



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSÜLİN DİRENCİ OLAN OBEZ 10-18 YAŞ ARASI HASTALARDA
METFORMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN GERİYE DÖNÜK
İNCELENMESİ

Dr. Nurten KAHRAMAN AKYEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNSÜLİN DİRENCİ OLAN OBEZ 10-18 YAŞ ARASI HASTALARDA
METFORMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN GERİYE DÖNÜK
İNCELENMESİ**

Dr. Nurten Kahraman Akyel

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Halil SAĞLAM

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	63
Bulgular.....	68
Tartışma ve Sonuç.....	90
Kaynaklar.....	103
Ekler.....	118
Teşekkür.....	124
Özgeçmiş.....	125

ÖZET

Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında 1 Ocak 2010 ve 30 Aralık 2019 tarihleri arasında izlenen ve insülin direnci (İR) nedeniyle metformin tedavisi alan 40 obez hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve metformin tedavisi alan obez hastaların başlangıçta, 6. ayda ve 1. yıldaki antropometrik ve metabolik parametreleri karşılaştırılmıştır. Olguların ortalama yaşı $13,60 \pm 1,47$ yıl ve %60'ı kadın idi En sık başvuru yakınması %87,80 oranında ağırlık fazlalığı idi. Olguların tamamı pubertal dönemde idi.

Çalışmada, 1 yıl metformin tedavisi kullanan hastalarda 6. ay ve 1. yıl vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) ve VKİ SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) düşüş saptanmış ve ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Yine olguların 1. yıl açlık glukoz ($p = 0,009$), açlık insülin ($p = 0,001$), glikolize hemoglobin (HbA1c) ($p = 0,009$), HOMA-IR (insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi) ($p = 0,001$), insülin sensitivite indeksi ($p = 0,001$) ve Quick indeksi (kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi) ($p = 0,005$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı.

Metformin tedavisi ile birlikte yaşam tarzı değişikliği gözlenen grupta, yaşam tarzı değişikliği olmadan metformin kullanan gruba göre 1. yılda VKİ SDS ($p = 0,023$), HOMA-IR ($p = 0,039$), Quick indeksi ($p = 0,044$) ve insülin sensitivite indeksinde ($p = 0,007$) anlamlı iyileşme saptandı.

Sonuç olarak, insülin direnci olan ve metformin tedavisi alan obez adolesanlarda tedavinin 6. ayında ve 1. yılında antropometrik ve metabolik parametrelerde iyileşme saptanmıştır. Metformin tedavisinin yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte uygulanması kısa dönemde daha güçlü bir etki oluşturuyor gibi görünmektedir. Ancak, adolesan yaş gurubunda metformin tedavisinin uzun dönem etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Adölesan, insülin direnci, obezite, metformin

SUMMARY

REVIEW OF THE EFFECTIVENESS OF METFORMIN THERAPY IN PATIENTS BETWEEN 10-18 YEARS OF OBES WITH INSULIN RESISTANCE

The medical records of 40 obese patients who were followed up in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Endocrinology between January 1, 2010 and December 30, 2019 and were started on metformin therapy due to insulin resistance (IR), were retrospectively analysed. Anthropometric and metabolic parameters of obese patients receiving metformin treatment at the beginning, sixth month and first year of treatment were compared. The mean age of the cases was 13.60 ± 1.47 years and 60% were female. The most common complaint at presentation was being overweight at a rate of 87.80%. All of the cases were in the pubertal period.

A statistically significant ($p < 0.001$) decrease was found in the 6th month and 1st year body weight standard deviation score (SDS), body mass index (BMI) and BMI SDS values in patients who used metformin treatment for 1 year, and no serious side effects were observed. At the same time, statistically significant improvement were found in the 1st year fasting glucose ($p = 0.009$), fasting insulin ($p = 0.001$), glycosylated hemoglobin (HbA1c) ($p = 0.009$), HOMA-IR (homeostatic model evaluation of insulin resistance) ($p = 0.001$), insulin sensitivity index ($p = 0.001$) and Quick index (quantitative insulin sensitivity control index) ($p = 0.005$).

In the group in which lifestyle changes were applied in parallel to metformin treatment, BMI SDS ($p = 0.023$), HOMA-IR ($p = 0.039$), Quick index ($p = 0.044$) and insulin sensitivity index ($p = 0.007$) vales were significantly improved.

In conclusion, anthropometric and metabolic parameters improved both in the 6th month and 1st year of the treatment in obese adolescents with insulin resistance and metformin treatment. Co-administration of metformin treatment with lifestyle changes seems to have a stronger effect in the short term. However, more studies are needed on the long-term effects of metformin treatment in the adolescent age group.

Keywords: Adolescent, insulin resistance, obesity, metformin

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında obezite tüm dünyada artan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Obezite; vücudun kabul edilebilir ölçülerin üzerinde aşırı yağlanması durumudur (2). Genetik, sosyal ve çevresel faktörler, sağlıksız kilo alımına neden olan önemli etkenlerdir.

Obeziteye sıklıkla insülin direnci ve glukoz intoleransının gelişmesinde önemli rol oynayan hiperinsülinemi eşlik eder (3). İR'nin en yaygın nedeni olan obezite; dislipidemi, tip 2 diyabet mellitus (T2DM) ve uzun süreli vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (4). Obez birey, İR'ni insülin salgılanmasını arttırarak telafi etmeye çalışır. Ancak, insülin salgısını arttırarak İR yenilemediğinde bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu gelişir. BGT, normal glukoz metabolizması ile T2DM arasındaki bir durumdur. Prediyabet olarak adlandırılan bu durum genelde asemptomatiktir. BGT tedavisiz kaldığında T2DM geliştirme riski yüksektir ve geri dönüşümlü bir durum olduğu için tedavisi önem taşımaktadır.

Diyet danışmanlığı ve egzersiz de dahil olmak üzere T2DM'in önlenmesine yönelik mevcut yaklaşımların yanında bazı terapötik stratejiler de çocuklarda aşırı kilo ve obezite tedavisinde kullanılmaktadır (1,3). Bir biguanid türevi olan metformin çocuk ve erişkin diyabetik hastalar tarafından yaygın olarak kullanılan onaylı bir ilaçtır (1,5). Metformin, aktive protein kinazı uyararak hepatik glukoz üretimini baskılar, intestinal glukoz emilimini azaltır, periferik dokulara glukoz alımını ve kullanımını arttırarak insülin duyarlılığını arttırır (5). Ayrıca, yağ hücrelerinde lipogenezi inhibe eder. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalar metformin kullanımının obezite indekslerinde (vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, bel çevresi ve yağ kütlesi) önemli ölçüde azalmaya neden olduğunu göstermektedir (1,5).

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Polikliniğine obezite nedeniyle başvuran ve İR saptanan ve yaşam tarzı değişikliği ile birlikte metformin kullanan olguların klinik özellikleri ve 6 ay ile 1 yıllık izlem sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Hastaların başvuruındaki pubertal özellikleri,

fizik muayene bulguları, vücut ağırlığı SDS, VKİ SDS, açlık glukoz, açlık insülin, HbA1c, HOMA-IR, Quick indeksi ve insülin sensitivite indeksi değerlerindeki değişimlerin, tedavi başlangıcı, 6. ay ve 1. yıl karşılaştırmaları ile karın USG ile hepatosteatozu saptanan olguların tedavi başlangıcı ve 1. yıl AST, ALT değerlerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Obezite ve tanımı

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücutta insan sağlığını bozabilecek düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 11 (ICD-11) ise obeziteyi“ sağlığı bozabilecek aşırı yağlanma ile tanımlanan kronik kompleks bir hastalık” olarak tanımlamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen multifaktöriyel bir hastalıktır.

Çocukluk çağı obezitesi dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Kentleşme, yerleşik yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklik bu pandeminin başlıca nedenleridir. Çocukların küçük bir kısmında obezite endokrin, sendromik veya monogenik nedenlerin sonucudur (6). Genellikle alınan enerji harcanandan fazla olup bu grup basit (ekzojen) obezite olarak adlandırılır. Çocuklarda fazla kilolu ya da obez demek yaşa ve boya göre olması gereken normal kilonun üzerinde olmaktır.

Vücut yağını doğrudan ölçen tekniklerin zorlukları, yorumlamadaki referans eksiklikleri ve yüksek maliyetleri nedeniyle, vücut ağırlığı ve boydan elde edilen VKİ pratik, evrensel olarak uygulanabilir, ucuz ve invaziv olmayan antropometrik bir göstergedir (7). 2 yaş ve üstü çocuklar için aşırı kilo ve obezitenin kabul edilen klinik standart ölçüsüdür. Çocuklar büyüme ve gelişmenin bir sonucu olarak boy ve kiloda ilerleme yaşadıklarından, çocuklarda mutlak VKİ seviyesi normları yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir (8).

Çocuk ve ergenlerde, yetişkinlerde olduğu gibi belli bir sınıflandırma bulunmamakta, kilolu olma ve obezitenin tanımlanmasında farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. DSÖ Çok Merkezli Büyüme Referans Çalışması (Multicentre Growth Reference Study, MGRS) tarafından 2006 yılında 0-5 yaş çocukları için, 2007 yılında 5-19 yaş grubu çocuklar ve adolesanlar için büyüme standartları tanımlanmıştır. Böylece çocuk ve adolesanlarda yaşa ve cinsiyete

göre VKİ değerleri, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmıştır (9).

0-5 yaş çocuklarda VKİ değerlerine göre Z skoru/SDS (7).

- Fazla kilolu olma riski altında > +1 SDS
- Kilolu > +2 SDS
- Obez > +3 SDS

5-19 yaş çocuklarda VKİ değerlerine göre Z skoru (10);

- Obez > +2 SDS (19 yaşında VKİ 30 kg/m²'ye eşdeğer)
- Kilolu > +1 SDS (19 yaşında VKİ 25 kg/m²'ye eşdeğer)
- Zayıf < -2 SDS
- Çok Zayıf < -3 SDS

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center of Health Statistics, NCHS) tarafından 1977 yılı büyüme çizelgeleri 2000 yılında revize edildi ve 2-20 yaş kız ve erkekler için yaşa göre VKİ çizelgelerini tanımlandı (11). Bu çizelgelerde normal aralık genellikle 5. ve 95. persentiller arasında olup ek kategoriler de tanımlıdır. (Örneğin, 85. ve 95. persentiller arası "fazla kilolu" olarak tanımlıdır.) CDC, ABD'de 0 ila 2 yaş arası bebek ve çocuklarda büyümeyi izlemek için DSÖ büyüme standartlarının, 2 yaş ve üzeri çocukların büyümesini izlemek içinde CDC büyüme çizelgelerinin kullanılmasını önermektedir (12).

Türk çocukları için ülkemizde 2008 yılında Olcay Neyzi ve arkadaşlarının 0-18 yaş çocuklar için vücut ağırlığı, boy uzunluğu, VKİ ve 0-3 yaş çocuklar için baş çevresi persentil eğrileri ve z-skor/SDS değerleri oluşturulmuştur (13).

2007 yılında, CDC, çocuklarda ciddi obezitenin tanımı olarak büyüme eğrilerinin yaşa ve cinsiyete özgü 99. persentil ve üzerini önerirken, DSÖ 2007'den itibaren ciddi obeziteyi, VKİ'nin yaşa ve cinsiyete özgü büyüme referans eğrilerinde ortalamaya göre +3 SDS olarak tanımlamıştır (14).

Çocuklarda VKİ persentil değerlerine göre ağırlık kategorileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Çocuklarda ağırlık kategorileri (15,16)

Kategori	2 ila 18 yaş arası çocuklar (CDC, AAP, IOM, ES, IOTF)
Zayıf	Yaşa göre VKİ <5. persentil
Normal kilo	VKİ ≥5. ila <85. persentil
Kilolu	VKİ ≥85. ila <95. persentil
Obezite (hafif obezite)	VKİ ≥95. persentil (sınıf I obezite)
Ciddi obezite	VKİ ≥95. persentilin %120'si veya VKİ ≥35 (hangisi daha düşükse)* (sınıf II obezite) (15,16) VKİ ≥95. persentilin %140'ı veya VKİ ≥ 40 (hangisi daha düşükse) (sınıf III obezite) (16)

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri; **AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi; **IOM:** Tıp Enstitüsü; **ES:** Endokrin Derneği; **IOTF:** Uluslararası Obezite Görev Gücü

* Çocuklarda ciddi obezitenin çeşitli tanımları kullanılmıştır. En yaygın olarak kabul edilen VKİ ≥95. persentilin %120'si veya VKİ ≥35 kg/m² (hangisi daha düşükse) (17). Bu, yaklaşık olarak 99. persentil dilime veya VKİ Z-skoru ≥2,33'e karşılık gelir.

1.1. Obezitenin prevalansı

DSÖ çocukluk çağı obezitesini 21. yüzyılın en ciddi halk sağlığı sorunlarından biri olarak tanımlamaktadır. Her iki cinsiyet içinde 5 ila 19 yaş arası çocuklarda obezitenin küresel prevalansı, 2000 yılında %2,9 iken 2016 yılında %6,8 olarak bildirilmiştir (18).

2015 yılında, dünya genelinde 107,7 milyon çocuğun ve 603,7 milyon yetişkinin obez olduğu ve genel prevalansın çocuklarda %5,0 ve yetişkinlerde %12 olduğu saptanmıştır (19).

Çocuklarda obezite prevalansı, acil müdahale edilmesi gereken bir düzeye ulaşmıştır. DSÖ Haziran 2021 verilerine göre 2019 yılında, 5 yaşın altındaki tahmini 38,2 milyon, 2020'de 5 yaşın altındaki 39 milyon çocuğun, 2016 yılında da 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve adolesanın fazla kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir. 5-19 yaş arası çocuklar ve adolesanlar arasında fazla kilo ve obezite prevalansı, 1975'te sadece %4 iken 2016'da %18'in üzerine yükselmiştir. Artış hem erkekler hem de kızlar arasında benzer olup 2016'da kızların %18'i ve erkeklerin %19'u fazla kilolu olarak bildirilmiştir.

1975'te 5-19 yaş arası çocuk ve adolesanların sadece %1'inden azı obez iken, 2016'da 124 milyondan fazla çocuk ve adolesan (kızların %6'sı ve erkeklerin %8'i) obez olarak bildirilmiştir.

Öncesinde yüksek gelirli bir ülke sorunu olarak kabul edilen aşırı kilo ve obezite, düşük ve orta gelirli ülkelerde de giderek artmaktadır. DSÖ, Afrika'da 5 yaş altı aşırı kilolu çocukların sayısının 2000 yılından bu yana yaklaşık yüzde 24 arttığını 2019'da aşırı kilolu veya obez olan 5 yaş altı çocukların neredeyse yarısının Asya'da yaşadığını bildirmiştir (18).

ABD'deki çocukların ve adolesanların yaklaşık üçte biri ya fazla kilolu ya da obez olarak sınıflandırılmaktadır. Fazla kilolu ya da obezite prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır; okul öncesi çocukların (2-5 yaş) %22,8'i, okul çağındaki çocukların (6-11 yaş) %34,2'si, adolesanların (12-19 yaş) %34,5'i fazla kilolu veya obez olup okul öncesi çocukların (2-5 yaş) %8,4'ü, okul çağındaki çocukların (6-11 yaş) %17,7'si ve adolesanların (12-19 yaş) %20,5'i obeziteye sahiptir (8). ABD'de ki tek bir nesilde fazla kilolu çocukların ve adolesanların prevalansı %50-60 oranında artarken, obezite prevalansı iki katına çıkmıştır. Avustralya, Kanada, Fransa, Almanya, Brezilya, Şili, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, Japonya, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite prevalansı 1970'lerin başı ile 1990'ların sonu arasında iki veya üç katına çıkmıştır (20).

DSÖ Avrupa Çocukluk Çağı Obezite Gözetim Girişimi (Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI), 6-9 yaş arası çocuklarda aşırı kilo ve obezite prevalansını tahmin etmek ve değişiklikleri izlemek için 10 yıldan daha uzun bir süre önce kurulmuştur. COSI verilerine göre okul çağı çocuklarındaki ciddi obezite prevalansı, Güney Avrupa'da daha yüksek olmak üzere ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Ciddi obeziteden daha az etkilenen ülkeler (yani Moldova, Arnavutluk ve Kuzey Avrupa'dakiler) ve bunun daha önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ülkeler (Güney Avrupa, Bulgaristan ve Makedonya Cumhuriyeti) şeklinde saptanmıştır. Ciddi obezite, Avrupa'da çok sayıda çocuğu etkileyen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Prevalans genellikle erkeklerde kızlara göre daha yüksek olup birçok ülkede her 4 obez çocuktan 1'i ileri derecede obez olarak saptanmıştır.

COSI verilerine Rusya, Almanya, Fransa ve Birleşik Krallık gibi en kalabalık Avrupa ülkelerinden bazıları dahil edilmemiş olsa da, 2007 DSÖ büyüme eğrileri kullanılarak hesaplanan prevalansa göre 2013 yılında 21 Avrupa ülkesinde 6-9 yaş arası yaklaşık 400.000 çocuğun ciddi derecede obez olduğu öngörülmüştür (14).

Türkiye'de 2013-2016 yılları arasında yapılan Çocukluk Çağı Obezite Araştırması (COSI-TUR) verilerine göre, 6-9 yaş arası çocuklarda fazla kilolu olma oranı %14,6, obezite oranı %9,9 olarak saptanmıştır. Bölgeler bazında bakıldığında Ege Bölgesi en yüksek obezite yüzdesine sahipken, Güneydoğu Anadolu'da bu oran en düşük değerde saptanmıştır (%15,9'a karşılık, %4,5). Erkek çocukların %11,3'ü obez, %13,6'sı fazla kilolu, kız çocukların %8,5'i obez, %15,7'si fazla kilolu saptanmıştır. Erkeklerde fazla kiloluların yüzdesi kızlara göre daha düşük, ancak obezlerin yüzdesi kızlara oranla daha yüksek saptanmıştır (fazla kilo için %13,6'ya karşılık %15,7 ve obezite için %11,3'e karşılık, %8,5). Obezite prevalansı 7 yaş grubunda %10,4 ile en yüksek değere sahip olup bu durum her iki cinsiyet de aynı saptanmıştır. Erkek çocuklarda 7 yaş grubunda obezite %11,8 ve kızlarda %8,9 olarak saptanmıştır. 7 yaş grubu çocukların %15,2'si fazla kilolu ve %10,4'ü obez (erkeklerin %11,8'i obez, %14,1'i fazla kilolu, kızların %8,9'u obez, %16,3'ü fazla kilolu) saptanmıştır (21).

Çocukluk çağı obezitesi çocukluk döneminde meydana getirdiği problemlerin dışında %70'inin erişkin dönemde de obez olmaya devam etmesi ve beraberinde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olması nedeniyle çocukluk ve adolesan dönemde obeziteden korunma ve tedavisi giderek önem kazanmaktadır (22).

1.2. Obezitenin etyopatogenezi

Genetik, çevresel, metabolik, davranışsal, zihinsel, kültürel ve sosyoekonomik faktörlerin tümü obezitenin gelişiminde rol oynamaktadır (14).

Çocukluk çağı obezitesi genel olarak ekzojen (basit) ve endojen (sekonder) olarak ikiye ayrılır. Ekzojen obezite, kalori alımı ve enerji tüketimi arasındaki kronik dengesizlikten kaynaklanır ve obezitenin %95'inde

sorumludur. Endojen obezite ise çeşitli genetik, sendromik ve endokrin nedenlerden kaynaklanmaktadır, obezitenin %5'inden sorumludur (6). Obezitenin etyolojik nedenleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo-2: Çocuklarda ve adolesanlarda obezite etyolojisi (8)

EKZOJEN OBEZİTE

- Enerji alımı ve harcaması arasındaki kronik dengesizlik
 - İşlenmiş ve rafine diyet alımının artması, şekerle tatlandırılmış içecekler, TV izleme, internette gezinme veya elektronik oyunlar oynama için harcanan zamanın artması, fiziksel aktivitenin azalması, uykunun azalması.
- Epigenetik, fetal programlanma (23) (diyet ve yaşam tarzı faktörleri ile birlikte etki eder)
 - SGA veya LGA doğan bebekler, obez veya diyabetli annelerden, hamilelikte yetersiz beslenen annelerden doğan bebekler, infant döneminde hızlı kilo alımı olan bebekler çocuklukta obeziteye yatkındır.

ENDOJEN OBEZİTE

- Monogenik nedenler
 - MC4R, LEP, LEPR, POMC vb. kodlayan genlerdeki defektler.
- Genetik sendromlar
 - Alström, Bardet- Biedl, Prader Willi, Beckwith-Wiedemann, Carpenter, Cohen, Albright Kalıtsal Osteodistrofi vb.
- Endokrin nedenler
 - Hipotiroidizm, Cushing sendromu, hipotalamik obezite, büyüme hormonu eksikliği, kalıcı hiperinsülinizm, psödohipoparatiroidizm
- İlaçlar:
 - Glukokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, risperidon, antiepileptikler, sülfonilüreler
- Nörolojik nedenler:
 - Beyin tümörü, beyin hasarı, hipotalamik obezite
- Hipotalamik nedenler:
 - Tümör, beyin ameliyatı/radyoterapi sonrası, ROHHAD/ROHHADNET sendromu* vb.

SGA: Gestasyonel yaşa göre küçük doğan bebekler; **LGA:** Gestasyonel yaşa göre büyük doğan bebekler; **MC4R:** Melanokortin 4 reseptörü; **LEP:** Leptin; **LEPR:** leptin reseptörü; **POMC:** pro-opiomelanokortin

*ROHHAD = hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon ve otonomik düzensizlik ile birlikte hızlı başlangıçlı obezite; ROHHADNET = hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon, nöral krest tümörleri ve otonomik düzensizlik ile birlikte hızlı başlangıçlı obezite.

Ekzojen obezite ve fazla kilonun temel nedeni, tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliğidir. Küresel olarak, yağ ve şeker oranı yüksek, enerji yoğun gıdaların alımının artması, pek çok çalışma biçiminin giderek daha yerleşik hale gelmesi, değişen ulaşım biçimleri ve artan kentleşme nedeniyle fiziksel hareketsizlikteki artış sebep olmaktadır (18).

Şüphesiz ekzojen obezite için en büyük risk faktörü genetik yatkınlıktır. Genetik özelliklerin yanında olumsuz bazı çevresel faktörlerin etkisi ile obezite gelişir. Her geçen gün endüstrileşmenin getirdiği kötü beslenme ve sedanter yaşam nedeni ile tüm dünyada obezite sıklığı artmaktadır. Hazır gıdaların evde hazırlanan gıdalara tercih edilmesi, porsiyonların büyümesi, sık ve zamansız beslenme alışkanlıkları obeziteye zemin hazırlamaktadır. Hazır gıdaların tuz, şeker ve yağ oranı yüksektir. Karbonatlı ya da gazlı içecekler, hazır meyve suları yüksek oranda şeker ve kalori içermektedir. Tatlandırıcı olarak mısır şurubu (fruktoz içerir) kullanılan içecekler aynı zamanda iştah artışı yaparak obezite gelişimine neden olabilmektedir. Teknolojik gelişmelere paralel olarak evde televizyon, bilgisayar, bilgisayar oyunları ile geçirilen fazlaca zaman fiziksel aktivitenin kısıtlanmasına ve obeziteye zemin hazırlar (24).

Giderek artan, uzun süreli kalori fazlalığı aşırı yağlanma ile sonuçlanmaktadır. Bireysel yağlanma, genetik olarak belirlenmiş vücut alışkanlığı, iştah, besin alımı, fiziksel aktivite ve enerji tüketimi arasında karmaşık bir etkileşimin sonucudur. Çevresel faktörler ulaşılabilir gıda miktarını, gıda türü tercihlerini, fiziksel aktivite düzeylerini ve türünü belirlemektedir (25).

Obezite genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili multifaktöriyel bir durumdur. Anne ve/veya babanın obez olması, obezojenik çevre koşullarında yaşamış çocuklar için yüksek risk faktörüdür. Gebelik esnasında fazla tartı alımı, yüksek doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet, maternal sigara içimi prenatal risk faktörlerini oluşturur ve geç dönem obezite ile ilişkilidir. İntrauterin büyüme geriliği ile doğan ve erken süt çocukluğu döneminde büyümeyi yakalayan çocuklarda paradoksal olarak bu durum santral yağlanma ve yetişkin dönemdeki kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında anne sütü ile beslenme de obezite için koruyucu bir faktördür (26). DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) tarafından yayımlanan çeşitli dokümanlarda 6 ay tek başına anne sütü verilmesinin, 6. aydan sonra emzirmenin sürdürülmesi ile birlikte güvenilir ve uygun kalite ve miktarda tamamlayıcı besinlere başlanılmasının ve en az 2 yıl emzirmenin devam

ettirilmesinin kısa ve uzun dönemde obezite ve kronik hastalık riskini azaltabileceği belirtilmiştir (9).

Kısacası obezite genetik bir hastalık olup ayrıca çevresel kaynaklı bir bozukluktur. Genetik donanımlarımız son 40 yılda çok az değişmiş olmasına rağmen çocuklarda yüksek VKİ yaygınlığı, çocukların enerji dengesini etkileyen dış faktörlerdeki değişikliklerle açıklanabilmektedir. Bunun yanında mevcut tüm veriler, insan vücut ağırlığında gözlenen değişikliğin %60-80'inin kalıtsal faktörler tarafından açıklanabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak obezite oluşumunda risk alellerinde gen ve çevre etkileşimi söz konusudur (27).

1.2.1. Genetik faktörler

Bireyin obezite yatkınlığında genetik faktörler çok önemlidir. Farklı genlerin oluşturduğu yatkınlık ile birlikte çevresel faktörlerin de etkisiyle kompleks bir hastalık olan obezite ortaya çıkmaktadır (28).

Obezite ve genetik etmenler üzerinde yapılan araştırmalarda her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma oranı %80, yalnızca biri obez ise oran %50, ikisi de obez değilse oran %9 olarak bulunmuştur (29). Ortak genetik yatkınlık hem ebeveynlerde hem de çocuklarında obeziteye karşı benzer duyarlılık oluşturur. Obezogenik yaşam tarzı ve davranışsal özellikler, aile içi ortak yaşantı ile ebeveynlerden çocuklara kolaylıkla aktarılabilir. Bu yaşam ortamı, sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı gibi yaygın obezogenik faktörlere maruz kalabilecekleri anlamına gelmektedir. Gen-çevre etkileşimi açısından, neslin obezogenik ortamlara kronik olarak maruz kalması, insülin direnci ve leptin direnci gibi obeziteye daha duyarlı metabolik adaptasyonlara yol açabilmektedir. Bu adaptif fenotipler, sonraki nesiller tarafından kalıtsaldır ve bu nedenle bu nesilleri fazla kilo veya obezite riskine sokabilmektedir (30).

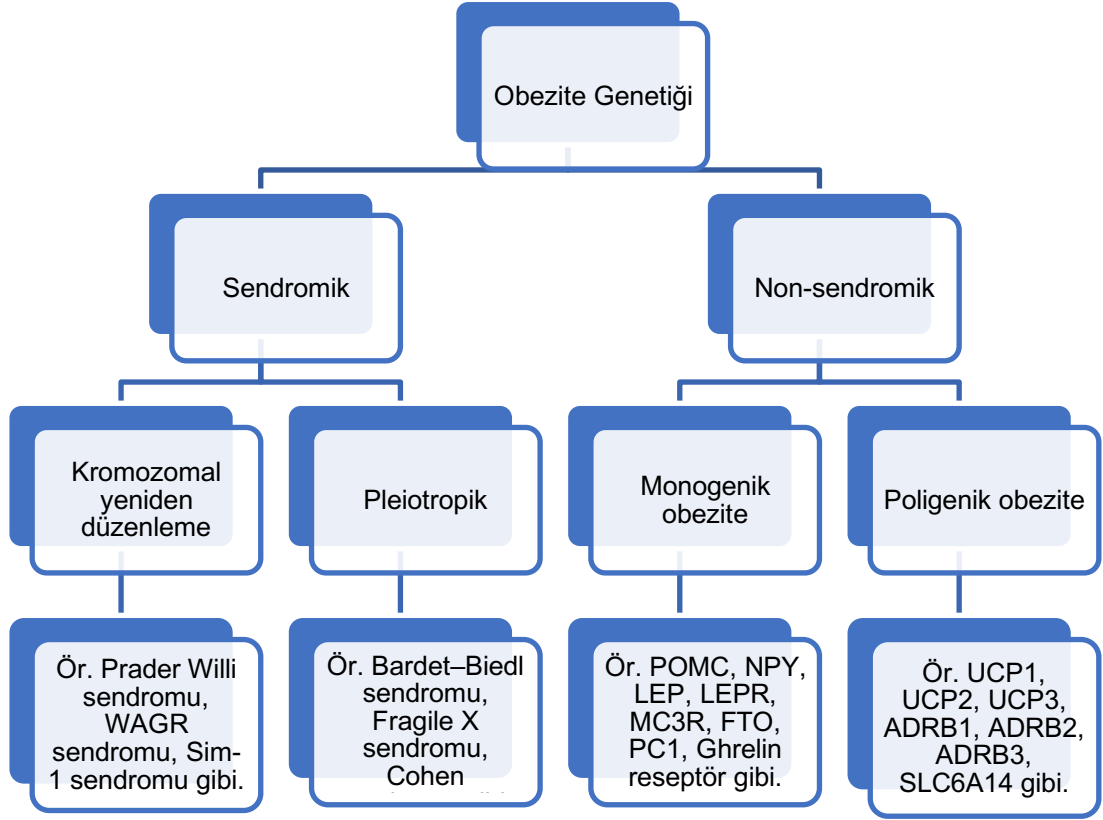
Moleküler genetik çalışmalar, çevrenin, genetiğe bağlı obezite riski ile VKİ arasındaki ilişkiyi değiştirdiğini gösteren ikiz çalışmalardan elde edilen bulguları doğrulamıştır. Yağ doku ve obezite ilişkili gen (Fat Mass and Obesity Associated, FTO) genotipinin VKİ üzerindeki etkisi, düşük sosyoekonomik statüye sahip ebeveynleri olan çocuklar arasında daha güçlü saptanmıştır. Sağlıklı bir ev ortamı, genetik faktörlerin etkisini azaltabilmektedir. İkiz

çalışmalarında erken çocukluk döneminde daha sağlıklı ortamlarda yaşayanlara kıyasla obezitenin ev ortamlarında yaşayan çocuklar arasında VKİ'nin kalıtsallığı daha yüksek saptanmıştır (31).

Genetik bileşenin önemi, monozigotik ikizleri içeren çalışmalarla da doğrulanmıştır. Monozigotik ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı, dizigotik ikizlere göre daha fazladır. Monozigotik ikizlerde VKİ benzerken, bu durum ağırlık kontrolünde genetiğin etkisini göstermektedir. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımının ve VKİ'lerinin biyolojik ebeveynlerine benzediği de gösterilmiştir (32). Bu gözlemlerden yola çıkarak yapılan araştırmalarda vücut ağırlığında biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunmuştur (ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni) (29).

Özellikle iştah ve metabolizma kontrolünden sorumlu çeşitli genlerdeki mutasyonlar genetik yatkınlığı belirler (28). Obezitenin çeşitli genlerle ilişkili olup klinik sonuçları doğrultusunda sendromik ve non-sendromik olmak üzere iki formu vardır (Şekil 1) (27).

Mendel (monogenik) obezitesinin sendromik formları genel popülasyonda nadir görülmektedir (33). Çocukluk çağı obezitesinin yüzde birinden daha azını oluşturmaktadırlar (34,35).



Şekil-1: Obezite genetiği: Sendromik ve non-sendromik obezite formları (27)

Sendromik obezite, zeka geriliği, belirli organ sistemlerini etkileyen doğuştan anormallikler gibi ek karakteristik özelliklerle birlikte tipik olarak erken başlangıçlı obezite ve fizik muayenede dismorfik özellikleri içerir. Prader-Willi ve Bardet-Biedl sendromları en iyi bilinen obezite sendromları arasındadır. Literatürde 79 adet obezite ilişkili sendrom tanımlanmış olup bunlardan sadece 19'u genetik olarak tamamen aydınlatılabilmektedir. Tanımlanmış obezite ile ilişkili genetik sendromlardan bir kısmı Tablo 3'te gösterilmiştir (33). Bu sendromlar da dahil olmak üzere çoğunda genetik neden spesifik testlerle izole edilmiştir ancak obeziteye neden oldukları kesin mekanizma aydınlatılamamıştır.

Tablo-3: Obezite ile ilişkili genetik sendromlar (33)

Sendrom	Sorumlu Gen	Klinik Özellikleri
Albright kalıtsal osteodistrofi (psödohipoparatiroidizm tip 1a)	<i>GNAS1</i>	Kısa boy, kısa metakarpallar, ve metatarsallar, yuvarlak yüz, diş çıkarmada gecikme, ± hipokalsemi ve/veya subkutan kalsiyum veya kemik birikimi (osteoma cutis), erken ergenlik, hafif bilişsel eksiklik.
Alström	<i>ALMS1</i>	Körlük, sağırılık, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus, kronik nefropati, siroz, primer hipogonadizm(sadece erkeklerde), normal bilişsel fonksiyon.
Bardet-Biedl sendromu	<i>BBS1, BBS2, BBS3 (ARL6), BBS4, BBS5, BBS6 (MKKS), BBS7, BBS8 (TTC8), BBS9, BBS10, BBS11 (TRIM32), BBS12, BBS13 (MKS1), BBS14 (CEP290), BBS15 (C2ORF86)</i>	Zeka geriliği, hipotoni, retinitis pigmentosa, polidaktili, hipogonadizm ± glukoz intoleransı, sağırılık, böbrek hastalığı.
Beckwith-Wiedemann	<i>Çoklu</i>	Hiperinsülinemi, hipoglisemi, hemihipertrofi, açlık intoleransı.
Carpenter	<i>RAB23</i>	Zeka geriliği, boy kısalığı, brakisefali, polidaktili, ayak sindaktilisi, konjenital kalp hastalığı, kriporşidizm, umblikal herni, yüksek damak, hipogonadizm (sadece erkeklerde).
Cohen	<i>COH1 (VPS13B)</i>	Zeka geriliği, yüz dismorfizmi, retina distrofisi, mikrosefali, küçük eller ve ayaklar, kriporşidizm, bebeklik döneminde hipotoni ve gelişme geriliği, belirgin merkezi kesici dişler; uzun, ince el ve ayak parmakları, aralıklı nötropeni.
Prader-Willi	<i>NDN SNRPN</i>	Bebeklik döneminde gelişme geriliği ve beslenme güçlüğü, çocuklukta başlayan obezite ve hiperfaji, davranış bozukluğu, mikrosefali, kısa boy, hipotoni, badem gözler, yüksek damak, genital hipoplazi, gelişme geriliği, büyüme hormonu eksikliği, boy kısalığı, küçük eller ve ayaklar, gecikmiş puberte (ancak prematüre adrenarş).

