0,9)	0,60±0,10	0,6 (0,4-0,8)	0,59±0,08	0,6 (0,4-0,7)	0,078	0,925
AST (U/L)	22,93±4,68	22 (14-30)	20,90±4,89	20,5 (13-33)	27,50±19,95	22 (13-116)	3,477*	0,176
ALT (U/L)	16,77±7,13	15 (6-33)	20,50±8,34	18 (9-51)	37,27±44,04	24,5 (11-242)	15,056*	<0,001
ALP (U/L)	167,23±99,92	155 (49-477)	176,27±99,05	166 (61-398)	178,17±100,42	120 (63-377)	0,103	0,902
GGT (U/L)	17,13±9,67	15 (9-63)	20,80±10,72	17 (7-57)	30,40±31,59	20 (11-162)	9,795*	0,007
T. BİL (mg/dL)	0,65±0,45	0,58 (0,23-2,66)	0,56±0,15	0,57 (0,34-0,96)	0,53±0,30	0,46 (0,16-1,69)	3,295*	0,193
D. BİL (mg/dL)	0,13±0,09	0,11 (0,02-0,54)	0,11±0,04	0,1 (0,06-0,22)	0,10±0,06	0,09 (0,03-0,33)	1,805*	0,405
KOLESTEROL (mg/dL)	152,60±30,69	152,5 (92-219)	144,67±25,61	147 (97-195)	151,93±33,52	147,5 (95-239)	0,640	0,530
TG (mg/dL)	98,57±41,17	86,5 (47-212)	105,53±48,37	96,5 (18-239)	148,47±75,06	138,5 (68-464)	13,250*	<0,001
HDL (mg/dL)	81,03±21,69	84 (45-128)	76,77±19,20	76 (36-119)	81,33±25,73	77 (41-146)	0,391	0,677
LDL (mg/dL)	53,47±12,23	51 (32-85)	47,87±7,05	49 (32-60)	44,60±9,28	44,5 (26-61)	6,344	0,003

F= ANOVA Testi; H= Kruskal Wallis H Testi; p<0,05

Na: Sodyum, K: Potasyum, BUN: Kan Üre Azotu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, T. Bil: Total Bilirubin, D. Bil: Direkt Bilirubin, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Grupların tiroid uyarıcı hormon (TSH), tiroksin (T4) ve kortizol düzeyleri karşılaştırılmış ve bu üç parametre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların hormon parametreleri

	Grup						F/H*	p
	Kontrol		Obez (+) Direnç (-)		Obez (+) Direnç (+)			
	Ortalama±SS	Medyan (Alt- Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt- Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt- Üst)		
TSH (mIU/L)	2,34±1,20	2,16 (0,58)	2,11±1,02	1,83 (0,96- 5,08)	2,62±1,43	2,3 (0,86- 6,60)	3,183*	0,204
T4 (ng/dL)	1,23±0,15	1,21 (0,95)	1,19±0,14	1,15 (0,98- 1,49)	1,22±0,14	1,21 (0,93- 1,53)	0,493	0,612
KORTİZOL (µg/dL)	10,19±4,66	9 (3,1- 19,2)	11,00±5,14	10,65 (2-20,6)	11,47±4,78	11 (4,5- 22,9)	0,532	0,589

F= ANOVA Testi; H= Kruskal Wallis H Testi; $p<0,05$
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, T4: Tiroksin

Tablo 11’de olguların açlık glukoz ve insülin düzeyleri, hesaplanan HOMA-IR değeri ve Metrn düzeyleri verilmiştir. Gruplar arasında açlık glukoz düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,655$). Ancak açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerlerinin kontrol grubu ve obezite olup insülin direnci olmayan gruba göre obez ve insülin direnci olan grupta belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Metrn düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış ($p=0,005$); kontrol grubunda ortalama $40,06±7,36$ iken, obez fakat insülin direnci olmayanlarda anlamlı şekilde daha düşük ($33,19±11,14$), obez olup insülin direnci olanlarda ise daha yüksek ($42,12±13,02$) bulunmuştur ($p=0,05$).

Tablo 11: Olguların açlık glukoz ve insülin düzeyleri, HOMA-IR değeri ve Metnrl düzeyleri

	Grup						F/H*	p
	Kontrol		Obez (+) Direnç (-)		Obez (+) Direnç (+)			
	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama±SS	Medyan (Alt-Üst)		
GLUKOZ (mg/dL)	90,50±10,43	89,5 (71-128)	90,73±6,72	90,5 (74-104)	91,73±6,93	91 (78-109)	0,845*	0,655
İNSÜLİN (µU/mL)	13,91±8,90	12,6 (3,6-42,80)	16,43±4,85	16,25 (3,4-24,1)	44,41±26,93	34,65 (25,2-150)	55,934*	<0,001
HOMAİR	3,36±2,33	2,87 (1,12-11,57)	3,81±0,97	3,76 (2,25-5,8)	13,12±13,82	10,16 (5,23-78)	55,999*	<0,001
METRNL (ng/mL)	40,06±7,36	40,09 (27,37-58,45)	33,19±11,14	32,01 (12,87-55,18)	42,12±13,02	39,58 (20,1-75,48)	5,656	0,005

F= ANOVA Testi; H= Kruskal Wallis H Testi; p<0,05

HOMAİR: Homeostatik Model Değerlendirmesi İnsülin Direnci, Metnrl: Meteorin Like Protein

Olguların Metnrl düzeyleri ile HOMA-IR ve kan lipid düzeyleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde her 3 grupta da korelasyonların zayıf olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir (p>0,05). Yalnızca kontrol grubunda yer alan bireylerin Metnrl ile TG düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki (r=0,452, p=0,012) saptanmıştır (r=0,452, p=0,012) (Tablo 12).

Tablo 12: Olguların Metnrl düzeyleri ile HOMA-IR ve kan lipid düzeyleri arasındaki ilişki

		Metnrl		
		Kontrol	Obez (+) Direnç (-)	Obez (+) Direnç (+)
HOMAİR ^b	r	,116	-,144	-,130
	p	,542	,449	,494
TG ^b (mg/dL)	r	,452*	,252	,146
	p	,012	,180	,441
LDL ^a (mg/dL)	r	,060	-,276	-,009
	p	,751	,139	,964
HDL ^a (mg/dL)	r	-,037	-,126	-,022
	p	,846	,508	,907
KOLESTEROL ^a (mg/dL)	r	,129	-,169	,050
	p	,497	,372	,792

a=Pearson Korelasyon testi b=Spearmen Korelasyon testi, p<0,05

HOMAİR: Homeostatik Model Değerlendirmesi İnsülin Direnci, TG: Trigliserid, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Olguların Metrnl düzeylerinin yaşa göre farklı olup olmadığı incelendiğinde yaş ile Metrnl seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($r=-0,041$; $p=0,702$) (Tablo 13).

Tablo 13: Olguların yaşa göre Metrnl düzeyleri

		Yaş	Metrnl
Yaş (yıl)	r	1	-,041
	p		,702
METRNL (ng/mL)	r		1
	p		

Pearson Korelasyon Testi, $p<0,05$
Metrnl: Meteorin Like Protein

Olguların Metrnl düzeylerinin cinsiyete göre farklı olup olmadığı incelendiğinde her üç grupta da kız ve erkek katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Obez olup insülin direnci olan grupta kızların Metrnl düzeyleri erkeklere göre daha yüksek görünmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,315$) (Tablo 14).

