



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ

OBEZ VE TİP 2 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Beyza Akalın Ertürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ

OBEZ VE TİP 2 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Beyza Akalın Ertürk

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şenay Savaş Erdeve

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırladığım bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkılarıyla yöneten, tezimin her aşamasında sabırla ve anlayışla yol göstererek bana değerli vaktini ayıran, kendisini tanımaktan ve beraber çalışmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şenay Savaş Erdeve'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize, başasistanlarımıza, uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Çalışmaya başladığım ilk günden itibaren tüm zorlukların üstesinden beraber geldiğim tüm eşkıdemlerime ve birlikte çalıştığım, güzel dostluklar kurduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim, hayatımın her döneminde bana güvenen ve destekleyen sevgili ailem; babam Aydın AKALIN, annem Hatice AKALIN, kardeşim Berna AKALIN KARAGÖZ'e ve beni öz evlatlarından ayırmayan ERTÜRK ailesine,

Her konuda koşulsuz ve sınırsız sevgi ve desteklerini hissettiğim sevgili eşim Emre ERTÜRK ve canım kızlarım Damla ve Elif ERTÜRK'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Beyza AKALIN ERTÜRK

Ankara,2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBEZİTE	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı	3
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	8
2.1.3. Obezite Etiyolojisi ve Çocuklarda Obezite Gelişimindeki Risk Faktörleri	10
2.1.4. Obeziteye Klinik ve Laboratuvar Yaklaşım.....	11
2.1.5. Obezitenin Komorbiditeleri	12
2.1.6. Obezitenin Önlenmesi ve Tedavisi	13
2.2. METABOLİK SENDROM.....	15
2.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	17
2.3.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı.....	17
2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	20
2.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Komorbidite ve Komplikasyonlar	20
2.3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tedavi	23
2.4. ADİPOZ DOKU	25
2.4.1. Adipoz Doku Yapı ve Fonksiyonu	25
2.4.2. Adipoz Doku Ölçüm Yöntemleri	31
2.5. SİTOKİNLER.....	32
2.5.1. Proinflamatuvar Sitokinler	33
2.5.1.1. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)	33

2.5.1.2.	İnterlökin 1 Beta (IL-1 β).....	34
2.5.1.3.	İnterlökin 6 (IL-6).....	35
2.5.1.4.	İnterlökin 18 (IL-18).....	35
2.5.1.5.	İnterferon Gama (IFN- γ).....	36
2.5.2.	Antiinflamatuvar Sitokinler	37
2.5.2.1.	Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β).....	37
2.5.2.2.	İnterlökin 10 (IL-10).....	38
2.6.	OBEZİTE VE TİP 2 DİYABETTE İNFLAMASYONUN ROLÜ	38
2.6.1.	İnflamasyon ve İnsülin Direnci	39
2.6.2.	İnflamasyon ve β -Hücre Yetmezliği.....	40
2.6.3.	Viseral ve Subkutan Adipoz Dokuda İnflamasyon	41
2.6.4.	Obeziteye Bağlı İnflamasyon Mekanizmaları.....	43
2.6.5.	İnflamasyon ve Metabolizma	46
2.6.6.	Yağ Dokusu İnflamasyonunun İnsülin Direncine Katkıları ve Tedavideki Hedefler	46
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1.	ÖYKÜ ALINMASI	50
3.2.	ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI	50
3.3.	FİZİK MUAYENE	51
3.4.	SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	51
3.5.	ABDOMİNAL YAĞ DAĞILIM ÖLÇÜMLERİNİN ULTRASONOGRAFİ İLE YAPILMASI.....	53
3.6.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	55
4.	BULGULAR	56
5.	TARTIŞMA	82
6.	SONUÇLAR	92
7.	KAYNAKLAR.....	96
8.	ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	122
9.	EKLER.....	124

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT : Alanin Aminotransferaz

ASKH : Aterosklerotik kalp hastalığı

AST: Aspartat Aminotransferaz

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CRP : C Reaktif Protein

DM : Diyabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz

HbA1c : Glikozile Hemoglobin

HDL : High Density Lipoprotein

HOMA-IR : Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance

IDF : International Diabetes Federation

IFN- γ : Interferon Gama

IL : İnterlökin

ILC : Innate Lymphoid Cells

JNK : c-jun N-Terminal Kinaz

LDL : Low Density Lipoprotein

NK : Natural Killer

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SDS : Standart Deviasyon Skoru

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

T.C. : Türkiye Cumhuriyeti

TGF : Transforming Growth Factor

Th : T helper

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

UCP-1 : Uncoupling Protein

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

β : Beta

κ B : Kappa B

TABLÖLAR

Tablo 1. Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme	8
Tablo 2. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre metabolik sendromun çocuk ve adolesanlardaki tanımı	16
Tablo 3. Çocuklarda ve adolesanlarda Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin özellikleri ve farklılıkları (59, 63, 64).....	19
Tablo 4. Çocuklarda ve adolesanlarda Tip 2 DM komplikasyonları	22
Tablo 5. Beyaz yağ doku tarafından salgılanan maddelerin fizyolojik işlevleri – K. Janochova ve arkadaşlarından (110).	27
Tablo 6. Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	57
Tablo 7. Obez/kilolu grup ve Tip 2 DM gruplarında aile öyküsü	59
Tablo 8. Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri, fizik muayene bulguları.....	61
Tablo 9. Obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda laboratuvar özellikler	63
Tablo 10. Tip 2 DM grubunun genel özellikleri.....	65
Tablo 11. Obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubunda ultrasonografi bulguları.....	66
Tablo 12. Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflatuar ve antiinflatuar belirteçler	67
Tablo 13. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında subkutan yağ doku kalınlığı ile demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	69
Tablo 14. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında subkutan yağ doku kalınlığı ile laboratuvar özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	71
Tablo 15. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında preperitoneal yağ doku kalınlığı ile demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	73
Tablo 16. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında preperitoneal yağ doku kalınlığı ile laboratuvar özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	74

Tablo 17. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında visceral yağ doku kalınlığı ile demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	76
Tablo 18. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında visceral yağ doku kalınlığı ile laboratuvar özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	77
Tablo 19. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile demografik özelliklerin ilişkisi	78
Tablo 20. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile aile öykülerinin karşılaştırılması	79
Tablo 21. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile antropometrik özellikler ve fizik muayene bulgularının ilişkisi	80
Tablo 22. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile laboratuvar bulguların ilişkisi .	81
Tablo 23. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile diğer proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin ilişkisi	81

ŞEKİLLER

Şekil 1. 2-18 yaş kız çocuklarında vücut kitle indeksi persentil eğrileri	3
Şekil 2. 2-18 yaş erkek çocuklarında vücut kitle indeksi persentil eğrileri	4
Şekil 3. Dünya sağlık örgütü 5 yaş altı kız çocukları için boya göre ağırlık z skoru eğrileri	5
Şekil 4. Dünya sağlık örgütü 5 yaş altı erkek çocukları için boya göre ağırlık z skoru eğrileri	6
Şekil 5. Dünya sağlık örgütü 5-19 yaş kız çocukları vücut kitle indeksi z skoru eğrileri	6
Şekil 6. Dünya sağlık örgütü 5-19 yaş erkek çocukları vücut kitle indeksi z skoru eğrileri	7
Şekil 7. Zayıf ve obez bireyler tarafından salgılanan maddelerin karşılaştırılması – K. Janochova ve arkadaşlarından (110).....	29
Şekil 8. Ultrasonografik görüntüler (a) subkutan yağ doku (A) ve preperitoneal yağ doku (B) kalınlık ölçümleri ile konveks prob ile elde edilen (b) viseral yağ doku kalınlık ölçümlerini gösteriyor.....	54
Şekil 9. Ultrasonografik olarak karın içi yağ dokusu ölçümünde kullanılan anatomik belirleyiciler- Vlachos IS. ve arkadaşlarından alınmıştır (305).....	54