Sendromik olmayan monogenik obezite, tek bir gen bozukluğunu ifade eder ve nadirdir (20). Bu formlar temel olarak merkezi sinir sistemindeki leptin/melanokortin yolundaki hiperfajik obeziteye yol açan genetik kusurlarla karakterize edilir. Örneğin leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR), propiomelanokortin (POMC), prohormon konvertaz 1 (PC-1), melanokortin reseptörleri 3 (MC3R) ve 4 (MC4R) kodlayan genlerdeki mutasyonları içerir (33). MC4R gen kusurları en yaygın olanıdır hatta insan obezitesinin en sık görülen genetik nedeni olup erken başlangıçlı obezitesi olan bireylerin yaklaşık %2 ila 6'sında obezite oluşumunda etkilidir (36,37).

LEP veya LEPR mutasyonu olan hastalarda şiddetli hiperfaji, yaşamın ilk yılında hızlı kilo alımı, gıda kısıtlamasına hoşgörüsüzlük ve hipogonadotropik hipogonadizm sık olup obeziteye rağmen düşük kan basıncı görülür. Bu çocukların yüksek enfeksiyon ve ölüm oranları ile kusurlu T-hücresi aracılı bağışıklığı vardır. Çocukluk çağındaki şiddetli obezitenin en yaygın monogenik nedeni MC4R gen defektidir. MC4R'de olan fonksiyon kaybı ile hipotalamus tokluk merkezi çalışmaz. Hiperinsülinemi, artan lineer büyüme ve kemik kütlelerinde artış görülür. Hastalar hem yağ hem de yağsız kütlede, diğer monojenik obezite formlarında gözlenmeyen bir artış yaşarlar. POMC kaynaklı peptitler MC4R ve MC3R'e bağlanarak iştahı düzenlemektedirler. Defektinde obezite, adrenal yetmezlik, kızıl saç, cilt hipopigmentasyonu, neonatal hipoglisemi, nöbetler, kolestaz ve hiperfaji klinik bulgular ortaya çıkar (20). PC-1 gen defektinde ise hipogonadotropik hipogonadizm, adrenal yetmezlik, hiperproinsülinemi ve obezite kliniği ortaya çıkmaktadır.

Poligenik obezite, monogenik obezitenin aksine obezite gelişiminde büyük etkisi olan tek bir genden kaynaklanmaz (33). En sık görülen klinik formdur. Potansiyel olarak vücut yağlanmasını destekleyen çoklu genetik varyantların kümülatif etkisinin çevresel faktörler ve yaşam biçimi ile etkilenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (20).

Genom çapında ilişkilendirme çalışması (Genome-Wide Association Studies, GWAS) tarafından tanımlanan genler arasında, kromozom 16 üzerindeki FTO geni obezite ile en güçlü genetik ilişkiye sahiptir. Örneğin, 16q12.2' de FTO'nun ilk intronundaki tek nükleotid polimorfizmi (Single

Nucleotide Polymorphism, SNP) varyantları, insanların yaklaşık yüzde 70'inde heterozigot veya homozigottur ve obezite riskini 1,3-1,7 kat arttırmaktadır. Riskli FTO haplotipi, yaygın obezitenin %15 ila 20'sinden sorumlu tutulmaktadır (38).

1.2.2. Nöroendokrin faktörler

Kilo alımının endokrin nedenleri, obezitesi olan çocuk ve ergenlerin %1'inden azında tanımlanmıştır (39,40). Bu bozukluklar genellikle ciddi obeziteden ziyade fazla kilolu veya hafif obezite ile ilişkilidir (Tablo-4). Bu sorunları olan çocukların çoğunda boy kısalığı ve/veya hipogonadizm vardır (39).

Tiroid hormonları, bazal metabolizma ve termogenezin düzenlenmesinde, lipid ve glukoz metabolizmasında, gıda alımı ve yağ oksidasyonunda önemli bir rol oynadığı için vücut kompozisyonu ile yakından ilişkilidir. Hipotiroidizmin bazal metabolizma hızı ve termogenezde azalma (6, 41) sıvı tutma ve azalan lineer büyüme (6) ile birlikte VKİ'de artışa neden olduğu bilinmektedir. Yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) ve düşük tiroksin (T4) seviyeleri ile klinik hipotiroidizm tipik olarak hafif kilo alımı ile ilişkilidir (VKİ' de yalnızca 1-2 kg/m² artış) (6). Tiroid hormonunun ana hedef dokularından biri adipositlerdir; bu nedenle obezite tiroid hormon metabolizması ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu bağlamda, tiroid bezi disfonksiyonunun obeziteye zemin hazırladığı, tersine obezitenin de tiroid disfonksiyonuna yol açabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (42).

TSH seviyeleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon mevcut olup bu da vücut ağırlığındaki değişikliklerin tiroid disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (42). Obez çocuklarda en yaygın anormallik hipertirotropinemidir. Ayrıca serbest tiroksin (sT4) değerleri ile VKİ arasında sT4 değerleri normal aralıkta kalsa bile ters bir korelasyon olduğu da bildirilmiştir (41). Obezitesi olan hastalarda tiroid reseptör ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak bir dereceye kadar tiroid hormon direnci olabileceği de düşünülmektedir (42).

Adipositler tarafından üretilen bir hormon olan leptin, deiyodinazların aktivitesini de değiştirerek T4'ün triiyodotironin (T3)'e dönüşümünü sağlar. Bu etkiye ek olarak, leptinin ayrıca tirotropin stimulan hormon (TRH)'un ve dolayısıyla TSH'nin transkripsiyonunu merkezi olarak uyardığı gösterilmiştir (41, 42). TSH'deki ve dolayısıyla T3'teki bu artış, vücudun kilo alımına karşı bir savunma mekanizması olarak yorumlanabilir (41).

Obezite ve artan tiroid hacmi arasında bir ilişki bildirilmiştir. Son zamanlarda obez pediatrik hastaların sıklıkla tiroid otoantikörlerinin üretimi ile ilişkili olmayan Hashimoto tiroiditini yüksek oranda düşündüren tiroid ultrason paternine sahip oldukları da gösterilmiştir. Hastalara yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde Hashimoto tiroiditini düşündürecek lenfositik infiltrasyon saptanmamıştır (41). Olası neden olarak, obezite ile karakterize edilen düşük dereceli inflamasyon düşünülmektedir. Obezlerde yağ dokusu tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinler TSH'nin artmasını sağlarlar (41,42). Ayrıca tiroide vazodilatasyona, kan damarlarında geçirgenliğin artmasına ve böylelikle ultrason bulgularından sorumlu plazma eksüdasyonuna ve parankim emilimine neden olurlar. Kilo kaybı ve yaşam tarzındaki değişikliklerden sonra tiroid bezinin yapısında da iyileşme gerçekleşir. Yine de, obez çocuklarda da tipik bir Hashimoto tiroiditi sıklıkla olabilir ancak bu vakaların çoğunda tiroid otoantikörleri mevcuttur.

Subklinik hipotiroidizm, fazla kilolu veya obez çocukların kabaca %10'unda gözlenir, ancak obezitenin nedeni olmaktan çok bir sonucu olarak kabul edilir ve genellikle tiroksin tedavisi gerektirmez (6). Yağ dokusunda azalma ile tiroid fonksiyonunda gözlenen değişikliklerin geri döndürülebilirliği ve ek olarak kilo kaybının, dolaşımdaki leptin ve TSH konsantrasyonlarında önemli derecede azalmaya sebep olduğu bilinmektedir (42). Bu bağlamda, yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı ile subklinik hipotiroidizm sıklıkla kendiliğinden düzelmektedir.

Obezite ve hipotiroidizm birlikteliği sık görüldüğünden, obez hastalarda tiroid disfonksiyonu olasılığı ekarte edilmelidir. Obeziteli bireylerde dolaşımdaki yüksek TSH konsantrasyonlarının varlığı, kesin olarak bir hipotiroidi durumu anlamına gelmez fakat tiroid yetmezliği geliştirme riski

mevcuttur. Bu durumda, dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklerin varlığı, tiroid otoimmünite belirteçleri, iyot alımı veya tiroid hormon sentezi ile negatif etkileşime giren ilaçlar gibi TSH seviyelerindeki değişiklikleri koşullandıran çeşitli yönleri araştırmak gerekir (42).

Tablo-4: Çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili bazı nöroendokrin bozukluklar (39)

Bozukluk	Özellikleri
Hipotiroidizm	Azalmış lineer büyüme, ödem Değişen okul performansı, kolay yorulma, kuru cilt, kabızlık, pubertede gecikme
Kortizol fazlalığı (kortikosteroid ilaçları, Cushing sendromu)	Santral (trunkal) obezite, azalmış lineer büyüme, ödem Supraskapular yağ yastığı, buffalo hump, ay yüz (yüzde artmış yağ), ekimozlar, geniş mor strialar, artmış akne, hirsutizm, insülin direnci, nöropsikolojik değişiklikler
Büyüme hormonu eksikliği	Azalmış lineer büyüme, gecikmiş kemik yaşı Az gelişmiş burun köprüsüne sahip melek yüz görünümü
Psödohipoparatiroidizm tip 1a (Albright kalıtsal osteodistrofi)	Yuvarlak yüz, kısa boy, kısa dördüncü metakarpal kemikler, gelişimsel gecikme, hipokalsemi, subkutan kalsifikasyonlar ve hiperparatiroid kemik hastalığı
Polikistik over sendromu (PKOS)	Adet düzensizliği, hiperandrojenizm bulguları; artmış akne, hirsutizm veya alopesi, aşırı kilo alımı, insülin direnci, glukoz intoleransı

Hipotalamik lezyonlar, tedavisi zor ve hızla ilerleyen şiddetli obeziteye neden olabilir. Çocuklarda, hipotalamik obezite en sık kraniyofarenjiyom nedeniyle uygulanan cerrahi tedaviden sonra ortaya çıkar ve genellikle panhipopitüitarizm ile ilişkilidir. Santral sinir sistemi tümörleri tokluk hissini baskılayarak, insülin ve leptin hormonlarına direnç gelişmesine yol açar ve insülin sekresyonunun artmasına sebep olarak obezite oluşturabilir. Benzer

etkiye hipotalamusu etkileyen travma, tümör veya inflamatuvar hastalıklar neden olabilir.

Hipotalamik obezitenin nadir bir nedeni olan ROHHAD sendromu; hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon ve otonomik düzensizlikten oluşmaktadır. ROHHADNET sendromunda da ek olarak eşlik eden nöroendokrin tümör vardır (43).

İştah ve tokluk kontrolü, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, pankreas ve yağ dokusu arasındaki nöroendokrin sistem ile oluşur. Gıda alımı; yeme davranışları, iştah ve tokluk duygusunu oluşturan nöronal ve hormonal sinyalleri birleştiren hipotalamus tarafından kontrol edilir (44). Ventromedial hipotalamik çekirdek (VMH) "tokluk merkezi" ve lateral hipotalamik çekirdeklerde (LH) "açlık merkezi" olarak bilinmektedir. Ventromedial hipotalamusun hasarına neden olan patolojilerde obezite gelişmektedir (45, 46). Merkezi sinir sistemini etkileyen çeşitli hormonlar, gastrointestinal sistem ve yağ dokusu (adipositler) dahil olmak üzere periferik dokulardan sentezlenir ve salınır. İştah ve tokluğu düzenleyen başlıca hormonlar leptin, ghrelin, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), peptit YY (PYY) ve kolesistokinin (CCK)'dir (44).

Bir "tokluk" hormonu olan leptin, ob gen ürünü olup esas olarak adipositlerde eksprese edilen 167 amino asitli peptittir. Leptin düzeyinin düşük olması iştahı arttırırken, yüksek leptin düzeyi iştahı baskılar. Oreksijenik (iştahı uyaran) ve anoreksijenik (iştahı baskılayan) nöropeptitler yoluyla gıda alımını düzenlemek için beyinde, özellikle hipotalamus arkuat nükleusta çeşitli nöronal yollarla etkileşime girer ve her ikisi de anoreksijenik olan POMC ve kokain ve amfetamin tarafından düzenlenen transkript (Cocaine and amphetamine-regulated transcript, CART) eksprese eden nöronları aktive eder bunun yanında her ikisi de oreksijenik olan agouti ilgili peptit (Agouti-related peptide, AgRP) ve nöropeptit Y (NPY) eksprese eden nöronları inhibe eder.

Dolaşımdaki leptin seviyeleri, vücut yağ miktarı ile doğru orantılıdır. Obezlerde kan leptin düzeyi yüksek olup obezitenin şiddeti ile yakından ilişkilidir. Kronik olarak daha yüksek leptin seviyelerine (yağ kütleleriyle orantılı olarak) maruz kalan obez insanlar, suprafizyolojik dozlarda eksojen leptine

dirençli veya toleranslıdır. Bu durum obezlerde leptin direncinin varlığını göstermektedir (47). Leptin direnci kavramı, obezite durumundan kaynaklanan, leptinin etkilerini bozan, böylece obezite oluşumuna katkıda bulunan ve ekzojen leptin kullanımı ile tedavinin potansiyel etkinliğini engelleyen süreçleri ifade eder. Leptin direnci, leptinin hedef hücrelere ulaşamaması, LEPR ekspresyonunun azalması veya LEPR sinyalinin bozulması nedeniyle oluşur. Leptin direnci mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da plazma leptin düzeyindeki artışın kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenliğinin azalmasına neden olabileceği dolayısıyla leptin direncine yol açabileceği gösterilmiştir (46).

Bir diğer iştah düzenleyici hormon, iştahı uyarmak için mide-bağırsak yolunda, beyinde ve mide salgılarında üretilen bir "açlık" hormonu olan "ghrelin"dir. Ghrelin salgısı açlık durumunda artarken toklukta azalır. Obezlerde plazma ghrelin seviyeleri düşüktür. Bugüne kadar, insanlarda ghrelin mutasyonu veya işlev bozukluğu belgelenmemiştir (45).

Gastrointestinal sistemdeki hücrelerden salınan GLP-1, glukoz homeostazında önemli bir role sahiptir ve iştahı baskılayıp, tokluğu uyarır ve mide boşalmasını yavaşlatır. CCK, tokluk sağlar ve mide boşalmasını geciktirerek gıda alımını azaltır, PYY ve vagal uyarı tokluk hissi oluşumunu sağlar. Yağ dokudan salgılanan adinopektin düzeyi; obeziteye cevap olarak düşerken, açlıkta artar. Adiponektin VKİ, glukoz, insülin, İR ve viseral yağ birikimi ile ters orantılıdır. Obezite ilişkili kronik hastalıklarda adiponektin seviyelerinin önemli etkisi olduğu görülmüştür. İştahın nöroendokrin geribildirimler ile kontrolünün sağlanması enerji dengesinin sağlanmasında önemli bir faktördür. Gıda alımı ile ilişkili faktörler Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo-5: Gıda alımı regülasyonu (48)

	Oreksijenik faktörler	Anoreksijenik faktörler
MSS kaynaklanan nöropeptitler	<ul style="list-style-type: none">• Nöropeptit Y• MCH• Oreksin A/B (Hipokretin)• AgRP• Endojen opioidler• endokannabinoid	<ul style="list-style-type: none">• CART• POMC• Glukagon benzeri peptit• CRH• Serotonin• Nörotensin
Periferal nöropeptitler	<ul style="list-style-type: none">• Ghrelin	<ul style="list-style-type: none">• PYY• CKK• Leptin• İnsülin• Amilin• Glukagon benzeri peptit• Bombesin

MCH: Melanin konsantre edici hormon; **AgRP:** Agouti-İlgili peptit; **CART:** Kokain-amfetamin düzenleyici transkript; **POMC:** Proopiromelanokortin; **CRH:** Kortikotropin salgılatıcı hormon; **PYY:** Peptit YY; **CKK:** Kolesistokinin

1.2.3. Diğer faktörler

İnsan bağırsak mikrobiyotasının metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynadığı giderek daha fazla kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiyomu, alınan kalorilerin emilimini ve sindirilebilirliğini etkileyebilecek yaklaşık 100 trilyon mikroptan oluşur. Çoğu çalışma bağırsak mikrobiyotasını obeziteye bağlamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin hem adipoziteyi hem de insanlarda diyet müdahalesini etkilediği varsayılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, enerji etkinliğini, iştahı etkileyen gastrointestinal hormonların salgılanmasını ve potansiyel olarak bağırsak-beyin eksenini yoluyla insan davranışını etkileme potansiyeline sahiptir. Farklı diyetlere verilen metabolik tepkilerin, bağırsak mikrobiyotalarının bileşimine bağlı olarak bireyler arasında değişiklik gösterdiği yakın zamanda gösterilmiştir. Bu nedenle, insan bağırsak mikrobiyotası, kişiselleştirilmiş beslenme yoluyla

obezite yönetiminde çok önemli bir rol oynama potansiyeline sahiptir (49). Bu yeni araştırma alanı, obeziteye giden yolda antibiyotiklerin rolü ve probiyotiklerin belirli bireyler için tedavi edici olma olasılığı hakkında soruları gündeme getiriyor (25).

Son yıllarda viral enfeksiyonlar, bilinen diğer nedenlerin (genetik kalıtım ve diyet, kültürel uygulamalar ve stres/çevresel nedenler) yanı sıra olası obezite nedeni olarak kabul edilmiştir. Adenovirüs-36'nın (Ad-36) vücutta yağlanmayı indüklediği gösterilmiştir ve dünya çapında artan obezite sorununa katkıda bulunan bir faktör olabileceğini varsayılmaktadır. Ad-36 enfeksiyonunun neden olduğu obezite mekanizmasını ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (50).

Birçok düşük ve orta gelirli ülke artık yetersiz beslenmenin "çifte yükü" ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu ülkeler bulaşıcı hastalıklar ve yetersiz beslenme sorunlarıyla uğraşmaya devam ederken, özellikle kentsel ortamlarda obezite ve fazla kilo gibi bulaşıcı olmayan hastalık risk faktörlerinde hızlı bir artış yaşamaktadır. Aynı ülke, aynı topluluk ve aynı hane içinde yetersiz beslenme ve obezitenin bir arada bulunması nadir değildir. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki çocuklar, doğum öncesi, bebeklik ve küçük çocukluk dönemlerindeki yetersiz beslenmeye karşı daha savunmasızdır. Aynı zamanda, bu çocuklar, maliyeti daha düşük ayrıca besin kalitesi de daha düşük olan yüksek yağlı, yüksek şekerli, yüksek tuzlu, enerji yoğun ve mikro besin açısından fakir gıdalara maruz kalmaktadırlar. Bu diyet kalıpları, daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri ile bağlantılı olarak, yetersiz beslenme sorunları ile birlikte çocukluk obezitesinde de keskin artışlara neden olmaktadır (18).

Uyku, obezite riskinde rol almaktadır. İş yerinde geçirilen sürenin artması, televizyon izleme süresinin artması ve genel olarak daha hızlı bir yaşam temposu ile birlikte çocuklar ve yetişkinler için uykuda geçirilen süreyi azalmıştır. Kronik kısmi uyku kaybı, çocuklarda muhtemelen yetişkinlerden daha fazla etki ile kilo alma ve obezite riskini artırabilir. Genç, sağlıklı, zayıf erkekler üzerinde yapılan çalışmalarda, kısa uyku süresi, artan açlık ve iştah ile birlikte leptin seviyelerinde azalma ve ghrelin seviyelerinde artış ile

ilişkilendirilmiştir. Uyku borcu, glukokortikoidlerdeki ve sempatik aktivitedeki değişikliklere bağlı olarak azalmış glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı ile sonuçlanır ayrıca bazı etkileri, beslenmeyi, sempatik aktiviteyi ve nöropeptit Y aktivitesini artırabilen LH'ta sentezlenen peptitler, oreksinler ile ilişkilidir (25).

1.3. Obezitenin ölçüm yöntemleri

Vücut yağının direk yöntemler ile ölçümü pratikte yaygın kullanılan yöntemler değildir. Kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için indirekt yöntemlerinden faydalanılır. Bunlar içinde en sık kullanılanlar VKİ, boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), deri kıvrım kalınlığı ve bel çevresi veya bel-kalça oranıdır.

1.3.1. Vücuttaki yağın direkt ölçüm yöntemleri

DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry), biyoelektrik empedans tahlili (BIA), bilgisayarlı tomografi (BT) ve abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRI), hava deplasmanlı pletismografi ve kararlı izotop seyreltme gibi teknikler vücut yağının direkt ölçümünü sağlayan yöntemlerdir. Fakat pratikte yaygın kullanılan yöntemler değildir (6).

1.3.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçüm yöntemleri

1.3.2.1. Boya göre ağırlık

Boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), 2 yaşından küçük çocuklar için obezite ve gelişme geriliğinin klinik değerlendirmesi için tercih edilen yöntemdir (8).

Bu ölçüm çocuğun boyunun boy persentil çizelgesinde denk geldiği 50. persentile karşılık gelen 50. persentildeki ağırlıktan saptığı miktarın hesaplanmasıdır. Rölatif ağırlığın %100-119 arasında ise fazla kilolu (obezite riski taşıyan grup), %120-139 arasında ise obezite, ≥ 140 ise ciddi (morbid) obezite olarak tanımlanır (22,24).

$$\text{Rölatif ağırlık} = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

Uzun yıllar obezitenin epidemiyolojik çalışmalarında kullanılan rölatif ağırlık, yağ dokusundaki artışı yansıtmaması nedeniyle ve ayrıca kemik-kas yapısı gelişmiş çocukları yanlış olarak obez değerlendirmesi nedeniyle eski önemini kaybetmiştir.

1.3.2.2. Vücut kitle indeksi

VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden (m) karesine ($VKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. VKİ sağlıklı pediatrik popülasyonda fazla kilonun derecesini ve metabolik sendrom riskini değerlendirmenin en pratik yoludur. 2 yaşından büyük çocuklarda adipozitenin göstergesi olarak tercih edilen yöntemdir ve boydan nispeten etkilenmez fakat VKİ, kısa veya nispeten yüksek kas kütlesi olan çocuklarda yağlanmayı daha fazla, düşük fiziksel aktivite seviyeleri nedeniyle kas kütlesi azalmış olan çocukların önemli bir kısmında da yağlanmayı daha az gösterebilir. Bu nedenle, VKİ, yağlanmanın vekil bir ölçüsü olarak görülmeli, klinik ve araştırma ortamlarında kullanıldığında güçlü yönleri ve sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır (8). Yaşa ve cinsiyete göre VKİ persentil değerlerine göre obezite sınıflaması Tablo 1' de gösterilmiştir.

1.3.2.3. Deri kıvrım kalınlığı ölçümü

Çocuklar için kullanılabilen bir diğer metot ise cilt altı yağ dokusunu ölçen cilt kıvrım kalınlığı yöntemidir. Cilt kıvrım kalınlığı "kaliper" denilen özel aletler yardımı ile ölçülmektedir. En sık kullanılan bölge triseps cilt kıvrım kalınlığıdır (TCK). TCK'da yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle gerçekleştirilen yaşa göre cilt kıvrım kalınlığı persentil çizelgelerinde gösterilen %85'i üzerinde kalanlar aşırı kilolu ve %95'in üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir. VKİ ve TCK ölçümleri

çocuklarda ve erişkinlerde güçlü bir korelasyon göstermektedir (22). Ancak bu yöntem tecrübe gerektirmekte olup uygulanması zordur ve ölçüm tekniğine bağlı sorunlar nedeniyle güvenilir bulunmamaktadır.

1.3.2.4. Bel çevresi ve bel/kalça oranı

Yağ dağılımını belirleyen ölçütlerdendir. Özellikle obezite tiplendirilmesinde kullanılmaktadırlar. Erişkin erkeklerde bel çevresi ≥ 94 cm ve kadınlar için ≥ 80 cm, bel/kalça oranı erkeklerde $\geq 0,90$, kadınlarda $\geq 0,85$ santral obeziteyi göstermektedir. Abdominal yağlanma hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kardiyovasküler riskte ve metabolik sendromda artışa neden olmaktadır (51, 52). Bunun yanında yine çocuklarda abdominal yağ dağılımı ile TG, HDL-K, sistolik kan basıncı ve sol ventrikül kütlesi arasında korelasyonlar bulunmuştur (53, 54). Bel/kalça oranı için çocuklarda yetişkinlerdeki gibi tanımlar geliştirilmemiştir fakat bel çevresi için çocuklarda yaşa ve cinsiyete özel referans değerleri geliştirilmiştir buna göre 90. persentil ve üzeri abdominal obezite varlığını göstermektedir. Bel çevresi, çocukluk ve adolesan döneminde üst vücut yağının oldukça hassas ve spesifik bir ölçüsü olduğundan, metabolik komplikasyon geliştirme riski taşıyan fazla kilolu ve obez çocukları belirlemek için rutin olarak kullanılmalıdır (52). Obezitenin ölçüsü olarak tek başına VKİ kullanımının sağlık riskini değerlendirmek için yetersiz olduğu ortaya koyulmuştur. Klinik pratikte ölçülen yaşamsal belirtilere herhangi bir antropometrik santral obezite ölçümünün dahil edilmesi önerilmektedir (51).

1.3.2.5. Bel çevresi/boy oranı

Bel-boy oranı, kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilen abdominal yağlanmanın başka bir ölçüsüdür. Ulusal sağlık ve beslenme anketi III (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III)'ten elde edilen verilerin analizi, bel çevresi/boy oranının, 4-17 yaş arasındaki çocuklarda artan LDL-K, TK, TG ile olumsuz kardiyovasküler risk faktörlerini VKİ'den daha iyi tanımladığını göstermiştir (55). Birçok çalışmada,

kardiyometabolik komplikasyon riski ile ilişkili abdominal obezite tahmini için bel/boy oranı eşik değeri $>0,5$ olarak kullanılmıştır. Ancak eşik değerlerine ilişkin uluslararası fikir birliğine varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (56).

1.4. Obezitenin komplikasyonları

Obezite prevalansı arttıkça, ilişkili komorbiditelerin prevalansı da artmakta ve bu da dünya çapında obezite ile ilişkili hastalıkların yüküne neden olmaktadır (57).

Obezite ile ilişkili uyku apnesi, siroza neden olan alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve T2DM dahil olmak üzere önceleri çocuklarda nadir görülen obeziteye bağlı hastalıklar, çocuklarda ve adolesanlarda giderek daha fazla teşhis edilmektedir. Çocuklukta başlayan obezite sıklıkla yetişkinlikte de devam ettiği için, aynı zamanda artan uzun vadeli morbidite ve mortalite ile de ilişkilidir. Bu yüzden, çocukluk çağı obezitesinin nedenlerini ve sonuçlarını anlamak çok önemlidir (27).

Yüksek VKİ, 2012 yılında önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diabetes mellitus, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları (özellikle osteoartrit), bazı maligniteler (endometriyal, meme, over, prostat, karaciğer, safra kesesi, böbrek ve kolon dahil) gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve bu risk, VKİ'deki artışla birlikte artmaktadır (18,57). Özellikle obezite ve T2DM sıklıkla birlikte görülür ve çalışmalar, T2DM'li hastaların yaklaşık %60-90'ının obez olduğunu ortaya koymuştur (28).

Yüksek VKİ değerleri, çocukların fiziksel ve zihinsel sağlıkları açısından da risk oluşturmaktadır. Fazla kilolu veya obezitesi olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında, obezitesi olan çocuklar sıklıkla daha kötü kardiyometabolik risk profili, daha erken vasküler disfonksiyon belirtileri ve subklinik ateroskleroz dahil olmak üzere ani sağlık sorunlarına sahip olmaktadır. Ayrıca, diğer sosyal risklerin yanı sıra alay ve zorbalık nedeniyle depresyona girme olasılıkları da daha yüksektir. Aşırı obez çocuklarda yağlanmanın yetişkinliklerinde de devam etmesi daha sıklıkla gözlenmektedir

(14). Fazla kilolu veya obez çocukların yaklaşık %40'ının ergenlik dönemi ve yetişkinlikte de obez veya fazla kiloya sahip olacağı bilinmektedir (27,58). Obez adolesanların %75-80'inin obez yetişkinler olacağı uzun zamandır gözlemlenmiştir. VKİ'si yüksek olan bir çocuğun 35 yaşında aşırı kilolu veya obez olma riski yüksektir ve bu risk yaşla birlikte artar. Çocuklukta başlayan bu hastalığın sonuçları obezitenin süresi uzadığı için daha ağırdır. Bu nedenle ergenlik döneminde başlayan obezite, yetişkinlik dönemindeki obeziteden bağımsız olarak, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (58, 59).

Yüksek VKİ, küresel olarak 4,0 milyon (2,7-5,3) ölümden sorumlu olup bunun yaklaşık %40'ı obez olmayanlar arasında meydana gelmiştir. Yüksek VKİ'ne bağlı ölümlerin üçte ikisinden fazlasının kardiyovasküler hastalığa bağlı olduğu saptanmıştır (19). Obezite ilişkili komorbiditeler Tablo 6'da gösterilmiştir.

2. İnsülin direnci

İnsülin, pankreasta Langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında olup enerji metabolizmasının temel düzenleyici hormonlarından biridir. Temel görevi kan glukozunu hücrelere almaktır (62). Çoğunlukla hepatik, kas ve yağ dokuları üzerinde etkili olan glukoz homeostazını düzenler. Karaciğer dokusunda insülin, glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek glikoz üretimini azaltır ve glikojen depolanmasını indükler. Kas ve yağ dokularında glikozun alınmasını, depolanmasını ve kullanılmasını destekler. Ayrıca insülin, kasta potasyum taşınmasının uyarılmasından, hücrelerin adipositlere farklılaşmasından ve yumurtalık tarafından androjenlerin üretilmesinden ve böbrek tarafından sodyumun tutulmasından sorumludur. İnsülin, kromozom 19 üzerinde lokalize olan tek bir gen tarafından kodlanan spesifik bir transmembran protein reseptörüne bağlanarak tüm bu işlevleri gerçekleştirir (63). Lipidlerin ve proteinlerin depolanmasını arttırmasının yanında hücre büyümesini ve farklılaşmasını teşvik etmek için birçok anabolik etkisi vardır (64).