Tablo 14: Olguların cinsiyete göre Metrnl düzeyleri

		Metrnl (ng/mL)			
		Kız	Erkek	t	p
Grup	Kontrol	39,62±8,10	40,40±6,98	0,281	0,781
	Obez (+) Direnç (-)	33,80±11,35	31,98±11,20	0,414	0,682
	Obez (+) Direnç (+)	43,84±12,81	38,68±13,43	1,024	0,315

t=Independent Sample t Testi, $p<0,05$

4.3. Görüntüleme

Olgularda abdominal ultrasonografi ile belirlenen hepatosteatoz derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($\chi^2=49,525$; $p<0,001$). Kontrol grubunda hepatosteatoz sıklığı oldukça düşükken, obez gruplarda çok daha sık olduğu görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15: Olguların hepatosteatoz sıklığı

	Grup						χ^2	p
	Kontrol		Obez (+) Direnç (-)		Obez (+) Direnç (+)			
	n	%	n	%	n	%		
Hepatosteatoz	0	27 90,0%	6	20,0%	7	23,3%	49,525	<0,001
	0-1	0 0,0%	0 0,0%	1	3,3%			
	1	2 6,7%	14 46,7%	9	30,0%			
	1-2	0 0,0%	1 3,3%	3	10,0%			
	2	1 3,3%	6 20,0%	4	13,3%			
	2-3	0 0,0%	3 10,0%	2	6,7%			
	3	0 0,0%	0 0,0%	4	13,3%			

Ki-Kare Testi; p<0,05

Olguların hepatosteatoz varlığı ve Metrn1 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16: Olguların Metrn1 düzeyleri ile hepatosteatoz varlığı arasındaki ilişki

		Metrn1 (ng/mL)		
		Kontrol	Obez (+) Direnç (-)	Obez (+) Direnç (+)
HEPATOSTEATOZ	r	,021	,005	,276
	p	,914	,980	,140

Pearson Korelasyon testi, p<0,05

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 10–18 yaş aralığındaki çocuk ve adölesanlarda obezite ve Metrnl düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, Metrnl düzeylerinin obezite ve insülin direnci varlığına göre anlamlı biçimde farklılaştığı saptanmıştır. Obez olup insülin direnci olmayan çocuk ve adölesanlarda kontrol grubuna göre Metrnl düzeyinin düşük olduğu, ancak obez olup insülin direnci bulunan çocuk ve adölesanlarda her iki gruptan da daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, Metrnl'in enerji metabolizması ve insülin duyarlılığı sürecinde çift yönlü (bifazik) bir yanıt mekanizması içinde olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız hem çocuk ve adölesan yaş grubunda yapılmış olması, hem de sonuçları itibariyle literatürde Metrnl ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran nadir çalışmalardan biridir.

Literatürde Metrnl düzeylerinin obezite ile ilişkisine yönelik bulgular arasında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hao ve arkadaşlarının çocuk ve adölesanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, obez çocuklarda kontrol grubuna kıyasla serum Metrnl düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu artışın VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiş ve bu bulgunun çocukluk çağında Metrnl düzeylerindeki artışın metabolik adaptasyonla ilişkili olabileceğini gösterdiği belirtilmiştir (207). T2DM erişkin hastalarda yapılan bir araştırmada da Metrnl düzeylerinin benzer şekilde daha yüksek olduğu ve obeziteye göre sınıflandırıldığında Metrnl düzeyinin obezite ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır (204). Ayrıca, PCOS bulunan kadınlar üzerinde yürütülen bir çalışmada da visseral obezitesi olan alt grupta Metrnl düzeylerinin anlamlı biçimde artmış olduğu rapor edilmiştir (208). Bu bulgulara paralel olarak Jamal ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada da obez bireylerde Metrnl düzeylerinin normal kilolulara göre yüksek bulunduğu belirtilmiştir (209). Bu çalışmalar, Metrnl'in obezitede artan metabolik stresin bir göstergesi olarak rol oynayabileceğini göstermektedir.

Öte yandan, bazı araştırmalar Metrnl düzeylerinin obez bireylerde azaldığını bildirmiştir (198,210). Çocuk popülasyonunda gerçekleştirilen bir çalışmada, obez çocuklarda Metrnl düzeylerinin anlamlı biçimde düşük olduğu; HOMA-IR, VKİ ile

negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (211). Erişkin bireylerde yapılan başka bir araştırmada da Metrn düzeylerinin obez grupta normal kilolulara göre daha düşük olduğu, TG düzeyiyle negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (198). Ülkemizde yürütülen bir çalışmada da benzer biçimde, obez bireylerde serum Metrn düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve HOMA-IR ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (210). Çalışmamızda ise, olguların Metrn düzeyleri ile HOMA-IR ve kan lipid düzeyleri arasındaki ilişkiler incelenmiş, her 3 grupta da korelasyonların zayıf olduğu, yalnızca kontrol grubunda yer alan bireylerin Metrn ile TG düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

Çeşitli araştırmalarda elde edilen farklı sonuçlar, yaş grubu, etnik köken, obezite süresi, vücut yağ dağılımı, inflamasyon düzeyi ve karaciğer yağlanması gibi birçok faktörün Metrn düzeyini etkileyici değişkenler olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çocukluk dönemindeki Metrn değişimlerinin gelişimsel süreçlerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (212, 213). Nitekim erken bebeklik döneminde yapılan bir çalışmada, Metrn düzeylerinin doğumda yüksek olduğu ancak ilk 12 ay içinde belirgin biçimde azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, kız bebeklerde aktif kahverengi yağ dokusu (BAT) miktarı ile Metrn düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (212). Bu bulgular, Metrn'in erken yaşamda enerji harcaması ve termojenezde rol alan fizyolojik bir miyokin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte Lappas ve arkadaşları maternal obezite veya gestasyonel diyabet varlığında yenidoğan kordon plazmasında Metrn düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığını bildirmiştir. Bu durum, intrauterin dönemdeki metabolik stresin fetüsün enerji metabolizmasıyla ilişkili gen ekspresyonunu baskılayarak Metrn üretimini azalttığını düşündürmektedir (213). Yenidoğan çalışmaları ortak bir sonuç ortaya koymaktadır: Metrn, gelişimsel dönemde metabolik çevreye duyarlı bir biyobelirteçtir. Sağlıklı koşullarda yüksek Metrn düzeyleri enerji harcamasını desteklerken, maternal metabolik bozukluklarda görülen düşüş bu düzenleyici mekanizmanın stres altında baskılanabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, çocukluk çağında gözlenen Metrn düzeylerindeki değişikliklerin yalnızca obeziteyle değil, erken dönemde oluşan metabolik programlamayla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir (212,213).

Çalışmamızda çocuk ve adölesan yaş grubunda gözlenen Metrn değişkenliği, gelişimsel farklılıklar ve kahverengi yağ dokusundan beyaz yağ dokusuna geçiş süreciyle ilişkili olabilir. Obeziteyle birlikte bu fizyolojik düşüşün belirginleşmesi ve özellikle

pubertal dönemdeki hormonal değişikliklerin de bu sürece katkı sağlaması, metabolik stresin artışıyla Metrn'l'in yeniden yükselmesine yol açabilir. Bu durum, adaptif bir yanıt olasılığını güçlendirmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada saptanan Metrn'l düzeylerindeki farklılıklar, yalnızca obezite ve insülin direnciyle değil, erken yaşamda edinilen metabolik programlamanın etkileriyle de açıklanabilir. Ayrıca obez fakat insülin direnci olmayan grupta Metrn'l düzeylerinin düşük bulunması, Metrn'l üretiminin obezitenin erken evrelerinde baskılanabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, insülin direncinin gelişmesiyle Metrn'l düzeyinin yeniden yükselmesi, metabolik stres karşısında oluşan kompensatuvar bir yanıt olabilir. Bu bulgu, Metrn'l'in enerji dengesi, inflamasyon kontrolü ve insülin duyarlılığı üzerinde adaptif bir adipomiyokin olarak rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (214).