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik inflamasyon, obezite, insülin direnci ve Tip 2 DM gibi metabolik bozukluklarla yakından ilişkili olup anormal sitokin üretimine ve inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonuna bağlıdır. Adipoz doku, obez bireylerde düşük dereceli kronik inflamasyon kaynağı olabilen metabolik olarak aktif bir organdır. Obezitede adipoz doku içerisinde antiinflamatuvar M2 makrofajlardan, proinflamatuvar M1 makrofajlara değişim görülebilir. Bu çalışmadaki amacımız; obez/kilolu ve Tip 2 diyabetli çocuklarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinde değişim olup olmadığını belirlemek ve bunların klinik ve laboratuvar bulgularla ve vücut yağ dağılımı ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya obez/kilolu grup, Tip 2 DM grubu ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmesi planlandı. Her üç grupta ek kronik sistemik hastalık, akut enfeksiyon hikayesinin olmaması, sitokin düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanım hikayesinin bulunmaması şartı arandı. Proinflamatuvar belirteç olarak TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 ve IFN- γ ; antiinflamatuvar belirteç olarak TGF- β ve IL-10 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Obez/kilolu grupta ve Tip 2 DM grubunda abdominal ultrasonografi yapılarak subkutan, preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlığı ölçüldü ve hepatosteatoz varlığı ve derecesi değerlendirildi. Kontrol grubunda antropometrik ölçümler, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeyleri çalışıldı. Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından Bilimsel Araştırma Projesi olarak desteklendi.

Bulgular: Çalışmaya 10-18 yaş aralığında Mayıs 2019-Haziran 2021 yılları arasında Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne başvuran 44 (%50) obez/kilolu olgu, 16 (%18,2) Tip 2 diyabetli olgu ve 28 (%31,8) vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan sağlıklı çocuk dahil edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda ailede obezite, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı oranı benzerdi. Tip 2 DM grubundaki 16 olgunun tümünde ailede diyabet hikayesi varken, 44 obez/kilolu olgunun 31'inde (%70,5) ailede diyabet hikayesi vardı (p=0,013). On altı diyabetli olgunun 14'ü hiperglisemi ile, 1'i ketoz, 1'i ketoasidoz ile tanı almıştı. Tip 2 DM grubunda C peptid 9 olguda normal, 5 olguda yüksekti. Tip 2 DM grubunda adacık ve insülin otoantikörleri negatif, sadece 1 olguda anti-gad antikoru pozitif. Tip

2 DM grubunda tüm olgularda hepatosteatoz varken, obez/kilolu grupta 36 olguda (%81,8) hepatosteatoz saptandı.

Vücut ağırlığı, vücut ağırlığı sds, VKİ, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi obez/kilolu grupta ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre yüksekti. Tip 2 DM grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubundan yüksek olup, obez/kilolu gruba benzerdi. Tip 2 DM grubunda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol obez/kilolu gruptan düşüktü ($p=0,016$). Tip 2 DM grubunda visceral ve preperitoneal yağ doku kalınlığı obez/kilolu gruba benzerken, subkutan yağ doku kalınlığı obez/kilolu gruptan yüksekti ($p=0,021$). Tip 2 DM grubunda subkutan yağ doku kalınlığı ile HDL kolesterol anlamlı negatif koreleydi ($p=0,003$, $r=-0,684$). Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyi kontrol grubundan anlamlı düşüktü ($p=0,039$), diğer sitokin düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyi ile klinik bulgular ve laboratuvar değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmazken, sadece diğer tüm proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeyleriyle anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Tip 2 DM'li çocuklarda TGF- β düzeyinin kontrol grubundan düşük olduğu tespit edildi. TGF- β düzeyindeki değişimin Tip 2 DM patogenezinde rolünün olabileceği düşünüldü. Obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubunda yağ doku dağılımı ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin obezite ve Tip 2 DM etkisi üzerine farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda kesin sonuçlara ulaşmak için daha geniş vaka serili çalışmalara ve moleküler düzeyde kanıtlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adipoz Doku, Obezite, Tip-2 Diyabetes Mellitus, Proinflamatuvar, Antiinflamatuvar

ABSTRACT

Introduction and aim: Chronic inflammation is closely associated with metabolic disorders such as obesity, insulin resistance and Type 2 DM, and is dependent on abnormal cytokine production and activation of inflammatory signaling pathways. Adipose tissue is a metabolically active organ that can be a source of low-grade chronic inflammation in obese individuals. In obesity, changes from antiinflammatory M2 macrophages to proinflammatory M1 macrophages can be seen in adipose tissue. Our aim in this study; to determine whether there are changes in proinflammatory and antiinflammatory cytokine levels in obese/overweight and Type 2 diabetes mellitus children and to evaluate their relationship with clinical and laboratory findings and body fat distribution.

Materials and methods: It was planned to include the obese/overweight group, Type 2 DM group and healthy control group in the study. All three groups were required to have no additional chronic systemic disease, no history of acute infection, no history of drug use that could affect cytokine levels. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 and IFN- γ as proinflammatory markers; TGF- β and IL-10 levels as antiinflammatory markers were studied by ELISA method. Subcutaneous, preperitoneal and visceral fat tissue thickness was measured by abdominal ultrasonography in the obese/overweight group and Type 2 DM group, and the presence and degree of hepatosteatosi were evaluated. Anthropometric measurements, waist circumference, hip circumference, blood pressure measurements were made in the control group, and proinflammatory and antiinflammatory cytokine levels were studied. The study was supported by the University of Health Sciences as a Scientific Research Project.

Results: The study included 44 (50%) obese/overweight, 16 (18.2%) Type 2 Diabetes patients and 28 (31.8%) healthy children with normal body mass index (BMI), between the ages of 10-18 who applied to the Pediatric Endocrinology Clinic between May 2019 and June 2021. Age and gender distribution was similar between the groups. The familial rates of obesity, hyperlipidemia and atherosclerotic heart disease were similar in the obese/overweight and Type 2 DM groups. While all 16 patients in the Type 2 DM group had a family history of diabetes, 31 (70.5%) of 44 obese/overweight patients had a family history of diabetes ($p=0.013$). Of 16 diabetic patients, 14 were

diagnosed with hyperglycemia, 1 with ketosis, and 1 with ketoacidosis. In the Type 2 DM group, C peptide was normal in 9 cases and elevated in 5 cases. In the Type 2 DM group, islet and insulin autoantibodies were negative, and only 1 case had positive anti-gad antibodies. While hepatosteatorosis was present in all cases in the Type 2 DM group, hepatosteatorosis was detected in 36 cases (81.8%) in the obese/overweight group.

Body weight, body weight sds, BMI, BMI sds, waist circumference and hip circumference were higher in the obese/overweight group and Type 2 DM group compared to the control group. Systolic and diastolic blood pressure values in the Type 2 DM group were higher than the control group and were similar to the obese/overweight group. High density lipoprotein (HDL) cholesterol was lower in the Type 2 DM group than in the obese/overweight group ($p=0.016$). While visceral and preperitoneal adipose tissue thickness was similar to the obese/overweight group in the Type 2 DM group, subcutaneous adipose tissue thickness was higher than the obese/overweight group ($p=0.021$). Subcutaneous adipose tissue thickness and HDL cholesterol were significantly negatively correlated in the Type 2 DM group ($p=0.003$, $r=-0.684$). TGF- β level was significantly lower in the Type 2 DM group than the control group ($p=0.039$), and there was no difference between the groups in other cytokine levels. While no significant correlation was found between TGF- β level and clinical findings and laboratory variables in the Type 2 DM group, only a significant positive correlation was found with all other proinflammatory and antiinflammatory cytokine levels.