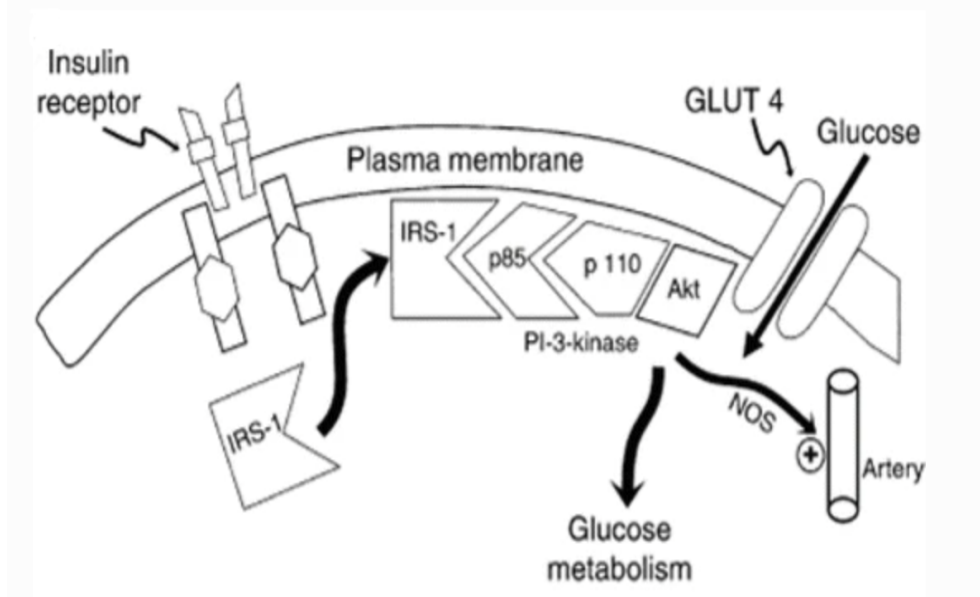
Tablo-6: Obezite ilişkili komorbiditeler (8,60,61)

<p>Kardiyovasküler</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Dislipidemi• Kalp yetmezliği• Stroke• Erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalık• Yetişkin kardiyovasküler hastalık <p>Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none">• Alkolik olmayan karaciğer hastalığı• Kolelitiazis• Pankreatit• Gastroözofageal reflü hastalığı	<p>Nörolojik</p> <ul style="list-style-type: none">• İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri)• Demans ve Alzheimer Hastalığı• Migren <p>Kas-iskelet</p> <ul style="list-style-type: none">• Osteoartrit• Femur başı epifiz kayması• Kırıklar• Genu varum/valgus• Blount hastalığı (tibia vara)	<p>Endokrin</p> <ul style="list-style-type: none">• Prediyabet• diabetes mellitus• Metabolik sendrom• Hiperandrojenizm• Puberte prekoks• Polikistik over sendromu	<p>Diğer</p> <ul style="list-style-type: none">• Malignite (kolon, meme, endometrium, böbrek, özefagus, mide, pankreas ve safra kesesi ve lösemi) <p>Fertilite</p> <ul style="list-style-type: none">• Oligospermi• Erektile disfonksiyon• Polikistik over sendromu
<p>Dermatolojik</p> <ul style="list-style-type: none">• Akantozis nigrikans• Stria• İntertrigo• Furunculosis• Hidradenitis süpürativa <p>İmmün Sistem</p> <ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyonlara yatkınlık• Romatoid Artrit• Multipl Skleroz• Psoriasis ve Psoriatik Artrit	<p>Psikososyal</p> <ul style="list-style-type: none">• Sosyal izolasyon• Anksiyete• Depresyon• Düşük benlik saygısı• Zorbalık veya zorbalığa maruz kalma sorunları• Yeme bozukluğu• Madde kötüye kullanımı, riskli cinsel davranış veya şiddet	<p>Akciğer</p> <ul style="list-style-type: none">• Astım• Obstrüktif uyku apnesi• Obezite hipoventilasyon sendromu <p>Böbrek</p> <ul style="list-style-type: none">• Albüminüri, bozulmuş böbrek fonksiyonu• Ürolitiazis, üriner inkontinans (kadınlarda)	

İnsülin pankreas beta hücresinden sekrete edilerek biyolojik etkisini göstermektedir. Karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılır, dolaşımdan interstisyuma geçer ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Reseptöre bağlanan insülin postreseptör etkisini oluşturabilmek için glukoz taşınmasını (GLUT-4), glukoz fosforilasyonunu (heksokinaz II), glukojen sentazı (glukojen sentezini kontrol

eden) ve hem fosfofruktokinaz hem de piruvat dehidrojenazı (glukoliz ve glukoz oksidasyonunu düzenleyen) uyarıcı bir fosforilasyon-defosforilasyon kaskadı başlatan ikinci habercileri aktive eder. Direnç oluşumunda en önemli katkıyı bu düzeydeki postreseptör defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. İskelet kası ve karaciğer, insüline yanıt vererek normal glukoz homeostazını sürdürmekten sorumlu iki anahtar organdır. İnsülinin reseptörüne bağlanması, kasta insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'in, karaciğerde de insülin reseptör substratı-2 (IRS-2)'nin fosforilasyonunu sağlayarak insülinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisine aracılık eder (Şekil 2). Bu basamakların birinde veya fazlasında gerçekleşebilecek bir aksama sonuçta organizmanın insüline uygun yanıt vermemesi ile sonuçlanır (65-67). İnsülin reseptörünün ve IRS'lerin serin fosforilasyonu insülin sinyalleşmesini azaltabilir buna da insülin etkisini azaltmak için bir feedback mekanizması sağlayan insülin sinyal yolundaki serin kinazlar aracılık eder (64). İR, insülinin glukoz alımı, glukoz üretimi ve/veya lipoliz üzerindeki bu metabolik eylemlere aracılık etme yeteneğinin azalması olarak tanımlanır ve bu, belirli bir metabolik etki gerçekleştirmek için artan miktarlarda insülin gereksinimi ile sonuçlanır (64). Bu sebeple, insülin direnci, tek bir etiyolojik yol ile ilişkili olarak birçok organ sistemini etkileyen karmaşık bir metabolik bozukluktur (66).

İR'ne müdahale edilmediğinde, uzun dönemde birçok hastalığa sebep olabilir. İR'nin yaygın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile birlikteliği gösterilmiştir. İnsülin sinyali nitrik oksit (NO) üretimini düzenleyen nitrik oksit sentaz (NOS)'un aktivasyonunda kritik bir rol oynar. NO, güçlü bir vazodilatör ve anti-aterogenik ajandır. NO eksikliği aterogeneze yer alan birçok yolu aktive eder. Bu nedenle, insülin sinyalleşmesindeki bir kusur, yalnızca glukoz kullanımını bozmakla kalmaz, aynı zamanda hipertansiyona ve hızlanmış ateroskleroza neden olur. Böylece kardiyovasküler hastalık (sol ventrikül hipertrofisi, arterlerde intima-media kalınlaşması, sessiz koroner-serebral infarktlar gibi) riski ve metabolik sendrom sıklığı artar.



Şekil-2: Periferik dokuda normal insülin sinyal iletim sistemi (67)

NOS: Nitrik oksit sentaz

İnsülin reseptörü, disülfid bağlarıyla bağlı iki α , β dimerden oluşan bir heterotetramerdir. α -alt birimi, ligand bağlama alanını içerir ve β -alt birimi, bir ligandla aktive olan tirozin kinazı içerir. Tirozin otofosforilasyonu, reseptörün intrinsik tirozin kinaz aktivitesini artırırken, serin fosforilasyonu onu inhibe eder. Tirozin fosforile insülin reseptörü, IRS 1-4, Shc ve APS gibi hücre içi substratları fosforile ederek insülinin pleiotropik etkilerine aracılık eden sinyal iletim yollarını başlatır. İnsülinin metabolik eylemleri için ana yolak, PI3-K ve Akt/PKB'nin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir, bu da insüline yanıt veren glukoz taşıyıcısı GLUT-4'ün hücre içi veziküllerden plazma zarına yer değiştirmesiyle sonuçlanır. Böylece glukoz hücre içine alınmış olur. Ek olarak bir dizi fosforilasyon–defosforilasyon mekanizmaları ile glikojen sentezi ve glukoliz uyarılır, gen ekspresyonunu, protein sentezi ve yıkımı düzenlenir. İnsülin reseptörünün ve IRS'lerin serin fosforilasyonu da insülin sinyalleşmesini azaltır aslında insülin etkisini sonlandırmak için olan geri besleme mekanizması insülin sinyal yolundaki serin kinazlar aracılığıyla gerçekleşir (64).

İnsülin, büyümeyi sağlayan etkilerine mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz yolu tarafından aracılık edilen güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu yol, aterogenezde önemli bir rol oynar. Bunun yanında İR, birçok inflamatuvar yolda aktive eder. Hiperinsülinemi inflamasyonla ilgili birçok geni aktive ederek inflamatuvar yanıt ve artmış arter duvarı hücre proliferasyonu ile de aterogenezi hızlandırır (67-69).

Kısacası İR, klinik olarak, belli miktarda ekzojen veya endojen insülinin, bir bireyde olması gerektiği kadar glikoz alımını ve kullanımını artıramaması olarak tanımlanır (70). En sık obezite ile birlikte ortaya çıkar ancak altta yatan diğer birçok nedenden kaynaklanabilir (71).

İR nedenleri;

- Obezite ilişkili
- Stres kaynaklı (karşı düzenleyici hormonlar olan kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler, glukagon nedeniyle)
- Bazı fizyolojik durumlar (puberte, gebelik, yaşlılık)
- İlaçlar (örneğin, glukokortikoidler, insan immün yetmezlik virüsü [HIV] antiretroviraller, oral kontraseptifler)
- Lipodistrofi ilişkili
- İnsülin antikoları
- İnsülin sinyal yollarındaki genetik kusurlar- Tip A insülin direnci
- İnsülin reseptörüne karşı otoantikoların bloke edilmesi- Tip B insülin direnci
- İnsülin reseptör mutasyonları (Donohue sendromu (Leprechaunism), Rabson-Mendenhall sendromu)

Lipodistrofiler, adipoz doku kaybı ve lipid depolama kapasitesinin tükenmesi ile karakterize edilen heterojen bir nadir hastalık grubudur. Beyaz yağ dokusu, fazla enerjiyi lipid damlacıkları şeklinde TG olarak depolanması için kritik öneme sahiptir. Bu sistemin başarısızlığı, dolaşımdaki aşırı TG'yi tamponlamak için tipik olarak karaciğer ve kas gibi adipoz olmayan bölgelere gereksinim oluşturur. Adipositlerin boyutunu ve sayısını artırmak için sınırlı bir kapasite mevcuttur. Sürekli pozitif enerji dengesi durumlarında, adipoz doku TG'yi bu eşiğe kadar depolar, ancak aşıldığında ektopik TG birikimi meydana gelir ve bunun sonucunda karaciğer ve iskelet kası gibi hedef dokularda bozulmuş insülin etkisi ile ortaya çıkar (72).

Hastalar sıklıkla insüline karşı şiddetli doku direncine sahiptir ve akantozis nigrikans gibi insülin direncinin diğer klinik özelliklerinden bazılarında

sahip olabilir. Lipoatrofide insülin direncinin patogenezi ile ilgili olarak insülin reseptör ekspresyonu, fonksiyonu, sinyalleme düzeyi ve ayrıca adipogenezde yer alan genlerde kusurların varlığına veya yokluğuna göre değişiklik göstermiştir (73). Lipodistrofi konjenital veya edinsel olabilir ve adipoz doku atrofisi total veya parsiyel olabilir. Konjenital jeneralize lipodistrofiler (Congenital generalized lipodystrophy, CGL) nadir olup doğumdan itibaren ortaya çıkan deri altı yağ dokusunun neredeyse tamamen kaybıyla spektrumun şiddetli ucunu temsil eder. (72,73). En yaygın lipodistrofi türü, HIV ile enfekte olmuş ve antiretroviral terapi ile tedavi edilen hastalar arasında ortaya çıkan edinilmiş formdur. Bu hastalarda insülin direnci ve beraberinde metabolik anormallikler gelişir. Lipoatrofiili hastaların bir kısmında da adiponektin ve leptin seviyeleri düşük saptanabilir (73).

İnsülin reseptör (INSR-tirozin kinaz reseptörü) mutasyonları sonucu ortaya çıkan genetik sendromlar şiddetli İR ilişkili otozomal resesif geçişli Donohue sendromu (leprechaunism) ve Rabson-Mendenhall sendromudur. Her iki sendromda da açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemi ve aşırı hiperinsülineminin yanı sıra, doğumdan sonra gelişme geriliği, azalmış kas ve yağ kütlesi ve lineer büyümede gecikme görülür (72). Rabson-Mendenhall sendromu, Tip A İR ile Donohue sendromu arasında görülen klinik belirtilerle tanımlanır. Özellikleri arasında AN, diş ve tırnak anomalileri, pineal hiperplazi bulunur. Donohue sendromu hastalarının çoğu yaşamın ilk yılında ölürken, Rabson-Mendenhall hastaları önemli ölçüde daha fazla yaşama eğilimindedir (74). Kusurlu INSR işlevi nedeniyle ortaya çıkan hiperinsülinemi, İR'nin klinik belirtilerine yol açar. INSR'yi etkileyen genellikle heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve daha hafif ancak yine de şiddetli klinikle ve puberte sonrası ortaya çıkan Tip A İR'dir. Tip A İR, insülin reseptör genindeki mutasyonların insülin sinyal sistemindeki kusurlara neden olduğu bozukluktur (72). Tip B insülin direnci sendromu (TBIRS) ise, insülin reseptörüne karşı edinilmiş poliklonal otoantikörlerin olduğu ve etkileri iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda daha belirgin olan ciddi ve dirençli hiperglisemi ile sonuçlanan, çok nadir görülen bir otoimmün bozukluktur. TBIRS sıklıkla diğer otoimmün bozukluklarla birlikte bulunur. Sistemik lupus eritematozus ile birlikteliği

yaygındır bu sebeple otoimmünopatilerin, insülin reseptörüne karşı otoantikör oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (75).

Glisemik kontrol, insülin, hepatik glukoz üretimi, periferik glukoz kullanımı ve başlıca glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu (GH) ve kortizol dahil olmak üzere karşı düzenleyici mekanizmaların karmaşık etkileşimi ile sürdürülür. İlaçlar, insülin sekresyonu ve duyarlılığında değişiklik, pankreas hücreleri üzerindeki doğrudan sitotoksik etki ve glukoz üretimindeki artış dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla hiperglisemiye neden olurlar. Örnek olarak, diüretikler, beta antagonistler, kalsiyum kanal antagonistleri, diazoksit, fenitoin, takrolimus, siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlar, insülin sekresyonunu ve/veya insülin üretiminin azaltarak, atipik antipsikotikler, antidepresanlar, oral kontraseptifler, glukokortikoidler, statinler, büyüme hormonu, periferik insülin duyarlılığını azaltarak ve/veya kilo alımını artırarak, glukokortikoidler, beta agonist ve antagonistler, diüretikler, hepatik glukoneogenez ve/veya glukojenolizi uyararak glukoz üretimini artırır; bunun yanında glukokortikoidler, statinler, pentamidin ve interferonlar pankreas hücrelerinin yıkımı ve beta hücre hasarına yol açarak insülin direncine neden olurlar. İlaça bağlı hiperglisemi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, enfeksiyonlar, metabolik koma ve hatta ölüm riskini artırdığı için ciddi bir sorundur. Bundan dolayı glisemik kontrolü bozabilecek ilaçlar iyi bilinmeli bu ilaçları kullanan hastalar yakından takip edilmelidir (76).

Akantozis nigrikans, sıklıkla boyun, koltuk altı, antekübital ve popliteal fossa, meme altı ve kasık bölgelerinde dağılım gösteren simetrik, koyu, kaba, kalınlaşmış, kadifemsi görünümlü plaklar ile karakterize, birden fazla etyolojiye sahip kutanöz bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (77). Histolojik özellikler hiperkeratoz, epidermal papillomatoz ve az miktarda artan melanosittir. Klinik olarak boyun, çocuklarda en sık etkilenen bölgedir. Çocukların %73'ünde aksiller tutulum, %99'unda boyun tutulumu vardır. AN klinik olarak tanınması önemlidir çünkü bu lezyon, malignite ile ilişkili olmasına rağmen sıklıkla İR ile ilişkili T2DM, metabolik sendrom ve polikistik over sendromu gibi sistemik bozuklukların teşhisine izin verir. Bu koşulların erken tanınması, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi için esastır (78).

Tümör kaynaklı lezyonlar hariç, akantozis nigrikans nedeni ne olursa olsun çoğunlukla insülin direncine bağlı yüksek insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) seviyeleri ile ilişkilidir. Konjenital veya edinilmiş olabilir. Obezite, insülin direnci ilişkili metabolik ve endokrin bozukluklar, genetik sendromlar, maligniteler (abdominal adenokarsinomlar), ilaç etkisine bağlı ortaya çıkabilir. Obezite ile ilişkili AN, en yaygın tiptir. İR ile ilişkili AN, gelecekte diyabetin bir göstergesi olabilir. İlaça bağlı AN, hiperinsülinemiye neden olabilen sistemik steroidler, nikotik asit, östrojen, insülin ve oral kontraseptif haplar gibi ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. AN, neden olan ilacın kesilmesinden sonra düzelir (77).

AN'nin patofizyolojisi, epidermal keratinositlerin ve dermal fibroblastların proliferasyonunu sağlayan çok faktörlü bir durumdur. İnsülin ve IGF-1, keratinosit ve fibroblastların proliferasyonuna neden olurken fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi tirozin kinaz reseptörleri de keratinositler ve fibroblastların üzerinde bulunur ve proliferasyonu sağlarlar (77, 78).

Obezite ve T2DM ilişkili hiperinsülinemi, deri hücreleri üzerindeki IGF-1 reseptörlerini doğrudan aktive ederek dolaşımdaki IGF bağlayıcı protein 1 ve 2 seviyelerini azaltır böylece dokulardaki serbest IGF-1 kan seviyelerini yükselir. Konjenital sendromlarda da (Crouzon sendromu, gelişimsel gecikmeli şiddetli akondroplazi ve akantozis nigrikans (SADDAN) gibi) FGFR' deki aktive edici mutasyonlar keratinosit proliferasyonunu uyarır. EGFR'nin aktivasyonu yoluyla proliferatif etki gösteren bir sitokin olan transforme edici büyüme faktörü (TGF-alfa), paraneoplastik akantozis nigrikans gelişimine katkıda bulunur (77).

İR nedenleri benzer klinik özellikleri paylaşmakta olup genetik sendromlu hastalar tipik olarak aşırı İR' ne ve dolayısıyla daha şiddetli klinik belirtilere sahiptir (Tablo-7) (79,80).

Tablo-7: İnsülin direnci klinik belirti ve bulguları (79, 80)

Özgeçmiş <ul style="list-style-type: none">• Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, inme ve koroner kalp hastalığı öyküsü• Maternal gestasyonel diyabet öyküsü• SGA (sıklıkla) / LGA (daha az)• Erken bebeklik döneminde hızlı kilo alımı	Yağ dokusu <ul style="list-style-type: none">• Değişken; normal, lipoatrofi, lipohipertrofi, obezite
Cilt <ul style="list-style-type: none">• Akantozis nigrikans• Skin tags• Frontal alopesi• Stria• Akne	Kalp – damar <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Prematür ateroskleroz
Endokrin <ul style="list-style-type: none">• Amenore• Hirsutizm• Virilizasyon• PKOS• Adipomasti / jinekomasti• Prematüre pubarş• İnfertilite (kadınlarda) Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none">• Akut pankreatit• NASH	Lipit metabolizması <ul style="list-style-type: none">• Aterojenik dislipidemi (VLDL-K ve trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü) Otoimmünite <ul style="list-style-type: none">• Çeşitli immün fenotiplere sahip B tipi sendrom Diğer <ul style="list-style-type: none">• Bazal metabolizma hızında azalma Boşaltım sistemi <ul style="list-style-type: none">• Fokal segmental glomerüloskleroz
Büyüme <ul style="list-style-type: none">• Boy kısalığı / psödoakromegali	Solunum <ul style="list-style-type: none">• Obstrüktif uyku apnesi• Astım / alerjik rinit

SGA: Doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10. persentil altında olması; **LGA:** Doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre 90. persentil üzerinde olması; **VLDL-K:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **LDL-K:** düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **PKOS:** Polikistik over sendromu; **NASH:** Non-alkolik steatohepatit

2.1. İnsülin direnci ve obezite

Obezite (özellikle abdominal obezite), insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımını üzerindeki etkilerine karşı direnç gelişimine ve sıklıkla T2DM yol açmaktadır. Obezitenin özellikle visceral yağ dokusunda artışa neden olarak insülin direncine yol açtığına inanılmaktadır. Her ne kadar insülin

direncinde obezite en önemli faktör olsa da asıl önemli olan vücuttaki yağ dokusunun dağılımıdır. Obeziteye bağlı insülin direncinde, merkezi veya abdominal obezite ve ektopik yağ birikimi (örn. kas ve karaciğerde) yaygındır. Kesin mekanizma tam olarak anlaşılmasada, yağ dokusunun normal depolanma bölgelerinde göreceli bir eksiklik vardır, bu da kas ve karaciğerde yağ birikmesine (distopik birikim) ve insülin direncinin gelişiminin altında yatan anormal yağ dokusu dağılımına neden olur. Dolaşımdaki yüksek serum serbest yağ asidi konsantrasyonları ve/veya kas veya karaciğerde aşırı yağ birikimi insülin direnci dahil obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların patogenezinde rol oynar (73). Makrofajlar, adipositleri fagosite etmek için distopik yağ birikim alanlarına çekilir ve böylece kronik düşük dereceli inflamatuvar durum başlar. Bununla birlikte visceral ve subkutan yağ dokusu, serbest yağ asitlerinin ve adiposit kökenli sitokinleri (adipositokin) salgılayarak insülin reseptör ve postreseptör sinyal ileti sisteminde bozulmaya, periferde glukozu hücre içine taşıyan GLUT-4'ün azalmasına neden olarak insülin aktivitesini azaltır ve İR'ne yol açar.

Tümör nekroz faktörü (TNF-alfa) gibi adipositokinlerin artan salınımının veya adiponektin gibi koruyucu adipositokinlerin üretiminin azalmasının, obezitenin insülin direncinin patogenezindeki etkisine ve ardından metabolik sendrom (MS) ve T2DM oluşumuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Adiponektin seviyeleri intraabdominal yağ birikimi ile azalır ve sağlıklı beslenme ve egzersiz ile artar. Düşük adiponektin seviyeleri, yüksek dolaşımdaki insülin, IGF-1 ve proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkilidir ve tümü, genetik olarak yatkın bireylerde obezite ve İR ile ilişkili komorbiditelere yol açar (81, 82).

Obezite ile ilişkili insülin direncinin sonuçları şunları içerir:

- Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2 diyabet, tip 1 diyabette artan insülin gereksinimleri
- Koroner arter hastalığı
- Metabolik sendrom
- Polikistik over sendromu (PKOS)
- Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması

- Obezite ile ilgili bazı maligniteler

2.2. İnsülin direnci ve metabolik sendrom

Metabolik sendrom, abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla karakterize bir kardiyometabolik risk faktörleri demetidir ve T2DM ve aterosklerotik KVH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. MS ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uyarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (83).

MS, KVH öngörmenin yanı sıra, çocuklarda gelecekteki T2DM'nin de bir göstergesidir. Bu riskler giderek artan bir şekilde çocukluk ve ergenlik döneminde başlar ve yetişkinlikte kronik hastalık riskini oluşturur (84).

MS'nin etyolojisi üç kategoride incelenebilir: Obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) (83,85).

MS' de İR obeziteden bağımsız olarak temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Özellikle abdominal obeziteye sahip hastalarda, İR ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi ve adipokinler vasküler endotelial disfonksiyona, anormal lipid profiline, hipertansiyona ve vasküler inflamasyona yol açarak aterosklerotik KVH gelişimine neden olur.

İR'de, bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. Bu duruma ek olarak plazma serbest yağ asitleri (SYA) artar. SYA karaciğerde TG birikmesini uyarır (84). Depolanmış TG'nin belirli yağ kompartmanlarında, özellikle visceral abdominal yağ deposunda birikmesinin, MS'le karakterize edilen artan insülin sinyalizasyonu, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve dislipidemi ve artan ateroskleroz ve koroner hastalık riski ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). SYA karaciğerde ek olarak glukoz çıkışını arttırarak kas dokusunda glukoz alımını azaltarak insülin karşıtı etkide bulunur buna ek olarak adipoz dokudan salınan interlökin (IL-6) ve TNF-alfa gibi adipokinler de metabolizma üzerine olumsuz etkide bulunur (86).

Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı endojen bir insülin sensitizördür. Plazmadan glukozun, TG'lerin ve SYA'ların atılımını kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar (81). Ayrıca, vasküler fonksiyonu iyileştirmek için doğrudan endotel hücrelerle etkileşime girerek aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obezite ve İR ile negatif korelasyon gösterir. Adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok visceral yağ dokusunda yapılmaktadır (87). Bu da visceral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısını desteklemektedir.

Erişkinlerde MS, belli kriterlere dayanmasına rağmen, çocuklar ve ergenler arasında değerlendirme o kadar net değildir. Çocuklar ve ergenler için yetişkin kriterlerinden uyarlanan bir dizi kriter oluşturulmuştur (Tablo-8) (84).

Tablo-8: Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendromun tanımları (84)

Parametre	Modifiye ATP III	IDF (10-16 yaş)	NHANES III
Bel çevresi		≥90. persentil	≥90. persentil
Kriter sayısı	≥3	≥2	hepsi
Trigliserit	>95. persentil	≥150 mg/dL (1,7 mmol/L)	≥110 mg/dL (1,24 mmol/L)
HDL-K	<5. persentil	<40 mg/dL (1,03 mmol/L)	≤40 mg/dL (1,03 mmol/L)
Kan basıncı Sistolik Diyastolik	Herhangi biri >95. persentil >95. persentil	Herhangi biri >130 mmHg ≥85 mmHg	≥90. persentil
Glukoz	Bozulmuş glikoz toleransı	≥100 mg/dL (5,6 mmol/L)	Açlık ≥110 mg/dL (6,1 mmol/L)

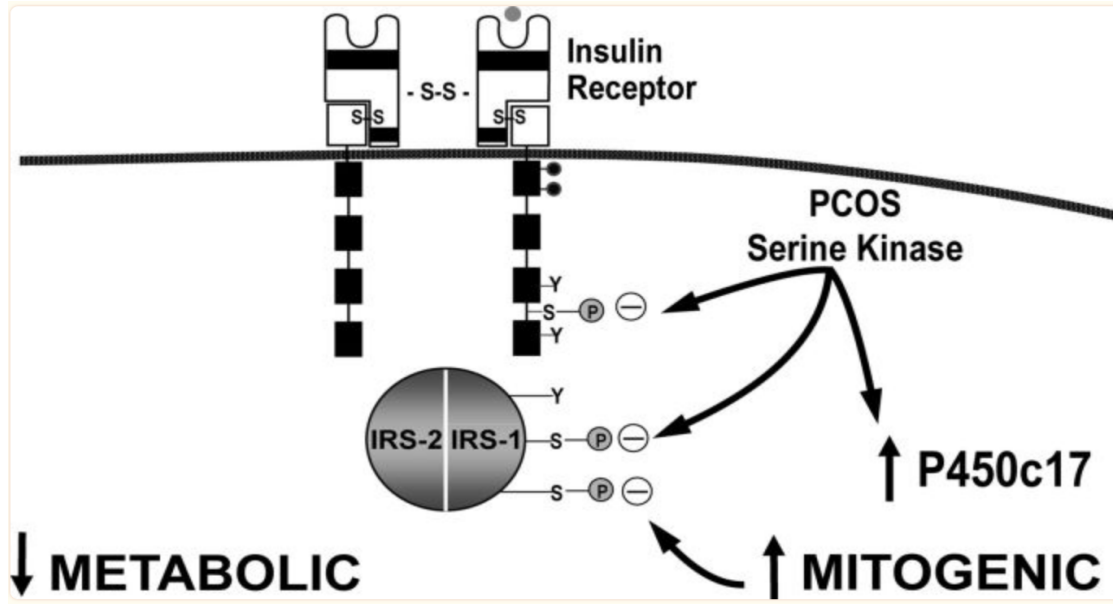
ATP III: Yetişkin Tedavi Paneli; **IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu; **NHANES:** Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi; **HDL-K:** yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

2.3. İnsülin direnci ve polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu, etiyojisi belirsiz sıklıkla İR olan obez adolesanlarda görülen fakat obeziteden bağımsız olarak İR'nin görüldüğü genetik olarak karmaşık bir endokrin bozukluktur ve anovulatuvar infertilite, menstrüel disfonksiyon ve hirsutizmin yaygın bir nedenidir. PKOS, insülin

direnci ve hiperinsülinizm, T2DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom dahil olmak üzere artan metabolik bozukluk riski ile ilişkilidir (88).

PKOS ile ilişkili İR'nin altında sorumlu mekanizmalarda heterojenite mevcuttur (89). İnsülin hedef dokularında ve overlerde mitojenik olmayan metabolik yolları seçici olarak etkileyen artan reseptör ve İRS-1 serin fosforilasyonuna bağlı olarak reseptör sinyallemesinin erken aşamasında bir bağlanma sonrası kusur vardır. MAPK-ERK yolundaki (bu yol hücre büyümesi ve farklılaşması uyarır, gen ekspresyonunu düzenler) serin kinazların yapısal aktivasyonu, iskelet kasında insülinin metabolik etkilerine karşı dirence neden olabilir. PKOS'ta insülin sinyal kusurları Şekil 3'de gösterilmiştir (64).



Şekil-3: PKOS' ta insülin sinyal kusurları

PKOS' ta insülin sinyal sisteminde, insülin duyarlılığında düşüşe neden olan bir bağlanma sonrası kusur vardır. Sinyalleme kusuru, insülin reseptörünün serin fosforilasyonundan ve hücre içi serin kinazlara sekonder IRS-1' den kaynaklanır. Bu, PI3-K'nın insülin aracılı aktivasyonunun azalması ve insülinin metabolik etkilerine direnç ile sonuçlanır. PKOS' ta ERK/MAPK mitojenik yolunda kinazların yapıcı aktivasyonu vardır ve bu kinazlar PKOS iskelet kasında IRS-1'in inhibitör serin fosforilasyonuna katkıda bulunur. P450c17'nin serin fosforilasyonu, aktivitesini artırır ve aynı kinazın, PKOS'ta insülin sinyalini engelleyebileceği ve androjen üretimini artırabileceği varsayılmıştır (64).

PKOS'un temel etiyolojisi ve birincil endokrin özelliklerinin hiperandrojenizm (HA) ve İR olduğu gösterilmiştir. HA ve İR, PKOS'un ana nedenleridir ve PKOS'un oluşumu ve gelişiminde birbirleriyle etkileşime girerler (89). Aşırı İR sendromlarında, HA ve ovulasyon bozuklukları yaygın olarak görülmektedir. Bu bozukluklarda hiperinsülinemi ile sonuçlanan bir dizi farklı İR moleküler mekanizması gösterilmiştir. Bu gözlem, hiperinsülineminin HA'ya ve anovulasyona neden olduğunu düşündürmektedir (64). Bunun yanında HA, GLUT-4'ün duyarlılığını ve ekspresyon seviyesini azaltabilir, karaciğer tarafından insülinin parçalanmasını engelleyebilir ve İR'nin önemli bir potansiyel mekanizması olan santral obeziteyi şiddetlendirebilir (89).

Obezite PKOS'un yaygın görülen bir özelliğidir. ABD'de PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı yaklaşık %80 olup diğer ülkelerde bu oran %50'dir. Hangi mekanizma ile olursa olsun, obezitenin PKOS'un metabolik bozukluklarında önemli rol oynadığı açıktır. Yine de, obezite tek başına PKOS'u açıklayamaz çünkü etkilenen çok sayıda zayıf kadın mevcuttur (64).

PKOS, başlıca hirsutizmi, topikal tedaviye dirençli aknesi, menarştan sonraki 1-2 yıl içinde adet anormalliği veya obezitesi olan herhangi bir adolesan kızda düşünülmelidir. Bu klinik heterojenite nedeniyle çoğu vakada bu özelliklerin tümü bulunmayabilir, bu nedenle bazen PKOS'u teşhis etmek zor olabilmektedir.

Erişkin tanı kriterleri adolesan kızlarda uygulandığında bazı nedenlerden dolayı sorun oluşturmuştur. Bunlar; normal ergenlerde anovulatuvar döngüler ve buna bağlı adet düzensizliği sıklığı ve anovulatuvar döngüler sırasında serum testosteron konsantrasyonları yüksektir. Yetişkinlerde yaygın görülen hiperandrojenizm belirtileri, adolesanlara uygulandığında daha az güvenilirdir çünkü hirsutizm gelişim aşamasındadır ve akne vulgaris yaygın görülmektedir. Ek olarak yetişkin standartlarına göre polikistik over morfolojisi normal ergenlerde sıklığıdır. Tüm bu nedenler adolesanlar için ayrı bir değerlendirme gerekliliğini oluşturmuştur. Bu yüzden 2020 yılında adolesanlar için PKOS uluslararası konsensus tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo-9) (90).

Tablo-9: Adolesanlarda polikistik over sendromu için uluslararası tanı kriterleri (90)

Aksi açıklanamayan birliktelik varlığı:
1. Ovulatuvar disfonksiyon kanıtı olarak anormal adet düzeni <ul style="list-style-type: none">• Yaşa veya jinekolojik yaşa göre anormal ve• 1 – 2 yıl boyunca kalıcı semptomlar
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal kanıtı <ul style="list-style-type: none">• Hirsutizm, özellikle orta ila şiddetli ise, hiperandrojenizmin klinik kanıtıdır.• Özel referans tahliline ile serum total veya serbest testosteronun yükselmesi, hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtıdır.

2.4. İnsülin direnci ve prematür adrenarş

Kızlarda prematür adrenarş, metabolik sendromun öncüsü olup ergenlik döneminde klinik ovaryan androjen fazlalığı açısından risk oluşturmaktadır. Bunun yanında erken adrenarşın prepubertal, pubertal ve postpubertal hiperinsülinemi, düşük IGF-1 konsantrasyonları ve dislipidemi, santral obezite ve değişmiş kronik inflamasyon belirteçleri dahil metabolik sendromun diğer özellikleriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

Düşük doğum ağırlıklı prematür pubarşlı kızlarda, özellikle daha hiperinsülinemik olanlarda, metformin tedavisi prematür pubarşın klinik over hiperandrojenizmine ilerlemesini tersine çevirebilir, vücut kompozisyonunu ve aşırı visceral yağ normalleştirebilir ve lineer büyümeyi azaltmadan pubertal ilerlemeyi geciktirebilir (91).

2.5. İnsülin direnci ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya çapında hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyen önemli bir kronik karaciğer hastalığıdır (92). NAFLD, hepatositlerin >%5'inde yağ birikmesinden doku nekro-inflamasyonu, hepatosit hasarı ile karakterize alkolsüz steatohepatite (NASH) kadar değişen geniş bir karaciğer hastalığı spektrumudur (93).

NAFLD'nin patogenezinde yer alan ve metabolik disfonksiyona neden olan mekanizmalar karmaşık olup etiyojisi heterojendir.

NAFLD'nin ilerleyici formu olan NASH, obezite, MS özellikleri, hareketsiz yaşam tarzı ve/veya altta yatan bir genetik yatkınlık gibi belirli risk faktörleri ile başvuran çocuklarda en yaygın karaciğer hastalıklarından biridir (94). GWAS çalışmalarıyla birlikte hem yetişkinlerde hem de çocuklarda NAFLD gelişimini ve şiddetini tahmin etmek için başlıca genetik risk faktörleri tanımlanmıştır; PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 ve GCKR gibi yeni polimorfizmler (93). Bunun yanında çocuklarda, maternal obezite, gebelikte metabolik sendrom, gestasyonel diyabet ve düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği (İUGR), hızlı fetal büyüme NAFLD patogenezinde rol alan prenatal ve natal risk faktörleridir. Obezite, hiperinsülinemi ve İR'de, postnatal risk faktörlerini oluşturur (94).

Erişkinlerde de İR ile NAFLD arasında yakın bir ilişki vardır. Obezite, T2DM ve MS'un altında yatan ortak patofizyolojik anormallik İR olduğundan, NAFLD, İR ile ilişkili patofizyolojik durumların fenotiplerinden biri olarak kabul edilir (95) ve İR'nin bir göstergesi olan ektopik yağ birikiminin karaciğerde olması durumudur. Hastalığın, basit yağ birikiminden (stetaoz), NASH'a hatta hepatik fibroza ilerlemesinde rol oynar. T2DM hastalarında NAFLD prevalansı T2DM olmayan hastalara göre beş kat daha fazladır (92,96).