Metrn'l düzeyleri üzerine yapılan araştırmalar, bu molekülün enerji metabolizmasında çok yönlü bir role sahip olduğunu göstermektedir. Adipoz dokuda artan inflamasyon, makrofaj aktivasyonu ve sitokin üretimi gibi süreçler Metrn'l ekspresyonunu etkileyebilmektedir. Bu nedenle Metrn'l, hem inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde hem de insülin duyarlılığının korunmasında potansiyel bir araçtır. Aslında Metrn'l düzeylerindeki değişiklikler aynı zamanda inflamatuvar süreçlerle de ilişkilidir. Deneysel çalışmalarda Metrn'l uygulanmasının, eozinofili bağımlı olarak IL-4, IL-13 yanıtını artırarak M2 makrofaj aktivasyonunu ve anti-inflamatuvar programı destekler. Bu mekanizma, Metrn'l'in metabolik stres ve inflamasyon arasında denge kuran bir aracı olabileceğini desteklemektedir. Nitekim deneysel modellerde Metrn'l uygulamasının, beyaz yağ dokusunda "browning" yanıtını uyardığı, glikoz toleransını iyileştirdiği ve sistemik inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir (2, 3).

Çalışmamızda Metrn'l düzeyleri ile insülin ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir paralellik gözlenmiştir. İnsülin direncinin belirginleştiği grupta Metrn'l düzeyinin yeniden yükselmesi, bu molekülün insülin sinyalizasyonundaki bozulmaya yanıt olarak salgılanabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, AlKhairi ve arkadaşları, obez ve T2DM bireylerde Metrn'l ekspresyonunun arttığını ve bu artışın inflamatuvar uyarılar ile glukoz homeostazındaki dengesizlikle ilişkili olabileceğini bildirmiştir (204). Metrn'l'in bu bağlamda "koruyucu" veya "telafi edici" bir yanıt olarak yükselmesi mümkündür; ancak uzun dönemde bu yanıtın sürdürülememesi Metrn'l düzeylerinde düşüşe yol açabilir.

Ayrıca Lee ve arkadaşları, yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direnci modellerinde Metrn1'in AMPK α 2 yolunu aktive ederek glukoz alımını artırdığını ve metabolik dengeyi korumaya çalıştığını göstermiştir (215). Bu bulgular, Metrn1'in insülin direncine adaptif bir yanıt olarak salgılanabileceğini ve metabolik stres altında dinamik bir şekilde değişebileceğini ortaya koymaktadır.

Tüm bu sonuçlar, Metrn1 düzeyinin obezite ve insülin direncinin ilerlemesiyle birlikte arttığını ve bu artışın metabolik stresle ilişkili bir kompensatuvar yanıt olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen veriler, bizim çalışmamızda elde edilen obez ve insülin direnci bulunan bireylerde saptanan yüksek Metrn1 düzeyleriyle de uyumludur. Bu yönüyle, Metrn1 artışının çocukluk çağı obezitesinde adaptif bir süreç olabileceğini öne sürülebilir.

Çalışmamızda Metrn1 düzeyi yüksek olan bireylerde trigliserid düzeylerinin de artış eğiliminde olduğu, obez gruplarda ALT ve GGT düzeylerinin anlamlı biçimde yükseldiği ve hepatosteatoz sıklığının arttığı belirlenmiştir ($p < 0,001$). Bu bulgular, Metrn1'in hepatik lipid metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde, Metrn1'in karaciğer yağlanmasıyla bağlantılı olduğu ve MDİYKH olan bireylerde düzeylerinin değişken seyrettiği bildirilmektedir. Özellikle Liu ve arkadaşları, MDİYKH'li hastalarda serum Metrn1 düzeylerinin azaldığını göstermiştir (216). Çalışmamızda olguların hepatosteatoz varlığı ve Metrn1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır; ancak çalışmamızdaki obez ve insülin direnci olan grupta Metrn1 artışı, karaciğer yağlanmasının ilerlemesine karşı gelişen bir yanıt veya sistemik inflamasyonun sonucu olabilir. Bu durum, Metrn1'in hepatik metabolik stres ve inflamasyonla adaptif olarak ilişkilendiğini düşündürmektedir.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle araştırma tek merkezli olarak yürütülmüş olup, örneklem sayısı sınırlıdır ($n=90$). Bu durum, elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca araştırmanın gözlemsel vaka kontrol tasarımı sahip olması, Metrn1 düzeylerindeki değişimlerin nedensel ilişkilerini ortaya koymayı güçleştirmektedir.

Metnrl düzeyini etkileyebileceđi dűşűnűlen cinsiyet, puberte evresi, fiziksel aktivite düzeyi, beslenme alışkanlıkları, uyku süresi ve genetik varyasyonlar gibi potansiyel karıştııcı deđişkenler bu çalıřmada ayrıntılı biçimde deđerlendirilememiřtir. Bu faktűrlerin kontrol edilememesi, elde edilen sonuçlarda kısmi yanlılıđa neden olmuş olabilir.

Metnrl ۆlűmű yalnızca tek bir zaman noktasında gerçekleřtirilmiř olup, gűn içi ya da mevsimsel deđerişimlere bađlı biyolojik varyasyon dikkate alınmamıřtır. Ayrıca Metnrl düzeyleri ile vűcut yađ dađılımı (visseral/subkutan yađ oranı) arasındaki iliřki dođrudan görüntűleme yöntemleriyle (ör. DEXA veya manyetik rezonans görüntűleme) deđerlendirilmemiřtir.

Son olarak, çalışmada karaciğer yağlanması ultrasonografi ile belirlenmiş, ancak histopatolojik doğerulama yapılamamıştır. Bu durum, hepatosteatoz derecelendirmesinde subjektif farklılıkların ortaya çıkmasına yol açmış olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuçlarımız Metrn1'in çocukluk ve adölesan obezitesinde dinamik, adaptif ve metabolik stresle ilişkili bir belirteç olduğunu göstermektedir. Metabolik stres ve insülin direnci arttığında yükselmesi, kompensatuvar bir yanıt olarak değerlendirilebilir; bu yanıtın yetersizliği ise metabolik komplikasyon riskini artırabilir. Dolayısıyla, Metrn1 yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda metabolik stres yanıtının potansiyel modülatörü ve terapötik hedefi olarak önem taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçları Metrn1'in çocuk ve adölesan obezitesinde metabolik stres ve insülin direncine adaptif yanıt olarak yükseldiği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamız çocuk ve adölesan obezitesinde Metrn1 düzeylerindeki dinamik değişimi ve insülin direnciyle ilişkisini inceleyen öncü ve özgün bir araştırma niteliğindedir. Elde edilen sonuçların, gelecekte yapılacak prospektif, çok merkezli ve daha geniş örneklemler için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med.* 2022 Dec;292(6):870-891. doi: 10.1111/joim.13547. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35883220; PMCID: PMC9805112.
2. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell.* 2014 Jun 5;157(6):1279-1291. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.065. PMID: 24906147; PMCID: PMC4131287.
3. Li Z, Gao Z, Sun T, Zhang S, Yang S, Zheng M et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Immunol.* 2023 Feb 24;14:1098570. doi: 10.3389/fimmu.2023.1098570. PMID: 36911663; PMCID: PMC9998503.
4. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005 Oct 1;366(9492):1197-209. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67483-1. PMID: 16198769.
5. Purnell JQ. Definitions, classification, and epidemiology of obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000– [cited 2025 May 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>.
6. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO; 2000.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010–2014). Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2010.
8. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015 Dec;7(4):280-93. doi: 10.4274/jcrpe.2183. PMID: 26777039; PMCID: PMC4805217.
9. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child.* 2006 Jul;91(7):612-7. doi: 10.1136/adc.2005.085522. PMID: 16790722; PMCID: PMC2082845.

10. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for children and youths. *Exerc Sport Sci Rev.* 1986;14:325-57. PMID: 3525188.
11. Freedman DS, Wang J, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson RN Jr et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2005 Jan;29(1):1-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0802735. PMID: 15278104.
12. World Health Organization. BMI-for-age (5-19 years). Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>. Accessed 15 May 2025.
13. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007 Sep;85(9):660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497. PMID: 18026621; PMCID: PMC2636412.
14. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000 Jun 8;(314):1-27. PMID: 11183293.
15. Bervoets L, Massa G. Defining morbid obesity in children based on BMI 40 at age 18 using the extended international (IOTF) cut-offs. *Pediatr Obes.* 2014 Oct;9(5):e94-8. doi: 10.1111/j.2047-6310.2014.00217.x. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24578314.
16. Centers for Disease Control and Prevention. About Child & Teen BMI. Atlanta, GA: CDC; 2023. https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_BMI/about_childrens_BMI.html. Accessed 15 May 2025.
17. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007 Dec;120 Suppl 4:S164-92. doi: 10.1542/peds.2007-2329C. PMID: 18055651.
18. World Health Organization. BMI-for-age (5–19 years). Growth reference data; 2025. Geneva: WHO; 2025. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>. Accessed 15 May 2025.
19. Centers for Disease Control and Prevention. BMI-Age-percentiles-GIRLS-Z-Scores. Atlanta: CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/growthcharts/data/extended-bmi/BMI-Age-percentiles-GIRLS-Z-Scores.pdf>. Accessed 15 May 2025.
20. Centers for Disease Control and Prevention. BMI-Age-percentiles-BOYS-Z-Scores. Atlanta: CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/growthcharts/data/extended-bmi/BMI-Age-percentiles-BOYS-Z-Scores.pdf>. Accessed 15 May 2025.
21. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):881-7. doi: 10.1038/nature05488. PMID: 17167477.

22. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994 Oct;74(4):761-811. doi: 10.1152/physrev.1994.74.4.761. PMID: 7938225.
23. World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: WHO; 2011.
24. Seidell JC, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr.* 2001 Sep;74(3):315-21. doi: 10.1093/ajcn/74.3.315. PMID: 11522554.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P et al; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005 Nov 5;366(9497):1640-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5. PMID: 16271645.
26. Dundar, I., & Akninci, A. (2022). Frequency of dyslipidemia and associated risk factors among obese children and adolescents in Turkey. *Iranian Journal of Pediatrics*, 32(3). doi: [10.5812/ijp-122937](https://doi.org/10.5812/ijp-122937)
27. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):566-72. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830b5f23. PMID: 18685451; PMCID: PMC2741386.
28. Wang J, Thornton JC, Russell M, Burastero S, Heymsfield S, Pierson RN Jr. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jul;60(1):23-8. doi: 10.1093/ajcn/60.1.23. PMID: 8017333.
29. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Goodpaster BH, Harris TB, Kritchevsky SB et al; Health ABC Study. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia.* 2005 Feb;48(2):301-8. doi: 10.1007/s00125-004-1637-7. Epub 2005 Jan 20. PMID: 15660262.
30. de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull.* 2004 Mar;25(1 Suppl):S27-36. doi: 10.1177/15648265040251S104. PMID: 15069917.
31. Phillips S, Edlbeck A, Kirby M, Goday P. Ideal body weight in children. *Nutr Clin Pract.* 2007 Apr;22(2):240-5. doi: 10.1177/0115426507022002240. PMID: 17374798.
32. Sağlam H, Tarım Ö. Prevalence and correlates of obesity in schoolchildren from the city of Bursa, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008;1(2):80-8. doi: 10.4008/jcrpe.v1i2.15. Epub 2008 Nov 4. PMID: 21318068; PMCID: PMC3005641.

33. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Çocuklarda Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: TEMD Yayınları; 2023.
34. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017 Jul;18(7):715-723. doi: 10.1111/obr.12551. Epub 2017 May 10. PMID: 28489290.
35. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev.* 2001 Nov;2(4):239-54. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x. PMID: 12119995.
36. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008 Jun 5;453(7196):783-7. doi: 10.1038/nature06902. Epub 2008 May 4. PMID: 18454136.
37. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006;38(1):52-63. doi: 10.1080/07853890500383895. PMID: 16448989.
38. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000 Dec;21(6):697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415. PMID: 11133069.
39. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17576866.
40. World Health Organization. Obesity and overweight: Fact sheet. Geneva: WHO; 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 15 May 2025.
41. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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 Dec 16;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029897; PMCID: PMC5735219.
42. World Health Organization. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2023 edition of the Joint Child Malnutrition Estimates. Geneva: WHO; 2023.
43. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırması (COSI-TUR) 2013 ve 2016 Temel Bulgular. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2017.
44. T.C. Sağlık Bakanlığı. COSI-TUR 2016 Raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2018.
45. T.C. Sağlık Bakanlığı. COSI-TUR 2022 Raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2023.

46. Alkan H, Enç N, Yeni K, Yıldız Ayvaz M, Kayıkcı EE, Kalkan Uğurlu Y. Evaluation of Childhood Obesity, Prevalence, and Related Factors in Istanbul. *Florence Nightingale J Nurs.* 2022 Oct;30(3):267-273. doi: 10.5152/FNJN.2022.20106. PMID: 36106809; PMCID: PMC9623211.
47. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care.* 2015 Apr-Jun;4(2):187-92. doi: 10.4103/2249-4863.154628. PMID: 25949965; PMCID: PMC4408699.
48. Jia P, Zhang L, Yu W, Yu B, Liu M, Zhang D et al. Impact of COVID-19 lockdown on activity patterns and weight status among youths in China: the COVID-19 Impact on Lifestyle Change Survey (COINLICS). *Int J Obes (Lond).* 2021 Mar;45(3):695-699. doi: 10.1038/s41366-020-00710-4. Epub 2020 Dec 4. Erratum in: *Int J Obes (Lond).* 2021 Apr;45(4):920. doi: 10.1038/s41366-020-00736-8. PMID: 33277588; PMCID: PMC7715639.
49. Lange SJ, Kompaniyets L, Freedman DS, Kraus EM, Porter R; DNP3; Blanck HM, Goodman AB. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2-19 Years - United States, 2018-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Sep 17;70(37):1278-1283. doi: 10.15585/mmwr.mm7037a3. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Sep 24;70(38):1355. doi: 10.15585/mmwr.mm7038a6. PMID: 34529635; PMCID: PMC8445379.
50. Stavridou A, Kapsali E, Panagouli E, Thirios A, Polychronis K, Bacopoulou F, et al. Obesity in Children and Adolescents during COVID-19 Pandemic. *Children (Basel).* 2021 Feb 12;8(2):135. doi: 10.3390/children8020135. PMID: 33673078; PMCID: PMC7918914.
51. Khubchandani J, Kandiah J, Saiki D. The COVID-19 Pandemic, Stress, and Eating Practices in the United States. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2020 Oct 3;10(4):950-956. doi: 10.3390/ejihpe10040067. PMID: 34542428; PMCID: PMC8314309.
52. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, Kinsey EW, Wang YC. COVID-19-Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jun;28(6):1008-1009. doi: 10.1002/oby.22813. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32227671; PMCID: PMC7440663.
53. Speakman JR, O'Rahilly S. Fat: an evolving issue. *Dis Model Mech.* 2012 Sep;5(5):569-73. doi: 10.1242/dmm.010553. PMID: 22915015; PMCID: PMC3424450.
54. Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res.* 2016 Jan;60(1):58-66. doi: 10.1002/mnfr.201500406. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26178924; PMCID: PMC5014210.

55. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014 Jan 16;156(1-2):20-44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012. PMID: 24439368; PMCID: PMC3934003.
56. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022 Feb;23(2):120-133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34556834; PMCID: PMC8459824.
57. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med*. 2005;56:443-58. doi: 10.1146/annurev.med.56.062904.144924. PMID: 15660521.
58. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978. PMID: 34552557; PMCID: PMC8450866.
59. Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev*. 2008 Dec;66(12):684-94. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00128.x. PMID: 19019037; PMCID: PMC3683966.
60. Speakman JR. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*. 2015 Mar;4(1):73-91. doi: 10.1007/s13679-015-0143-1. PMID: 26627093.
61. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev*. 2007;29:49-61. doi: 10.1093/epirev/mxm004. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17566051.
62. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986 Jul 4;256(1):51-4. PMID: 3712713.
63. Sørensen TI, Holst C, Stunkard AJ, Skovgaard LT. Correlations of body mass index of adult adoptees and their biological and adoptive relatives. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992 Mar;16(3):227-36. PMID: 1317833.
64. Lifshitz F. Obesity in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(2):53-60. doi: 10.4008/jcrpe.v1i2.35. Epub 2008 Nov 1. PMID: 21318065; PMCID: PMC3005642.
65. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006 Dec;27(7):710-18. doi: 10.1210/er.2006-0040. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17122358.
66. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadottir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):18-24. doi: 10.1038/ng.274. Epub 2008 Dec 14. PMID: 19079260.
67. Crowley V, Vidal-Puig AJ. Mitochondrial uncoupling proteins (UCPs) and obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001 Feb;11(1):70-5. PMID: 11383327.
68. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des*. 2010 Jun;16(17):1896-901. doi: 10.2174/138161210791208893. PMID: 20370675.

69. Rutherford S, Nyholt DR, Curtain RP, Quinlan SR, Gaffney PT, Morris BJ et al. Association of a low density lipoprotein receptor microsatellite variant with obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Nov;21(11):1032-7. doi: 10.1038/sj.ijo.0800512. PMID: 9368827.
70. Özhan, B., Bilgihan, E., Çetin, O., & Ağladioğlu, K. (2023). The relation of vitamin D receptor gene polymorphisms with risk of obesity, metabolic syndrome, hepatostetosis in Turkish children. *Pamukkale Medical Journal*, 16(2), 274-280.
71. Memik F. Obezite. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T, editörler. *Çocuk Endokrinolojisi*. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s.372.
72. Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics*. 2002;2(3):177-87. doi: 10.2165/00129785-200202030-00003. PMID: 12383024.
73. Oswal A, Yeo GS. The leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics. *Obes Rev*. 2007 Jul;8(4):293-306. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00378.x. PMID: 17578380.
74. 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.
75. Memik F. Obezite. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T, editörler. **Çocuk Endokrinolojisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s.373.**
76. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):661-71. doi: 10.1038/35007534. PMID: 10766253.
77. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jun;15(6):367-78. doi: 10.1038/nrn3745. PMID: 24840801; PMCID: PMC4076116.
78. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):13-23. doi: 10.1172/JCI30227. PMID: 17200702; PMCID: PMC1716217.
79. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2005 May;8(5):571-8. doi: 10.1038/nn1455. PMID: 15856065.
80. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Nov;21(11):643-51. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20846876; PMCID: PMC2967652.
81. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425-

32. doi: 10.1038/372425a0. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30;374(6521):479. PMID: 7984236.
82. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*. 1999 Feb;22(2):221-32. doi: 10.1016/s0896-6273(00)81084-3. PMID: 10069329.
83. Friedman JM. Leptin and the regulation of body weigh. *Keio J Med*. 2011;60(1):1-9. doi: 10.2302/kjm.60.1. PMID: 21460597.
84. Alizadeh H. Meteorin-like protein (Metrnl): A metabolic syndrome biomarker and an exercise mediator. *Cytokine*. 2022 Sep;157:155952. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155952. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35780711.
85. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Feb;136:100-107. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.031. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29199003.
86. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jul-Aug;20(4):554-7. doi: 10.4103/2230-8210.183454. PMID: 27366725; PMCID: PMC4911848.
87. John TA, Anastasopoulou C. Hypercortisolism (Cushing Syndrome). 2025 Nov 28. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31855370.
88. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):382-95. doi: 10.1210/jcem.83.2.4594. PMID: 9467546.
89. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):135-49, ix. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.010. PMID: 18226734.
90. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31. doi: 10.1038/nature05414. PMID: 17183312.
91. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):126-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213. PMID: 22753534; PMCID: PMC3401553.
92. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006 Aug;95(8):904-8. doi: 10.1080/08035250600719754. PMID: 16882560.

93. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity* (Silver Spring). 2008 Feb;16(2):275-84. doi: 10.1038/oby.2007.35. PMID: 18239633.
94. Vazquez CE, Cubbin C. Socioeconomic Status and Childhood Obesity: a Review of Literature from the Past Decade to Inform Intervention Research. *Curr Obes Rep*. 2020 Dec;9(4):562-570. doi: 10.1007/s13679-020-00400-2. PMID: 32785878.
95. Rhee KE, Lumeng JC, Appugliese DP, Kaciroti N, Bradley RH. Parenting styles and overweight status in first grade. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2047-54. doi: 10.1542/peds.2005-2259. PMID: 16740847.
96. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014 Dec 13;14:1267. doi: 10.1186/1471-2458-14-1267. PMID: 25495402; PMCID: PMC4301835.
97. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005 Sep 1;162(5):397-403. doi: 10.1093/aje/kwi222. Epub 2005 Aug 2. PMID: 16076830.
98. DiSantis KI, Hodges EA, Johnson SL, Fisher JO. The role of responsive feeding in overweight during infancy and toddlerhood: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Apr;35(4):480-92. doi: 10.1038/ijo.2011.3. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21427696; PMCID: PMC6598438.
99. Mirmiran P, Sherafat-Kazemzadeh R, Jalali-Farahani S, Azizi F. Childhood obesity in the Middle East: a review. *East Mediterr Health J*. 2010 Sep;16(9):1009-17. PMID: 21218730.
100. Taveras EM, Gillman MW, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Rifas-Shiman SL. Reducing racial/ethnic disparities in childhood obesity: the role of early life risk factors. *JAMA Pediatr*. 2013 Aug 1;167(8):731-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.85. PMID: 23733179; PMCID: PMC3835398.
101. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1131-41. doi: 10.1056/NEJMra1011035. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2241. PMID: 25229917.
102. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):840-6. doi: 10.1038/nature05482. PMID: 17167471.
103. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999 Jul 22;341(4):248-57. doi: 10.1056/NEJM199907223410406. PMID: 10413738.
104. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860-7. doi: 10.1038/nature05485. PMID: 17167474.

105. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):85-97. doi: 10.1038/nri2921. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21252989; PMCID: PMC3518031.
106. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):226-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6. Erratum in: *Lancet*. 2002 Mar 22;361(9362):1060. PMID: 12547549.
107. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3815-9. doi: 10.1210/jcem.86.8.7741. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1626. PMID: 11502817.
108. Walker BR. Cortisol--cause and cure for metabolic syndrome? *Diabet Med*. 2006 Dec;23(12):1281-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01998.x. PMID: 17116176.
109. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Sep;17(9):1678-83. doi: 10.1038/oby.2009.76. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19300426.
110. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000 Dec;21(6):671-96. doi: 10.1210/edrv.21.6.0416. PMID: 11133068.
111. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche--a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):221-31. doi: 10.1159/000369458. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25676474.
112. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008 Feb;121 Suppl 3:S208-17. doi: 10.1542/peds.2007-1813F. PMID: 18245513.
113. Rosenfield RL. Puberty and puberty disorders in girls. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20(1):15-42.
114. Mogri M, Dhindsa S, Quattrin T, Ghanim H, Dandona P. Testosterone concentrations in young pubertal and post-pubertal obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):593-9. doi: 10.1111/cen.12018. PMID: 22970699; PMCID: PMC3524388.
115. Derderian SC, Patten L, Kaizer AM, Moore JM, Ogle S, Jenkins TM, et al. Influence of Weight Loss on Obesity-Associated Complications After Metabolic and Bariatric Surgery in Adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Dec;28(12):2397-2404. doi: 10.1002/oby.23038. PMID: 33230961; PMCID: PMC8882436.
116. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of

- Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-395. doi: 10.1159/000479371. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29156452.
117. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
118. Yoshii K, Isojima T, Piedvache A, Morisaki N, Tanaka T, Nagata S. Reduced pubertal growth in children with obesity regardless of pubertal timing. *Endocr J.* 2020 Apr 28;67(4):477-484. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0359. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32009029.
119. Park MJ, Kim HS, Kang JH, Kim DH, Chung CY. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, free IGF-I, IGF binding protein (IGFBP)-1, IGFBP-3 and insulin in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Mar-Apr;12(2):139-44. doi: 10.1515/JPEM.1999.12.2.139. PMID: 10392359.
120. Daniels SR. The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child.* 2006 Spring;16(1):47-67. doi: 10.1353/foc.2006.0004. PMID: 16532658.
121. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011 Jul;35(7):891-8. doi: 10.1038/ijo.2010.222. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20975725.
122. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2362-74. doi: 10.1056/NEJMoa031049. PMID: 15175438.
123. Bacha F, Gidding SS. Cardiac Abnormalities in Youth with Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016 Jul;16(7):62. doi: 10.1007/s11892-016-0750-6. PMID: 27168062.
124. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82. doi: 10.1542/peds.103.6.1175. PMID: 10353925.
125. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2329-37. doi: 10.1056/NEJMoa072515. PMID: 18057335; PMCID: PMC3062903.
126. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2371-9. doi: 10.1056/NEJMsa073166. PMID: 18057339.

127. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):475-82. doi: 10.1542/peds.113.3.475. PMID: 14993537.
128. Meydanlioglu A, Akcan A, Oncel S, Adibelli D, Cicek Gumus E, Sarvan S, et al. Prevalence of obesity and hypertension in children and determination of associated factors by CHAID analysis. *Arch Pediatr*. 2022 Jan;29(1):30-35. doi: 10.1016/j.arcped.2020.10.017. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34955305.
129. Çam HH, Ustuner Top F. Prevalence of Hypertension and Its Association with Body Mass Index and Waist Circumference Among Adolescents in Turkey: A Cross-Sectional Study. *J Pediatr Nurs*. 2021 Mar-Apr;57:e29-e33. doi: 10.1016/j.pedn.2020.09.017. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33010984.
130. Ho M, Garnett SP, Baur L, Burrows T, Stewart L, Neve M, et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1647-71. doi: 10.1542/peds.2012-1176. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23166346.
131. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1876-85. doi: 10.1056/NEJMoa1010112. PMID: 22087679.
132. Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin*. 2014 Winter;54(1):1-11. doi: 10.1097/IIO.0b013e3182aabf11. PMID: 24296367; PMCID: PMC3864361.
133. Sugerman HJ, Felton WL 3rd, Salvant JB Jr, Sismanis A, Kellum JM. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1655-9. doi: 10.1212/wnl.45.9.1655. PMID: 7675222.
134. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*. 2009 Jan 27;72(4):304-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000333254.84120.f5. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18923135; PMCID: PMC2677502.
135. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387-95. doi: 10.1002/hep.20466. PMID: 15565570.
136. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):e561-5. doi: 10.1542/peds.2004-1832. PMID: 15867021.

137. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1836-46. doi: 10.1002/hep.24001. PMID: 21038418.
138. Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Apr;19(4):338-48. doi: 10.1111/1469-0691.12140. Epub 2013 Mar 2. PMID: 23452163.
139. Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle Interventions Including Nutrition, Exercise, and Supplements for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5):1375-86. doi: 10.1007/s10620-016-4126-1. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27041377; PMCID: PMC4848041.
140. Goyal NP, Schwimmer JB. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016 May;20(2):325-38. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.003. Epub 2015 Dec 14. PMID: 27063272; PMCID: PMC4829737.
141. Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):328-33. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824d256f. PMID: 22314396; PMCID: PMC3401629.
142. Quitadamo P, Buonavolontà R, Miele E, Masi P, Coccorullo P, Staiano A. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul;55(1):72-5. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182549c44. PMID: 22437469.
143. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2008 Oct 16;359(16):1700-7. doi: 10.1056/NEJMcp0804684. PMID: 18923172; PMCID: PMC3058591.
144. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2307-12. doi: 10.1007/s10620-008-0413-9. Epub 2008 Jul 24. PMID: 18651221; PMCID: PMC2827866.
145. Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1684-95. doi: 10.1542/peds.2013-0421. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23629618.
146. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018 May-Jun;115(3):214-218. PMID: 30228725; PMCID: PMC6140167.
147. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510.

148. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al; American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e714-55. doi: 10.1542/peds.2012-1672. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22926176.
149. Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med*. 1998 Mar;19(1):33-54. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70430-5. PMID: 9554216.
150. Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep*. 2013 Sep 25;5:109-23. doi: 10.2147/NSS.S51907. PMID: 24109201; PMCID: PMC3792928.
151. Halbower AC, Mahone EM. Neuropsychological morbidity linked to childhood sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev*. 2006 Apr;10(2):97-107. doi: 10.1016/j.smrv.2005.10.002. Epub 2006 Feb 3. PMID: 16459110.
152. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 22;20(3):459. doi: 10.3390/ijms20030459. PMID: 30678164; PMCID: PMC6387387.
153. Loder RT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of slipped capital femoral epiphysis. *ISRN Orthop*. 2011 Sep 21;2011:486512. doi: 10.5402/2011/486512. PMID: 24977061; PMCID: PMC4063129.
154. Aronsson DD, Loder RT, Breur GJ, Weinstein SL. Slipped capital femoral epiphysis: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006 Nov;14(12):666-79. doi: 10.5435/00124635-200611000-00010. PMID: 17077339.
155. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1869-75. doi: 10.1002/art.39707. PMID: 27059260; PMCID: PMC4966641.
156. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1501-10. doi: 10.1002/art.20256. PMID: 15146420.
157. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;2006(4):CD003817. doi: 10.1002/14651858.CD003817.pub3. PMID: 17054187; PMCID: PMC9017288.
158. Neumark-Sztainer D, Wall M, Eisenberg ME, Story M, Hannan PJ. Overweight status and weight control behaviors in adolescents: longitudinal and secular trends from 1999 to 2004. *Prev Med*. 2006 Jul;43(1):52-9. doi: 10.1016/j.ypmed.2006.03.014. Epub 2006 May 11. PMID: 16697035.

159. Griffiths LJ, Parsons TJ, Hill AJ. Self-esteem and quality of life in obese children and adolescents: a systematic review. *Int J Pediatr Obes.* 2010 Aug;5(4):282-304. doi: 10.3109/17477160903473697. PMID: 20210677.
160. Puder JJ, Munsch S. Psychological correlates of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2010 Dec;34 Suppl 2:S37-43. doi: 10.1038/ijo.2010.238. PMID: 21151145.
161. Martin A, Booth JN, McGeown S, Niven A, Sproule J, Saunders DH, et al. Longitudinal Associations Between Childhood Obesity and Academic Achievement: Systematic Review with Focus Group Data. *Curr Obes Rep.* 2017 Sep;6(3):297-313. doi: 10.1007/s13679-017-0272-9. PMID: 28695352; PMCID: PMC5585992.
162. Zeller MH, Reiter-Purtill J, Jenkins TM, Ratcliff MB. Adolescent suicidal behavior across the excess weight status spectrum. *Obesity (Silver Spring).* 2013 May;21(5):1039-45. doi: 10.1002/oby.20084. PMID: 23784908; PMCID: PMC3694737.
163. Jelalian E, Sato A, Hart CN. The effect of group-based weight control intervention on adolescent psychosocial outcomes: Perceived peer rejection, social anxiety and self-concept. *Child Health Care.* 2011 Jul 1;40(3):197-211. doi: 10.1080/02739615.2011.590391. Epub 2012 Aug 23. PMID: 23258948; PMCID: PMC3525356.
164. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):794-8. doi: 10.1056/NEJMs1606602. PMID: 27557308; PMCID: PMC6754861.
165. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423. PMID: 12711737.
166. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15(6):556-65. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285. Epub 2010 May 27. PMID: 20507889; PMCID: PMC3227989.
167. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer.* 2015 Aug;15(8):484-98. doi: 10.1038/nrc3967. PMID: 26205341.
168. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Aug;10(8):455-465. doi: 10.1038/nrendo.2014.94. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24935119; PMCID: PMC4374431.
169. Iyengar NM, Gucaip A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol.* 2016 Dec