Conclusion: TGF- β level was found to be lower than the control group in children with Type 2 DM. It was thought that the change in TGF- β level might have a role in the pathogenesis of Type 2 DM. There was no significant relationship between fat tissue distribution and cytokine levels in the obese/overweight group and Type 2 DM group. In studies conducted in adults and children, different results were obtained on the effects of proinflammatory and antiinflammatory cytokine levels on obesity and Type 2 DM. In order to reach definitive conclusions on this subject, studies with larger case series and molecular level evidence are needed.

Keywords: Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Proinflammatory, Antiinflammatory, Adipose Tissue

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücutta aşırı yağ birikimi ile karakterizedir (1). Günümüzde adipoz doku immün fonksiyonu da olan bir endokrin organ olarak düşünülmektedir (2, 3). Obez hastalarda aşırı yağ birikimi adipoz doku içerisindeki immün hücrelerin miktar ve fonksiyonunda önemli değişikliklere yol açar (4). Makrofajların, mastositlerin, nötrofillerin, T-lenfositlerin ve B lenfositlerin miktarı artar, buna karşın eozinofillerin ve T lenfositlerin bazı alt gruplarının miktarı azalır. Bu değişiklikler lokal ve sistemik inflamasyon gelişimi ile ilişkilidir (5). Obezitede adipoz dokuda makrofaj miktarı yüksektir (6). Lean adipoz doku makrofajların %10'undan daha azını içeriyorken, obez adipoz dokuda makrofaj sayısı yaklaşık %40'a kadar artar (4). Adipoz dokudaki tüm makrofajların %90'ından fazlası apoptotik adipositlere yakın lokalizedir ve bunlar birbirleriyle bağlantılıdır. Bu hücreler çok nükleuslu hücrelerdir ve kronik inflamasyonun karakteristik morfolojik özelliklerini yansıtırlar (7).

Makrofajlar genellikle 2 fenotipe ayrılır: M1 ve M2 makrofajlar (8). M1 makrofajlar proinflamatuvar sitokinlerle (interferon gama (IFN- γ) veya lipopolisakkaridler) aktive edilir ve insülin direnci ile sonuçlanan proinflamatuvar faktörleri (tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-12, IL-18 ve IL-23) salgılar (9). Bu sitokinlerin çok sayıda fonksiyonu vardır ve obezite ve kanseri içeren çok sayıda hastalıkta inflamasyonun önemli mediatörleridir (10). M1 makrofajların fonksiyonu mikroorganizmaları elimine etmek kadar, hasarlı dokularda ölü hücre rezidülerinin fagositoz ve parçalanmasıdır. Alternatif olarak aktif olan M2 makrofajlar Th (T helper) 2 sitokinleri, IL-4 ve IL-13 ile tetiklenir (11). M2 makrofajlar proinflamatuvar sitokinlerin düşük ekspresyonu ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β) yüksek ekspresyonu ile karakterize antiinflamatuvar fenotipe sahiptir ve asıl fonksiyonları hasarlı dokunun iyileşme ve rejenerasyonuna katkıda bulunmaktır (9).

Obez adipoz dokuda immün hücrelerin kompozisyonu değişir ve bu durum adipoz dokuda inflamatuvar reaksiyona neden olur. Obez bireylerde antiinflamatuvar M2 makrofajlardan, proinflamatuvar M1 makrofajlara kayış olur. Sitokin salınımı ile belirlenen inflamasyon durumu visceral adipoz dokuda subkutan adipoz dokudan daha yüksektir. Adipoz doku tipleri arasında makrofaj fenotip miktarı farklı olabilir (12).

Adipoz doku makrofaj içeriğinin viseral adipoz dokuda subkutan adipoz dokudan daha yüksek olduğu, viseral yağ dokunun insülin direnci gelişiminde çok daha belirgin role sahip olduğu bildirilmiştir (13).

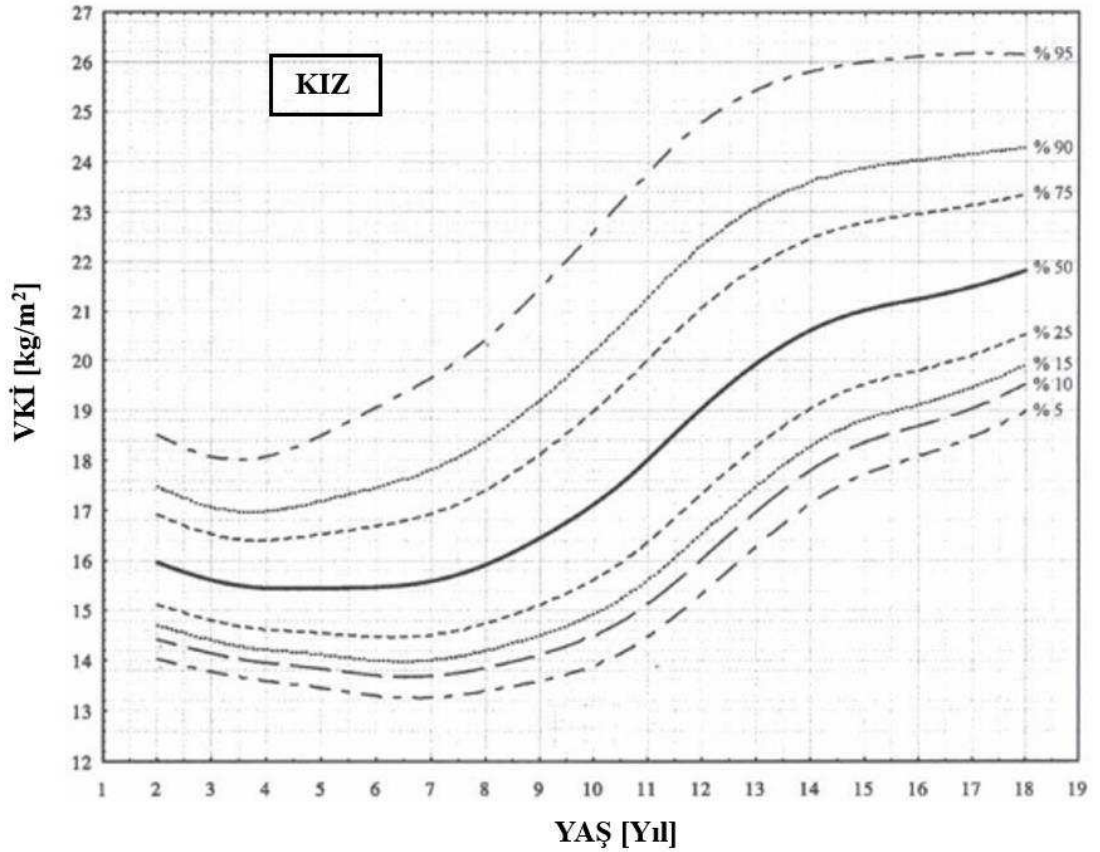
Bu çalışmadaki amacımız 10-18 yaş arası obez/kilolu ve Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) tanısı almış çocuklarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerdeki değişimi belirlemek ve bu belirteçlerin kan şekeri, insülin düzeyi, lipid profili, tansiyon arteryel değerleri, subkutan adipoz doku, preperitoneal adipoz doku, viseral adipoz doku ve hepatosteatoz ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır. Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflamatuvar marker olarak TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 ve IFN- γ çalışılması, antiinflamatuvar marker olarak TGF- β ve IL10 düzeyi çalışılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