NAFLD'de hepatik insülin sinyallemesinin bozulduğu düşünülmektedir. Yağ dokusu ve iskelet kasında olduğu gibi, proinflamatuvar sitokinler, endoplazmik retikulum stresi ve reaktif oksijen türleri (ROS), hepatositlerde (Jun N-terminal kinaz) JNK aşırı aktivasyonuna neden olarak, kısmen insülin sinyal moleküllerinin IRS1-2 inhibitör serin fosforilasyonu yoluyla hepatik İR'ne yol açmaktadır (95).

NAFLD, çocuklarda anormal karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) en yaygın nedenidir. NAFLD'nin, yetişkinlerde karaciğer transplantasyonunun başlıca nedeni olması öngörülmekte olup çocuklarda NAFLD'den son dönem karaciğer hastalığı gelişmesi nadirdir (94).

Çocuklarda tanı, steatozun radyolojik (veya histolojik) gösterilmesini, ikincil nedenlerin dışlanmasını ve anlamlı alkol alımının olmamasını gerektirir.

NAFLD'den etkilenen çocuklar, tipik olarak asemptomatiktir, metabolik sendrom belirtisi çok azdır veya hiç yoktur (93). Çocuklar tesadüfi anormal KCFT veya görüntüleme, obezite taraması ve nedeni bilinmeyen karın ağrısı araştırılması sırasında teşhis edilirler (94).

USG'de artmış ekojenite gösterilmesi, yağlı karaciğer varlığını destekleyebilir ancak karaciğer biyopsisi, basit steatoz, steatohepatit ve fibrozis ayırıcı tanısında güvenilir tek yoldur. Aynı zamanda biyopsi yüksek serum aminotransferaz seviyelerinin diğer nedenlerini dışlamada yardımcıdır (8). NAFLD için özel bir tedavi bulunmadığından, karaciğer biyopsisi klinik yarar sağlamaz. Bu nedenle, karaciğer biyopsisi yapılmasının faydaları, şiddetli veya ilerleyici karaciğer hastalığı düşündüren özellikler olmadıkça maliyeti ve risklerini karşılamaz.

Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN)'nin önerdiği ve AAP tarafından da onaylanan, obezite gibi risk faktörleri olan asemptomatik 9 yaş ve üzeri çocuklara uygulanması önerilen tarama testi ALT'dir. Obezitesi olan tüm çocukların (VKİ ≥ 95 persentil), diğer risk faktörleri mevcutsa (örneğin, İR belirtileri veya ailede NAFLD öyküsü) fazla kilolu çocuklarında (VKİ ≥ 85 persentil) taranması önerilmektedir (97).

2.6. İnsülin direnci ve dislipidemi

Obezite, metabolik sendrom ve dislipidemi arasındaki önemli bağlantı, periferik dokularda diyet kaynaklarından, intravasküler lipolizden ve insülinin antilipolitik etkilerine dirençli yağ dokusundan gelen yağ asitlerinin karaciğerde artan akışına yol açan insülin direncidir (98). Metabolik sendromun bir bileşeni olan aterojenik dislipidemi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kalıntıları ve küçük LDL parçacıkları dahil olmak üzere yüksek seviyelerde apolipoprotein B (apo B) içeren lipoproteinler ve düşük seviyelerde HDL-K ile karakterize edilir (99).

Çocuklarda normal lipid ve lipoprotein değerleri yaş ve cinsiyete göre değişir. Dislipidemi tanımı için bu normal değerlerden yararlanarak sınır değerler oluşturulmuştur (100).

İR ve metabolik dislipidemi, adipozopati ile ilişkilidir. Adipozopati, yağ dokusunda çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. Değişen adipositler insüline dirençli hale gelir ve bu da lipolizi ve SYA'ların dolaşıma salınımını artırır. Artan SYA konsantrasyonu, yağ dokusu dışında obezite ile ilişkili İR'nin başka bir mekanizması olarak lipotoksisteyi tetikler.

İR durumunda, TG açısından zengin lipoproteinlerin plazma klirensi gecikir ve bunun sonucunda hipertrigliseridemi gelişir. Bu koşullar altında, kolesterilester transfer proteini (CETP) aktivitesi, lipoprotein partikülleri arasında TG'nin kolesteril esterlerle değişimini sağlar. Sonuç olarak, LDL ve HDL partikülleri TG ile zenginleşir ve ardından plazma lipazları tarafından hidroliz edildikten sonra, daha küçük yoğunluklu LDL ve işlevsiz HDL parçacıkları birikir (98, 101).

Hipertrofik adipositlerdeki SYA'lar, İRS proteinlerinin fosforilasyonundan sorumlu olan spesifik serin-kinazları aktive eder ve insülin reseptör sinyalini azaltır. Ayrıca, SYA'ların, hücre sel immün yanıtta yer alan birkaç reseptör için ligand olarak görev aldığı bilinmektedir. SYA'ların proinflamatuvar M1 makrofajlar üzerindeki Toll benzeri reseptör 4'e (TLR 4) bağlanması, proinflamatuvar adipokinlerin üretimini indükler ve yağ dokusunda inflamasyonu uyarır. İnsüline dirençli adipositler dolaşıma SYA'ları salmaktadır. Normal olarak, SYA'lar ya karmaşık lipid moleküllerinin biyosentezi için ya da farklı dokularda oksidasyon için kullanılır. Bu iki metabolik yolun kapasiteleri dolunca, hücrede SYA'ların ve bunların metabolik ara ürünlerinin içeriği artar, bu da karaciğer ve iskelet kasında ektojik lipid birikimine ve İR gelişimine yol açar. Hepatositlere artan SYA akışı, hepatik İR gelişimi yoluyla ve aynı zamanda insülin den bağımsız olarak glukoz metabolizmasını değiştirir. Karaciğerdeki yoğun SYA katabolizması, glukoneogenezi uyaran piruvat karboksilazın allosterik bir aktivatörü olan asetil-CoA'yı artırır. Bu süreçler hiperglisemiye ve bunun sonucunda hiperinsülinemiye yol açar (101). Birbiriyle yakından bağlantılı olan bu faktörlerin tümü aterosklerozun gelişimi için ana risk faktörlerini oluşturur (102).

Erken KVVH için bir veya daha fazla risk fakt6r6 (dislipidemi, T1DM veya T2DM, obezite, hipertansiyon, ailede erken aterosklerotik KVVH varlığı, sigara dumanına maruz kalma gibi.) olan çocuklar d6zenli olarak dislipidemi açısından taranmalıdır. Tarama risk fakt6r6n6n saptandığı yaşta başlar. Ailede hiperkolesterolemi veya erken aterosklerotik KVVH 6yk6s6 olması durumunda, tarama tipik olarak 2 yaşından sonra başlar. Erken KVVH için herhangi bir risk fakt6r6 olmayan çocuklar için çocukluk ve geç ergenlik d6neminde olmak 6zere 2 kez dislipidemi için rutin tarama 6nerilir. İlk tarama 9-11 yaş arasında, ikincisi 17-21 yaş arasında yapılmalıdır. Tarama testi olarak açlık tam lipit paneli bakılması 6nerilir (100, 103).

T6rkiye' de Sağlık Bakanlığı Sağlam ocuk İzlemi protokol6ne g6re hiperlipidemi risk değerlendirmesi ilk olarak 2 yaşında olup sonrasındaki her izlemde değerlendirmenin tekrarlanması 6nerilir. Ek olarak adolesan sağlığı izlem 6nerilerine g6re VKİ 85. persentilin 6zerinde olan t6m çocuklarda açlık tam lipit paneli çalışılması 6nerilir (104).

2.7. İns6lin direnci ve tip 2 diyabet

Normal glukoz homeostazının s6rd6r6lmesi, glukoz alımını artırmak için hiperins6lineminin ve hipergliseminin bağımsız etkilerine karşı normal bir ins6lin salgısı ve normal doku duyarlılığı gerektirir. İns6lin ve hipergliseminin glukoz atılımını uyaran etkileri, birbirine sıkı sıkıya bağlı 6 mekanizmaya bağlıdır: 1) endojen (6ncelikle hepatik) glikoz 6retiminin baskılanması; 2) splanknik (karaciğer ve gastrointestinal) dokular tarafından glukoz alımının uyarılması ve 3) başta kas olmak 6zere periferik dokular tarafından glukoz alımının uyarılmasıdır (105).

Eskiden ins6line bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak bilinen T2DM, periferik ins6lin direnci ve beta h6cresinin artan ins6lin ihtiyacına yetişememesi ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Spesifik etyoloji bilinmemektedir fakat glukoz homeostazındaki belli bozukluklar sorumlu tutulmaktadır; bozulmuş ins6lin sekresyonu, kas, karaciğer ve adipositlerde ins6lin direnci ve splanknik glukoz alımındaki anormalliklerdir

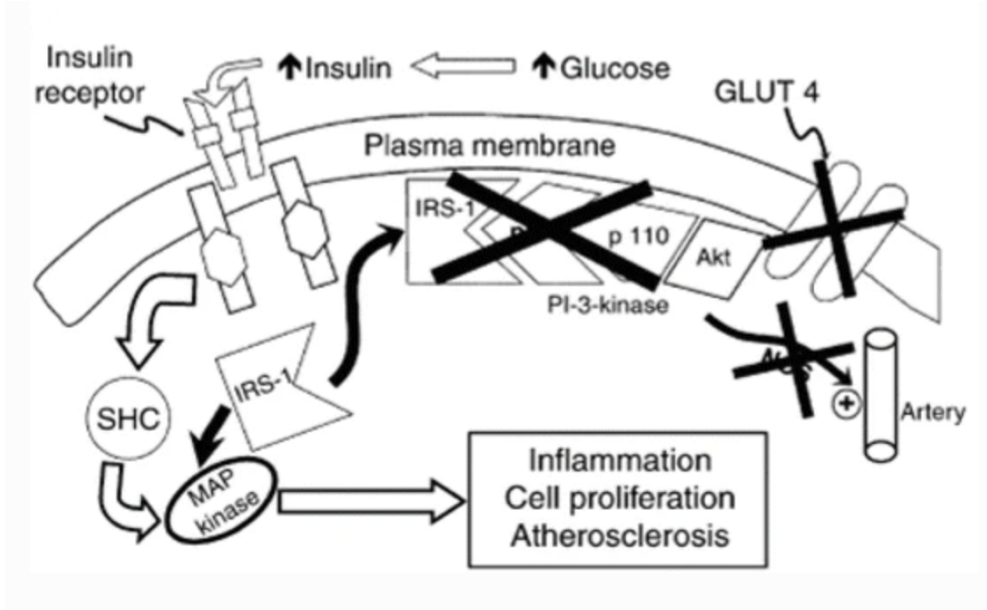
(105). Ancak bu hastalarda beta hücrelerinin otoimmün yıkımı veya sekonder diyabetin bilinen nedenlerinden hiçbiri yoktur (106).

Obezite ile diyabet arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Bu güçlü ilişkiyi İR oluşturmaktadır ve bu sebeple çoğu T2DM hastası fazla kilolu ya da obezdir (105). Obeziteye bağlı İR'de özellikle yemeklerden sonra İR'ni kompanse edebilmek için insülin salgısı artmakta olup bu hastalarda kompanse edici hiperinsülinemiye devam edildiği sürece normoglisemi korunur yani İR ortaya çıktığında hemen klinik belirti vermeyebilir. Subklinik dönemde diyet düzenlenmesi ve egzersiz içeren yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo verilmesi durumunda insülin duyarlılığı artar ve glukoz kontrolü sağlanır böylece İR geriler (65). Sonuç olarak obeziteye bağlı İR'ne sahip birçok hasta, başlangıçta normal veya sadece biraz yüksek kan şekeri konsantrasyonlarına sahiptir. Hepatik İR aşırı hepatik glukoz çıkışına (insülinin hepatik glukoz çıkışını baskılayamaması) neden olurken, iskelet kası İR, büyük bir glukoz yıkım bölgesinde glukoz alımının azalmasına yol açar. Pankreas β -hücreleri sonunda İR'ni kompanse edemez ve zamanla hiperglisemi kötüleşir, kronik hiperglisemi (glukotoksisite) veya kronik hiperlipideminin (lipotoksisite) β -hücre fonksiyonu üzerindeki zararlı etkileri sebebiyle ve sıklıkla artmış TG içeriği ve azalmış insülin gen ifadesi nedeniyle bir noktada hiperglisemi T2DM tanı kriterlerini karşılar. Uzamış hiperglisemiye mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi eşlik edebilir. Hastalar, aşikâr T2DM geliştirmeden önce bozulmuş açlık glukozuna veya bozulmuş glukoz toleransına sahip olabilir (65,106). İR, klinik hipergliseminin başlamasından ve T2DM başlangıcından 1-20 yıl önce gelişir (67). Bu nedenle, İR'nin T2DM'e yol açan ve bunun öngörücüsü gibi görünen ilk lezyon olabileceği düşünülmektedir (65). Zamanla β -hücre fonksiyonu, hastanın mutlak insülin eksikliğine sahip olduğu ve ekzojen insüline bağımlı hale geldiği noktaya kadar azalır. Çocuklukta başlayan T2DM, β -hücre fonksiyonunda daha hızlı bir azalma gösterir. Bundan dolayı yetişkin T2DM'den farklı olarak T2DM ile ilişkili komplikasyonlar daha erken görülmektedir (106).

Çocukluk çağı obezitesi ve dolayısıyla T2DM prevalansı arttıkça, T2DM için iyi bilinen bir öncü ve risk faktörü olarak İR'nin de önemi artmıştır.

T2DM için risk altındaki obez çocuk ve ergenlerde İR'nin tanınması ve önlenmesi, T2DM'in önlenmesi açısından önemlidir çünkü T2DM hastalar ve toplum için önemli miktarda artan sağlık harcamalarına ve sağlık yüküne neden olmaktadır (107). Sonuçta obezite diyabet için önemli bir risk faktörü olup T2DM hastalarının %80 kadarını oluşturmaktadır (68).

T2DM'de periferik dokuda İR patofizyolojisi Şekil 4'de gösterilmiştir



Şekil-4: T2DM varlığında periferik dokudaki insülin sinyal iletim sistemi (67)

T2DM'li hastalarda insülin sinyali IRS -1 düzeyinde bozulur ve bu da azalmış glukoz taşınması/fosforilasyonu/metabolizmasına ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivasyonu/endotelial fonksiyonun bozulmasına neden olur. MAP kinaz insülin sinyal yolu normalde insüline duyarlıdır. Kompansatuar hiperinsülinemi (IRS-1/PI-3 kinaz yolundaki insülin direncine bağlı olarak), inflamasyon, hücre proliferasyonu ve aterogenezde yer alan bu yolun aşırı uyarılmasına neden olur.

Obez adolesanlar özellikle T2DM açısından taranmalıdır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA); VKİ ≥ 85 . persentil olan 10 yaş üzeri çocuklarda en az bir veya daha fazla risk faktörü (1. veya 2. derece akrabada T2DM varlığı, yüksek riskli bir ırk/etnik grubun üyesi olma, çocuğun gebeliği sırasında anne diyabeti veya gestasyonel diyabet öyküsü, İR belirtileri veya İR ile ilişkili durumların varlığı) var ise iki yılda bir açlık glukoz ölçülmesini önermektedir.

Tarama 10 yaşında veya puberte daha küçük yaşta başlarsa puberte başlangıcında önerilir (108).

2.8. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

2.8.1. Direkt yöntemler

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi İR ölçümü için altın standart yöntemdir (109). Testin temel amacı, hiperinsülinemik bir ortam oluşturarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaktır. Test süresi 120-180 dakikadır. İR'si olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak saptanır (110). Bu testi kullanmanın ana avantajı, insülin duyarlılığı/direnci tahmin etmesinin yanında belirli bir insülinemi seviyesinde tüm vücut glukoz atılımını doğrudan ölçmesidir. Ancak maliyetli, invaziv, zaman alıcı ve uygulaması zordur. Bu nedenle, epidemiyolojik çalışmalar, büyük klinik araştırmalar veya rutin klinik uygulamalar için (örneğin, bireysel hastalarda terapötik müdahaleden sonra insülin direncindeki değişiklikleri takiben) kullanılması uygun değildir (111).

Metabolik insülin duyarlılığını/direncini doğrudan ölçen başka bir yöntemde insülin baskılama testidir. Temel amacı, somatostatin veya analogları ile endojen insülini ve glukagonu baskılayarak ekzojen insülinin, ekzojen glukoz yükünün atılmasına aracılık etme yeteneğinin doğrudan ölçülmesidir. Test süresi 150-180 dakikadır. Klinik olarak uygulanması zordur. İskelet kası insülin duyarlılığını belirler, hepatik insülin duyarlılığını göstermez (111).

2.8.2. İndirekt yöntemler

Sık örneklenen intravenöz glukoz tolerans testinin minimal model analizi (Minimal model analysis of frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIVGTT) elde edilen glukoz ve insülin verilerine dayanarak metabolik insülin duyarlılığının/direncinin dolaylı bir ölçümünü sağlar. Test süresi 180 dakikadır. İR'ni direkt ölçen diğer yöntemlere göre daha kolay uygulanır, daha az invazivdir. Test sonuçlarının oldukça duyarlı olması

nedeniyle bilimsel çalışmalarda tercih edilmektedir fakat klinik uygulamalarda kullanım için yeterince pratik ve basit değildir.

Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (Continuous infusion of glucose with model assessment, CIGMA) glukoz intoleransı, İR ve beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir. Glukoz infüzyonu uygulanarak alınan örneklerde glukoz, insülin ile C-peptit düzeyi ölçülür ve ortalamalarından β hücre fonksiyonu ve İR değerlendirilir (110).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), klinik pratikte glukoz intoleransı ve T2DM tanısında yaygın olarak kullanılan basit bir testtir. Çocuklarda OGTT için kullanılan standart glukoz yükü, 1.75 g/kg, maksimum 75 g doza kadardır. Yükleme sonrası 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda glukoz ve insülin konsantrasyonlarının belirlenmesi için kan örnekleri alınır. Bu test, vücudun glukozu atma etkinliğini yansıtır (111). OGTT'nin insülin duyarlılığını belirlemede FSIVGTT ve klemp testi kadar güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ancak OGTT'nin geniş popülasyonlarda kullanımı sınırlıdır (112).

Yükleme sonrası 2. saat plazma glukozu;

≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ise T2DM,

≥ 140 ila 199 mg/dL ($\geq 7,8$ ila 11,0 mmol/L) ise bozulmuş glukoz toleransı veya prediyabet durumunu yansıtır (113).

ADA'ya göre OGTT'de 1. saat insülin düzeyi 80 mU/ml'nin üzerinde veya test süresince ölçülen toplam insülin miktarı 300 mU/ml'nin üzerinde olması İR olarak kabul edilmektedir (114). Türk çocuklarında OGTT'de 2.saat açlık insülin düzeyi >75 μ U/mL ve 150 μ U/mL üzerindeki pik insülin seviyeleri İR'ni gösteren parametreler olarak önerilir (112).

Bahsedilen tüm bu testler, günlük klinik uygulamada kullanımı invaziv, pahalı ve karmaşıktır ve ayrıca popülasyona dayalı araştırma çalışmalarında gerçekleştirilmesi zordur. Bu yüzden araştırmacılar İR'ni değerlendirmek için hem daha basit, tekrar edilebilir ve minimal invaziv hemde güvenilir bir yöntem ihtiyacı duymuşlardır. Bu amaçla açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı yada insülin sensitivite indeksi, HOMA-IR ve Quick indeksi kullanılmaktadır. Bu yöntemler popülasyon taramasında da sıklıkla tercih edilirler. HOMA-IR'nin obez çocuklarda insülin direncini belirlemede insülin

sensitivite indeksi ve Quick indeksinden çok daha güvenilir olduğu saptanmıştır (112).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukoz (mmol/L)} \times \text{Açlık İnsülin (mIU/L)}] / 22,5 \quad (111,112)$$

$$\text{Quick} = 1 / \log (\text{insülin 0. dakika}) + \log (\text{glukoz}) \quad (111)$$

HOMA-IR ve Quick indeksi, hiperinsülinemik-öglisemik klemplü ile olumlu bir korelasyon sunar. İki test arasında mükemmel bir ters korelasyon vardır. Bu nedenle, iki yöntemin dezavantajları veya sınırlamaları aynıdır. IR'nin değerlendirilmesi için geçerli bir test olarak kabul edilmezler, bu nedenle klinik uygulamada obez hastalarda IR tanısı, hiperglisemi dahil klinik özelliklere dayanır (63).

İnsülin sensitivite indeksi ise açlık glukozu (mg/dl) açlık insülin değerine ($\mu\text{U/ml}$) bölünmesi ile hesaplanmaktadır (115). Açlık insülin seviyeleri $15 \mu\text{U/mL}$ ' yi aşan değerler hiperinsülinemi gösterir (3,116).

2.9. İnsülin direnci tedavisi

IR'nin birincil önlenmesi, maternal obezite, gestasyonel diyabet, maternal yetersiz beslenme ve hamilelik sırasında sigara içme gibi yaygın risk faktörlerinden kaçınmaktan oluşur. Ek olarak çocuklarda obezitenin önlenmesinde rol oynadığı için emzirme teşvik edilmelidir (63).

Çocuklarda IR'ye ilk yaklaşım, diyet ve artan fiziksel aktivite dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliklerinden oluşur. Glisemik indeksi düşük; yüksek miktarda tam tahıl ve yüksek lif içerikli veya yağ içeriği azaltılmış diyet alımı kilo vermeyi ve daha düşük IR'yi desteklemektedir (63, 117). Mümkün olduğunca, aile temelli beslenmenin olumlu uzun vadeli sonuçlarına dayanarak tüm ailenin diyet hedeflerine katılmasının sağlanması önerilmektedir (117).

Fazla kilolu veya obez olan adolesanlar, kilo vermeye çalışırken düzensiz yeme davranışları benimseyebilirler. Katı veya yüksek oranda kısıtlayıcı diyet yerine sağlıklı beslenme davranışlarının desteklenmesi, sağlıksız diyet davranışlarında azalmaya yardımcı olduğu gibi yeme bozuklukları oluşmasını da engeller. Bu yüzden, kalori alımının ve egzersizin ayrıntılı izlenmesi gibi kilo yönetimine yönelik kısıtlayıcı yaklaşımlar tavsiye

edilmez, çünkü bu tutum nadiren uzun vadeli kilo kaybına neden olduğu gibi sağlıklı beslenme modellerinin oluşmasına da yatkınlık oluşturur (118).

Çalışmalarla, günde ortalama en az 60 dakika orta yoğunlukta fiziksel olarak aktif olan çocukların, genel olarak daha iyi fiziksel ve zihinsel sağlık, daha yüksek bir zindelik düzeyi ve daha düşük obezite düzeyi gösterdiği kanıtlanmıştır. Aşırı kilolu veya obez olan çocuk ve adolesanlarda, diyet değişikliği olmadan egzersiz müdahalelerinin vücut kompozisyonu (vücut kütlesi, VKİ, santral obezite ve yağ kütlesi) üzerinde istenilen etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, egzersiz müdahalelerinin kardiyometabolik ve vasküler sağlık ile kardiyorespiratuar sağlık açısından da faydaları gösterilmiştir (119). Egzersiz eğitim programlarının insülin duyarlılığının iyileştirilmesindeki rolüne dair kanıtlara rağmen, fiziksel aktivitenin bu patolojik durumu azalttığı mekanizmalar ve bu tepkinin sadece vücut kompozisyonundaki değişikliklerin etkisi olup olmadığı hala bilinmemektedir (63).

Çocukluk ve adolesan aşırı kilo ve obezite değerlendirme, önleme ve tedavi uzman komitesi; çocuklarda kilo yönetimine aşamalı bir yaklaşım önermektedir (Tablo-10) (8).

Tablo-10: Çocuklarda ve adolesanlarda kilo yönetimine önerilen aşamalı yaklaşım (8)

Aşama 1 (Önleme): Günde 5 veya daha fazla porsiyon meyve ve sebze tüketimine teşvik etmek, şeker içeren içecek tüketimini en aza indirmek, günde <2 saat ekran süresi ve günde >1 saat fiziksel aktivite önerilerini içerir. 3-6 ayda VKİ' de değişiklik olmazsa aşama 2 'ye geçilir.

Aşama 2 (Yapılandırılmış kilo yönetimi): Aşama 1 yönergelerini ve yapılandırılmış yemekleri; düşük enerjili yoğun, dengeli beslenme önerilerini içerir. Diyetisyene bu aşamada başvurmak gerekir. Aylık temas önerilir.

Aşama 3 (Kapsamlı çok disiplinli müdahale): Aşama 2 yönergelerini ve artırılmış fiziksel aktivite ve yapılandırılmış diyet programını içerir. Daha sık hasta ile temas ve daha aktif davranış stratejileri takibi ile karakterizedir. İlk 8 ve 12 hafta içinde haftalık ziyaretleri takiben aylık takip önerilir. 12 yaşından küçük çocuklar için ebeveyn katılımı önerilir. Bu aşama, davranış danışmanı (örn; sosyal hizmet uzmanı, psikolog ve eğitimli hemşire), diyetisyen ve egzersiz uzmanı da dahil olmak üzere çocukluk çağı obezitesinde uzmanlaşmış multidisipliner bir ekiple çalışmayı gerektirir.

Aşama 4 (Tersiyer bakım müdahalesi): Pediatrik obezite konusunda uzmanlığa sahip multidisipliner bir ekiple uygulanabilir ve aşama 3' e ek olarak, öğün yerine koyma ve düşük kalorili diyet gibi son derece yapılandırılmış diyet rejimleri, ilaçlar ve obezite cerrahisini içerir.

Beslenme, egzersiz ile birlikte yaşam tarzı değişikliğinin insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerinin tek başına herhangi bir bileşenden daha faydalı ve sürdürülebilir olduğu gösterilmiştir (117). Bu yüzden de yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz ile birlikte yapılan, aile odaklı olan bütüncül bir yaklaşımdır (Tablo-11) (8). Aileyi dahil etmek, yalnızca yaşam tarzında gerekli değişiklikleri sürdürmek için değil, aynı zamanda farmakoterapi açısından da ilaca uyumu teşvik etmek için de kritik öneme sahiptir (120).

Tablo-11: Çocuk ve adolesanlarda obeziteye yönelik davranışsal tedavi stratejileri (8)

Diyet yaklaşımları:

1. Günde 5 porsiyon meyve ve sebze alımını özendirilmesi
2. Doymuş yağlar, tuzlu atıştırmalıklar gibi kalorisi yoğun gıdaların ve şekerleme gibi yüksek glisemik indeksli gıdaların alımının azaltılması
3. Şeker içeren içeceklerin tüketimini en aza indirilmesi
4. Ev dışında yemek yemeyi ve özellikle fast food yemeyi en aza indirilmesi
5. Her gün kahvaltı yapılması
6. Öğün atlamaktan kaçınılması

Fiziksel aktivite:

1. Televizyon izlemek, internette gezinmek ve video oyunları oynamak gibi hareketsiz davranışları <2 saat/güne kadar azaltılması
2. Bireyin yeteneklerine uygun, eğlenceli ve yaşa özel egzersizler yapılması
3. Egzersizin yoğunluğunu, sıklığını ve süresini tolere ettikçe kademeli olarak artırılması
4. Günde 1 saatten fazla fiziksel aktivite yapılması

Bu ilk yaklaşım müdahalelerinin etkilerini sağlamak için bazen seçilmiş obez çocuklarda farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulur (63). Fakat çocuk ve adolesanlarda obezite tedavisinde farmakolojik tedavinin rolü sınırlıdır. Çocuklarda, obezite için FDA onaylı farmakoterapiler, 12 yaş ve üstü adolesanlarda orlistat ve liraglutide (121) ve yine 12 yaş ve üstü adolesanlarda fentermin-topiramattır (122). Orlistat, gastrointestinal lipazları inhibe ederek yağ emilimini yaklaşık %30 oranında azaltır. Adolesanlarda VKİ'de ~0,7-1,7 kg/m² kadar anlamlı azalma sağlar ancak sıklıkla gastrointestinal yan etkilerle ilişkilidir. Orlistat her öğünle birlikte alınmalıdır. Bundan dolayı pediatrik hastaların yaklaşık %50'sinin 1 ay içinde kullanmayı bıraktığı, %75'inin 3 ay içinde kullanmayı bıraktığı ve 6 ay sonra sadece %10'unun orlistat tedavisine devam ettiği tespit edilmiştir. Sınırlı etkinliği ve düşük uzun süreli kullanımı göz önüne alındığında, orlistat pratikte sınırlı yarar sağlamaktadır (123). Liraglutide gibi glukagon benzeri peptid-1 reseptörü agonisti, adolesanlarda T2DM için ikinci basamak tedavidir. Liraglutide, 2014'ten beri yetişkinlerde obezite için onaylıdır ve bir çalışmada obez adolesanlarda kilo kaybı gösterdi. Liraglutide ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %43'ünde ve plasebo hastalarının %18'inde VKİ' de %5'lik bir azalma sağlarken sırasıyla %26 ve %8 hastada ise

%10'luk bir azalma sağladığı gösterildi. Kullanımı, günlük deri altı enjeksiyon ihtiyacı, yüksek gastrointestinal yan etki sıklığı ve yüksek maliyeti nedeniyle sınırlıdır (121). Fentermin-topiramet kombinasyonunun, norepinefrin geri alımını inhibe ederek iştahı azalttığı, hipotalamik glutamat nörotransmisyonunu azalttığı ve nöropeptit Y seviyelerini düşürdüğü, mide boşalmasını yavaşlattığı ve enerji harcamasını arttırdığı düşünülmektedir (122). 2022 yılında yapılan bir çalışma, yaşam tarzı tedavisine ek olarak hem orta hem de yüksek dozlarda fentermin-topiramet kombinasyon tedavisi kullanımının obezitesi olan adolesanlarda VKİ ve bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve ayrıca trigliserit ve HDL-C düzeylerini olumlu yönde etkilediğini gösterdi. Sonuçlar, devam eden yaşam tarzı müdahalesi ile birlikte bu tedavinin seçilmiş adolesanlarda obezitenin yönetimi için yararlı olabileceğini düşündürdü (124) ve bu bulgulara dayanarak Haziran 2022'de fentermin-topiramet kombinasyon tedavisi FDA tarafından 12 yaş ve üstü adolesanlarda obezite tedavisi için onaylandı (122).

10 yaş ve üzeri çocuklarda T2DM tedavisi için onaylanmış bir ilaç olan biguanid türevi olan metforminin, VKİ'de azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (8,63). Bunun yanında çocuk ve adolesanlar üzerinde küçük örneklem gruplarında yapılan çalışmalarda vücut yağ kompozisyonu, açlık glukozu, insülin, HbA1c, HOMA-IR tarafından belirlenen İR, kan basıncı ve lipid profilini iyileştirdiği de gösterilmiştir. Prediyabetle ilgili resmi klinik çalışmalarda değerlendirilen tek tedavidir (63). Etkinliğini ve güvenliğini daha iyi anlamak için daha fazla uygun, iyi tasarlanmış, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (8), (63, 117).

Sonuç olarak, metformin tedavisi güvenlidir ve insülin duyarlılığı üzerinde belirgin olumlu etkiler sunmaktadır ancak Endokrin Derneği'nin 2017 pediatrik obezite klinik kılavuzlarında önerildiği gibi yalnızca seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır. Ayrıca, insüline dirençli çocuklarda uzun vadeli (≥ 1 yıl) faydaları hala analiz edilmeyi beklemektedir (63).

Klasik tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen aşırı obez hastalar için bariatrik cerrahi bir tedavi seçeneğidir. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki bariatrik cerrahi için mevcut veriler bugüne kadar sınırlı olmasına rağmen,

VKİ'de ve ameliyat öncesi mevcut metabolik ve kardiyovasküler komorbiditelerde ve psikososyal iyilik halinde belirgin bir iyileşme sağlamaktadır. Bu nedenle cerrahi prosedürler, aşırı obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri olan çocuklar ve adolesanlar için giderek daha etkili bir tedavi seçeneği haline gelmektedir. Adolesanlarda bariatrik cerrahi prosedürler arasında Roux-en-Y (laparoskopik) gastrik bypass cerrahisi (LRYGB), laparoskopik ayarlanabilir gastrik bantlama (LAGB) ve laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) bulunmaktadır. Adolesanlarda bariatrik cerrahi endikasyonu, kesin kriterler varlığında multidisipliner yaklaşım ile klinik etik kurul da dahil edilerek bir ekip tarafından bireysel olarak koyulmalıdır (125).

Bariatrik cerrahi endikasyonları; pubertal gelişimi Tanner evre 4 veya 5'de olan, nihai veya hedef boyuna yakın boy uzunluğuna erişmiş, VKİ 40 kg/m² veya VKİ 35 kg/m² ve ciddi komorbiditeler gelişmiş olan, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapi ile başarı sağlayamamış hastalardır. Prepubertal hastalara, yeme bozukluğu, madde kötüye kullanımı veya psikiyatrik bozukluğu olan hastalara, hamile ve emziren veya sonraki 2 yıl içinde hamilelik planı olan adolesanlara bariatrik cerrahi tedavisi uygulanmamaktadır (123).