- 10;34(35):4270-4276. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4283. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27903155; PMCID: PMC5562428.
170. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):727-48. doi: 10.1152/physrev.00030.2014. PMID: 26084689; PMCID: PMC4491542.
171. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr.* 2020 Apr 1;150(4):663-671. doi: 10.1093/jn/nxz268. PMID: 31758189; PMCID: PMC7317613.
172. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. 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. PMID: 28359099; PMCID: PMC6283429.
173. Daniels SR, Hassink SG; COMMITTEE ON NUTRITION. The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e275-92. doi: 10.1542/peds.2015-1558. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26122812.
174. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, et al; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 May 9;135(19):e1017-e1034. doi: 10.1161/CIR.0000000000000439. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27550974; PMCID: PMC5365373.
175. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018 Nov 20;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854. PMID: 30418471; PMCID: PMC9582631.
176. Davis CL, Pollock NK, Waller JL, Allison JD, Dennis BA, Bassali R, et al. Exercise dose and diabetes risk in overweight and obese children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Sep 19;308(11):1103-12. doi: 10.1001/2012.jama.10762. PMID: 22990269; PMCID: PMC3487697.
177. Robinson TN, Banda JA, Hale L, Lu AS, Fleming-Milici F, Calvert SL, et al. Screen Media Exposure and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017 Nov;140(Suppl 2):S97-S101. doi: 10.1542/peds.2016-1758K. PMID: 29093041; PMCID: PMC5769928.

178. Epstein LH, Paluch RA, Roemmich JN, Beecher MD. Family-based obesity treatment, then and now: twenty-five years of pediatric obesity treatment. *Health Psychol.* 2007 Jul;26(4):381-91. doi: 10.1037/0278-6133.26.4.381. PMID: 17605557; PMCID: PMC2387251.
179. Sabin MA, Kiess W. Childhood obesity: Current and novel approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;29(3):327-38. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.003. Epub 2015 Apr 22. PMID: 26051294.
180. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Hubbard VS, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res.* 2002 Jul;10(7):642-50. doi: 10.1038/oby.2002.87. PMID: 12105286.
181. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jun 15;293(23):2873-83. doi: 10.1001/jama.293.23.2873. Erratum in: *JAMA.* 2005 Sep 28;294(12):1491. PMID: 15956632.
182. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32233338.
183. Gou H, Zhai Y, Guo J. Efficacy and safety of liraglutide for weight management in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2023 Nov;182(11):5095-5108. doi: 10.1007/s00431-023-05186-8. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37672063.
184. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Dec;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33137293.
185. Rodríguez, A., Mastronardi, C., & Paz-Filho, G. (2015). New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1391 - 1400. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s66521>.
186. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG, et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes.* 2011 Feb;60(2):477-85. doi: 10.2337/db10-1185. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21228310; PMCID: PMC3028347.

187. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al; Teen-LABS Consortium. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016 Jan 14;374(2):113-23. doi: 10.1056/NEJMoa1506699. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26544725; PMCID: PMC4810437.
188. Jørgensen JR, Fransson A, Fjord-Larsen L, Thompson LH, Houchins JP, Andrade N, et al. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):172-81. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.027. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21985865.
189. Zheng SL, Li ZY, Song J, Liu JM, Miao CY. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin*. 2016 May;37(5):571-9. doi: 10.1038/aps.2016.9. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27063217; PMCID: PMC4857552.
190. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Apr;20(4):344-54. doi: 10.1111/cns.12219. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24393292; PMCID: PMC6492994.
191. Berghoff M, Höpfinger A, Rajendran R, Karrasch T, Schmid A, Schäffler A. Evidence of a Muscle-Brain Axis by Quantification of the Neurotrophic Myokine METRNL (Meteorin-Like Protein) in Human Cerebrospinal Fluid and Serum. *J Clin Med*. 2021 Jul 24;10(15):3271. doi: 10.3390/jcm10153271. PMID: 34362056; PMCID: PMC8347672.
192. Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:313-36. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.002. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26477920.
193. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol*. 2015 Feb;156(2):119-27. doi: 10.1016/j.clim.2014.11.006. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25486603; PMCID: PMC4336607.
194. Bakshi T, Pham D, Kaur R, Sun B. Hidden Relationships between N-Glycosylation and Disulfide Bonds in Individual Proteins. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 29;23(7):3742. doi: 10.3390/ijms23073742. PMID: 35409101; PMCID: PMC8998389.
195. Hu W, Wang R, Sun B. Meteorin-Like Ameliorates β Cell Function by Inhibiting β Cell Apoptosis of and Promoting β Cell Proliferation via Activating the WNT/ β -Catenin

- Pathway. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 17;12:627147. doi: 10.3389/fphar.2021.627147. PMID: 33815109; PMCID: PMC8010136.
196. Li J, Ye P, Si J, Xiang G. Meteorin-like/Metrnl: A pleiotropic cytokine implicated in metabolic, inflammatory and malignant disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2025 Dec 5;87:64-72. doi: 10.1016/j.cytogfr.2025.12.003. Epub ahead of print. PMID: 41365208.
197. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2021 Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.
198. Ding X, Chang X, Wang J, Bian N, An Y, Wang G, et al. Serum Metrnl levels are decreased in subjects with overweight or obesity and are independently associated with adverse lipid profile. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 5;13:938341. doi: 10.3389/fendo.2022.938341. PMID: 36133314; PMCID: PMC9483104.)
199. Schmid A, Karrasch T, Schäffler A. Meteorin-Like Protein (Metrnl) in Obesity, during Weight Loss and in Adipocyte Differentiation. *J Clin Med.* 2021 Sep 23;10(19):4338. doi: 10.3390/jcm10194338. PMID: 34640356; PMCID: PMC8509786..
200. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum Meteorin like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Apr;150:57-63. doi: 10.1016/j.diabres.2019.02.026. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30825562.
201. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One.* 2018 Sep 13;13(9):e0204180. doi: 10.1371/journal.pone.0204180. PMID: 30212581; PMCID: PMC6136801.
202. Alizadeh H, Alizadeh A. Association of Meteorin-Like Hormone with insulin resistance and body composition in healthy Iranian adults. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):881-885. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.031. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Diabetes Metab Syndr.* 2022 May;16(5):102505. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102505. PMID: 32563939.
203. Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, Schwartze JT, Dunzendorfer H, Kiess W, et al. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation

- leading to adipocyte hypertrophy in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Jan;41(1):112-119. doi: 10.1038/ijo.2016.180. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27748745..
204. AlKhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, Madhoun AA, Nizam R, Melhem M, et al. Increased Expression of Meteorin-Like Hormone in Type 2 Diabetes and Obesity and Its Association with Irisin. *Cells*. 2019 Oct 19;8(10):1283. doi: 10.3390/cells8101283. PMID: 31635130; PMCID: PMC6829873.
205. 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 Apr;115(4):e500-3. doi: 10.1542/peds.2004-1921. Epub 2005 Mar 1. PMID: 15741351.
206. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Ponto de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso [Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Dec;52(9):1466-73. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302008000900010. PMID: 19197455.
207. Hao L, Liu L, Lin H, Guo S, Lian B, Yin C, et al. Elevated serum METRNL levels in children with obesity and its association with insulin resistance. *Eur J Pediatr*. 2025 Aug 9;184(9):543. doi: 10.1007/s00431-025-06362-8. PMID: 40782135; PMCID: PMC12335386.
208. Kabachieva P, Gateva A, Velikova T, Georgiev T, Yamanishi K, Okamura H, et al. Meteorin-like Protein and Zonulin in Polycystic Ovary Syndrome: Exploring Associations with Obesity, Metabolic Parameters, and Inflammation. *Biomedicines*. 2024 Jan 19;12(1):222. doi: 10.3390/biomedicines12010222. PMID: 38275393; PMCID: PMC10813337.
209. Jamal MH, AlOtaibi F, Dsouza C, Al-Sabah S, Al-Khaledi G, Al-Ali W, et al. Changes in the expression of meteorin-like (METRNL), irisin (FNDC5), and uncoupling proteins (UCPs) after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Aug;30(8):1629-1638. doi: 10.1002/oby.23473. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35844163.
210. Cavli C, Önalán E, Yakar B, Dönder E, Buran İ, Önalán E. Low serum levels of meteorin-like/subfatin is related to obesity and insulin resistance. *Fam Pract Palliat Care*. December 2022;7(5):137-141. doi:10.22391/fppc.1130758.