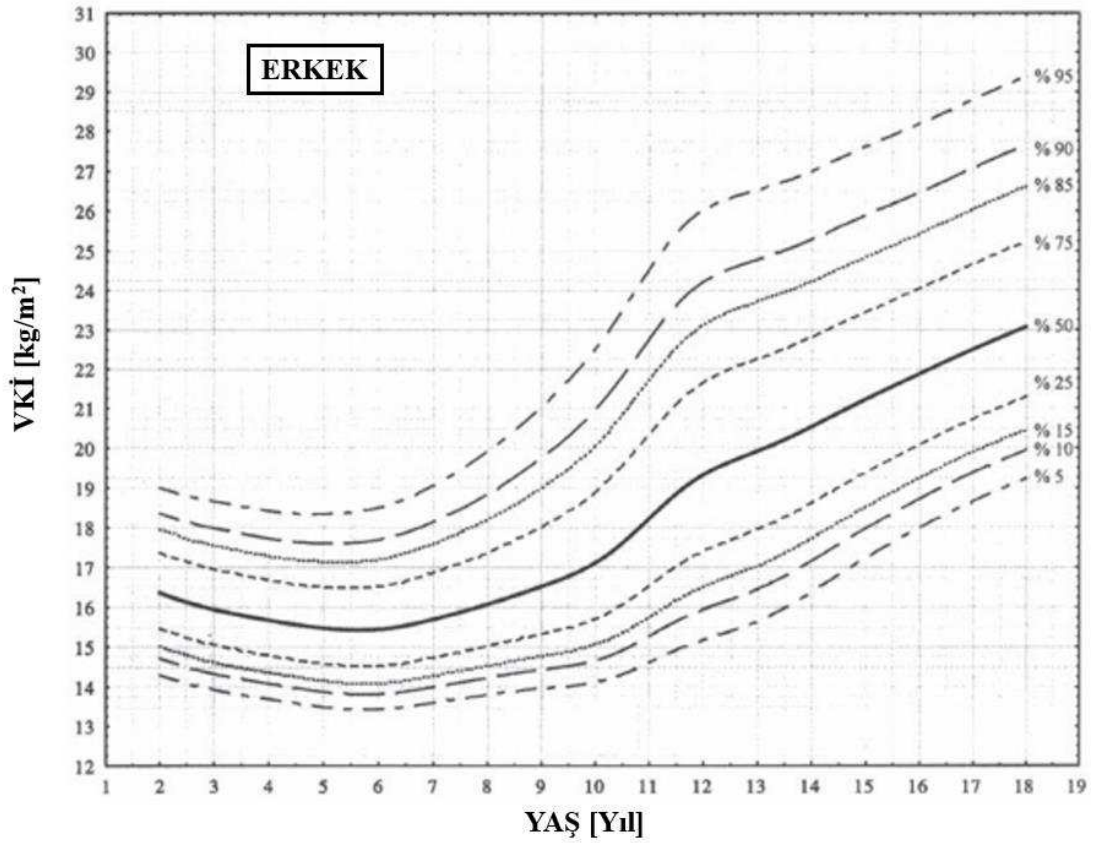
2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) fazla kilo ve obeziteyi, sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlar (1). Vücut kitle indeksi (VKİ), yetişkinlerde fazla kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılır ve bir kişinin kilogram cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine (kg/m^2) bölünmesiyle ifade edilir (1). Vücut kitle indeksi, iki yaş ve üstü çocuklarda aşırı kilo ve obezite için kabul edilen standart ölçüdür (14). Şekil 1 ve Şekil 2’de gösterildiği gibi ülkemiz çocuklarında VKİ normal dağılım eğrileri belirlenmiş ve yayınlanmıştır (15).



Şekil 1. 2-18 yaş kız çocuklarında vücut kitle indeksi persentil eğrileri



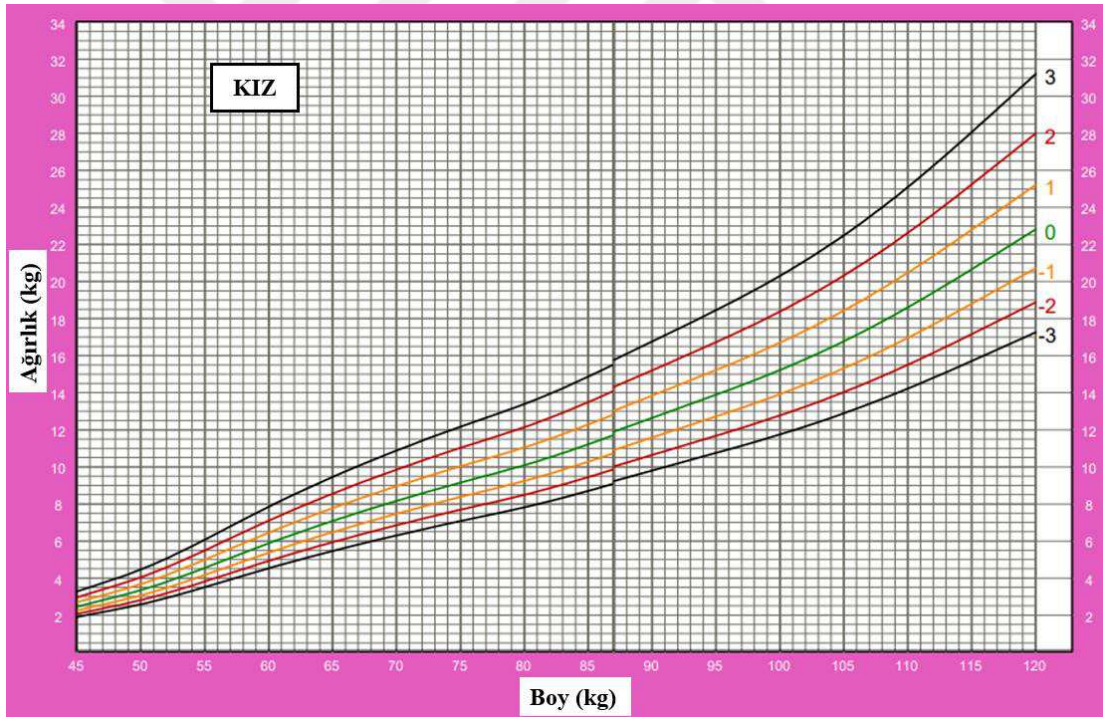
Şekil 2. 2-18 yaş erkek çocuklarında vücut kitle indeksi persentil eğrileri

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) tanımıyla VKİ, çocuklukta aşırı kilo ve obeziteyi belirlemek için kullanılan bir ölçüdür. Aşırı kilo, aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklar ve gençler için 85. persentilin üzerinde ve 95. persentilin altında bir VKİ olarak tanımlanır. Obezite, aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklar ve gençler için VKİ'nin 95. persentilde ve daha yüksek olması olarak tanımlanır. Çocuklar ve gençler için VKİ yaşa ve cinsiyete özgüdür ve genellikle yaşa göre VKİ olarak adlandırılır. Bir çocuğun kilo durumu, yetişkinler için kullanılan VKİ kategorileri yerine VKİ için yaşa ve cinsiyete özgü bir yüzdelik dilim kullanılarak belirlenir. Bunun nedeni, çocukların vücut kompozisyonunun yaş ilerledikçe değişmesi ve kız ve erkek çocuklar arasında farklı olmasıdır. Bu nedenle, çocuklar ve gençler arasında VKİ düzeylerinin aynı yaş ve cinsiyetteki diğer çocuklara göre ifade edilmesi gerekir (16).