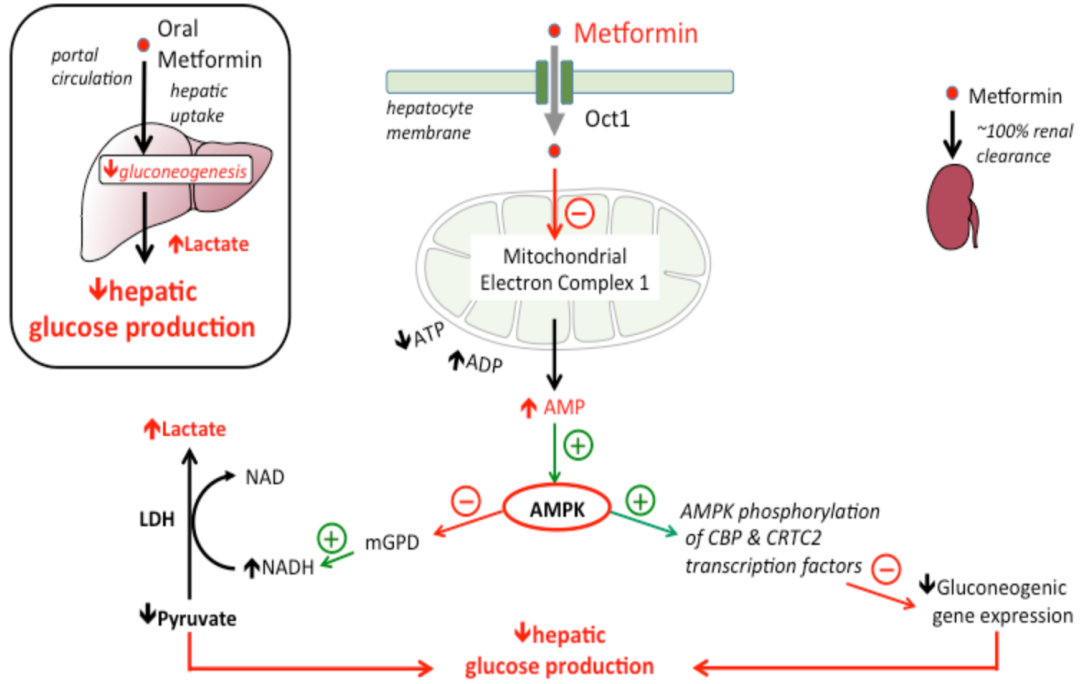
2.9.1. Metformin

Metformin, Aralık 2000 tarihinde T2DM tanılı 10 yaş ve üzeri çocuklarda Amerikan gıda ve ilaç dairesi (U.S. Food and drug administration, FDA) onayı alan insülin duyarlılaştırıcı bir biguaniddir (126,127). Etki mekanizması karmaşıktır, insülin kaynaklı hepatik glukoneogenez baskılanmasını kolaylaştırır ve inhibisyonunu artırır ek olarak glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu indükleyerek glukoz kullanımını artırır (126). İntestinal glukoz emilimini azaltarak ve kas dokusunda da glukoz kullanımını artırarak insülin duyarlılığını artırır (128). Metformin hepatositlerde metabolize edilmez bu yüzden hipoglisemiye neden olmaz ve çocuklarda güvenlidir (126). Bu etkileri nedeniyle obezite ve İR tedavisinde de tercih edilen bir seçenektir.

2.9.1.1. Etki mekanizması

Metformin, karaciğerde insülin reseptörü aktivasyonu yoluyla (IRS-2 aracılığıyla), hepatik glukoz alımını artırır, glukoneogenezi azaltır ve hepatik glukoz çıkışını azaltmaktadır. Ayrıca obez diyabetik ve diyabetik olmayan erişkinlerde GLP-1 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, kilo kaybı sağlama ve İR üzerindeki etkisini, leptin seviyelerinde azalma, karbonhidratların gastrointestinal absorpsiyonunda azalma, anorektik ve lipolitik etkinin indüksiyonu dahil olmak üzere, çeşitli etki mekanizmaları ile ortaya çıkarmaktadır. Moleküler düzeyde etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Enerji durumunun hücrel bir sensörü olarak görev yapan AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) enzim sistemi aktivasyonu yoluyla karaciğerin glukoz üretimini azaltır. Moleküler mekanizması Şekil 5'de gösterilmiştir (129).

Çocuklarda metformin dozu hastanın kilosuna bakılmaksızın günde 500 mg'lık tek dozda başlanılıp 1-2 haftada bir 500 mg'lık artış ile titre edilerek bölünmüş dozlar halinde günde ideal ve maksimum 2000 mg'a çıkılmalıdır (120, 127). Genel olarak, günde 2000 mg'ın üzerindeki dozlar çok az ek etkinlik ve daha zayıf tolere edilebilirlik ile ilişkilidir (120, 130).



Şekil-5: Metformin etki mekanizması (131)

Metformin oral yoldan alındığında, organik katyon taşıyıcı 1 (OCT1) dahil plazma membran taşıyıcıları yoluyla portal venden hepatositlere emilir. Hücre içinde metformin, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi 1'i inhibe ederek ATP seviyelerinin düşmesine ve AMP'nin artmasına neden olur. Artan AMP seviyeleri, glukoz üretiminin en az 2 yolla düşürülmesine katkıda bulunan Adenozin Monofosfatla Aktive Edilmiş Protein Kinaz'ı (AMPK) aktive eder: 1) artan AMPK fosforilatları CBP ve CRTC2 transkripsiyon faktörlerini, bu da glikoz üretiminde yer alan genleri (glukoneojenik) inhibe eder, 2) artan AMPK ayrıca mitokondriyal gliserol-3-fosfat dehidrojenazı (mGPD) inhibe ederek sitozolik NADH'de bir artışa yol açar, bu da hem piruvatın laktata dönüşümünü uyarır hem de aynı anda glukoneogenezi azaltır. Metabolik asidoz (karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, sepsis, alkol bağımlılığı) ve böbrek hastalığı (artmış kreatinin düzeyleri ile gösterilen) gibi durumlar varken metformin kullanımı tehlikeli seviyelerde (laktik asidoz) laktat birikmesine sebep olabilir (131).

2.9.1.2. Çocuklarda metforminin klinik kullanımı

Metformin, T2DM olan veya olmayan obez çocuklarda giderek daha fazla kullanılmaktadır ve kullanımını destekleyen yeni çalışmalar mevcuttur. 2000 ve 2010 yılları arasında İngiltere, Almanya ve Fransa'da çocuklarda ve gençlerde metforminin lisanssız kullanımına ilişkin araştırmalarda, reçetelerin sırasıyla %7,6, %1,9 ve %2,7'sinin obezite tedavisi için olduğu tespitine varmışlardır (126). Çalışmalar, normal glukoz toleransı olan obez çocuklarda

4-6 ay metformin kullanıldığında kilo kaybını arttırmada ve metabolik parametreleri iyileştirmede orta derecede etkili olduğu sonucuna varmıştır (126,129).

Türkiye'de 120 obez çocuk ve adolesanda yapılan ve altı aylık düşük doz metforminin tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmada; yaşam tarzı değişikliği ile kombinlenen metformin tedavisinin VKİ, açlık insülini ve 120. dakika insülin düzeyi ve insülin duyarlılığında artış sağladığı gösterilmiştir (132).

Metformin ve insülin, FDA tarafından çocuklarda ve ergenlerde kullanım için onaylanan tip 2 diyabet için tek ilaçtır. T2DM'li 10 yaş ve üzeri çocuklarda metformin ile diyet ve egzersiz kombinasyonu birinci basamak tedavidir (127). Metforminin, çocuklarda ve adolesanlarda T2DM tedavisi için hem etkili hem de güvenli olduğu bulunmuştur (129,133). On altı hafta boyunca T2DM'li seksen iki çocukta yapılan bir çalışmada, açlık plazma glukozunu ve HbA1c seviyesini düşürerek yeterli glisemik kontrol sağlamaktadır. Ek olarak insülin tedavisinin aksine kilo alımına neden olmadan İR'de düzelleme sağladığı da gösterilmiştir (133).

Metforminin, PKOS'lu adolesanlarda gözlenen kilo alımıyla mücadelede yararlı olabildiği gösterilmiştir (63,117,123). Çalışmalar sonucunda, metforminin VKİ ve/veya üst vücut yağ dağılımında azalma, insülin duyarlılığında ve ovulasyonda iyileşme, düzenli menstruasyon sağlama, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) serum seviyesinde artma ile luteinizan hormon (LH) ve androjen seviyelerinde azalma sağladığı kabul edilmektedir (134). Kombine oral kontraseptifler (KOK) ise androjen seviyesini azaltır, SHBG konsantrasyonlarını artırır, düzenli menstruasyon sağlar hamileliği önler ve endometriumu koruyarak malignite riskini azaltır. Ek olarak TK, LDL-K ve TG seviyesini artırırken glukoz toleransı ve vücut ağırlığı üzerinde etkili değildirler (135). PKOS'lu obez ve hiperinsülinizmi olan adolesanlarda oral kontraseptif ile metformin tedavisi etkinliğini karşılaştıran bir meta-analizde, metforminin daha fazla VKİ'de azalma, daha düşük disglisemi oranı ile TK ve LDL-K seviyelerinde iyileşme sağladığı saptanmış olup hirsutizm skoru, TG ve HDL-K seviyesi üzerinde

benzer etkide oldukları gösterilmiştir (136). Oral kontraseptif tedavininde adolesanlarda menstruel siklusları ve androjen fazlalığına bağlı semptomları daha hızlı düzelttiği saptanmıştır (137).

Sonuç olarak, PKOS tanısı konan veya PKOS için "risk altında" olduğu düşünülen adolesanlarda tedavinin, bireyselleştirilmesi ve semptomların giderilmesini sağlayacak şekilde seçilmesi gerekir. Özellikle fazla kilolu veya obez PKOS hastaları için ilk tedavi uygun diyet ve egzersiz müdahaleleri iken anormal glisemik kontrol, İR ve hiperinsülinemi varlığında metformin tedavisi kullanılmalıdır (135).

NAFLD tedavilerinden biri de metformin tedavisidir. Ancak etkinliği henüz belirlenmemiştir. Yüksek ALT; steatohepatit, fibrozis ve siroza yol açabilen hepatik nekro-inflamasyonu gösterir. Transaminaz konsantrasyonları ayrıca karaciğer fonksiyonunu, hepatoselüler hasarı ve hücre membran fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. T2DM'li hastalarda olmayanlara kıyasla ALT yükselme oranının 3-4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, NAFLD'yi tedavi etmenin en uygun yolu, İR ile ilişkili bu metabolik düzensizlikleri iyileştirmektir. Metforminin de, glukoneogenezi azaltarak, iskelet kasında glukoz alımını uyararak, yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonunu uyararak ve periferik insülin duyarlılığını geliştirerek NAFLD hastaları için yararlı olabileceği düşünülmüştür. 6 çalışmanın dahil edildiği toplam 307 diyabeti olmayan NAFLD veya NASH hastalarını içeren bir meta-analiz çalışmasının sonucunda 3-24 ay metformin kullanımının, dolaşımdaki AST, vücut ağırlığı ve VKİ düzeylerinin klinik olarak düşürülmesinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (138). Metforminin NAFLD tedavisindeki etkinliğine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Pubertal dönemdeki tip 1 diabetes mellitus (T1DM), her ikisinin de KVH riskini arttırdığı düşünülen insülin eksikliği ve İR ile karakterizedir. Artan İR metabolik kontrolü bozarak insülin ihtiyacında artışa neden olur. Fazla kilolu veya obez olan T1DM'li 37 adolesandan oluşan bir çalışmada insülin tedavisine ek olarak 13 haftalık süre boyunca metformin kullanımının İR'de iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yine T1DM'li aşırı kilolu veya obez olan büyük bir adolesan kohortunda, 6 aylık ek metforminin, HbA1c'de herhangi bir

değişiklik olmamasına rağmen, VKİ, adipozite ve toplam insülin dozunda azalma, insülin duyarlılığında artma sağladığı gösterilmiştir (139).

Metforminin antipsikotik ilaç kullanımına bağlı gelişen kilo alımıyla mücadelede yararı olduğu gözlenmiştir (123).

2.9.1.3. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar

Doza bağlı gastrointestinal (Gİ) yan etkiler; karın ağrısı, metalik tat, ishal, bulantı, kusma, abdominal şişkinlik, gaz, iştah azalması yaygın olarak gözlenir. Gİ yan etkiler hastaların ~%20'sinde gözlenir. Gİ yan etkileri azaltabilmek için ilaç yemeklerle birlikte alınabilir, düşük dozlarda başlanarak titre edilerek arttırılabilir (120,140,141) ya da uzatılmış salınımlı formülasyon tercih edilebilir (65,141). Metforminin başlangıcında mevcut olan gastrointestinal yan etkilerin genellikle geçici olduğu ve ilaca devam edildiğinde genellikle tamamen ortadan kalktığı unutulmamalıdır (120).

Metformin kullanımı sırasında gözlenen en ciddi yan etki, yüksek kan laktat konsantrasyonu (>5 mmol/L), düşük kan pH'ı (<7.35) ve artan anyon açıklı elektrolit bozuklukları ile karakterize edilen laktik asidozdur (142). Metformin, biguanid sınıfındaki diğer ilaçlarla birlikte, ağırlıklı olarak karaciğerde mitokondriyal solunumu inhibe ederek plazma laktat düzeylerini artırır.

Metformin ile ilişkili laktik asidoz tahmini insidansı 1000 hasta yılı başına 0,03-0,06 olan son derece nadir bir durum olmasına rağmen, vakalar bildirilmeye devam etmektedir (143). Metformin kullanımı sırasındaki laktik asidoz, diğer şiddetli laktik asidoz tiplerinden daha iyi bir prognoza sahip olmasına rağmen, bildirilen ölüm oranları %25-50 kadar yüksek olabilmektedir (142,143). Diğer biguanid sınıfı fenformin ve buformin artan laktik asidoz riskine ilişkin kanıtlar nedeniyle piyasadan çekilmiştir. 2 ilacın aksine etikete göre kullanılan terapötik metformin dozları, kan laktat seviyelerinde çok az artışa (genellikle 1-2 mmol/L'den az) veya hiç artışa neden olmadığı gösterilmiştir.

Artan laktat üretimi ile bozulmuş metabolizma/düşük klirens arasında bir dengesizlik olduğunda metformine bağlı laktik asidozun ortaya çıktığı

bilinmektedir. Metformin plazma seviyeleri $> 5 \mu\text{g/mL}$ olduğunda genellikle laktik asidoz ortaya çıkmaktadır. Plazma metformin konsantrasyonlarında yükselmenin böbrek fonksiyonu zayıf olan (yani, metformin klirensinde azalma), hepatik metabolizması bozulmuş (yani, laktat klirensinde azalma) olan kişilerde ve/veya artan üretim varlığında (yani sepsis, konjestif kalp yetmezliği, azalmış doku perfüzyonu, anoksi) gözlenir. Bu yüzden bu hastalarda laktik asidoz riskinin artması nedeniyle kontrendikedir (143).

Güncel kılavuzlara göre, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $<45 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ 'ye düşerse metformin dozu gözden geçirilmeli ve eGFR $<30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olan hastalarda ilaç kesilmelidir (142). Ancak son yayınlar böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlarda metformin kullanılmasının (örneğin, 500 ila 1000 mg/gün) şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bile güvenli olabileceği öne sürsede, bu tür dozların anlamlı glisemik kontrol sağlayıp sağlayamayacağı şüphelidir (143). Bu durum, T2DM'li 51.000'den fazla hastayı içeren, farklı derecelerde böbrek fonksiyonunun metformin kullanımının güvenliğini etkileyip etkilemediğinin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında, metformin kullanımı diğer herhangi bir tedavi ile karşılaştırıldığında, eGFR $\leq 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olan hastalarda asidoz riskini arttırmayarak desteklenmiştir (142).

Sistemik bir derlemede 347 karşılaştırmalı çalışma ve kohort çalışmaları incelenmiş; ölümcül veya ölümcül olmayan laktik asidoz vakası saptanmamış ve metformin ile tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında plazma laktat seviyelerinde hiçbir fark bulunmamıştır. Başka bir vaka kontrol analizinde, 50,048 hastada metformin ve sülfonilüre kullanıcıları arasındaki laktik asidoz insidansında hiçbir fark bulunmamıştır. Çalışmalardaki laktik asidoz raporları, önceden mevcut komorbiditeleri olan hastalarda meydana gelmiştir. Bazı araştırmacılar, metformin ve laktik asidoz arasındaki ilişkiyi, T2DM'in kendisinin laktik asidoz için bir risk faktörü olduğu gerçeğine bağlamışlardır (143).

Metformin, hastaların %30 kadarında vitamin B12'nin bağırsak emilimini azaltır ve hastaların %5-10'unda doza bağlı olarak serum vitamin B12 seviyesini düşürür. T2DM'de metformin ile vitamin B12 düzeylerini

değerlendiren bir çalışmada, metforminin 4,3 yıl boyunca vitamin B12 konsantrasyonunu %19 oranında azalttığını, homosistein konsantrasyonunu %5 arttırdığını, plaseboya kıyasla düşük B12 vitamini seviyelerinde 11 kat daha fazla risk oluşturduğunu göstermiştir (144). Hücresel düzeyde, B12 vitamini, DNA sentezi ve nöroproteksiyonda kritik bir rol oynayan enzimler için bir kofaktör görevi görür. Bu nedenle, B12 vitamini eksikliği, hematolojik anormallikler (örneğin; megaloblastik anemi ve hipersegmente nötrofillerin oluşumu), ilerleyici aksonal demiyelinizasyon ve periferik nöropati içeren bir dizi klinik sonuca yol açabilir. 2021 ADA Diyabette Tıbbi Bakım Standartları, prediyabet, periferik nöropati veya anemisi olanlar da dahil olmak üzere uzun süreli metformin kullanan hastalarda B12 vitamini düzeylerinin periyodik olarak değerlendirilmesini önermektedir (145).

Metforminin izole hepatotoksik etkisi çok nadirdir ve literatürde vaka raporu şeklinde mevcuttur. Metformin ile ilişkili hepatotoksik yan etkiler genellikle 4-8 haftalık tedaviden sonra ortaya çıkmaktadır. Birçok ilaç bilgi kaynağı, olası yan etki olarak belirtilmemekte olup sadece karaciğer fonksiyon bozukluğunun laktik asidoz olasılığını arttırdığı için göreceli bir kontrendikasyon olarak kabul edildiğinden bahsetmektedir (146). FDA'da karaciğer yetmezliğinde 'bozuk laktat klirensine bağlı olabilen' metforminin neden olduğu laktik asidoz hakkında endişe uyandırmaktadır (141). Metformin kaynaklı hepatotoksisite, yaygın kullanımı nedeniyle bilinmesi gereken nadir ancak olası bir advers ilaç reaksiyonudur (146).

Metforminin önemli kontrendikasyonları aşağıda sıralanmıştır (131);

- Şiddetli enfeksiyon
- Kronik kardiyopulmoner disfonksiyon (konjestif kalp yetmezliği, amfizem)- hastaları doku anoksisine yatkın hale getiren ve laktik asidoz riskini artıran durumlar
- Böbrek hastalığı, metformin birikimine neden olur ve doza bağlı olarak laktik asidoz riskini artırır
 - eGFR <30 ise kontrendikedir.

- Önceki kılavuzlarda serum kreatinin düzeylerine karşı tahmini GFR'ye dayalı kontrendikasyonlar vardı:
 - Kreatinin $>1,5$ ise erkeklerde kontrendikedir.
 - Kreatinin $>1,4$ ise kadınlarda kontrendikedir.
- Karaciğer hastalığı (laktik asidoz riskinin artması nedeniyle)
- Metabolik asidoz
- Alkol kötüye kullanımı geçmişi

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2010 ve 30 Aralık 2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında, obezite ve İR nedeniyle metformin tedavisi başlanmış olan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine başvuran, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile İR saptanarak metformin tedavisi başlanmış ve 1 yıl süre ile metformin kullanmış olan 10-18 yaş arası olgular çalışmaya alındı. Katılımcıların verilerine dosya kayıtlarından ve hastane bilgi sisteminden ulaşıldı.

Dahil edilme kriterleri:

- 10-18 yaş arasında olması
- İnsülin direnci olan obezite tanısı olması
- 1 yıl metformin tedavisi almış olması

Dışlama kriterleri:

- Endokrin patolojilere bağlı obez olgular (Cushing, hipotiroidi gibi)
- Sendromik obez olgular (Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Alström sendromu gibi)
- Bilinen Tip 1 ve 2 diabetes mellitusu olan hastalar
- Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar
- Obeziteye neden olabilecek ilaç kullanımı olan hastalar

Dışlama kriterlerinden en az birine sahip olan veya dosya bilgileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Obeziteye neden olabilecek düzenli ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan yazılı onay alındı (No:2020-6/22 Tarih:15/04/2020).

Dosya kayıtlarından olguların başvuru sırasındaki yaşı, cinsiyet bilgileri, başvuru nedenleri, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı, ailede obezite ve T2DM öyküsü kaydedildi. Puberte evrelemesi Tanner Marshall evreleme sistemi ile değerlendirildi. Kızlarda Meme gelişiminin Tanner'a göre evre 2 ve üzeri olması, erkek çocuklarda Prader orşidometresi ile ölçülmüş testis hacimleri ≥ 4 ml ve üzeri olması pubertal gelişim bulgusu olarak değerlendirildi. Hastaların tamamı pubertal dönemde idi. Kızlarda menarş durumu, adet düzeni, oligomenore varlığı kaydedildi. Başvuruda bulunan tüm olguların fizik muayenesi ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Akantozis nigrikans, stria gibi hiperandrojenizm bulgularının varlığı kaydedildi. Olguların boyları çocuk endokrin hastalıkları bilim dalındaki 0,1 cm hassasiyetine sahip SECA stadiometresi ile kiloları 0,1 kg hassasiyetine sahip SECA tartısı ile ölçülmüştür. Tedavi başlangıcı ve sonrası antropometrik ölçümleri kayıtlardan elde edildi. Olguların boy, ağırlık, VKİ percentil değerleri ve SDS değerleri hesaplanmasında Neyzi ve arkadaşları tarafından yayınlanan yaş ve cinsiyete göre percentil tablo ve grafikleri kullanıldı (13).

Obezite hastalarının ölçülen kan basıncı değerleri yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenen percentil çizelgelerine göre değerlendirildi. Hipertansiyon evrelemesi 2017 AAP kılavuzuna göre yapıldı. ≥ 95 . percentil değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi (147). Hipertansiyon tespit edilenlerden çocuk nefroloji konsültasyonu istendi. Yüksek kan basıncı tespit edilen hastalara tansiyon takibi ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilerinde bulunuldu. Hipertansiyon tedavisi kullanmakta olanlar antihipertansif tedavi dışında başka bir tedavi almamaktaydı.

VKİ: $\text{Ağırlık (kg)/boy}^2 (\text{m}^2)$ formülü kullanılarak hesaplandı. Obezitenin şiddetini belirlemek için yeni bir sınıflandırma sistemi kullanıldı. VKİ ≥ 95 . percentil ve Z skoru +2 olanlar sınıf I obez, VKİ ≥ 95 . percentilin %120'si veya VKİ ≥ 35 (hangisi daha düşükse) olanlar sınıf II obez, VKİ ≥ 95 . percentilin %140'ı veya VKİ ≥ 40 (hangisi daha düşükse) sınıf III obez olarak sınıflandırıldı (15-17).

Metformin tedavisi alan olguların başlangıç ve 1. yıldaki vücut ağırlığı (kg), boy (cm), VKİ değerleri, persentilleri ve SDS değerleri; plazma açlık glukoz (mg/dL), açlık insülin (mu/L), HbA1c (mmol/mol hb), TK (mg/dL), LDL-K (mg/dL), HDL-K (mg/dL), TG (mg/dL), sT4 (ng/dL), TSH (mU/L), ALT (U/L), AST (U/L), 6. aydaki vücut ağırlığı (kg), boy (cm), VKİ değerleri, persentilleri ve SDS değerleri; plazma açlık glukoz (mg/dL), açlık insülin (mu/L), HbA1c (mmol/mol hb), ALT (U/L), AST (U/L) değerleri kaydedildi.

Hastane laboratuvarlarımızda kullanılan ALT ve AST kitlerinin referans değerlerine göre ALT ve AST normal değerleri sırasıyla 28 U/L, 25 U/L altında olarak kabul edildi. Rutin biyokimya laboratuvarımızdaki Abbott ARCHITECT c16000 Clinical Chemistry cihazı ile ölçüm yapıldı.

Tiroid fonksiyon testleri için serum tiroid-stimüle edici hormon için 0,5-5,5 mU/L, serbest T4 0,8-2,3 ng/dL referans değerleri kabul edildi (148). Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri normaldi.

Açlık TG için (10-19 yaş) <90 mg/dL (kabul edilebilir), 90–129 mg/dL (sınırdan yüksek), ≥130 mg/dL (yüksek), LDL-K için <110 mg/dL (kabul edilebilir), 110–129 mg/dL (sınırdan yüksek), ≥130 mg/dL (yüksek), TK için <170 mg/dL (kabul edilebilir), 170–199 mg/dL (sınırdan yüksek), ≥200 (yüksek), HDL-K için <40 mg/dL (düşük), 40–45 mg/dL (sınırdan düşük), ≥45 (kabul edilebilir) değerleri kabul edildi (121). Yüksek ve sınırdan-yüksek değerler için eşik noktaları sırasıyla yaklaşık olarak 95. ve 75. persentilleri temsil eder. HDL için düşük eşik noktaları yaklaşık olarak 10. persentili temsil eder.

Bozulmuş açlık glukozu, uluslararası tanımlanmış kriterler ile değerlendirildi. Açlık plazma glukozu ≤100 mg/dL ise normal, 100–125 mg/dL arası ise bozulmuş açlık glukozu, 75 gr. OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140 mg/dL-199 mg/dL bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirildi. HbA1C %5,7–%6,4 (39 – 47 mmol/mol) arası prediyabet olarak kabul edildi (113). Bozulmuş açlık glukozu olan ve ciddi hiperinsülinemi saptanan olgulara OGTT yapıldı.

İnsülin direncini saptamak için metformin başlangıcında, 6.ayda ve 1. yılda HOMA-IR, Quick indeksi, insülin sensitivite indeksi kullanıldı. HOMA-IR prepubertal kızlarda 2,22, erkeklerde 2,67, pubertal kızlarda 3,82, erkeklerde 5,22 ise insülin direnci lehine değerlendirildi (112). Quick indeksi <0,328 (132) ve insülin sensitivite indeksi <6 ise insülin direnci olarak kabul edildi (115). Açlık insülin seviyeleri 15 µU/mL'yi aşan değerler yüksek olarak kabul edildi (3,116).

Hepatosteatoz tanısı için hastanemiz radyoloji bölümünde Toshiba aplio 500 ultrason cihazı ile üst batın ultrasonografi incelemesi yapıldı. Batın ultrasonografisi ile karaciğerdeki yağ infiltrasyonunun derecesi subjektif olarak değerlendirilen hastalar şu şekilde derecelendirildi: normal karaciğer görünümü (hepatosteatoz yok), hafif (evre 1), orta (evre 2) ve şiddetli hepatosteatoz (evre 3) (149).

Çalışmaya alınan obez veya fazla kilolu olan çocuk ve adolesanlara beslenme eğitimi, kaloriye dayalı diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği önerileri yapıldı.

Metformin kullanım dozu ve ilaca bağlı yan etkileri (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, laktik asidoz) kaydedildi.

2010-2019 yılları arasında obezite tanısıyla başvuran 2353 hastanın dosyası tarandı ve dışlama kriterlerinden en az birine sahip olan hastalar çıkarıldı. Dahil edilme kriterlerinin tamamını karşılayan 75 hasta kaydına ulaşıldı. Dosya kayıtları yetersiz olan 35 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmada 40 hastanın dosyası incelendi.

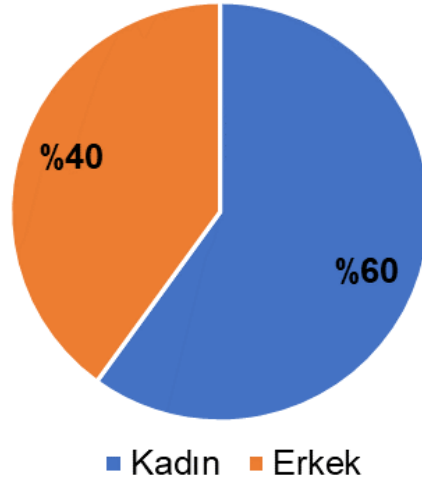
İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan, minimum ve maksimum değerleri tanımlayıcı istatistik olarak raporlandı. Sürekli değişkenlerin tedavi öncesi, 6. ay ve 1. yıl kontrol ölçümlerinin zamana bağlı olarak karşılaştırılması amacıyla ilgili ölçümlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda eşleştirilmiş örneklem için t-testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. İlgili ölçümlerin gruplar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda ise ölçümlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda bağımsız örneklem için t-testi, normal dağılıma uygunluk göstermemeleri durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin zamana bağlı olarak gerçekleşen karşılaştırmaları McNemar Bowker testi kullanılarak gerçekleştirilmiş olup kategorik değişkenlerin gruplar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarında ise ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniğinde İR nedeniyle metformin tedavisi başlanmış 10-18 yaş arası 40 olgu alındı. Bu 40 olgunun metformin tedavisi başlangıcı, başlandıktan sonraki 6. ay ve 1. yıl kontrol verileri değerlendirildi.

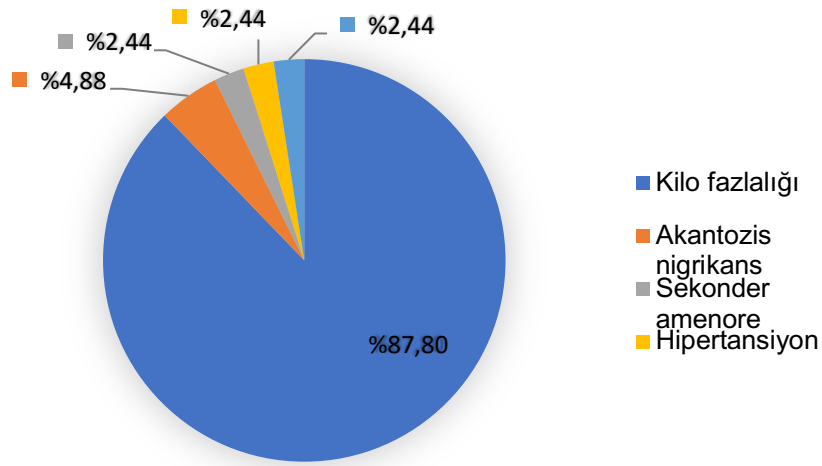
Çalışmaya dahil edilen olguların %60'ı (n=24) kadın, %40'ı (n=16) ise erkekti. Olguların cinsiyet dağılımına ait pay grafiği Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil-6: Çalışmaya katılan olguların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı $13,60 \pm 1,47$ yıl (minimum = 10,81 yıl – maksimum = 16,26 yıl) idi.

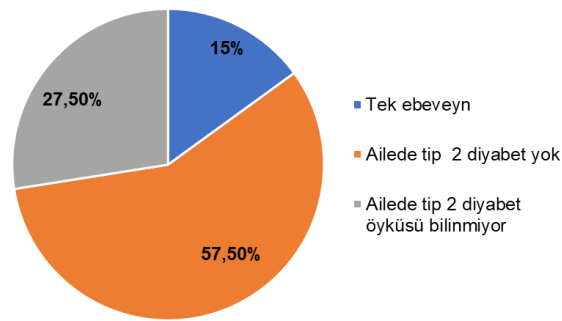
Çalışmaya alınan olguların başvuru şikayetlerine göre dağılımı Şekil 7'de verilmiştir. Şekil incelendiğinde olguların başvuru şikayetlerinin %87,80'ini kilo fazlalığı oluşturmaktaydı. İki olguda akantozis nigrikans, 1 olguda sekonder amenore ve 1 olguda hipertansiyon ve 1 olguda ise hiperglisemi mevcuttu. Hipertansiyon ve hiperglisemi şikayetiyle başvuruda bulunan aynı olgu olup okul taramasından tarafımıza yönlendirilmişti.



Şekil-7: Çalışmaya katılan olguların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

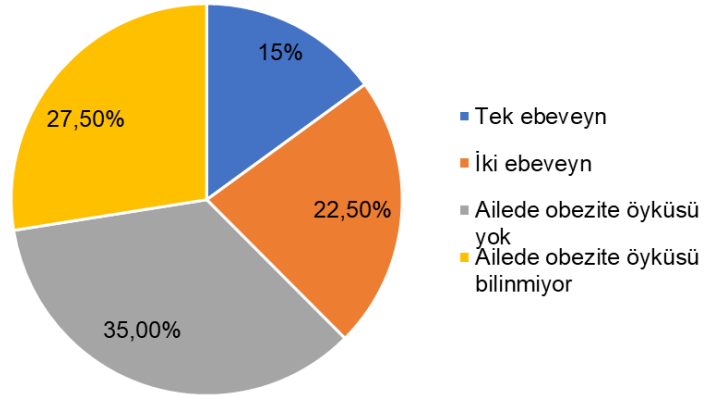
Çalışmaya dahil edilen olguların %40'ında (n=16) ek hastalık mevcut idi. Ek hastalıkların dağılımı incelendiğinde olguların %20'sinde (n=8) hipertansiyon, %7,50'sinde (n=3) dikkat eksikliği, %5'inde (n=2) astım bulunmakla birlikte, 1 olguda alerjik rinit, 1 olguda FMF ve 1 olguda ise gastroözofageal reflü (GÖR) mevcuttu.

Çalışmada yer alan olguların 6 tanesinin (%15) tek ebeveyninde T2DM mevcuttu. Olguların %57,50'sinin (n=23) ailesinde T2DM varlığı saptanmamış olup, olguların %27,50'sinin (n=11) ailesinde ise T2DM öyküsüne ait bilgiye ulaşılamamıştır. Olguların ailesinde T2DM öyküsüne göre dağılımı Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil-8: Çalışmaya katılan olguların ailede T2DM öyküsü varlığına göre dağılımı

Çalışmada yer alan olguların 6 tanesinin (%15) tek ebeveyninde, 9 tanesinin ise (%22,50) iki ebeveyninde de obezite mevcuttu. Olguların %35'inin (n=14) ailesinde obezite varlığı saptanmamış olup, olguların %27,50'sinin (n=11) ailesinde ise obezite öyküsüne ait bilgiye ulaşılamamıştır. Olguların ailesinde obezite öyküsüne göre dağılımı Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil-9: Çalışmaya katılan olguların ailede obezite öyküsü varlığına göre dağılımı

Puberte evresine göre değerlendirildiğinde ise olguların %32,50'si (n=13) erken pubertede (evre II – III) ve % 60'ı ise geç pubertede (evre IV – V) idi. Cinsiyete göre incelendiğinde kadınların %29,20'sinin (n=7) erken pubertede ve %70,80'inin (n=17) ise geç pubertede olduğu saptandı. Erkekler puberte evrelemesine ait dağılım incelendiğinde ise %46,20'sinin (n=6) erken puberte ve %53,80'inin (n=7) ise geç pubertede olduğu saptandı.