211. Moradi N, Fadaei R, Roozbehkia M, Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Razzaghy-Azar M, et al. Meteorin-like Protein and Asprosin Levels in Children and Adolescents with Obesity and Their Relationship with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Lab Med*. 2023 Sep 5;54(5):457-463. doi: 10.1093/labmed/lmac152. PMID: 36762837.
212. Garcia-Beltran C, Navarro-Gascon A, López-Bermejo A, Quesada-López T, de Zegher F, Ibáñez L, et al. Meteorin-like levels are associated with active brown adipose tissue in early infancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 2;14:1136245. doi: 10.3389/fendo.2023.1136245. PMID: 36936161; PMCID: PMC10018039.
213. Lappas M. Maternal obesity and gestational diabetes decrease Metrnl concentrations in cord plasma. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Sep;34(18):2991-2995. doi: 10.1080/14767058.2019.1676713. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31608723..
214. Yao C, Zhang H, Wang L, Li J. Correlation of serum Meteorin-like (Metrnl) level with type 2 diabetic peripheral neuropathy. *BMC Endocr Disord*. 2024 Jun 7;24(1):83. doi: 10.1186/s12902-024-01616-2. PMID: 38849768; PMCID: PMC11162054.
215. Lee JO, Byun WS, Kang MJ, Han JA, Moon J, Shin MJ, et al. The myokine meteorin-like (metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2. *FEBS J*. 2020 May;287(10):2087-2104. doi: 10.1111/febs.15301. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32196931; PMCID: PMC7383816.
216. Liu M, Gao X, Tian Y, Li H, Yin Z, Han L, et al. Serum Metrnl is Decreased in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Feb 1;17:533-543. doi: 10.2147/DMSO.S447127. PMID: 38318446; PMCID: PMC10840552.

8. EKLER

EK 1:



T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Başvuru Değerlendirme Sonucu

07/05/2024

Sayın Prof. Dr. Havva Nur PELTEK KENDİRCİ

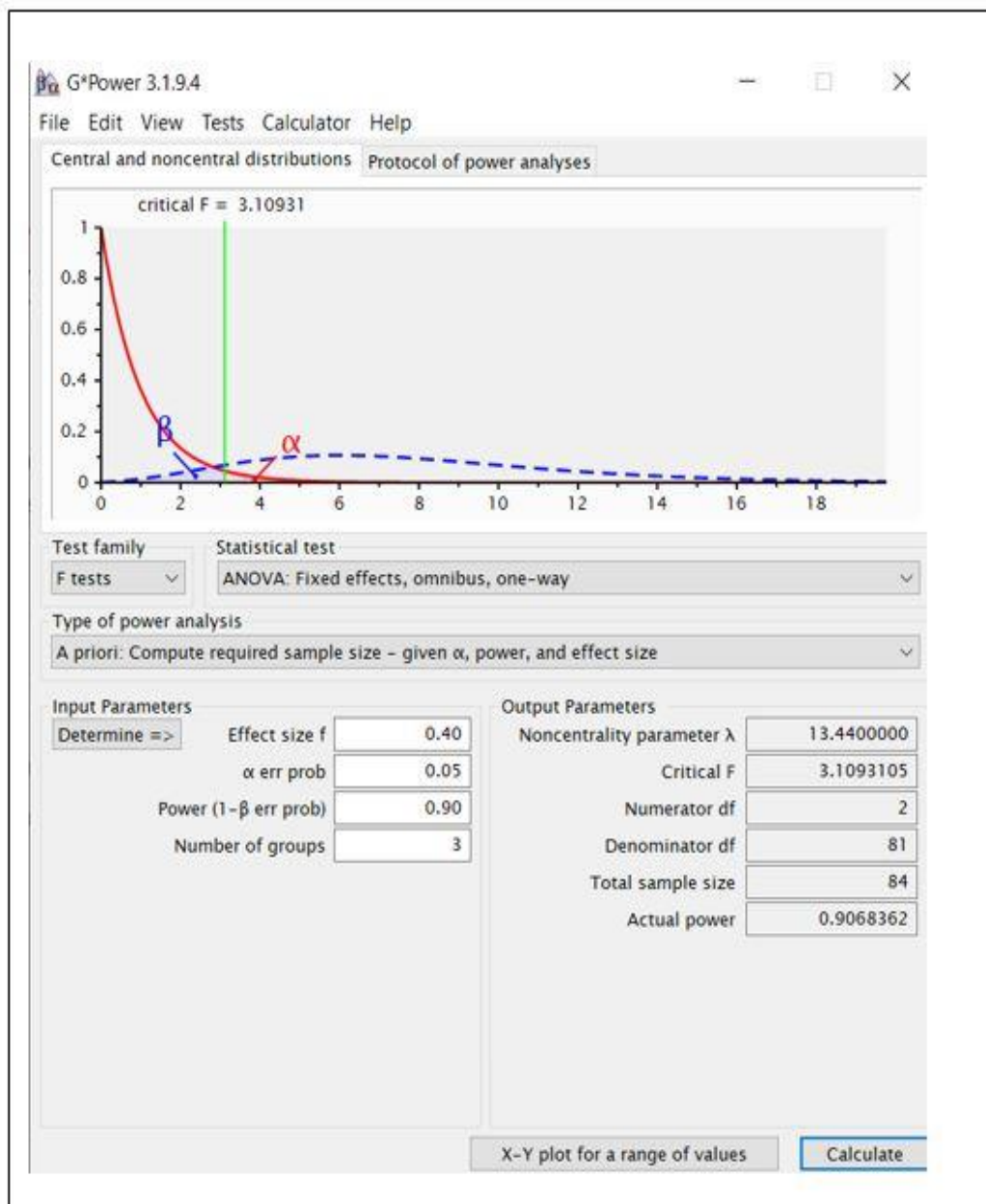
Etik Kurulumuza yapmış olduğunuz başvurunuzla ilgili kurul kararımız ve ilgili bilgiler aşağıda yer almaktadır. Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Güven GÜNEY
Başkan

Başvuru Numarası	2024-09
Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Havva Nur PELTEK KENDİRCİ
Araştırma Başlığı	Obez Çocuk ve Adolesanlarda Serum Metrn (Subfatin) Düzeylerinin Belirlenmesi
Toplantı Tarihi	07/05/2024
Karar Numarası	2024-09

- Araştırma başvurunuz etik açıdan uygun bulunmuştur.
- Araştırmaya Kurum İzni/İzinleri alındıktan sonra başlanması uygun bulunmuştur.
- Başvurunun, ekte belirtilen düzeltmelerin yapılması halinde tekrar değerlendirilmesine karar verilmiştir.
- Araştırma projesi etik açıdan uygun olmadığından başvurunun reddine karar verilmiştir.

EK 2:



EK 3:



2025-11-05 10:29:17.0

Benzerlik Raporu

sametcan demirbaş adına yüklenen "**OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA SERUM METRNL (SUBFATİN) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**" isimli eserin benzerlik testi yapılmıştır. Test sonucunda benzerlik oranı **%27** bulunmuştur.



Doküman Kodu : 1126083_1762327749552

Doküman Kodu ile bu dokümanın doğruluğu <https://app.intihal.net/kontrol.jsp> adresinden kontrol edilebilir.