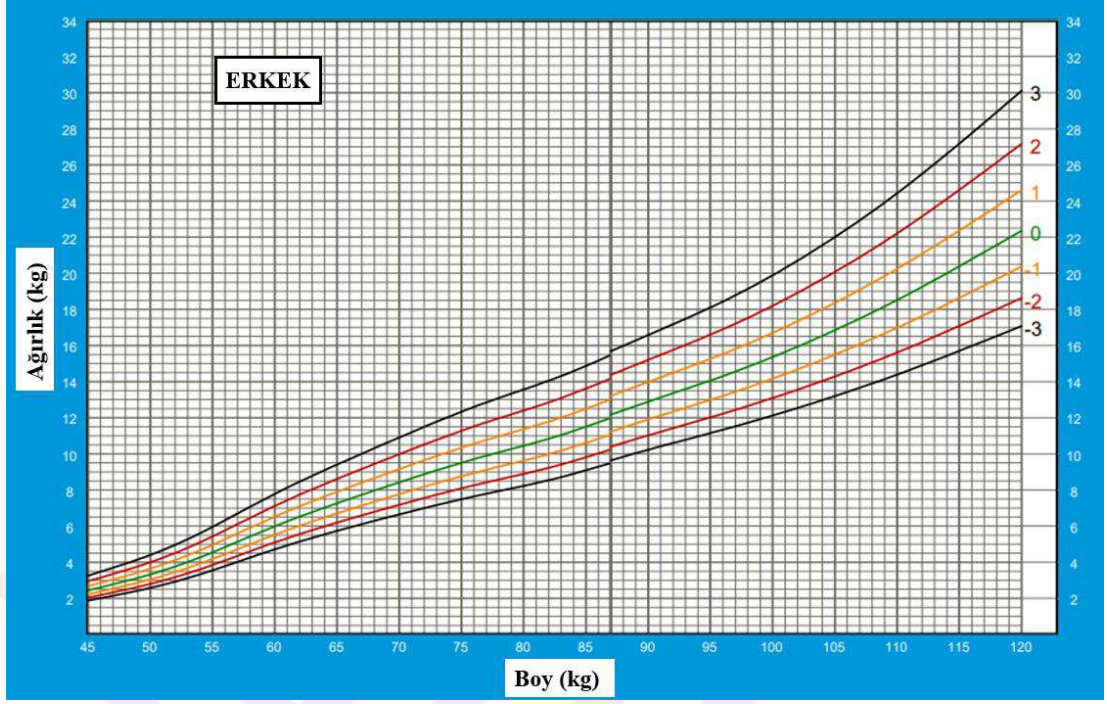
Çocuklar kilo kadar boyda da büyüdüklerinden, çocuklarda VKİ normalleri yaşa ve cinsiyete göre değişir. 2000 yılında, Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi ve

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, 2 ile 20 yaş arasındaki çocuklar için VKİ referans standartlarını yayınladı. Çocuklar yetişkinliğe yaklaştıkça, aşırı kilo ve obeziteyi tanımlamaya yönelik değerler (VKİ için 85. ve 95. persentiller) sırasıyla yaklaşık 25 ve 30 kg/m²'dir ve bu, yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi tanımlamak için kullanılan değerleri temsil eder (17).

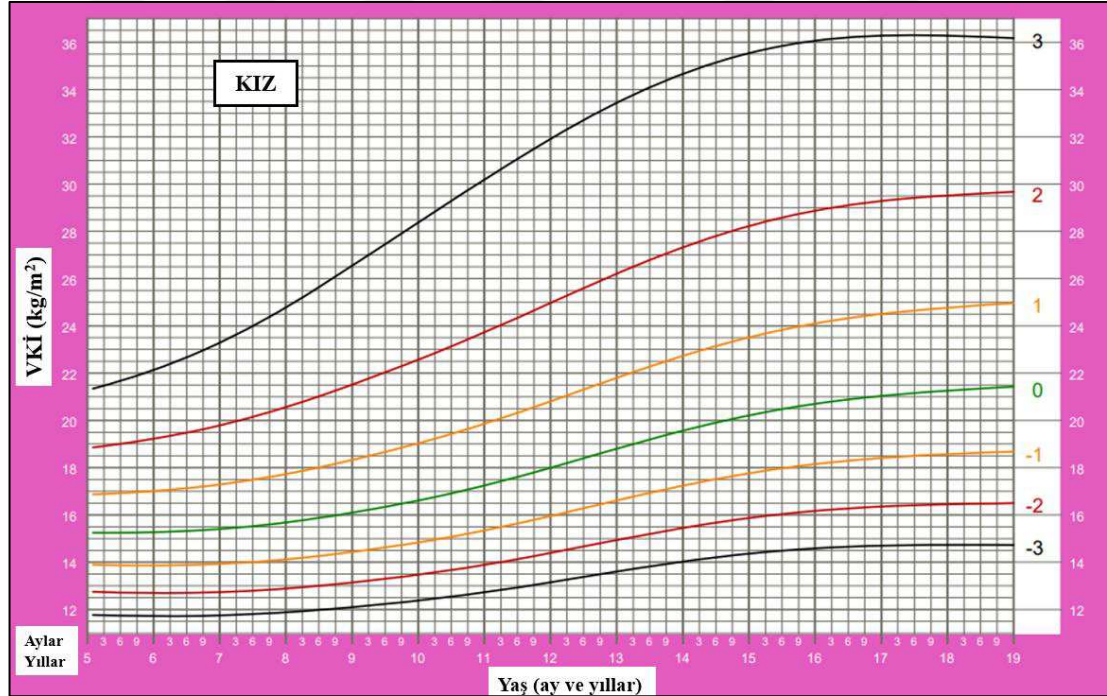
Beş yaşın altındaki çocuklar için; kilolu, boya göre ağırlığın, DSÖ çocuk büyüme standartları ortanca değerinin üzerinde 2 standart sapmadan daha büyük olması ve obezite, boya göre ağırlığın, DSÖ çocuk büyüme standartları ortanca değerinin üzerinde 3 standart sapmadan daha büyük olması olarak tanımlanır. Beş ile on dokuz yaş arası çocuklar için fazla kilo, yaşa göre VKİ değerinin, DSÖ büyüme referans ortanca değerinin 1 standart sapmanın üzerinde olması ve obezite, DSÖ büyüme referans ortanca değerinin 2 standart sapmanın üzerinde olmasıdır (Bkz. Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6) (1).



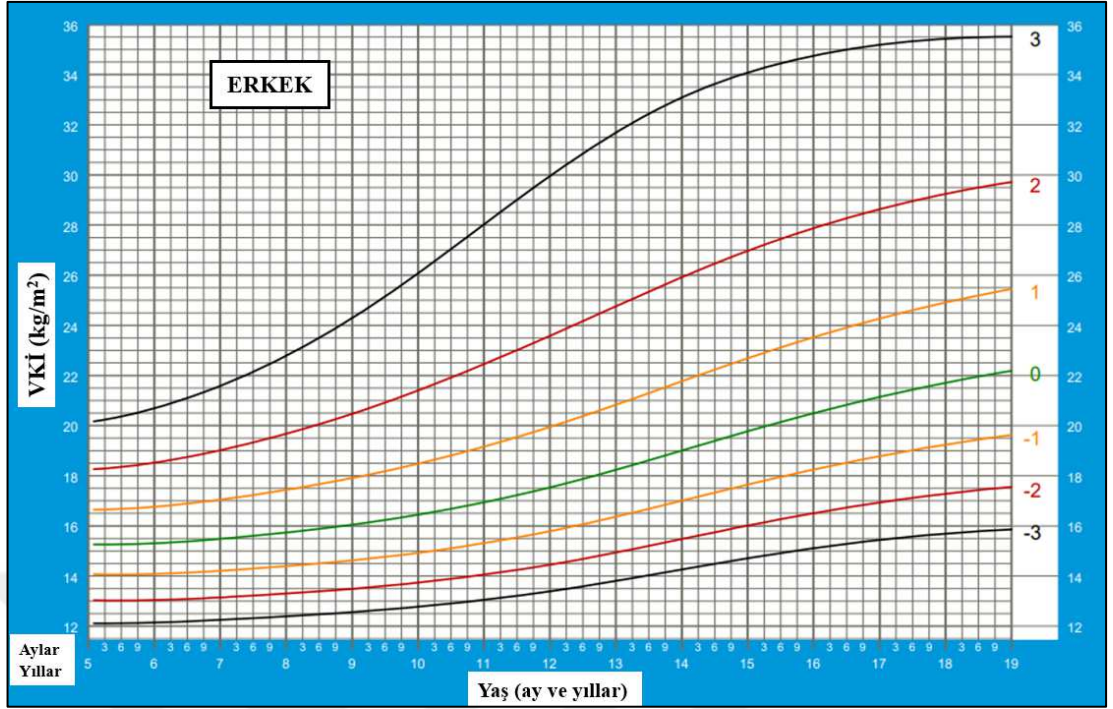
Şekil 3. Dünya sağlık örgütü 5 yaş altı kız çocukları için boya göre ağırlık z skoru eğrileri