Cinsiyete göre başlangıçta akantozis görülen olgu oranlarının farklılık göstermediği belirlendi (p=0,614). Kadınların (n=23) %60,90'ında (n=14) başlangıçta akantozis varlığı saptanmış olup, bu oran erkeklerde (n=16) ise %68,80 (n=11) düzeyinde idi.

Obezite dereceleri arasında da başlangıçta akantozis görülen olgu oranlarının farklılık göstermediği saptandı (p=0,911). Sınıf I obez (n=17) olguların %58,80'inde (n=10) başlangıçta akantozis varlığı saptanmış olup, sınıf II obez (n=11) olan olgu grubunda bu oranın %63,60 (n=7) düzeyinde ve

sınıf III obez (n=11) olgu grubunda ise %72,70 (n=8) düzeyinde olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen olgular (n=40) arasında stria gözlenenlerin oranı %22,50 (n=9) idi.

Başlangıçta tansiyon değeri ölçülen 36 olgunun %16,67'sinde (n=6) hipertansiyon mevcut idi. Obezite dereceleri arasında hipertansiyon görülme oranında farklılık olmadığı saptandı (p=0,653). Obezite dereceleri arasında hipertansiyon evrelemesi açısından da fark yoktu (p=0,853). Sınıf I obez (n=15) olguların %66,70'inin (n=10) normal, %13,30'unun (n=2) kan basıncının yüksek, %6,70'inin (n=1) evre 1 ve %13,30'unun (n=2) ise evre 2 olduğu saptandı. Sınıf II obez (n=10) olan olguların %90'ının (n=9) normal ve 1 hastanın (%10) evre 2 olduğu saptandı. Sınıf III obez olan (n=11) olguların ise %81,80'i (n=9) normal iken 1 olgu (%9,10) evre 1 ve 1 olgu ise (%9,10) evre 2 idi.

Menarşi olan 18 olgunun %22,22'sinde (n=4) oligomenore, %5,55'inde (n=1) sekonder amenore mevcut idi. Tedavi öncesi ve sonrasındaki olgu sayısı arasındaki fark düşük olması sebebiyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılmadı. 1. yıl değerlendirmesinde oligomenoresi olan 1 hasta ile sekonder amenoresi olan hasta iyileşmişti.

Antropometrik ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırmalar Tablo 12' de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi medyan boy SDS ölçümü 0,26, 6. ay ölçümü 0,19 ve 1. yıl ölçümü ise 0,01 idi. Vücut ağırlığı SDS ölçümleri incelendiğinde ise tedavi öncesine ait medyan ölçüm değeri 2,87, 6. ay medyan ölçüm değeri 2,40 ve 1. yıl ölçümü ise 2,74 olarak saptandı. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl vücut ağırlığı SDS ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu (p=0,606).

Tablo-12: Çalışmaya alınan olguların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Boy SDS	
• Tedavi Öncesi	0,26(-2,87:2,98)
• 6. Ay	0,19(-2,52:5,99)
• 1. Yıl	0,01(-2,58:3,65)
Vücut Ağırlığı SDS	
• Tedavi Öncesi	2,87(0,36:6,23)
• 6. Ay	2,40(0,78:5,99)
• 1. Yıl	2,74(0,73:6,32)
• %Δ6. ay→ Tedavi Öncesi	↓%13,20(↓%52,26 : ↑%116,67)
• %Δ1. yıl →Tedavi Öncesi	↓%8,46(↓%45,26 : ↑%102,78)
• %Δ1. yıl →6.ay	↓%1,68(↓%36,13 : ↑%135,79)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,606 ^a
VKİ (kg/m²)	
• Tedavi Öncesi	31,43(25,38:47,22)
• 6. Ay	30(24,52:43,54)
• 1. Yıl	31(23,45:46,31)
• %Δ6. ay→ Tedavi Öncesi	↓%5,38(↓%17,85 : ↑%20,12)
• %Δ1. yıl →Tedavi Öncesi	↓%4,76(↓%17,24 : ↑%23,10)
• %Δ1. yıl →6.ay	↑%0,70(↓%11,07 : ↑%14,40)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,305 ^a
VKİ SDS	
• Tedavi Öncesi	2,70(1,55:4,50)
• 6. Ay	2,40(1,38:4,30)
• 1. Yıl	2,48(1,12:4,56)
• %Δ6. ay→ Tedavi Öncesi	↓%11,11(↓%40,15 : ↑%42,67)
• %Δ1. yıl →Tedavi Öncesi	↓%9,98(↓%41,31 : ↑%46,55)
• %Δ1. yıl →6.ay	↓%0,93(↓%27,27 : ↑%20,80)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,976 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

a: Wilcoxon İşaretili Sıra Testi

%Δ6. ay→ Tedavi Öncesi: 6. ay kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

%Δ1. yıl →Tedavi Öncesi: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

%Δ1. yıl →6.ay: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün 6. ay kontrol ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir

↑: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) artış göstermektedir

↓: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) azalma göstermektedir

Olguların tedavi öncesi medyan VKİ ölçümü 31,94 kg/m², 6. ay ölçümü 30,12 kg/m² ve 1. yıl ölçümü ise 32,03 kg/m² idi.

VKİ ölçümlerine göre incelendiğinde tedavi öncesine ait medyan ölçüm değeri 31,43 kg/m², 6. ay medyan ölçüm değeri 30 kg/m² ve 1. yıl ölçümü ise 31 kg/m² olarak saptandı. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl VKİ ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl VKİ ölçümleri arasında ise farklılık saptanmadı (p=0,305).

VKİ SDS ölçümleri incelendiğinde ise tedavi öncesine ait medyan ölçüm değeri 2,70, 6. ay medyan ölçüm değeri 2,40 ve 1. yıl ölçümü ise 2,48 olarak saptandı. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl VKİ SDS ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu (p=0,976).

Olguların tedavi öncesi, 6. ay ve 1. yıl kontrollerinde belirlenen obezite derecesine göre dağılımları ve zaman dilimlerine göre bu dağılımların karşılaştırılmaları Tablo 13' de verilmiştir.

Tablo-13: Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki dönemlerde obezite derecesine göre dağılımları

		Tedavi Öncesi		
		Sınıf I Obezite	Sınıf II Obezite	Sınıf III Obezite
6. Ay	Sınıf I Obezite	15(%37,50)	8(%20)	0
	Sınıf II Obezite	2(%5)	3(%7,50)	5(%12,50)
	Sınıf III Obezite	0	0	7(%17,50)
		Tedavi Öncesi		
		Sınıf I Obezite	Sınıf II Obezite	Sınıf III Obezite
1.Yıl	Sınıf I Obezite	15(%37,50)	6(%15)	0
	Sınıf II Obezite	2(%5)	5(%12,50)	6(%15)
	Sınıf III Obezite	0	0	6(%15)
		6. Ay		
		Sınıf I Obezite	Sınıf II Obezite	Sınıf III Obezite
1.Yıl	Sınıf I Obezite	21(%52,50)	0	0
	Sınıf II Obezite	2(%5)	10(%25)	1(%2,50)
	Sınıf III Obezite	0	0	6(%15)

Olguların tedavi öncesi ve 6. ay dönemlerindeki obezite derecesine göre dağılımları arasında farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,014$). Tablonun ilgili bölümü incelendiğinde tedavi öncesinde sınıf I obez olup ve 6. ayda da sınıf I obez olarak sınıflanan olgu oranının %37,50 ($n=15$), tedavi öncesinde sınıf I obez olup 6. ayda sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %5 ($n=2$), tedavi öncesinde sınıf II obez olup 6. ayda sınıf I obez olarak sınıflanan olgu oranının %20 ($n=8$), tedavi öncesinde sınıf II obez olup 6. ayda da yine sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %7,50 ($n=3$), tedavi öncesinde sınıf III obez olup 6. ayda sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %12,50 ($n=6$) ve tedavi öncesinde sınıf III obez olup 6. ayda yine sınıf III obez olarak sınıflanan olgu oranının da yine %17,59 ($n=7$) olduğu görülmektedir. Tedavi başlangıcından itibaren 6. aya kadar geçen dönemde olguların %32,50'sinde ($n=13$) iyileşme gözlenmiş olup, stabil kalan olgu oranı %62,50 ($n=25$) ve daha kötü bir obezite şiddeti derecesine sahip olan olgu oranı ise %5 ($n=2$) idi.

Olguların tedavi öncesi ve 1. yıl dönemlerindeki obezite derecesi dağılımları arasında da farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,018$). Tablonun ilgili bölümü incelendiğinde tedavi öncesinde sınıf I obez olup ve 1.yılda sınıf I obez olarak sınıflanan olgu oranının %37,50 ($n=15$), tedavi öncesinde sınıf I obez olup 1.yılda sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %5 ($n=2$), tedavi öncesinde sınıf II obez olup 1.yılda sınıf I obez olarak sınıflanan olgu oranının %15 ($n=6$), tedavi öncesinde sınıf II obez olup 1.yılda da yine sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %12,50 ($n=5$), tedavi öncesinde sınıf III obez olup 1.yılda sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %15 ($n=6$) ve tedavi öncesinde sınıf III obez olup 1.yılda yine sınıf III obez olarak sınıflanan olgu oranının da yine %15 ($n=6$) olduğu görülmektedir. Tedavi başlangıcından itibaren 1.yıla kadar geçen dönemde olguların %30'unda ($n=12$) iyileşme gözlenmiş olup, stabil kalan olgu oranı %65 ($n=26$) ve daha kötü bir obezite şiddeti derecesine sahip olan olgu oranı ise %5 ($n=2$) idi.

Olguların 6. aydan 1. yıl kontrolüne kadar geçen dönemlerindeki obezite derecesi dağılımları arasında farklılık olmadığı saptanmıştır ($p=0,223$). Tablonun ilgili bölümü incelendiğinde 6. ay değerlendirmesinde sınıf I obez

olup ve 1.yılda da sınıf I obez olarak sınıflanan olgu oranının %52,50 (n=21), 6. ay değerlendirmesinde sınıf I obez olup 1.yılda sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %5 (n=2), 6. ay değerlendirmesinde sınıf II obez olup 1.yılda da yine sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %25 (n=10), 6. ay değerlendirmesinde sınıf III obez olup 1.yılda sınıf II obez olarak sınıflanan olgu oranının %2,5 (n=1) ve 6. ay değerlendirmesinde sınıf III obez olup 1.yılda yine sınıf III obez olarak sınıflanan olgu oranının da yine %15 (n=6) olduğu görülmektedir. 6. Ay değerlendirmesinden itibaren 1.yıla kadar geçen dönemde olguların %2,5'unda (n=1) iyileşme gözlenmiş olup, stabil kalan yani obezite derecesinde değişiklik olmayan olgu oranı %92,50 (n=37) ve daha kötü bir obezite derecesine sahip olan olgu oranı ise %5 (n=2) idi.

Olguların 1. yıl sonundaki kontrollerinde obezite derecesi dağılımları incelendiğinde %30'unun (n=12) iyileştiği, %65'inin (n=26) stabil ve 2 (%5) tanesinde ise kötüleşme olduğu gözlemlendi. Bu olgular arasında iyileşme gözlenen grupta medyan metformin kullanım dozu 19 mg/kg/gün (minimum = 11,20 mg/kg/gün: maksimum =25,80 mg/kg/gün), stabil olgu grubunda 16,05 mg/kg/gün (minimum = 10 mg/kg/gün: maksimum =28,80 mg/kg/gün) idi. Kötüleşme gözlenen olgu grubunda ise medyan metformin kullanım dozu 15,85 mg/kg/gün (minimum = 10,10 mg/kg/gün: maksimum =21,60 mg/kg/gün) olarak saptandı. Tedavi öncesine göre 1. yıl sonunda obezite derecesi dağılımına göre hastalar arasında metformin dozu kullanımına göre yapılan karşılaştırma sonucunda iyileşme gözlenen olgular ve stabil olgu grubu arasında farklılık olmadığı belirlendi (p=0,359). Kötüleşme gözlenen 2 olgu olması nedeni ile bu olgu grubu karşılaştırma yapmak amacıyla birim sayısının yetersiz olması nedeni ile analiz dışı bırakılmıştır.

Olgular, literatür tanımlarına göre hafif obezite (sınıf 1 obeziteyi içerir) ve ciddi obezite (sınıf 2 ve sınıf 3 obeziteyi içerir) olmak üzere 2 gruba ayrıldı (148). Olguların tedavi öncesi, 6. ay ve 1. yıl kontrollerinde belirlenen obezite şiddeti gruplarına göre dağılımları ve zaman dilimlerine göre bu dağılımların karşılaştırılmaları Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo-14: Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki dönemlerde obezite şiddeti gruplarına göre dağılımları

		Tedavi Öncesi		
		Hafif Obez	Ciddi Obez	p-değeri
6. Ay	Hafif Obez	15(%37,50)	8(%20)	0,109
	Ciddi Obez	2(%5)	15(%37,50)	
		Tedavi Öncesi		
		Hafif Obez	Ciddi Obez	p-değeri
1.Yıl	Hafif Obez	15(%37,50)	6(%15)	0,289
	Ciddi Obez	2(%5)	17(%42,50)	
		6. Ay		
		Hafif Obez	Ciddi Obez	p-değeri
1.Yıl	Hafif Obez	21(%52,50)	0	0,500
	Ciddi Obez	2(%5)	17(%42,50)	

Tedavi öncesi hafif obez olup, 6. aydaki kontrolünde yine hafif obez olarak sınıflanan olgu oranı %37,50 (n=15) iken, tedavi öncesinde hafif obez olup 6. ay kontrolünde ciddi obez olarak sınıflanan olgu oranı ise %5 (n=2) idi. Buna karşın tedavi öncesi ciddi obez olup 6. ay kontrolünde hafif obez olarak sınıflanan olgu oranı %20 (n=8) iken, tedavi öncesi ve 6. ay kontrolünde ciddi obez olarak sınıflanan olgu oranı ise %37,50 (n=15) olarak saptandı. Tedavi öncesi ve 6. ay kontrolündeki obezite şiddeti grupları dağılımları farklılık göstermemektedir (p=0,109).

Tedavi öncesi hafif obez olup, 1. yıl kontrolünde yine hafif obez olarak sınıflanan olgu oranı %37,50 (n=15) iken, tedavi öncesinde hafif obez olup 1 yıl kontrolünde ciddi obez olarak sınıflanan olgu oranı ise %5 (n=2) idi. Buna karşın tedavi öncesinde ciddi obez olup 1. yıl kontrolünde hafif obez olarak sınıflanan olgu oranı %15 (n=6) iken, tedavi öncesi ve 1. yıl kontrolünde ciddi obez olarak sınıflanan olgu oranı ise %42,50 (n=17) olarak saptandı. Tedavi öncesi ve 1. yıl kontrolündeki obezite şiddeti grupları dağılımları farklılık göstermemektedir (p=0,289).

6. Ay kontrolünde hafif obez olup, 1.yıl kontrolünde yine hafif obez olarak sınıflanan olgu oranı %52,50 (n=21) iken, 6. ay kontrolünde hafif obez olup 1 yıl kontrolünde ciddi obez olarak sınıflanan olgu oranı ise %5 (n=2) idi. Buna karşın 6. ay kontrolünde ciddi obez olup 1. yıl kontrolünde hafif obez olarak sınıflanan olgu bulunmamakta iken, 6. ay ve 1.yıl kontrolünde ciddi obez olarak sınıflanan olgu oranı ise %42,50 (n=17) olarak saptandı. 6. ay ve 1.yıl

kontrolündeki obezite şiddeti grupları dağılımı farklılık göstermemekteydi (p=0,500).

Tedavi öncesi, 6. ay ve 1 yıllık dönemlerde açlık glukoz, açlık insülin ve HbA1c ölçümlerine ait belirtici istatistikler ve karşılaştırmalar Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo-15: Çalışmaya alınan olguların açlık glukoz, açlık insülin ve HbA1c ölçümlerinin değerlendirilmesi

Glukoz (mg/ dl)	
• Tedavi Öncesi	90(71:110)
• 6. Ay	85(73:103)
• 1. Yıl	88(70:98)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p=0,014^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p=0,009^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,981 ^a
İnsülin (mu/l)	
• Tedavi Öncesi	29,55(12,40:101)
• 6. Ay	19,10(9,40:51,90)
• 1. Yıl	17,10(8,40:36,80)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,828 ^a
HbA1c	
• Tedavi Öncesi	5,50(4,90:6,30)
• 6. Ay	5,45(4,40:6,20)
• 1. Yıl	5,40(4,80:6)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p=0,015^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p=0,009^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,725 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

a: Wilcoxon İşaretili Sıra Testi

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi medyan glukoz ölçümü 90 mg/ dl, 6. ay ölçümü 85 mg/ dl ve 1. yıl ölçümü ise 88 mg/dl idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl glukoz ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p=0,014 ve p=0,009). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu (p=0,981).

Olguların tedavi öncesi medyan insülin ölçümü 29,55 mu/l, 6. ay ölçümü 19,10 mu/l ve 1. yıl ölçümü ise 17,10 mu/l idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl insülin ölçümlerinin tedavi öncesi

döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,828$). Tedavi başlangıcında insülin düzeyi yüksek olgu oranı %97,50 ($n=39$) iken, 6. ay da bu oranın %67,50 ($n=27$) ve 1. yıl kontrolünde ise %62,50 ($n=25$) olduğu belirlendi.

Olguların tedavi öncesi medyan HbA1c ölçümü 5,50 mmol/mol, 6. ay ölçümü 5,45 mmol/mol ve 1. yıl ölçümü ise 5,40 mmol/mol idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl HbA1c ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,009$). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,725$). Tedavi başlangıcında olguların %30'u prediyabet iken, 6. ay prediyabet oranının %10 ($n=4$) ve 1. yıl kontrolünde ise yine %10 ($n=4$) olduğu saptandı.

Tedavi öncesi, 6. ay ve 1. yıl HOMA-IR, Quick indeksi ve insülin sensitivite indeksi ölçümlerine ait belirtici istatistikler ve karşılaştırmalar Tablo 16'da verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi medyan HOMA-IR ölçümü 6,44, 6. ay ölçümü 3,92 ve 1. yıl ölçümü ise 3,87 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl HOMA-IR ölçümlerinin tedavi başlangıcına göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,988$).

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi ortalama Quick indeksi 0,29, 6. ay ölçümü 0,31 ve 1. yıl ölçümü ise 0,32 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay sonunda elde edilen ölçüm değerinin tedavi başlangıcına göre farklılık göstermediği ($p=0,807$), buna karşın 1. yıl ortalama Quick indeksi değerinin tedavi başlangıcına göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,005$). Ek olarak 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,641$).

Tablo-16: Çalışmaya alınan hastaların HOMA-IR, Quick indeksi ve İnsülin sensitivite indeksi ölçümlerinin değerlendirilmesi

HOMA-IR	
• Tedavi Öncesi	6,44(2,85:25,94)
• 6. Ay	3,92(2:10,51)
• 1. Yıl	3,87(1,64:7,55)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,988 ^a
Quick indeksi	
• Tedavi Öncesi	0,29 ± 0,018
• 6. Ay	0,31 ±0,01
• 1. Yıl	0,32 ± 0,02
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p=0,807 ^b
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p=0,005^b
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,641 ^b
İnsülin sensitivite indeksi	
• Tedavi Öncesi	3(1,03:7,50)
• 6. Ay	4,58(1,58:9,15)
• 1. Yıl	4,95(2,36:9,52)
• p6. Ay→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
• p6. Ay→1.Yıl	p=0,357 ^a

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

a: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

b: Eşleştirilmiş Örneklemeler İçin t-Testi

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi medyan insülin sensitivite indeksi 3, 6. ay ölçümü 4,58 ve 1. yıl ölçümü ise 4,95 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl insülin sensitivite indeksi ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu (p=0,357).

Çalışmaya dahil edilen olgular yaşam tarzlarına göre incelendiğinde hastaların %27,50'sinin (n=11) diyetle birlikte egzersiz uyguladığı, %30'unun (n=12) diyet yapmadığı ve %42,50'sinin (n=17) ise yaşam tarzında değişiklik olmadığı belirlendi. Diyet ile birlikte egzersiz uygulayan yani yaşam tarzı değişikliği olan olgular içerisinde %54,50'sinin (n=6) bir yıllık kontrolünde obezite derecesine göre iyileşme gösterdiği, %45,50'sinin (n=5) stabil kaldığı ve bu olgu grubu içerisinde obezite derecesine göre kötüleşme gözlenen hasta bulunmadığı belirlendi. Diyet yapmayan olgu grubu içerisinde ise %16,70'inin

(n=2) bir yıllık kontrolünde obezite derecesine göre iyileşme gösterdiği, %75'inin (n=9) stabil kaldığı ve bu olgu grubu içerisinde obezite derecesine göre kötüleşme gözlenen 1 olgu bulunduğu belirlendi. Yaşam tarzını değiştirmeyen olgu grubu içerisinde ise %23,5'inin (n=4) bir yıllık kontrolünde obezite derecesine göre iyileşme gösterdiği, %70,6'sının (n=12) stabil kaldığı ve bu olgu grubu içerisinde obezite derecesine göre kötüleşme gözlenen 1 olgu bulunduğu belirlendi. Olguların yaşam tarzına göre 1 yıllık kontrollerinde tedavi başlangıcına göre elde edilen obezite derecesine göre farklılık olmadığı saptandı (p=0,289).

Çalışmaya dahil edilen olgular yaşam tarzlarına göre diyet ile birlikte egzersiz uygulayan olgu grubu "yaşam tarzı değişikliği gözlenen" (n=11, %27,50) ve diyet yapmayan ile yaşam tarzını değiştirmeyen olgu gruplarının birleştirilmesi sonucunda "yaşam tarzı değişikliği gözlenmeyen" grup olarak (n=29, %72,50) olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bu olgu grupları metformin kullanım dozlarına göre karşılaştırıldığında yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda ortalama metformin kullanım seviyesinin $19,11 \pm 1,06$ mg/kg/gün ve yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen grup için ise $17,20 \pm 0,97$ mg/kg/gün olarak belirlenmiş olup, olgu grupları arasında metformin kullanım dozunun farklılık göstermediği saptandı (p=0,269).

Yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgu grubu ile yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgu grubu arasında tedavi öncesi, 6. ay ve 1. yıl kontrollerinde ölçülen VKİ SDS, HOMA-IR, Quick indeksi ve insülin sensitivite indeksine ait değerlerin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırmalarına ait analiz sonuçları Tablo 17'de verilmiştir.

Gruplar arasında tedavi öncesi VKİ SDS ölçümlerine göre fark bulunmamaktaydı (p=0,344). Yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda ortalama VKİ SDS ölçümü 2,97 iken yaşam tarzında değişiklik yapmayan olgu grubunda ise 2,70 idi. 6. ay kontrollerinde elde edilen ölçüm değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda VKİ SDS ölçümünün %11,39 azaldığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 6. ay VKİ SDS ölçümünün başlangıca göre %11,62 düzeyinde azaldığı belirlenmiş olup tedavi

öncesine göre hesaplanan 6. ay ölçümlerindeki değişim miktarlarına göre gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,866).

Tablo-17: Yaşam tarzlarına göre olguların VKİ SDS, HOMA-IR, Quick indeksi ve İnsülin sensitivite indeksine ait ölçümlerinin karşılaştırılması

	n	Yaşam Tarzı Değişikliği Var	n	Yaşam Tarzı Değişikliği Yok
VKİ SDS				
• Tedavi Öncesi	11	2,97±0,96	29	2,70±0,75
• 6. Ay	11	2,26(1,54:4,20)	28	2,40(1,38:4,30)
• 1. Yıl	11	2,16(1,12:4,27)	29	2,50(1,27:4,56)
• %Δ6. ay→ Tedavi Öncesi	11	↓%11,39(↓10,23 : ↓30,83)	28	↓%11,62(↓10,15: ↑42,67)
• %Δ1. yıl →Tedavi Öncesi	11	↓%14,09(↓37,50 : ↓5,50)	29	↓%7(↓41,31: ↑46,55)
• %Δ1. yıl →6.ay	11	↓%6,71±8,90	28	↑%2,34± 10,85
• p Tedavi Öncesi				0,344 ^c
• p %Δ(6. Ay→Tedavi Öncesi)				0,866 ^d
• p %Δ(1.Yıl→Tedavi Öncesi)				0,023^d
• p %Δ(1. yıl →6.ay)				0,019^c
HOMA-IR				
• Tedavi Öncesi	10	6,74(2,85:17,21)	28	6,04(3:25,94)
• 6. Ay	10	4,37±2,64	28	4,18±1,06
• 1. Yıl	10	3,21±1,08	28	4,43±1,70
• %Δ6. ay→ Tedavi Öncesi	10	↓%45,05±26,41	28	↓28,22±36,20
• %Δ1. yıl →Tedavi Öncesi	10	↓%51,39±27,54	28	↓%31,44±25,86
• %Δ1. yıl →6.ay	10	↓%18,94(↓54,65:↑67,45)	28	↓%4,55(↓69,11:↑133,33)
• p Tedavi Öncesi				0,530 ^d
• p %Δ(6. Ay→Tedavi Öncesi)				0,188 ^c
• p %Δ(1.Yıl→Tedavi Öncesi)				0,039^c
• p %Δ(1. yıl →6.ay)				0,142 ^d

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

c: Bağımsız Örneklemler İçin t-Testi, d: Mann-Whitney U Testi

%Δ6. ay→ Tedavi Öncesi: 6. ay kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

%Δ1. yıl →Tedavi Öncesi: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

%Δ1. yıl →6.ay: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün 6. ay kontrol ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir

↑: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) artış göstermektedir

↓: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) azalma göstermektedir

1. yıl kontrollerinde elde edilen ölçüm değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda VKİ SDS ölçümünün %14,09 düzeyinde azaldığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 1. yıl VKİ SDS ölçümünün başlangıca göre %7 düzeyinde azaldığı belirlenmiş olup tedavi öncesine göre hesaplanan 1. yıl ölçümlerindeki azalma miktarının yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,023). 1. yıl kontrollerinde elde edilen ölçüm değerlerinin 6. ay değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda VKİ SDS ölçümünün %6,71 düzeyinde azaldığı, buna karşın yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 1. yıl VKİ SDS ölçümünün 6. ay ölçümlerine göre %2,34 düzeyinde arttığı belirlenmiş olup gruplar arasında değişim miktarlarının farklılık gösterdiği saptanmıştır (p=0,019).

Gruplar arasında tedavi öncesi HOMA-IR skoruna göre fark bulunmamaktaydı (p=0,530). Yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda medyan HOMA-IR skoru 6,74 iken yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgu grubunda ise 6,04 idi. 6. ay kontrollerinde elde edilen ölçüm değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda HOMA-IR skorunun ortalama %45,05 düzeyinde azaldığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 6. ay HOMA-IR skorunun tedavi başlangıcına göre %28,22 düzeyinde azaldığı belirlenmiş olup tedavi öncesine göre hesaplanan 6. ay skorlarındaki değişim miktarlarına göre gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,188). 1. yıl kontrollerinde elde edilen skor değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda HOMA-IR skorunun %51 düzeyinde azaldığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 1. yıl HOMA-IR skorunun tedavi başlangıcına göre %31,44 düzeyinde azaldığı belirlenmiş olup tedavi öncesine göre hesaplanan 1. yıl skorlarındaki azalma miktarının yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,039). 1. yıl kontrollerinde elde edilen skor değerlerinin 6. ay

değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda HOMA-IR skorunun %18,94 düzeyinde azaldığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 1. yıl HOMA-IR skorunun 6. ay ölçümlerine göre %4,55 düzeyinde azaldığı belirlenmiş olup gruplar arasında değişim miktarlarının farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0,142).

Gruplar arasında tedavi öncesi Quick indeksine göre fark bulunmamaktaydı (p=0,590). Yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda ortalama Quick indeksi 0,29 iken yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgu grubunda ise yine 0,29 idi. 6. ay kontrollerinde elde edilen ölçüm değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda Quick indeksinin ortalama %9,60 düzeyinde arttığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 6. ay Quick indeksinin tedavi başlangıcına göre %6,62 düzeyinde artış gösterdiği belirlenmiş olup tedavi öncesine göre hesaplanan 6. ay skorlarındaki değişim miktarlarına göre gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,321). 1. yıl kontrollerinde elde edilen skor değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda Quick indeksinin %11,95 düzeyinde artış gösterdiği, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise %6,28 düzeyinde artış gösterdiği belirlenmiş olup tedavi öncesine göre hesaplanan 1. yıl skorlarındaki artış miktarının yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,044). 1. yıl kontrollerinde elde edilen skor değerlerinin 6. ay değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda Quick indeksinin %3,69 düzeyinde artış gösterdiği, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 1. yıl Quick indeksinin 6. ay ölçümlerine göre %0,30 düzeyinde azaldığı belirlenmiş olup gruplar arasında değişim miktarlarının farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0,122).

Tablo-17 (Devam): Yaşam tarzlarına göre olguların VKİ SDS, HOMA-IR, Quick skoru ve İnsülin sensitivite indeksine ait ölçümlerinin karşılaştırılması

	n	Yaşam Tarzı Değişikliği Var	n	Yaşam Tarzı Değişikliği Yok
Quick İndeksi				
• Tedavi Öncesi	10	0,29±0,02	28	0,29±0,02
• 6. Ay	10	0,31±0,02	28	0,31±0,01
• 1. Yıl	10	0,32±0,02	28	0,31±0,02
• %Δ6. ay→Tedavi Öncesi	10	↑%9,60±7,16	28	↑%6,62±8,32
• %Δ1. yıl→Tedavi Öncesi	10	↑%11,95(↓3,03 : ↑22,02)	28	↑%6,28(↓3,33 : ↑18,52)
• %Δ1. yıl→6.ay	10	↑%3,69±5,77	28	↓%0,30±7,15
• p Tedavi Öncesi			0,590 ^c	
• p %Δ(6. Ay→Tedavi Öncesi)			0,321 ^c	
• p %Δ(1.Yıl→Tedavi Öncesi)			0,044^d	
• p %Δ(1. yıl→6.ay)			0,122 ^c	
İnsülin sensitivite indeksi				
• Tedavi Öncesi	9	3,09±2,02	28	3,49±1,51
• 6. Ay	9	4,67±2,14	28	4,90±1,51
• 1. Yıl	9	5,93±2	28	4,96±1,96
• %Δ6. ay→Tedavi Öncesi	9	↑%99,19(↓21,18 : ↑226,74)	28	↑%91,54(↓28,55 : ↑382,52)
• %Δ1. yıl→Tedavi Öncesi	9	↑%151,24(↓14 : ↑244,72)	28	↑%32,48(↓20,81 : ↑199,03)
• %Δ1. yıl→6.ay	9	↑%39,62±47,56	28	↑%4,21±43,48
• p Tedavi Öncesi			0,512 ^c	
• p %Δ(6. Ay→Tedavi Öncesi)			0,213 ^d	
• p %Δ(1.Yıl→Tedavi Öncesi)			0,007^d	
• p %Δ(1. yıl→6.ay)			0,038^c	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

c: Bağımsız Örneklemeler İçin t-Testi, d: Mann-Whitney U Testi

%Δ6. ay→Tedavi Öncesi: 6. ay kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

%Δ1. yıl→Tedavi Öncesi: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

%Δ1. yıl→6.ay: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün 6. ay kontrol ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir

↑: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) artış göstermektedir

↓: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) azalma göstermektedir

Gruplar arasında tedavi öncesi insülin sensitivite indeksi ölçümlerine göre fark bulunmamaktaydı (p=0,512). Yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda ortalama açlık insülin sensitivite indeksi 3,09 iken yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgu grubunda ise 3,49 idi. 6. ay kontrollerinde elde

edilen ölçüm değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda insülin sensitivite indeksinin %99,19 düzeyinde arttığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 6. ay insülin sensitivite indeksinin başlangıca göre yine %91,54 düzeyinde arttığı belirlenmiş olup tedavi öncesine göre hesaplanan 6. ay ölçümlerindeki değişim miktarlarına göre gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,213). 1. yıl kontrollerinde elde edilen ölçüm değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda insülin sensitivite indeksinin %151,24 düzeyinde arttığı, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise 1. yıl insülin sensitivite indeksinin başlangıca göre %32,48 düzeyinde arttığı belirlenmiş olup tedavi öncesine göre hesaplanan 1. yıl ölçümlerindeki artış miktarının yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,007). 1. yıl kontrollerinde elde edilen ölçüm değerlerinin 6. ay değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim değerleri incelendiğinde yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda insülin sensitivite indeksinin ortalama %39,62 düzeyinde artış gösterdiği, buna karşın yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgularda ise bu oranın %4,21 düzeyinde artış yönünde eğilim gösterdiği belirlenmiş olup gruplar arasında değişim miktarlarının yaşam tarzı değişikliği gözlenen olgularda daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,038).

Yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgu grubunun (n=29) tedavi öncesi, 6. ay ve 1 yıllık dönemlerde VKİ SDS, HOMA-IR skoru, Quick indeksi ve insülin sensitivite indeksi ölçümlerine ait belirtici istatistikler ve karşılaştırmalar Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo-18: Yaşam tarzında değişiklik yapmayan olgu grubunun VKİ SDS, HOMA-IR skoru, Quick indeksi ve insülin sensitivite indeksi ölçümlerinin değerlendirilmesi

VKİ SDS	
• Tedavi Öncesi	2,70 ± 0,75
• 6. Ay	2,47 ± 0,80
• 1. Yıl	2,51 ± 0,83
• %Δ6. ay → Tedavi Öncesi	↓%11,62(↓%40,15: ↑%42,67)
• %Δ1. yıl → Tedavi Öncesi	↓%7,16(↓%41,31: ↑%46,55)
• %Δ1. yıl →6.ay	↑%1,75(↓%21,60: ↑%20,80)
• p6. Ay → Tedavi Öncesi	0,003^b
• p1.Yıl → Tedavi Öncesi	0,016^b
• p6. Ay → 1.Yıl	0,176 ^b
HOMA-IR	
• Tedavi Öncesi	6,04(3:25,94)
• 6. Ay	4,07(2,74:6,88)
• 1. Yıl	4,11(1,64:7,55)
• %Δ6. ay → Tedavi Öncesi	↓%33,70(↓%87,74: ↑%51,67)
• %Δ1. yıl → Tedavi Öncesi	↓%26,01(↓%71,47: ↑%13,67)
• %Δ1. yıl →6.ay	↓%4,56(↓%69,11: ↑%133,33)
• p6. Ay → Tedavi Öncesi	<0,001^a
• p1.Yıl → Tedavi Öncesi	<0,001^a
• p6. Ay → 1.Yıl	0,305 ^a
Quick İndeksi	
• Tedavi Öncesi	0,29 ± 0,02
• 6. Ay	0,31 ± 0,01
• 1. Yıl	0,31 ± 0,02
• %Δ6. ay → Tedavi Öncesi	↑%3,39(↓%6,45: ↑%28)
• %Δ1. yıl → Tedavi Öncesi	↑%3,45(↓%3,33: ↑%18,52)
• %Δ1. yıl →6.ay	0(↓%12,12: ↑%16,67)
• p6. Ay → Tedavi Öncesi	<0,001^b
• p1.Yıl → Tedavi Öncesi	<0,001^b
• p6. Ay → 1.Yıl	0,812 ^b
İnsülin Sensitivite İndeksi	
• Tedavi Öncesi	3,49 ± 1,51
• 6. Ay	4,90 ± 1,51
• 1. Yıl	4,96 ± 1,96
• %Δ6. ay → Tedavi Öncesi	↑%50,58(↓%28,55: ↑%382,52)
• %Δ1. yıl → Tedavi Öncesi	↑%32,48(↓%20,81: ↑%199,03)
• %Δ1. yıl →6.ay	↓%3,29(↓%54,46: ↑%119,35)
• p6. Ay → Tedavi Öncesi	<0,001^b
• p1.Yıl → Tedavi Öncesi	<0,001^b
• p6. Ay → 1.Yıl	0,840 ^b

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

a: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

b: Eşleştirilmiş Örneklemeler İçin t-Testi

%Δ6. ay → Tedavi Öncesi: 6. ay kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

% Δ _{1. yıl →Tedavi Öncesi}: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün tedavi öncesi döneme göre yüzde değişim değerini göstermektedir,

% Δ _{1. yıl →6.ay}: 1. yıl kontrolünde elde edilen ölçümün 6. ay kontrol ölçümüne göre yüzde değişim değerini göstermektedir

↑: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) artış göstermektedir

↓: Yüzde olarak ifade edilen değişim miktarı (Δ) azalma göstermektedir

Yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgu grubunun VKİ SDS ölçümleri incelendiğinde tedavi öncesine ait ortalama ölçüm değeri 2,70, 6. ay medyan ölçüm değeri 2,47 ve 1. yıl ölçümü ise 2,51 olarak saptandı. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl VKİ SDS ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,016$). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,176$).

Yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen olgu grubunun tedavi öncesi medyan HOMA-IR ölçümü 6,04, 6. ay ölçümü 4,07 ve 1. yıl ölçümü ise 4,11 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl HOMA-IR ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,305$).

Olguların tedavi öncesi ortalama Quick indeksi 0,29, 6. ay ölçümü 0,31 ve 1. yıl ölçümü ise 0,31 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl ortalama Quick indeksi değerinin tedavi öncesi döneme göre daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ek olarak 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,812$).

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi ortalama insülin sensitivite indeksi 3,49, 6. ay ölçümü 4,90 ve 1. yıl ölçümü ise 4,96 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl insülin sensitivite indeksi ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu ($p=0,840$).

Tedavi öncesi ve 1. yılda total kolesterol, LDL-K HDL-K ve TG ölçümlerine ait belirtici istatistikler ve karşılaştırmalar Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo-19: Çalışmaya alınan olguların lipit profili ölçümlerinin değerlendirilmesi

Total Kolesterol (mg/dl)	
• Tedavi Öncesi	161(130:244)
• 1. Yıl	161(130:255)
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p=0,688^a
LDL-K	
• Tedavi Öncesi	145(54:1288)
• 1. Yıl	96(41:154)
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p<0,001^a
HDL-K	
• Tedavi Öncesi	41,50(29:72)
• 1. Yıl	42(32:71)
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p=0,937^a
TG	
• Tedavi Öncesi	121(45:491)
• 1. Yıl	110(43:386)
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	0,335^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir

a: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

Tedavi öncesi medyan total kolesterol seviyesi 161 mg/dl ve 1. yıl ölçümü ise yine 161 mg/dl idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 1. yıl total kolesterol ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre farklılık göstermedi ($p=0,688$). Tedavi öncesinde yüksek total kolesterolü bulunan olgu oranı %10 ($n=4$) iken 1. yıl sonundaki kontrollerinde yüksek total kolesterole sahip olduğu belirlenen olgu oranı ise %5 ($n=2$) idi. Medyan LDL-K seviyesi tedavi öncesinde 145, 1. yılda ise 96 idi. 1. yıl LDL-K seviyesi tedavi öncesi döneme göre daha düşük idi ($p<0,001$). Tedavi öncesinde yüksek LDL-K düzeyine sahip 1 olgu var iken 1. yıl sonundaki kontrollerinde yine 1 olgunun yüksek LDL-K düzeyine sahip olduğu belirlendi. Tedavi öncesi medyan HDL-K seviyesi 41,50 ve 1. yıl ölçümü ise yine 42 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 1. yıl HDL-K ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre farklılık göstermediği saptandı ($p=0,937$). Tedavi öncesinde HDL-K düzeyi düşük olan olgu oranı %40 ($n=16$) iken 1. yıl sonundaki kontrollerinde düşük HDL-K düzeyine sahip olgu oranı ise %32,50 ($n=13$) düzeyinde idi. Olguların tedavi öncesi medyan TG seviyesi 121 ve 1. yıl ölçümü ise 110 idi. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 1. yıl TG ölçümlerinin tedavi öncesi döneme göre farklılık göstermediği saptandı ($p=0,335$). Tedavi öncesinde TG düzeyi yüksek olan olgu oranı %35 ($n=14$)

iken 1. yıl sonundaki kontrollerinde yüksek TG düzeyine sahip olgu oranı ise %32,50 (n=13) düzeyinde idi.

Tedavi öncesinde ve 1. yıl kontrollerinde hepatosteatoz gözlenen olguların AST ve ALT düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik analizler Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo-20: Hepatosteatoz gözlenen olguların AST ve ALT ölçümlerinin değerlendirilmesi

AST	
• Tedavi Öncesi	37(22:68)
• 1. Yıl	26(16:59)
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p=0,398 ^a
ALT	
• Tedavi Öncesi	51(22:64)
• 1. Yıl	31(20:70)
• p1.Yıl→Tedavi Öncesi	p=0,128 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir
a: Wilcoxon İşaretili Sıra Testi

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi yani başvuru anındaki görüntülemesinde %17,50 'sinde (n=7) hepatosteatoz gözlenmiş olup bu 7 olgunun 2 tanesi evre I, 4 tanesi evre II ve 1 tanesi ise evre III idi. 1. yıl kontrolleri incelendiğinde ise yine bu olgularda hepatosteatozun devam ettiği belirlenmiş olup, evre dağılımına göre incelendiğinde ise 1 tanesinin evre I, 5 tanesi evre II ve 1 tanesi evre III olarak sınıflandı. Tedavi öncesi ve 1. yıl sonunda hepatosteatoz gözlenen 7 olgunun AST ve ALT ölçümlerine ait tablo incelendiğinde, olguların tedavi öncesindeki medyan AST ölçümü 37 ve 1. yıl kontrolündeki AST düzeyi 26 olup tedavi öncesi ve 1. yıl kontrol değerlerinin farklılık göstermediği belirlendi (p=0,398). Olguların tedavi öncesindeki medyan ALT ölçümü 51 ve 1. yıl kontrolündeki ALT düzeyi 31 olup tedavi öncesi ve 1. yıl kontrol değerlerinin farklılık göstermediği belirlendi (p=0,128).

Çalışmaya alınan 40 olgu içerisinde ilaca bağlı yan etki gözlenen olgu sayısı 2 idi. Bu olgulardan 1 tanesinde bulantı dışında ise gastrointestinal sistem irritasyonu mevcuttu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya çapında obezite prevalansı ve çocukluk çağı obezitesi sürekli ve hızlı bir şekilde artmaktadır. Obezite ve fazla kiloluluk pandemi haline gelmiştir. Obezite en az 250 milyon insanı (tahmini mevcut dünya nüfusunun %7'si) etkilerken, bu sayının en az 2-3 katından fazlası fazla kiloludur (20). Fazla kilo ve obezite, çocuk ve adolesanlar arasında da yaygın halk sağlığı sorunudur (1). Dünya çapında yaklaşık 43 milyon çocuk fazla kilolu ve obez, 92 milyon çocuğun fazla kilolu olma riski taşıdığı düşünülmektedir (151).

Obez çocukların yaklaşık %70'i yetişkinlikte de obez kalmaktadır (121). Ayrıca, çocukluk çağı obezitesi, dislipidemi, T2DM gibi uzun vadeli vasküler komplikasyonlar ile çeşitli kanserler gibi birçok kronik hastalık ve erken ölüm riski ile de ilişkilidir (1,20,123,151-153). Obezite, çocuklarda insülin direncinin en yaygın nedenidir (151). NHANES 1999–2000 verilerinin analizi, İR prevalansının 12–19 yaş arası sağlıklı kilolu adolesanlarda %3, fazla kilolularda %15 ve obezlerde %52 olduğunu göstermiştir (79). Obezite nedeniyle gelişen İR ve glukoz intoleransı tablosu, T2DM gelişimi patogenezinde ilk aşamada yer almaktadır (152).

Çocukluk çağı obezitesi ve dolayısıyla T2DM prevalansı arttıkça, T2DM için bir öncü ve risk faktörü olan İR'de önem kazandı. T2DM için risk altındaki (obez) çocuk ve adolesanlarda İR'nin tanınması, T2DM için önleyici tedbirlerin uygulanması açısından önemlidir çünkü T2DM, hasta için önemli sağlık sorunları ve maliyetlerine neden olmaktadır. İR'yi tanıyıp erken dönemde önleyebilmek ve yönetebilmek bu nedenle önemlidir (107, 111).

Endokrin Derneği ve AAP, çocukların ve adolesanların genel sağlığı için pediatrik obezite tedavisinin zorunluluk olduğunu vurgulamaktadır. Hem çocuklar hem de aileleri için yaşam tarzı değişikliği desteği (örneğin, diyet, davranış değişikliği ve fiziksel aktivite) sağlıklı yaşam için gereklidir ve tüm fazla kilo ve obezite tedavileri için bir ön koşuldur. Diyet tavsiyeleri, kalorisi yüksek, besleyiciliği zayıf yiyeceklerin (yani, 'fast food') yanında şekerle tatlandırılmış içeceklerin, sporcu içeceklerinin ve meyve sularının önlenmesini veya azaltılmasını, kalorisi düşük ve besleyiciliği yüksek olan meyve ve sebze

alımının arttırılmasını teşvik etmelidir (154,155). AAP, günde 60 dk orta ila şiddetli fiziksel aktivite de önermektedir. Fiziksel aktivite mutlaka spor anlamına gelmemektedir aynı zamanda aile aktiviteleri, aktif oyun (aile yürüyüşleri ve doğa yürüyüşleri, bisiklet gezileri, açık hava oyunları ve aktiviteleri, paten kayma ve köpek gezdirme gibi.) ve günlük yaşam tarzı seçimleri (asansör yerine merdivenleri kullanma, yakındaki bir yere yürüyerek veya bisikletle gitmek gibi) yoluyla da elde edilebilir. Buna ek olarak AAP, ekran süresinin 2 yaş ve sonrası çocuklarda günde 2 saat veya daha azıyla sınırlandırılarak hareketsiz geçen sürenin azaltılmasının önermektedir. Obezitenin daha kısa uyku süresi ile ilişkili olduğuna dair kanıtların varlığı, ebeveynlerin çocuklarının yaşına uygun uyku süreleri konusunda bilgilendirilmelerinin önemini de göstermektedir (154).

Sonuçta, aile temelli sağlıklı yaşam tarzlarının benimsenmesi ve sürdürülmesi, obezite ve diğer kronik sağlık sorunlarının önlenmesinin temeli olarak vurgulanmaktadır (154).

Beslenme, fiziksel aktivite ve davranış değişikliğini içeren yaşam tarzı değişikliği tedavisi, hem yetişkinler için hem de çocukluk çağı obezitesi için standart tedavi olmaya devam etse de, bu yaklaşımla kalıcı kilo kaybı elde etmek zordur (1,121,151). Genetik, çevre, sosyal faktörler ve insan enerji düzenlemesini yönlendiren biyolojik güçler dahil olmak üzere çoklu etkilerle hastalığın da karmaşıklığı nedeniyle genellikle tek başına bir yaklaşım başarısız olmaktadır. Gerçekten de obezitesi olan birçok adolesan, tek başına yaşam tarzı terapisi ile klinik olarak anlamlı bir kilo kaybı elde edemez veya bunu sürdüremez. Bu nedenle çoğu adolesanda ek olarak ilaç tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (124).

Erişkinlerde İR'nin T2DM'ye ilerlemesinin, yaşam tarzında değişiklik ve metformin tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (156). Metformin, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda 20 yılı aşkın süredir T2DM tedavisinde temel ilaç olarak yerini korumaktadır (1,151,156). Bunun yanında, çocuklarda obezite ve İR tedavi seçenekleri ise sınırlı ve tartışmalıdır.

Metformin düşük maliyetli bir seçenektir ve minimum yan etki ile kilo kaybı için klinik fayda sağlayabilmektedir. Yaşam tarzı değişikliğine gidilmiş

ancak istenilen kilo kaybı sağlanamıyorsa, seçilmiş insülin direnci olan obez adolesanlarda ek tedavi olarak metformin tedavisi düşünülmektedir (121).

Kliniğimizde obez ve fazla kilolu olan çocuk ve adolesanlarda metformin tedavisinden bağımsız olarak kişiye özel diyet ve beslenme programı verilip günlük fiziksel aktivitenin artırılması teşvik edilmektedir. Günlük kalori ihtiyacı bazal enerji, aktivite faktörü ve büyüme gelişme eki toplamı ile hesaplanmaktadır. %50-55'i karbonhidrat, %30-35'i yağ, %15'i protein olarak verilmektedir. Obez çocuklarda günlük kalori ihtiyacı %10-20 oranında azaltılarak kişiye özel diyet planlanmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği ve sağlıklı beslenme tüm hastalara önerilerek aile bireyleri de bu değişime dahil edilmektedir.

Çalışmada cinsiyet açısından diğer birçok çalışmada olduğu gibi istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı. Ancak çalışmadaki kız sayısı erkeklere göre daha yüksekti (%60-%40). Kız sayısının erkeklere göre daha fazla olmasının nedeni obezite ve fazla kiloluluğun görsel açıdan oluşturduğu rahatsızlığın hem kız çocukların kendileri hem de ailelerince daha önemli algılanması, erkek çocuk ve ebeveynlerinin bu konuyu önemsememesi olabilir.

Çalışmada olguların %15'inde ailede T2DM öyküsü vardı. Literatürde ailede T2DM varlığının İR ile ilişkisi gösterilmiştir. Arslanian ve ark.'nın (157) 2005 yılında pubertal ve prepubertal çocuklarda yaptığı çalışmada hiperinsülinemik öglisemik klemp ile aile öyküsünde T2DM olanlarda olmayanlara göre daha düşük insülin duyarlılığı tespit edilmiştir ve ailede T2DM öyküsü olan adolesanlarda İR'nin daha sık gözlemlendiğini gösterilmiştir. Çalışmamızda ise bu oranın düşük olmasının sebebi ailedeki T2DM öyküsü bilinmeyen ya da sorgulanmayan %27,50 gibi yüksek oranda bir olgu grubunun olması olabilir.

Çalışmada yer alan olguların %15'inin tek ebeveyninde, %22,5'inin iki ebeveyninde de obezite mevcuttu. Literatürde ailede obezite varlığının çocukluk çağı obezite ile ilişkisi gösterilmiştir. Bushnik ve ark. (158) 2017 yılında Kanada'da yaptıkları çalışmada, biyolojik ebeveynleri obez olan erkek ve kız çocuklarında fazla kilolu veya obez olma riskinin arttığını; biyolojik ebeveynleri aşırı kilolu olan kız çocuklarının aşırı kilolu veya obezite riski

taşıdığını göstermiştir. Fan ve ark. (159) 2022 yılında Çin'de yaptıkları çalışmada, 16 yıllık takip süresi boyunca; ebeveynlerin VKİ'sindeki artışın, çocuklarda fazla kilo ve obezite insidansını öngördüğü, ek olarak ebeveynlerinden biri veya her ikisi başlangıçta fazla kilolu ve obeziteye sahip olan çocukların, her iki ebeveyni de normal kilolu olanlara göre fazla kilolu ve obeziteye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu, başlangıçta fazla kilolu ve obeziteye sahip ebeveynlerin artan sayısı ile çocuklarda fazla kilolu ve obezite prevalansında önemli bir artış eğilimi olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda yer alan olguların tamamı pubertal dönemde idi. Literatürde birçok çalışma puberte ile birlikte insülin duyarlılığında geçici bir azalma olduğunu göstermektedir. Sağlıklı gençlerde insülin duyarlılığındaki bu düşüşü telafi edici insülin sekresyonu eşlik eder ve puberte tamamlandıktan sonra belirgin bir şekilde düzelir. Fakat obez gençlerin puberte sonunda temel insülin duyarlılığını geri kazanamadığına dair kanıtlar vardır ve T2DM gibi obezite ilişkili komplikasyonların başlangıcının puberte ile aynı zamana denk geldiği görülmektedir (160). Hannon ve ark.'nın (161) 2006 yılında 9 sağlıklı çocukla uzun dönemde yaptıkları çalışmada, katılımcıların prepubertal ve pubertal dönemlerde İR değerlendirilmiştir. Pubertal zaman noktasında açlık hepatik glukoz üretiminin azaldığı, açlık insülin seviyelerinin arttığı, açlık glukoz seviyelerinin değişmediği ve insülin duyarlılığının ~%50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Goran ve ark. (162) 2001 yılında 60 çocuk ile uzun dönemde yaptıkları çalışmada, prepubertal olan 60 çocuk izleme alınmış ve pubertal evre ilerledikçe İR değerlendirilmiştir. Tanner evre 3'e ulaşan çocukların insülin duyarlılığında %32 oranında azalma ve açlık glukoz ve insülin seviyelerinde artış gösterilmiştir.

Çalışmamızda yer alan olguların ilk başvurusunda yapılan fizik muayenesinde kadınların %60,90'ında, erkeklerin %68,80'inde akantozis nigrikans mevcut idi ve cinsiyete göre olgu oranları arasında fark yoktu. Obezite derecesi gruplarına göre başlangıçta AN görülen hasta oranlarının farklılık göstermediği saptandı. Yine de obezite derecesi arttıkça AN görülme oranında artış mevcuttu. Birçok çalışmada, AN diyabetik olmayan obez hastalarda hiperinsülinizmin klinik belirteci olarak düşünülmektedir. Gomez ve

ark. (163) 2014 yılında toplam 96 yetişkin ve 13 çocuğun yer aldığı çalışmada, fazla kilolu ve obez hastalarda bulunan cilt bozukluklarının insülin ile ilişkisini incelemiştir. AN sıklığının ve yaygınlığının insülin seviyesi ile arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, fazla kilolu ve obez olgularda stria görülme sıklığı %28 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu oranla benzer olarak stria görülme sıklığı %22,50 idi.

Çalışmamızda, tansiyon değeri ölçülen 36 olgunun %16,7'sinde hipertansiyon mevcut idi. Bu oran, literatür ile uyumlu idi. Obezite dereceleri arasında hipertansiyon oranı arasında farklılık yoktu ($p=0,653$). Sınıf I obez hastaların %20'sinin, sınıf II obezlerin %10'unun, sınıf III obez olanların ise %18,2'sinin hipertansiyonu mevcut idi. Son birkaç on yılda, çocuklarda ve adolesanlarda primer hipertansiyon prevalansı, çocuklukta aşırı kilo ve obezite prevalansındaki artışa paralel olarak artmıştır. Literatürde birçok çalışma ile fazla kilolu adolesanlarda VKİ ile kan basıncı düzeyi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sorof ve ark'nın (164) 2004 yılında okul taraması ile 5100'den fazla çocukta yaptıkları çalışmada, VKİ'si 90. persentil dilimin altında olan çocukların %3'ünden azında kan basıncı yükselmişken, VKİ'si 95. persentile eşit veya daha yüksek olan çocuklarda prevalans %11 olarak saptanmıştır. Bunun yanında, literatürde hipertansiyon prevalansı, kan basıncı değerlerinin nasıl yorumlandığına ve hangi tanımların, kriterlerin ve referans değerlerinin kullanılmış olduğuna bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Wirix ve ark. (165) 2016 yılında 1400'den fazla obez, fazla kilolu ve normal kilolu çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, farklı metodolojik yaklaşımlar kullanıldığında, obez çocuklarda hipertansiyon prevalansının %4 ila %33 arasında değiştiğini göstermiştir.

Çalışmamızda, menarşi olan 18 olgunun %22,22'sinde oligomenore mevcut idi. Oligomenoresi olan 4 hastanın VKİ değerleri 30'un üzerindedir. Literatürde, obezite ile oligomenore arasındaki ilişki iyi belgelenmiştir. Jung ve ark. (166) 2017 yılında 19-49 yaşlardaki Koreli 3779 kadınla yaptıkları çalışmada, VKİ'si 25–29,9 kg/m² (%17,1) ve VKİ≥30 kg/m² (%21,2) olan kadınların normal kilolu kadınlara göre (%11,6) oligomenore prevalansının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda 6 aylık ve 1 yıllık metformin tedavisi sonrası vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. 6. ayda tedavi öncesine göre olan azalma 1. yılda tedavi öncesine göre olan azalma yüzdesinden daha fazlaydı. Buna rağmen 6 aylık kullanım ile bir yıllık kullanım süreleri arasında vücut ağırlığı SDS, VKİ ve VKİ SDS ölçümlerindeki düşüş açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Literatürde de metformin tedavisi ile obez adolesanlarda vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS değerlerinde düşme sağlandığı gösterilmiştir. Masarwa ve ark. (151) 2021 yılında 24 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdikleri bir sistematik derleme ve meta analiz yayınladılar. 4-19 yaş aralığındaki 1623 hastayı içeren bu derlemede, takip süresi 2 ay ile 2 yıl aralığında olan yaşam tarzı müdahaleleri ile birlikte 500-2000 mg/gün metformin tedavisi ile plasebo grupları karşılaştırılmıştır. Obez çocuklarda tedavi ile vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS ve HOMA-IR'de düşüş saptandığı gösterilmiştir. VKİ'nin bildirildiği 14 randomize kontrollü çalışmadaki (RKÇ) sonuçlar heterojen olup metforminin VKİ'yi azalttığını öne süren 11 RKÇ ve VKİ'yi arttırdığını öne süren 3 RKÇ çalışma mevcuttu.

Çalışmalardaki tutarsızlığın sebebi mutlak VKİ'nin, çocuklarda cinsiyete ve yaşa göre değiştiği için ideal bir ölçü olmamasıdır. Metforminle ilişkili kilo kaybı, büyümeye doğal olarak oluşan kilo alımına eklendiğinde, VKİ'deki değişiklikler, özellikle yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış bir referansla karşılaştırılmadığında, çocuklar arasında farklı yorumlanabilir. Metforminin VKİ üzerindeki etkilerini daha iyi değerlendirmek için mutlak VKİ'deki değişiklikten ziyade yaş, cinsiyet ve boy değişikliklerini karşılayan bir referans ağırlık ölçüsü olan VKİ SDS'deki değişiklikleri incelemek çok daha uygundur. Sonuç olarak, vücut ağırlığı ve mutlak VKİ'deki değişiklikler, yetişkinlerde olduğu kadar obez çocuk ve adolesanlarda klinik olarak anlamlı sonuçlar vermemektedir.

Kendall ve ark. (167) 2013 yılında yapılan çift kör, prospektif, randomize, plasebo kontrollü 'Obez Çocuklarda ve Adolesanlarda Metformin çalışması (MOCA çalışması)', hiperinsülinemi ve/veya prediyabeti olan 151 obez çocuk ve adolesanı (8-18 yaş arası) içermiştir ve 6 ayda kilo kaybı için

metforminin (sabah 1000mg akşam 500mg) plaseboya göre önemli bir yararlı etkisi olduğunu göstermiştir. Metformin grubu, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, 6 ayda başlangıç VKİ SDS'de ortalama %3'lük bir azalma sağlamıştır. MOCA denemesinde, tüm katılımcılar ilk seansta genel sağlıklı yaşam tarzı tavsiyesi almıştır. Yaşam tarzı müdahalesi içeren diğer çalışmaların aksine, MOCA çalışması 6 ay sonra her iki grupta da insülin duyarlılığı ölçümlerinde (açlık insülin, HOMA-IR, insülin sensitivite indeksi) önemli bir değişiklik göstermemiştir.

Concepcion ve ark. (168) 2021 yılında yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında insülin direnci olan 10-17 yaş 7068 sayıda obez çocukta 6-24 ay süreyle kilo verme danışmanlığı ile beraber metformin tedavisi alan, sadece kilo verme danışmanlığı alan ve her iki tedaviyi de almayan şeklinde 3 grup oluşturarak gruplar arasında vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS ve kardiyometabolik sonuçları incelemiştir. Çalışma, pubertal VKİ değişikliklerine uyum sağlamak için 15 ila 17 yaş arası adolesanları alt grup olarak analiz etmiştir. Metformin ve kilo verme müdahalesi birlikteliği, tedavinin 6. ve 12. aylarında vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ SDS'de tek başına kilo verme müdahalesi ile elde edilenden önemli ölçüde daha fazla azalmalara neden olmuştur. Bunun yanında bu etki 24. ayda azalmış ve her üç grupta da vücut ağırlığı, VKİ'nde artış gözlenmiştir. Yine de, metformin grubu 24. ayda daha düşük VKİ'ne sahip olarak saptanmıştır. Metformin alan adolesanlarda 6 ve 12. ayda vücut ağırlığı ve VKİ'de benzer düşüşler görülmüş ancak VKİ SDS'de 6.aydaki düşüş daha anlamlı sonuçlanmıştır. 12 ve 24. ayda, VKİ SDS'deki düşüş, herhangi bir tedavi almayan grup ile karşılaştırıldığında metformin grubunda anlamlı olmaya devam etmiştir. Çalışmada, metformin grubu kontrol katılımcılarına göre HbA1c, açlık glukozu ve lipid profillerinde anlamlı düşüşler görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda da, metformin ile 6. ve 12. ayda vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS'inde iyileşme görüldü. Bununla birlikte, metforminin yararlı etkileri 6. ay ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı olup 6. ayda daha belirgindi. Muhtemel açıklamalar, metforminin ağırlık, VKİ ve VKİ SDS üzerinde önemli ancak geçici bir etki gösterebileceğidir veya hem ilaç hem de

yaşam tarzı değişikliklerine uyumun zamanla azalması ve sonuçta klinik etkinin kaybolması olabilir.

Çalışmamızda antropometrik verilerin yanında obezite derecesi ve obezite şiddeti grupları tedavi öncesi, 6. ay ve 1. yılda karşılaştırıldı ve obezite derecesi tedavi öncesi, 6.ay ve 1.yıl gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Tedavi başlangıcından itibaren 6. aya kadar geçen dönemde olguların %32,50'sinde, tedavi başlangıcından itibaren 1. yıla kadar geçen dönemde olguların %30' unda iyileşme gözlemlendi. 6. aydan 1. yıl kontrolüne kadar geçen dönemlerdeki obezite derecesi dağılımları arasında farklılık yoktu. 6. ay değerlendirmesinden itibaren 1. yıla kadar geçen dönemde olguların %2,5'inde iyileşme oldu. Olguların büyük bir kısmı (%92,50) stabil kaldı. Hafif ve ciddi obezite olarak obezite şiddeti gruplarını tedavi öncesi, 6.ay ve 1.yıl arasında karşılaştırdığımızda ise anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda olguların tedavi öncesi, 6.ay ve 1.yıl açlık glukoz, açlık insülin, HbA1c, HOMA-IR, Quick ve insülin sensitivite indeksi ölçümleri karşılaştırıldı. Zaman dilimleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalarda 6. ay ve 1. yıl açlık glukoz ve insülin, HbA1c, HOMA-IR ölçümlerinde tedavi öncesi döneme göre anlamlı düşüş, insülin sensitivite indeksinde ise anlamlı yükselme mevcut idi. Buna karşın 6. ay ve 1. yıl ölçümleri arasında farklılık yoktu. Quick indeksinde ise tedavi öncesi ve 6. ay arasında fark yokken 1. yılda anlamlı bir yükselme saptandı. Freemark ve Bursey (3) 2001 yılında T2DM'li en az bir 1. veya 2. derece akrabası olan yaşları 12-19 arasında değişen obez 29 çocukta metforminin kullanımı ile ilgili ilk olan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yayınlamışlardır. Hastalar, metformin tedavisi alan (6 ay boyunca günde iki kez 500 mg) ve plasebo alan olarak gruplandırılmıştır. Metformin tedavi grubundaki hastalarda ılımlı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir kilo kaybı gözlenirken plasebo grubu ile kıyaslandığında VKİ değerinde 1,4 değerinde azalma olmuştur. Hızlı örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testinden (İVGTT) elde edilen 'minimal model' kullanılarak değerlendirilen insülin duyarlılığında değişim saptanmamışken insülin duyarlılığı, insülin sensitivite indeksi, HOMA-IR ve Quick indeksi ile değerlendirildiğinde az miktarda artış bildirmişlerdir. HbA1c ve serum lipitlerinde de her iki grup

arasında fark saptanmamıştır. Srinivasan ve ark. (169) farklı etnik gruplarla (en çok Asyalı ve Kafkasyalılar) yaşları 9-18 arasında 28 obez çocuk ile çift kör, plasebo kontrollü çapraz çalışma yayınlamışlardır. Hastalar randomize metformin (6 ay süre ile günde 2 defa 1000 mg) ve plasebo olarak gruplara ayrılmıştır. 6 aylık tedavi periyotları arasında 2 haftalık bekleme süresinden sonra çaprazlama uygulanmıştır. Çalışmada, sağlıklı beslenme ve egzersiz konusunda standartlaştırılmış bilgiler verilmiş olup gerçek bir yaşam tarzı değişikliği programı uygulanmamıştır. Metforminin, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve SDS değerlerinde, subkutan yağ dokusu üzerinde anlamlı olumlu etkisi saptanmıştır. İVGTT'den elde edilen 'minimal model' kullanılarak değerlendirilen insülin duyarlılığında değişim saptanmamıştır ancak açlık glukozu ve açlık insülini üzerinde anlamlı tedavi etkisi gösterilmiştir. Glaser Pediatrik Araştırma Ağı Obezite Çalışma Grubunun (170) 2012 yılında randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli klinik çalışmasında metforminin uzatılmış salınımlı (XR) formülasyonunun (12 ay süre ile günde 1 kez 2000mg) obez 13-18 yaş aralığındaki adolesanlarda VKİ'yi azaltmada etkili olup olmadığını değerlendirilmiştir. 77 çok ırklı obez adolesanlar, her iki grupta da yaşam tarzı müdahale programına ek olarak metformin veya eşdeğer bir plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Ayrıca, hastalar metformin tedavisinin kesilmesinden sonra 12 aylık ek bir süre boyunca izlenmiştir. Metformin grubunda VKİ'de anlamlı azalma, plasebo grubunda ise hafif artma gözlenmiştir. Metforminin insülin indeksleri (HOMA-IR, insülin sensitivite indeksi) üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca Metformin XR'nin VKİ üzerindeki olumlu etkisi tedavi sonrası 12 aylık sürenin sonunda azalmıştır.

Wiegand ve ark. (171) 2010 yılında daha önce 6 ay boyunca yaşam tarzı müdahalesi ile tedavi edilmiş 10-17 yaş aralığındaki insülin direnci olan 70 çocukta çift kör, randomize plasebo kontrollü çalışmada metforminin obezite ve insülin direncini azaltmada tek başına yaşam tarzı müdahalesinden üstün olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Hastalar, her iki grupta da 6 aylık bir süre daha devam eden yaşam tarzı müdahalesine ek olarak plasebo (n = 34) veya metformin grubuna (günde 2 defa 500 mg n = 36) randomize

edilmiştir. VKİ, kardiyovasküler risk parametreleri (lipit profili, kan basıncı değerleri) metformin ve plasebo grubunda değişmeden kalırken açlık insülini ve HOMA-IR her iki grupta eşit düzeye düşmüştür ancak insülin sensitivite indeksi ile değerlendirilen insülin duyarlılığı sadece metformin grubunda azalmıştır.

Çalışmamızda, metformin tedavisi ile beraber yaşam tarzı değişikliği yapan ve yapmayan gruplar kıyaslandığında: VKİ SDS, HOMA-IR, Quick ve insülin sensitivite indeksi parametrelerinde 1. yıl değerlerinin tedavi başlangıcına göre hesaplanan yüzde değişim miktarları yaşam tarzı değişikliği gözlenen hastalarda daha yüksekti (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,039$, $p=0,044$, $p=0,007$). VKİ SDS ve insülin sensitivite indeksinin 1. yılda ki değerlerinin 6. ay değerlerine göre yüzde değişim miktarı yaşam tarzı değişikliği gözlenen hastalarda daha yüksekti (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,038$). HOMA-IR ve Quick indekslerinde 1. yıldaki değerlerin 6. ay değerlerine göre hesaplanan yüzde değişim miktarı yaşam tarzı değişikliği gözlenen hastalarla gözlenmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak farklı olmasa da yaşam tarzı değişikliği gözlenen grupta çok daha yüksek oranda iyileşme gözlendi.

Obez çocuklar ve adolesanlarda yaşam tarzı değişikliklerinin tek başına olumlu etkisi bilinmektedir (172). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi birçok çalışma, bir yaşam tarzı müdahale programına metformin eklenmesinin, VKİ'de daha fazla azalma ve T2DM ve KVH için metabolik risk faktörlerinde iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir (173). Bu yüzden, VKİ ve insülin direncinde sürdürülebilir iyileşmeyi desteklemek için metformin ile birlikte mutlaka uzun süreli yaşam tarzı değişikliğinin gerekli olabileceği varsayılmaktadır.

Çalışmamızda, yaşam tarzında değişiklik gözlenmeyen yani sadece metformin monoterapisi alan olgularda tedavi öncesi, 6. ay ve 1. yıl VKİ SDS, HOMA-IR, Quick ve insülin sensitivite indeksi ölçümleri değerlendirildiğinde, 6. ay ve 1. yıl ölçümlerinde tedavi öncesi döneme göre anlamlı iyileşme mevcut idi. Buna karşın bu parametrelerin hepsinde 6. ay ve 1. yıl değişim miktarları arasında farklılık yoktu. Tüm parametrelerde tedavi başlangıcından 6. aya

kadar olan sürede yüzde değişim miktarında iyileşme belirginken 6. aydan sonra bu değişim miktarında azalarak devamlılık gözlenmiştir.

Muhtemelen bu durum, metforminin VKİ SDS ve İR üzerinde etkili ancak geçici bir etki göstermesinden kaynaklanabilir. Literatürde, metforminin etkisinin 6 ay süreli çalışmalarda bir yıl devam edenlere göre daha belirgin olduğu gösterilmiş ve bu da etkinliğin zamanla azaldığını düşündürmektedir (174). Bunun yanında, çocuklarda ve adolesanlarda tedaviye uzun süreli bağlılık gösterememe de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden, bizim çalışmamızın sonuçları doğrultusunda da, yaşam tarzı müdahalelerine ek olarak kısa metformin tedavisinin daha güçlü klinik etki göstermesi olası görülmektedir.

Obezite artmış dislipidemi prevalansı ile ilişkilidir. Birçok çalışma, çocuk ve adolesanlar arasındaki yüksek VKİ düzeylerinin dislipidemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (175). Çalışmamızda da dislipidemi oranlarında yükseklik mevcut idi. Obezite ile birlikte olan dislipidemi, erişkin dönemde kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (176). Elmaoğulları ve ark. (176) 2015 yılında 2-18 yaş aralığında 823 obez hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada, ileri yaş ve yüksek VKİ'ni, artmış dislipidemi prevalansı ile ilişkili saptamıştır. Dislipideminin, obez hastalarda obez olmayanlara göre daha yaygın olduğu birçok çalışma ile bildirilmiştir. Freedman'ın (177) 813 çocuk üzerinde yapmış olduğu çalışmada fazla kilolu çocuklarda yüksek total kolesterol düzeyine sahip olma olasılığı normal kilolu çocuklara göre 2,4 kat ve yüksek TG düzeyine sahip olma olasılığı 7,1 kat daha fazla saptanmıştır. Luong ve ark. (178) 2015 yılında 8-18 yaş aralığında 217 metabolik sendromlu çocukta metforminin etkinliğini inceleyen retrospektif bir çalışma yayınlamıştır. Çalışmada olgular metformin ile tedavi edilen (n=67) (1 yıl süre ile günde 2 defa 750 mg veya 1000 mg) ve tedavi edilmeyen grup (n=217) şeklinde gruplandırılmış ve iki grup kıyaslandığında metformin tedavisi alan grupta vücut ağırlığı persentil, VKİ persentil, toplam kolesterol, LDL-K ve HDL-olmayan-K'de anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, tedavi öncesi ve 1.yıl total kolesterol, HDL-K ve TG ölçümleri farklılık göstermezken, LDL-K 1. yıl

ölçümünde tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Sun ve ark. (179) 2019 yılında 4-18 yaş aralığında 865 fazla kilolu ve obez çocuğu içeren metformini (8-18 hafta süre ile günde 1000-2000 mg arasında) plasebo ile karşılaştıran 11 randomize kontrollü çalışmayı incelemiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, yaşam tarzı müdahalesi ile birlikte metformin, LDL-K seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında HOMA-IR, açlık glukoz açlık insülin ve HDL-K'yi iyileştirmede anlamlı etki göstermemiştir. Xu ve ark.'nın (180) 2015 yılında T2DM'li erişkin hastalarda popülasyona dayalı yapılan 'İşbirliğine Dayalı Sağlık Araştırması (KORA)' kohort çalışmasında, metformin alan T2DM'li hastalarla glukoz düşürücü tedavi almayan T2DM'li hastalar karşılaştırılmıştır ve daha düşük LDL-K seviyeleri saptanmıştır. Yetişkin hasta verilerini inceleyen randomize klinik çalışmaların bir meta-analizi, metformin tedavisinin yeni tanı almış T2DM hastalarında LDL-K düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir (181). Yine benzer şekilde T2DM olmayan morbid obez yetişkin hastaları içeren bir çalışmada, metformin tedavisi ile LDL-K seviyesinde azalma saptanmıştır (182). Literatürde metformin tedavisi ile total kolesterol seviyelerinin hafif miktarda düştüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (3, 126, 132, 171). Bizim çalışma grubumuzda dislipidemi görülen hasta sayısı tedavi sonrası azaldı ancak sadece LDL-K seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Bu da, birçok çalışma ile uyumluydu.

Metformin, İR olan obez adolesanlarda tedavi seçeneklerinden biridir. Çalışmamızda, hastalarda metformin tedavisi ile antropometrik ve metabolik parametrelerde iyileşme saptandı. Değerler de 6. ay ve 1. yıl zaman dilimleri arasında fark olmasa da 6. aydaki iyileşme oranı daha fazlaydı. Yaşam tarzı ile beraber metformin kullanımı tek başına metformin kullanımına göre 1. yılda anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağlarken 6. ayda anlamlı olmasa da yine de daha fazla iyileşme sağlamıştır.

Bu çalışmada;

1. Ailede T2DM ve obezite görülme oranlarının literatürden daha düşük saptanması bu konuda sorgulanmamış olgu oranının yüksek olmasından dolayı olabilir.
2. AN sıklığını insülin seviyesine göre değerlendirmek daha doğru olabilirdi. Çünkü literatürde AN sıklığının ve yaygınlığının insülin seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
3. Literatürle uyumlu oranda olgularda obeziteye hipertansiyon eşlik etmekteydi.
4. 6 aylık ve 1 yıllık metformin kullanımı sonrası antropometrik ve metabolik parametrelerde tedavi öncesine göre iyileşme mevcut idi. Buna karşın bu parametrelerin de 6.ay ve 1.yıl değerleri arasında farklılık yoktu.
5. Yaşam tarzı değişikliği gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında 6 aylık tedavi sonrasında VKİ SDS, HOMA-IR, Quick indeksi, insülin sensitivite indeksi iyileşme miktarları istatistiksel olarak farklı değildi ancak yaşam tarzı değişikliği gözlenen grupta sadece metformin kullanan gruba göre iyileşme oranları daha fazlaydı. 1 yıllık tedavi sonrasında ise tüm bu parametreler yaşam tarzı değişikliği gözlenen grupta yaşam tarzı değişikliği gözlenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla iyileşme gösterdi.
6. Yaşam tarzı değişikliği gözlenmeyen (sadece metformin tedavisi kullanan) olgularda 6 aylık ve 1 yıllık metformin kullanımı sonrasında VKİ SDS, HOMA-IR, Quick indeksi ve insülin sensitivite indeksi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Bunun yanında tüm bu parametrelerde 6 aylık ve 1 yıllık tedaviler arasında farklılık yoktu. Tüm bu parametrelerdeki iyileşme miktarının altı ay sonrasında azalarak devamlılık gösterdiğini gözlemledik.
7. Ciddi yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, İR olan seçilmiş obez olgularda daha etkili bir tedavi için metformin kısa süreli ve mutlaka yaşam tarzı değişikliği ile birlikte tedavide düşünülebilir. Ancak metforminin adölesanlarda uzun dönem etkilerine yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sadeghi A, Mousavi SM, Mokhtari T, Parohan M, Milajerdi A. Metformin Therapy Reduces Obesity Indices in Children and Adolescents. *Mary Ann Liebert*. 2020;16(3): 174–91.
2. Önal Z, Adal E. Çocukluk Çağında Obezite. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2014; 30(1): 39-44.
3. Freemark M, Bursey D. The Effects of Metformin on Body Mass Index and Glucose Tolerance in Obese Adolescents With Fasting Hyperinsulinemia and a Family History of Type 2 Diabetes. *Pediatrics*. 2001; 107(4): 55.
4. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet*. 2007; 369(9579): 2059–61.
5. Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL, Perez-Colon S. Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes. *Pediatric Clinics*. 2017; 64(6): 1341–53.
6. Aggarwal B, Jain V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018; 85(6): 463–71.
7. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010; 5(6):458–60.
8. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2017 ;92(2): 251–65.
9. Ergül Ş, Kalkim A. A Major Chronic Disease: Obesity in Childhood and Adolescence. *TAF Prev Med Bull*. 2011;10(2): 223-30.
10. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>. WHO 2007. (Erişim tarihi: 20/06/2022)
11. Centers For Disease Control And Prevention. CDC Growth Charts: United States [Internet]. <https://www.cdc.gov/growthcharts/background.htm>. CDC 2000. (Erişim tarihi: 20/06/2022)
12. Centers For Disease Control And Prevention. WHO growth charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm. CDC 2009. (Erişim tarihi: 20/06/2022)

13. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Peditr Endocrinol*. 2015; 7(4): 280–93.
14. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obesity Facts*. 2019; 12(2): 244–58.
15. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 128(15): 1689-712.
16. Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(6):561–6.
17. Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol*. 2001; 30(5): 1129–36.
18. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (Erişim tarihi: 30/06/2022)
19. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377(1): 13–27.
20. Kostovski M, Tasic V, Laban N, et al. Obesity in Childhood and Adolescence Genetic Factors. *Prilozi*. 2017; 38(3): 121–33.
21. Özcebe H, Bağcı Bosi T, Yardım N, Yardım M, Gögen S (eds). Türkiye çocukluk çağı şişmanlık araştırması COSI-TUR 2016. 1st edition. Ankara: Efe Matbaacılık; 2017.
22. Gürel FS, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etiyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;2(3):39–46.
23. van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clinical Epigenetics*. 2015; 7(1): 1-13.
24. İşlek A. Çocuklarda Obezite ve Tedavi Yaklaşımları. *Smyrna Tıp Dergisi*. 2018; 62-4.
25. Gahagan S. Overweight and Obesity. In: Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier. 2020: 1876–905.

26. Gahagan S, Uauy R, Roseboom TJ. Developmental Origins of Pediatric Obesity. *Int J Pediatr*. 2012; 2012: 1–3.
27. JA Y. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite*. 2015; 93: 3–12.
28. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017; 340(2): 87–108.
29. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2002; 11(1): 8–10.
30. Wang Y, Min J, Khuri J, Li M. A Systematic Examination of the Association between Parental and Child Obesity across Countries. *Advances in Nutrition*. 2017; 8(3): 436–48.
31. Schrepft S, van Jaarsveld CHM, Fisher A, et al. Variation in the Heritability of Child Body Mass Index by Obesogenic Home Environment. *JAMA Pediatrics*. 2018; 172(12): 1153-60.
32. Barsh GS, Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature*. 2000; 404(6778):644–51.
33. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews*. 2017; 18(6): 603–34.
34. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in Overweight Among US Children and Adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002; 288(14): 1728-32.
35. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, et al. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3):1871–87.
36. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*. 2000; 106(2):253–62.
37. Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, et al. Homozygous Null Mutation of the Melanocortin-4 Receptor and Severe Early-Onset Obesity. *J Pediatr*. 2007; 150(6): 613-17.
38. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*. (1979). *Science*. 2007; 316(5826): 889-94.
39. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for Hormonal, Monogenic, and Syndromic Disorders in Obese Infants and Children. *Pediatr Ann*. 2014; 43(9): 218–24.

40. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, et al. Definable Somatic Disorders in Overweight Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(6): 618-22.
41. Longhi S, Radetti G. Thyroid Function and Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5 (1): 40–4.
42. García-Solís P, García OP, Hernández-Puga G, et al. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship. *Endokrynol Pol*. 2018; 69(3): 292–303.
43. Bougnères P, Pantalone L, Linglart A, Rothenbühler A, Le Stunff C. Endocrine Manifestations of the Rapid-Onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic, Autonomic Dysregulation, and Neural Tumor Syndrome in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(10): 3971–80.
44. Zouhal H, Bagheri R, Triki R, et al. Effects of Ramadan Intermittent Fasting on Gut Hormones and Body Composition in Males with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(15): 5600.
45. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48(4):909–30.
46. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol*. 2021;12: 1–14.
47. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, et al. At the Intersection of Neuroendocrinology and Metabolism: Current Evidence and Therapeutic Perspectives. *Cell Metab*. 2013; 18(1): 29–42.
48. Sınar DS, Acar NE, Yıldırım İ. Enerji Metabolizması, Obezite ve Hormonlar. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi*. 2020; 4(1): 30–60.
49. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, et al. Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *Int J Obes*. 2019; 43(1): 149–57.
50. van Ginneken V, Sitnyakowsky L, Jeffery JE. “Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. *Med Hypotheses*. 2009; 72(4):383–8.
51. Owolabi EO, Ter Goon D, Adeniyi OV. Central obesity and normal-weight central obesity among adults attending healthcare facilities in Buffalo City Metropolitan Municipality, South Africa: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr*. 2017; 36(1): 1-10.

52. Hatipoglu N, Öztürk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, et al. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(4): 383–9.
53. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of Body Fat Distribution and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *Circulation*. 1999; 99(4): 541–5.
54. Flodmark CE, Sveger T, Nilsson-Ehle P. Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14-year-old children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1994; 83(9):941–5.
55. Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr*. 2005; 146(4):482–8.
56. Taxová Braunerová R, Kunešová M, Heinen MM, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio in 7-year-old children—WHO Childhood Obesity Surveillance Initiative. *Obesity Reviews*. 2021; 22(S6): 13208.
57. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377(1): 13–27.
58. Lifshitz F. Obesity in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011 2008; 1(2):53–60.
59. Wang Q, Zhang H, Rizzo J, Fang H. The Effect of Childhood Health Status on Adult Health in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2): 212.
60. Kinlen D, Cody D, O’Shea D. Complications of obesity. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2018; 111(7): 437–3.
61. Lee H, Pantazis A, Cheng P, et al. The Association Between Adolescent Obesity and Disability Incidence in Young Adulthood. *Journal of Adolescent Health*. 2016; 59(4): 472–8.
62. Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017.
63. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 342.
64. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 2012; 33(6): 981–1030.

65. Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. *Exp Biol Med.* 2001; 226(1):13–26.
66. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell.* 2012;148(5): 852–71.
67. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017; 960: 277-304.
68. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2017; 24(3): 116–25.
69. Rakugi H, Kamide K, Ogihara T. Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2002; 4(2): 105–11.
70. Lebovitz H. Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2001; 109(Suppl 2): 135–48.
71. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O’Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2011; 32(4): 498–514.
72. Melvin A, O’Rahilly S, Savage D. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev.* 2018; 50: 60–7.
73. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(3): 137–50.
74. Weber DR, Jospe N. Other Specific Types of Diabetes. In: Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21st ed. Philadelphia: Elsevier. 2020: 11898–915.
75. Sjöholm Å, Pereira MJ, Nilsson T, et al. Type B insulin resistance syndrome in a patient with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020; 2020(1): 19-157.
76. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf.* 2015; 38(12): 1153–68.
77. Das A, Datta D, Kassir M, et al. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(8): 1857–65.
78. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis Nigricans: A practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J.* 2008; 14(9): 2.

79. Ho M, Garnett SP, Baur LA. Childhood Obesity and Insulin Resistance: How Should It Be Managed? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16(12): 1-16.
80. Mantzoros C. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum: Clinical features. https://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?search=ins%C3%BClin%20direnci%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1840582776 (Erişim tarihi: 15/09/2022)
81. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(1): 258-61.
82. Blüher M, Williams CJ, Klötting N, et al. Gene Expression of Adiponectin Receptors in Human Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Is Related to Insulin Resistance and Metabolic Parameters and Is Altered in Response to Physical Training. *Diabetes Care.* 2007; 30(12): 3110–15.
83. Balkan F. Metabolik Sendrom. *Ankara Medical Journal.* 2013; 13(2): 85–90.
84. DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients.* 2019; 11(8): 1788.
85. Mehlika I, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004. 2004; 35(2): 96–9.
86. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation.* 2000; 106(2): 171–6.
87. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential Regulation of Adiponectin Secretion from Cultured Human Omental and Subcutaneous Adipocytes: Effects of Insulin and Rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(12): 5662–7.
88. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2745–9.
89. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019; 236: 116940.
90. Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020; 33(5): 445–7.

91. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10(1): 63–76.
92. Fujii H, Kawada N. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 3863.
93. Nobili V, Alisi A, Valenti L et al. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(9): 517–30.
94. Mann J, Valenti L, Scorletti E, Byrne C, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis*. 2018; 38(01): 1-13.
95. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 4156.
96. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28(4): 637–53.
97. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(2): 319–34.
98. Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013; 5(4): 1218–40.
99. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2006; 8: 21-7.
100. American Academy of Pediatrics. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011; 128(5): 213–56.
101. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019; 92: 71–81.
102. Athyros VG, Doulas M, Imprialos KP, et al. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones*. 2018; 17(1):61–7.
103. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(13): 603–34.

104. Ercan O, Önal H. Ergenlerde Obezite ve Metabolik Sendrom. In: Özcebe H (eds). Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Ergen Sağlığına ve Sorunlarına Yaklaşım Cep Kitabı. Ankara: Kayıhan ajans; 2017. 97-103.
105. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America*. 2004; 88(4): 787–835.
106. Weber DR, Jospe N. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier. 2020: 11886–98.
107. van der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A De, van der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30(2): 123–31.
108. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 13–27.
109. Kim JK. Hyperinsulinemic–Euglycemic Clamp to Assess Insulin Sensitivity In Vivo. In: Stocker, C (eds). *Type 2 Diabetes. Methods in Molecular Biology*. (vol 560). New Jersey: Humana Press; 2009. 221–38.
110. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin Direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(3): 238–43.
111. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008; 294(1): 15–26.
112. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, et al. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2(3):100.
113. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1): 15–33.
114. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(1): 5–20.
115. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(7): 2402–10.

116. Quattrin T, Liu E, Shaw N, Shine B, Chiang E. Obese Children Who Are Referred to the Pediatric Endocrinologist: Characteristics and Outcome. *Pediatrics*. 2005; 115(2): 348–51.
117. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield, et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(12): 5189–98.
118. Golden NH, Schneider M, Wood C, et al. Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents. *Pediatrics*. 2016; 138(3).
119. Chen P, Wang D, Shen H, et al. Physical activity and health in Chinese children and adolescents: expert consensus statement (2020). *Br J Sports Med*. 2020; 54(22): 1321–31.
120. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2013; 131(2): 364–82.
121. Raman V, Foster CM. Metformin Treatment of Pediatric Obesity. *Pediatrics*. 2021; 147(3).
122. Bensignor MO, Kelly AS, Arslanian S. Anti-obesity pharmacotherapy for treatment of pediatric type 2 diabetes: Review of the literature and lessons learned from adults. *Front Endocrinol*. 2022 ;13: 1–8.
123. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(3): 709–57.
124. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, et al. Phentermine/Topiramate for the Treatment of Adolescent Obesity. *NEJM Evidence*. 2022; 1(6): 1–11.
125. Blüher S, Till H, Kiess W. Bariatrische Chirurgie bei extremer Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2011; 54(5): 577–83.
126. Mauras N, DelGiorno C, Hossain J, et al. Metformin use in children with obesity and normal glucose tolerance—effects on cardiovascular markers and intrahepatic fat. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012; 25(1–2): 33–40.
127. Xu H, Verre MC. Type 2 Diabetes Mellitus in Children. *Am Fam Physician*. 2018; 98(9): 590-4.
128. Azcona-Sanjulián MC. Six-Month Therapy with Metformin in Association with Nutritional and Life Style Changes in Children and Adolescents with Obesity. *Int. J. Pediatr. Res*. 2015;1(1): 2–7.

129. Kendall DL, Amin R, Clayton PE. Metformin in the Treatment of Obese Children and Adolescents at Risk of Type 2 Diabetes. *Pediatric Drugs*. 2014; 16(1): 13–20.
130. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669–701.
131. Metformin. <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/metformin>. (Erişim tarihi:15/08/2022)
132. Atabek ME, Pirgon O. Use of Metformin in Obese Adolescents with Hyperinsulinemia: A 6-month, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008; 21(4): 339–48.
133. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of Metformin in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(1): 89–94.
134. Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin Resistance, Polycystic Ovary Syndrome and Metformin. *Drugs*. 1999; 58(1): 41–6.
135. Witchel SF, Burghard AC, Tao RH, Oberfield SE. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(4): 562–9.
136. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(5).
137. Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(3): 243–52.
138. Jalali M, Rahimlou M, Mahmoodi M, Moosavian SP, Symonds ME, Jalali R, et al. The effects of metformin administration on liver enzymes and body composition in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis: An up-to date systematic review and meta-analysis of randomized controlled. *Pharmacol Res*. 2020; 159: 104799.
139. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(8): 3265–78.
140. He L, Wondisford FE. Metformin Action: Concentrations Matter. *Cell Metab*. 2015; 21(2): 159–62.

141. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019; 321(19): 1926-7.
142. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, et al. Risk of Lactic Acidosis or Elevated Lactate Concentrations in Metformin Users With Renal Impairment: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2014; 37(8): 2218–24.
143. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016; 65(2): 20–9.
144. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(4): 1754–61.
145. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021; 12(7): 916–31.
146. Hashmi T. Probable hepatotoxicity associated with the use of metformin in type 2 diabetes. *Case Reports*. 2011. 2011.
147. Flynn JT, Falkner BE. New Clinical Practice Guideline for the Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2017; 70(4): 683–6.
148. Wassner AJ, Smith JR. Hypothyroidism. In: Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier. 2020: 11398–423.
149. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(40): 6053–62.
150. Chung YL, Rhie YJ. Severe Obesity in Children and Adolescents: Metabolic Effects, Assessment, and Treatment. *J Obes Metab Syndr*. 2021; 30(4):326–35.
151. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, et al. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147(3).
152. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2006 May;16(4):279–84.
153. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9

million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017; 390(10113): 2627–42.

154. Daniels SR, Hassink SG, Abrams SA, al. The Role of the Pediatrician in Primary Prevention of Obesity. *Pediatrics*. 2015; 136(1): 275–92.

155. Matson KL, Fallon RM. Treatment of Obesity in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 17(1): 45–57.

156. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1586–93.

157. Arslanian SA, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family History of Type 2 Diabetes Is Associated With Decreased Insulin Sensitivity and an Impaired Balance Between Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in White Youth. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 115–9.

158. Bushnik T, Garriguet D, Colley R. Parent-Child association in body weight status. *Statistics Canada*. 2017; 28(6): 12–19.

159. Fan H, Zhang X. Influence of parental weight change on the incidence of overweight and obesity in offspring. *BMC Pediatr*. 2022; 22(1): 1-7.

160. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(7): 1-6.

161. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal Study of Physiologic Insulin Resistance and Metabolic Changes of Puberty. *Pediatr Res*. 2006; 60(6):759–63.

162. Goran MI, Gower BA. Longitudinal Study on Pubertal Insulin Resistance. *Diabetes*. 2001; 50(11): 2444–50.

163. Gomez, AP, Memije, MV, Tamayo MT, Carreón AR. Skin Disorders in Overweight and Obese Patients and Their Relationship With Insulin. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2014; 105(2): 178–85.

164. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children. *Pediatrics*. 2004; 113(3): 475–82.

165. Wirix AJG, Nauta J, Groothoff JW et al. Is the prevalence of hypertension in overweight children overestimated? *Arch Dis Child*. 2016; 101(11): 998–1003.

166. Jung AN, Park JH, Kim J, et al. Detrimental Effects of Higher Body Mass Index and Smoking Habits on Menstrual Cycles in Korean Women. *J Womens Health*. 2017; 26(1): 83–90.
167. Kendall D, Vail A, Amin R, et al. Metformin in Obese Children and Adolescents: The MOCA Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(1):322–39.
168. Concepcion JQ, Tucker L, Huang K. Metformin for pediatric obesity and insulin resistance: a retrospective study within an integrated health care system. *Obesity*. 2021; 29(9): 1526–37.
169. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(6): 2074–80.
170. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, et al. Metformin Extended Release Treatment of Adolescent Obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(2): 116–23.
171. Wiegand S, l'Allemand D, Hübel H, et al. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163(4): 585–92.
172. Md. Yusop NB, Mohd Shariff Z, Hwu TT, Abd. Talib R, Spurrier N. The effectiveness of a stage-based lifestyle modification intervention for obese children. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 1-10.
173. Wilson AJ, Prapavessis H, Jung ME, et al. Lifestyle modification and metformin as long-term treatment options for obese adolescents: study protocol. *BMC Public Health*. 2009; 9(1): 1-17.
174. Clarson CL, Brown HK, de Jesus S, et al. Effects of a Comprehensive, Intensive Lifestyle Intervention Combined with Metformin Extended Release in Obese Adolescents. *Int Sch Res Notices*. 2014; 2014.
175. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Risk Factors and Adult Body Mass Index Among Overweight Children: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2009; 123(3): 750–7.
176. Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7(3): 228–34.
177. 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; 103(6): 1175–82.

178. Luong DQ, Oster R, Ashraf AP. Metformin treatment improves weight and dyslipidemia in children with metabolic syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015; 28(5–6): 649–55.
179. Sun J, Wang Y, Zhang X, He H. The effects of metformin on insulin resistance in overweight or obese children and adolescents: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2019; 98(4): 14249.
180. Xu T, Brandmaier S, Messias AC, et al. Effects of Metformin on Metabolite Profiles and LDL Cholesterol in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(10): 1858–67.
181. Wulffele MG, Kooy A, Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004; 256(1): 1–14.
182. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism*. 2001; 50(7): 856–61.

EKLER

EK-1 Kısaltmalar

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AgRP: Agouti-İlgili peptit

AN: Akantozis nigrikans

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMPK: Adenozin monofosfat aktive edici protein kinazı

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BIA: Biyoelektrik empedans tahlili

CCK: Kolesistokinin

CETP: Kolesterol ester transfer proteini

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CGL: Congenital generalized lipodystrophy

CIGMA: Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment

COSI: Childhood Obesity Surveillance Initiative

CRH: Kortikotropin releasing hormon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry

EGFR: Epidermal growth factor receptor

FDA: Food and drug administration

FGFR: Fibroblast growth factor receptor

FSH: Folikül stimulan hormon

FSIVGTT: Frequently sampled intravenous glucose tolerance test

FTO: Fat Mass and Obesity Associated

GABA: Gamaamino butirik asit

GFR: Glomerular Filtration Rate

GH: Büyüme hormonu
GI: Gastrointestinal Sistem
GIP: Glukoz bağımlı insülinotropik peptit
GLP-1 : Glukagon-like peptit 1
GLUT-4 : Glukoz Transporter Tip 4
GWAS: Genome-Wide Association Studies
HA: Hiperandrojenizm
HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment of İnsülin Resistance
KVH: Kardiyovasküler hastalık
IRS-1/2: İnsülin reseptör substratı-1/2
IR: İnsülin Direnci
KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri
KOK: Kombine oral kontraseptif
LEP: Leptin
LEPR: Leptin reseptörü
LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LGA: Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üstünde olması
LH: Luteinizan hormon
LPL: Plazma lipoprotein lipaz
MAP: Mitojenle aktive olan protein
MCH: Melaninconcentrating hormone
MC3R : Melanokortin 3 reseptör
MC4R : Melanokortin 4 reseptör
MGRS: Multicentre Growth Referance Study
MS: Metabolik sendrom
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease
NASH: Non-alcoholic steatohepatitis
NCHS: National Center of Health Statistics
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz

NPY: Nöropeptit Y
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PC-1: Prohormon konvertaz
PKOS: Polikistik Over Sendromu
POMC: Propiomelanokortin
PYY: Peptit YY
SGA: Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 10. persentil altında olması
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SHBG: Seks Hormon Binding Globulin
SNP: Single Nucleotide Polymorphism
sT4: Serbest tiroksin
SYA: Serbest Yağ Asitleri
TBIRS: Type B insulin resistance syndrome
TCK: Triceps cilt kıvrım kalınlığı
TG: Trigliserit
TNF-alfa: Tümör nekroz faktörü alfa
TSH : Tiroid stimulan hormon
T1DM : Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus
UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund
USG: Ultrasonografik görüntüleme
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K : Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
VMH: Ventromedial hipotalamus
 α -MSH : α -melanosit stimule edici hormon

Ek-2: Tablolar

Tablo-1: Çocuklarda ağırlık kategorileri.....	5
Tablo-2: Çocuklarda ve adolesanlarda obezite etyolojisi.....	8
Tablo-3: Obezite ile ilişkili genetik sendromlar.....	13
Tablo-4: Çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili bazı nöroendokrin bozukluklar	17
Tablo-5: Gıda alımı regülasyonu.....	20
Tablo-6: Obezite ilişkili komorbiditeler.....	27
Tablo-7: İnsülin direnci klinik belirti ve bulguları.....	34
Tablo-8: Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendromun tanımları.....	37
Tablo-9: Adolesanlarda polikistik over sendromu için uluslararası tanı kriterleri	40
Tablo-10: Çocuklarda ve adolesanlarda kilo yönetimine önerilen aşamalı yaklaşım	51
Tablo-11: Çocuk ve adolesanlarda obeziteye yönelik davranışsal tedavi stratejileri	52
Tablo-12: Çalışmaya alınan olguların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	72
Tablo-13: Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki dönemlerde obezite derecesine göre dağılımları.....	73
Tablo-14: Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki dönemlerde obezite şiddeti gruplarına göre dağılımları.....	76
Tablo-15: Çalışmaya alınan olguların açlık glukoz, açlık insülin ve HbA1c ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	77
Tablo-16: Çalışmaya alınan hastaların HOMA-IR, Quick indeksi ve İnsülin sensitivite indeksi ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	79
Tablo-17: Yaşam tarzlarına göre olguların VKİ SDS, HOMA-IR, Quick indeksi ve İnsülin sensitivite indeksine ait ölçümlerinin karşılaştırılması.....	81
Tablo-17 (Devam): Yaşam tarzlarına göre olguların VKİ SDS, HOMA-IR, Quick skoru ve İnsülin sensitivite indeksine ait ölçümlerinin karşılaştırılması.....	84

Tablo-18: Yaşam tarzında değişiklik yapmayan olgu grubunun VKİ SDS, HOMA-IR skoru, Quick indeksi ve insülin sensitivite indeksi ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	86
Tablo-19: Çalışmaya alınan olguların lipit profili ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	88
Tablo-20: Hepatosteatoz gözlenen olguların AST ve ALT ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	89

Ek-3: Şekiller

Şekil-1: Obezite genetiği: Sendromik ve non-sendromik obezite formları.....	12
Şekil 2: Periferik dokuda normal insülin sinyal iletim sistemi.....	29
Şekil 3: PKOS' ta insülin sinyal kusurları	38
Şekil-4: T2DM varlığında periferik dokudaki insülin sinyal iletim sistemi.....	46
Şekil-5: Metformin etki mekanizması.....	56
Şekil-6: Çalışmaya katılan olguların cinsiyet dağılımı.....	68
Şekil-7: Çalışmaya katılan olguların başvuru şikayetlerine göre dağılımı.....	69
Şekil-8: Çalışmaya katılan olguların ailede T2DM öyküsü varlığına göre dağılımı.....	69
Şekil-9: Çalışmaya katılan olguların ailede obezite öyküsü varlığına göre dağılımı.....	70

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde pediatri eğitimimde ve tezimi hazırlamamda üzerimde emeği olan, her koőulda desteğini hissettiğim, hekimlik ahlakı ve tıp etiği konusunda örnek alacağım tez danıőmanım sayın hocam Prof. Dr. Halil Sağlam'a teőekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında çalıőtıđım süre boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Nilgün Köksal'a ve tüm hocalarıma teşekkür ederim. Beraber çalışma imkanı bulduğum eğitimime katkı sağlayan yandal uzmanlarıma, her zorluğu birlikte aőtıđımız, birlikte çok güzel anılar biriktirdiğimiz sevgili eő kıdemlerime ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her dönemde yanımda olan, her türlü güçlüğün üstesinden gelmemi sağlayan aileme, en yakın arkadaşım olan esime ve hayatımıza anlam katan canım oğluma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Kocaeli'nde doğdum. İlkokulu ve orta okulu İzmit Ulu Gazi İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise öğrenimimi 24 Kasım Anadolu Lisesi'nde tamamladım ve 2007 yılında mezun oldum. 2015 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Temmuz 2016 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında göreve başladım. Evliyim, bir oğlum var.