Şekil 4. Dünya sağlık örgütü 5 yaş altı erkek çocukları için boya göre ağırık z skoru eğrileri



Şekil 5. Dünya sağlık örgütü 5-19 yaş kız çocukları vücut kitle indeksi z skoru eğrileri



Şekil 6. Dünya sağlık örgütü 5-19 yaş erkek çocukları vücut kitle indeksi z skoru eğrileri

Boya göre kilo (özellikle iki yaşından küçük çocuklar için yararlıdır) ve bölgesel yağ dağılım ölçüleri (ör. bel çevresi ve bel-kalça oranı) diğer çocukluk obezitesi göstergeleridir (1).

Yetişkin, çocuklar ve adolesanlarda VKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri Tablo 1'de gösterilmiştir (18).

Tablo 1. Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme

Gruplar	Yetişkinler VKİ (kg/m ²)	Çocuk ve Adolesanlar VKİ-Z skoru (sds)	Çocuk ve Adolesanlar VKİ-Persentil
Zayıf	< 18,50	< -2.00	< %5
Normal	18,5-24,99	-2.00 - 1.00	≥ %5 ile < %85 arasında
Fazla kilolu	25,00-29,99	1.01 - 2.00	≥ %85 ile < %95 arasında
Obez	≥ 30,00	> 2.00	≥ %95
Hafif obez	30,00-34,99	-	95. persentile karşılık gelen VKİ'nin %100 - 120'si
Orta derecede obez	35,00-39,99	-	95. persentile karşılık gelen VKİ'nin %120 - 140'ı
Morbid obez	40,00-49,99	-	95. persentile karşılık gelen VKİ'nin > %140'ı
Süper obez	≥ 50,00	-	

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesi, tüm dünyada çocukları ve ergenleri kötü sağlık riski altına sokan ciddi bir sorundur. Çocuklar ve ergenler arasında obezite prevalansı çok yüksektir (19). Aşırı kilo ve obezite, dünya çapında düşük kilodan daha fazla ölüm riski ile bağlantılıdır. Küresel olarak, obez insan sayısı zayıf insan sayısından çok daha fazla olup, bu durum Sahra altı Afrika ve Asya'nın bazı kısımları hariç dünyanın her bölgesinde bu şekildedir (1).

Dünya çapında obezite prevalansı 1975 ile 2016 arasında neredeyse üç katına ulaşmış, DSÖ'nün takip ettiği araştırmalara göre, 2016 yılında dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ünün (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) obez olduğuna dikkat çekilmiştir (1).

Beş ile on dokuz yaş arası çocuklar ve ergenler arasında aşırı kilo ve obezite prevalansı 1975 yılında sadece %4 iken, 2016 yılında %18'e çıkarak çarpıcı bir şekilde yükselmiş ve 340 milyondan fazla çocuk ve ergenin aşırı kilolu ve obez olduğu bildirilmiştir. Artış hem erkek hem kız çocuklarda benzer şekilde gerçekleşmiştir (1). 2019 yılında 5 yaş altında 38,2 milyon çocuğun aşırı kilolu ve obez olduğu belirtilmiştir. Bir zamanlar yüksek gelirli bir ülke sorunu olarak kabul edilen aşırı kilo

ve obezite, düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle kentsel ortamlarda giderek artmaktadır. Afrika'da 5 yaş altı aşırı kilolu çocuk sayısının 2000 yılından bu yana yaklaşık %24 arttığı ve 2019 yılında aşırı kilolu veya obez olan 5 yaş altı çocukların neredeyse yarısının Asya'da yaşadığı bildirilmiştir (1).

Amerika Birleşik Devletleri Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III)'nin 2011-2012 yılı değerlendirmesine göre; 2-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %16,9'u obezdi (18). CDC verilerine göre 2017-2018 yıllarında 2-19 yaş arası çocuk ve ergenler için obezite prevalansı %19,3'tü (yaklaşık 14,4 milyon çocuk ve ergen). Obezite prevalansı 2-5 yaş arasında %13,4, 6-11 yaş arasında %20,3 ve 12-19 yaş arasında %21,2 idi (19).

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı artmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nce yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" ön çalışma raporuna göre Türkiye'de obezite sıklığı toplamda %30,3 olmak üzere erkeklerde %20,5, kadınlarda ise %41 olarak bulunmuştur. Çocuklarda ve adolesanlarda Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesince yürütülen "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" ön çalışma raporuna göre Türkiye'de 0-5 yaşta obezite sıklığı %8,5 (erkek %10,1, kız %6,8), 6-18 yaşta obezite sıklığı %8,2 (erkek %9,1, kız %7,3) olarak bulunmuştur. 0-5 yaşta kilolu olanlar %17,9, kilolu ve obez olanlar %26,4 olarak bulunmuştur. 6-18 yaşta kilolu olanlar %14,3, kilolu ve obez olanlar %22,5 olarak bulunmuştur (20).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen Çocukluk Çağı Obezite Araştırması, 2016 verilerine göre Türkiye genelinde 2015-2016 öğretim yılı ilkökul 2. sınıf öğrencisi çocukların VKİ-Z skoruna göre; %9,9'u şişman, %14,6'sı kilolu, bunlardan erkek çocukların VKİ-Z skoruna göre; %11,3'ü şişman, %13,6'sı kilolu, kız çocukların %8,5'i şişman, %15,7'si kilolu olarak bulunmuştur (21).

Ülkemizde yapılan farklı şehirlerdeki araştırmalarda obezite prevalansı farklılık göstermektedir. İzmir'de bir ilkökulda, Ekim 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilen ve 6-11 yaş arasındaki 1526 öğrencinin katıldığı araştırmada çocukların yaklaşık %8'inin kilolu ve yaklaşık %9'unun obez olduğu saptanmıştır

(22). Şubat-Mart 2016 tarihleri arasında İstanbul Kâğıthane’de bir devlet ortaokulunda 350 adolesan öğrenci ile gerçekleştirilen başka bir araştırmada 10-13 yaş grubundaki adolesanların %28’inin kilolu ve %21,1’inin obez olduğu saptanmıştır (23).

2.1.3. Obezite Etiyolojisi ve Çocuklarda Obezite Gelişimindeki Risk Faktörleri

Çocuklarda obezite multifaktöriyeldir. Genetik eğilim, kültürel, çevresel ve davranışsal farklılıklar enerji alımı ile enerji harcanması arasındaki dengeyi bozarak obezitenin oluşumuna neden olur (24).

a) Ekzojen (basit) obezite: Obez çocukların büyük çoğunluğunda neden ekzojen obezitedir. Fazla yağ içeren yüksek kalorili yiyeceklerin artmış tüketimi ve azalmış fiziksel aktivite sonucu meydana gelmektedir. Obezite için önemli bir faktör de obeziteye neden olabilecek çevrede yaşamaktır, örneğin yüksek yağ içeren hazır gıdalar, paketlenmiş gıdalar, yüksek şeker içeren gıdalar ile beslenme ve hareketsiz yaşamdır. Günümüzde gelişen teknolojiye bağlı olarak günün büyük bölümünün telefon, tablet, televizyon başında geçirilmesi, covid-19 pandemisinin de etkisi ile uzaktan eğitimin yaygınlaşması, çocukların kısa mesafeleri dahi ulaşım araçları kullanarak katetmeyi seçmesi gibi durumlar hareketsiz yaşama neden olur (25). Bunun dışında; gestasyon haftasına göre küçük veya büyük doğan bebekler, obez veya diyabetik anne bebekleri, formula mama ile beslenme ve süt çocukluğu döneminde hızlı kilo alımı ekzojen obezite için risk yaratır. Obeziteye ailesel yatkınlığı olan çocuklarda çevresel faktörlerin etkisi ile kilo alımı kolaylaşmaktadır. Anne ve baba obez ise çocuğun obez olma olasılığı %80, tek bir ebeveyn obez ise çocuğun obez olma olasılığı %40, ailede obezite yok ise çocuğun obez olma olasılığı %14’dür. İkizlerden biri obez ise diğerinde obezite gelişme riski monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha fazladır (26-28).

b) Genetik nedenlere bağlı obezite:

- Sendromik obezite: Poligenik obezite görülür. Mental retardasyon ön planda olup dismorfik semptomlar eşlik eder (29). Genetik nedenlere bağlı obezite sendromları: Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedel sendromu, Trkb mutasyonu, Carpenter sendromu, Cohen sendromu, Alström sendromu

- Monogenik obezite: Besin alımını kontrol eden leptin-melanokortin aksındaki genlerden birinin mutasyonuna bağlı oluşur ve nadir görülür (29). Leptin eksikliği, Leptin reseptör eksikliği, Pro-opiomelanokortin (POMC) mutasyonu, Prohormon konvertaz-1 (PC-1) eksikliği, Melanokortin-4 reseptör (MC4R) mutasyonu, SIM-1 mutasyonu

c) Endokrin nedenlere bağlı obezite: Hipotiroidizm, Cushing sendromu, Büyüme hormon eksikliği endokrin obezite nedenleridir.

d) Hipotalamik obezite: Çocukluk çağında hipotalamik obezitenin en sık nedeni yapısal nedenlerden cerrahi olarak tedavi edilen kraniofarenjiomadır. Diğer yapısal nedenler kranial radyoterapi, kafa travması olup, fonksiyonel nedenler monogenik obezite, sendromik obezite ve antideprasan, antipsikotik ilaç kullanımındır (30).

e) İlaç kullanımına bağlı obezite: Risperidon, olanzapin, klozapin, aripiprazol ve ziprasidon gibi antipsikotik ilaçlar hiperfaji ve hiperfajiye sekonder obezite, insülin direnci ve metabolik sendroma neden olur. Ayrıca glukokortikoidler obezite ve Cushing sendromu gelişimine sebep olabilir (31).

2.1.4. Obeziteye Klinik ve Laboratuvar Yaklaşım

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi obezite tanısı için öykü ve fizik muayene en önemli incelemedir. Obezitenin başlangıç yaşı sorgulanmalı, iki yaşından önce obezitenin başlamış olması durumunda sendromik hastalıklar düşünülmelidir. Ayrıntılı bir özgeçmiş ve aile öyküsü almak önemlidir. Beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite sorgulanmalıdır. Obezite ile ilişkili sistem sorgusunda baş ağrısı, uyku bozuklukları, adet düzensizliği, çok su içme, çok idrara çıkma, aşırı yeme ve kusma, karın ağrısı gibi semptomlar özellikle sorgulanmalıdır (32).

İnsülin direncinde olan akantozis nigrikans, polikistik over sendromunda olan kılınma artışı, cushing sendromunu düşündürecek mor strialar, karaciğer yağlanması şüpheleneceğimiz karında hassasiyet veya hepatomegali varlığı gibi fizik muayene bulguları obez hastalarda değerlendirilmelidir (32).

Birinci basamakta kilolu ve obez çocuklarda laboratuvar değerlendirme için 10 yaşından büyük ve VKİ 85-94. persentile ek olarak hipertansiyon, tütün kullanımı ve

ailesinde obezite ilişkili hastalık gibi risk faktörlerinden en az birinin olması ve 10 yaşından büyük VKİ ≥ 95 . persentil olması durumunda açlık lipit profili, AST düzeyi, ALT düzeyi, açlık glukoz düzeyi veya glikozile hemoglobin (HbA1c) istenmelidir (33).

Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirilmesinden sonra sağlık çalışanlarının çocuk ve ailesi ile iş birliği yapması obezite takip ve tedavisinde başarıyı arttıracaktır (32).

2.1.5. Obezitenin Komorbiditeleri

Obezite endokrin ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere tüm organ ve sistemleri etkileyebilecek komorbiditelere neden olabilir. Obezite ilişkili hastalıklar;

a) Hipertansiyon: Çocuk ve adolesanlarda sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95. persentilin üzerinde olmasıdır (34). Obez çocuk ve adolesanlarda hipertansiyon sıklığı obezitenin ciddiyetine göre, 2-4 kat daha fazladır (35).

b) İnsülin direnci, prediyabet ve tip 2 diyabetes mellitus: Erişkinlerde, çocuk ve adolesanlarda, glukoz metabolizması bozuklukları (insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM) ve obezite ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Obezlerde insülin direnci, kilo alımına metabolik bir adaptasyon mekanizmasıdır. Tip 2 DM ise insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunun bir sonucu olup yapılan çalışmalar Tip 2 DM'li hastaların %85-96'sının kilolu veya obez olduğunu göstermiştir (36).

c) Dislipidemi: Çalışmalarda obez çocuk ve ergenlerde dislipidemi sıklığı %46-50,4 olarak bildirilmiştir (37).

d) Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı: Obezitedeki artışla birlikte sıklığı tüm dünyada hem erişkinlerde hem de çocuk ve adolesanlarda artmaktadır. Son yıllarda yapılmış bir meta-analizde obez çocuk ve adolesanlarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı %34,2 olarak saptanmıştır (37).

e) Polikistik over sendromu: Polikistik over sendromu tanımlı adolesanlarda obezite sıklığı farklı çalışmalarda %18,5-26 olarak bildirilmiş olup, özellikle vücut yağ

dağılımının polikistik over sendromu gelişiminde önemli rolü olduğu üzerinde durulmaktadır (38).

f) Solunumsal problemler: Astım, obstrüktif uyku apne sendromu ve obezite hipoventilasyon sendromu obezlerde obez olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir (39). Obez olan gençlerde obstrüktif uyku apnesi prevalansı %60 kadar yüksek olabilir (40). Vücut kitle indeksindeki her 1 kg/m² artışta obstrüktif uyku apne riski %12 artar (41).

g) İdiopatik intrakranial hipertansiyon (psödotümör serebri): Vücut kitle indeksinin artması ile kafa içi basıncının yükselme sıklığı artar (42). Özellikle obez adolesanlarda kafa içi basınç artışını düşündürecek baş ağrısı, kusma, bulanık görme, fotofobi ve diplopi gibi semptomlar sorgulanmalıdır.

h) Diğer çocukluk çağı obezitesi komorbiditeleri: Tibia vara, kas iskelet sistemi bozuklukları ve femur başı epifiz kayması gibi ortopedik bozukluklar, anksiyete, depresyon, yeme bozuklukları, sosyal izolasyon gibi psikososyal problemler, hiperürisemi, nütrisyonel eksiklikler, erken puberte ve dermatolojik bozukluklar gibi birçok hastalık vardır (43).

2.1.6. Obezitenin Önlenmesi ve Tedavisi

Tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliği, yüksek enerjili gıdaların alımının artması, değişen ulaşım türleri ve artan kentleşme nedeniyle fiziksel hareketsizlikte artış olması kilolu ve obez olmanın temel nedeni olarak gösterilmektedir (1). Obezitenin tedavisinden önce obezite gelişiminin önlenmesi önemlidir. Doğru beslenme düzeni ve fiziksel aktivite, sağlıklı yaşam tarzı obeziteden korunmayı sağlar. Obezite nedenleri çok yönlü olduğundan önleme için birey ve ailesini kapsayacak multidisipliner yaklaşım gereklidir (44). Ayrıca çocukluk ve adolesan çağında olan obezite yetişkin dönemdeki obeziteye öncülük ettiğinden, koruyucu hekimliğin önemli bir hedefi de çocukluk ve adolesan dönemindeki olgular olmalıdır (18).

Obeziteden korunma prenatal dönemde başlar. Annenin gebelik öncesi VKİ'nin normal olması ve gebelik süresince kilo alımının kontrollü olması çocuğu obeziteye karşı korur (45). İlk 6 ay sadece anne sütü kullanımı da obeziteye karşı

koruyucudur. Süt çocukluğu döneminde kaloriden zengin beslenme obezite riskini arttırabilir. Okul çağı çocukları ve gençler aile içinde olduğu kadar okul çevresinde de beslenme düzeni konusunda dikkatli olmalıdır. Obeziteden korunma için sedanter yaşamın azaltılması, fiziksel aktivite, yeterli uyku süresi ve kaliteli uyku gereklidir (32).

Obezitede en etkili tedavi seçeneği multidisipliner tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Bu kapsama psikolojik tedavi, aile terapisi, yaşam tarzı değişikliği, beslenme düzeni, fiziksel aktivite ve farmakolojik tedavi girer. Yaşam tarzını değiştirmeye yönelik yapılan önerilerin yetersiz kaldığı durumda farmakolojik tedavi gerekebilir. Obezitesi olan ve obeziteye eşlik eden ağır komorbiditesi bulunan adölesanlara son basamak tedavi olarak bariatrik cerrahi yapılabilir (32). On altı yaşından önce obezite tedavisinde kullanılan ilaç sayısı azdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezitenin medikal tedavi listesinde yer alan ilaçlardan sadece orlistat pediatrik kullanım için onay (≥ 12 yaş) almıştır (46).

Ağır obez adölesanlarda yaşam tarzı değişikliği ve ilaç kullanımı gibi seçeneklerin yetersiz kalması obezite cerrahisine olan ilgiyi arttırmaktadır. Obstrüktif uyku apnesi, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve idiyopatik intrakranial hipertansiyon, depresyon ve yaşam kalitesinin bozulması gibi önemli komorbiditeler için risk altında olan obez ergenlerde bariatrik cerrahi uygun bir yaklaşım olarak kabul görmeye başlamıştır (47).

Obez adölesanlarda cerrahi için önerilen kriterler:

- Yaşa göre VKİ ≥ 95 . Persentilin %120'si veya VKİ ≥ 35 kg/m² olması ve birlikte şiddetli komorbidite varlığı (orta-ağır obstrüktif uyku apnesi, Tip 2 DM, psödötümör serebri veya ağır ve ilerleyici steatohepatit)
- Yaşa göre VKİ ≥ 95 . Persentilin %140'ı veya VKİ ≥ 40 kg/m² olması ve birlikte obezite ilişkili herhangi bir komorbidite varlığı veya yaşam kalitesi bozukluğu (47).

2.2. METABOLİK SENDROM

Günümüze kadar çocuk ve ergenlerde metabolik sendromun nasıl tanımlanacağı konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur. 2003 yılından beri, birkaç topluluk tarafından çeşitli tanımlar önerilmiştir ve pek çok yazar, yetişkinlerin tanı kriterlerini çocuklara uyarlamıştır (48).

Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendromun tanımına dört ana unsurun dahil edilmesi gerektiği konusunda ortak bir fikir birliği vardır: 1. Hiperinsülinemi/bozulmuş glukoz metabolizması/insülin direnci 2. Arteriyel hipertansiyon, 3. Dislipidemi, 4. Abdominal obezite (bel çevresi).

Pediyatrik popülasyon için Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) metabolik sendrom tanımında, abdominal obezite ve iki veya daha fazla ek klinik özelliğin varlığı tanıyı koydurmaktadır (49, 50). Abdominal obezite, yaşa ve cinsiyete özgü yüzdelerle eğrilere dayalı olarak bel çevresi ile tanımlanır. Çocuklarda ve ergenlerde metabolik sendromu tanımlamak için ek antropometrik, klinik ve metabolik parametreler de yaşa ve cinsiyete özgü referans eğrileri veya değerlerine dayanmalıdır. Ülkemizde 7-17 yaş arasında toplam 4770 okul çocuğundan bel çevresi ölçümleri yapılarak cinsiyete göre referans eğrileri oluşturulmuştur (51). Tablo 2’de Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendromun tanımı yapılmıştır (52).

Tablo 2. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre metabolik sendromun çocuk ve adolesanlardaki tanımı

Yaş Grubu (yıl)	Abdominal Obezite (bel çevresi)	Trigliserid (mg/dL)	HDL Kolesterol (mg/dL)	Kan Basıncı (mmHg)	Glukoz (mg/dL) veya Tip 2 DM varlığı
6-<10	≥ 90. Persentil	Metabolik sendrom tanısı konulamaz ancak ailede metabolik sendrom, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite öyküsü varsa daha ileri ölçümler yapılmalıdır.			
10-<16	≥ 90. Persentil veya yetişkin eşik değerleri	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	Sistolik ≥130 / diyastolik ≥85 mmHg	≥ 100 mg/dL veya Tip 2 DM varlığı (eğer 100 mg/dL üzerinde ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) öner)
≥ 16	Yetişkinler için mevcut Uluslararası Diyabet Federasyonu kriterleri kullanılır, yani: Santral obezite (bel çevresi erkekler için ≥ 94 cm ve kadınlar için ≥ 80 cm olarak tanımlanır) ve aşağıdaki dört faktörden herhangi ikisi: • trigliserid yüksekliği ≥ 150 mg/dL • azalmış HDL-kolesterol: erkeklerde < 40 mg/dL ve kadınlarda < 50 mg/dL • kan basıncı yüksekliği: sistolik kan basıncı ≥ 130 veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya hipertansiyon tedavisi almak • bozulmuş açlık glukozu: açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL veya Tip 2 DM varlığı				

2.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

2.3.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı

Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Derneği kılavuzlarına ve Amerikan Diyabet Derneği'ne göre, hipergliseminin ölçümüne ve semptomların varlığına dayalı olarak, diyabeti teşhis etmenin şu anda kabul edilen dört yolu vardır (53, 54).

Diyabet tanısı, herhangi bir akut fizyolojik stresin yokluğunda ve hiperglisemi semptomlarının varlığında kan şekerinin ölçülmesi ve hipergliseminin saptanması ile konur:

- ≥ 126 mg/dL açlık plazma glukozu
- suda çözülmüş 1,75 g/kg (maks 75 g) glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 120. dakikada ≥ 200 mg/dL plazma glukozu
- poliüri, polidipsi, noktüri, açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının varlığında rastgele ölçülen plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması
- $\geq \%6,5^*$ HbA1c

* Çocuklarda diyabet teşhisinde tek başına HbA1c'nin rolü belirlenmemiştir.

Önceden insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak bilinen Tip 2 DM, otoimmün beta hücre yıkımının yokluğunda insülin direnci ve göreceli insülin eksikliğinden kaynaklanan, kan şekeri yüksekliği ile giden bir hastalıktır (55). İnsülin direncinin altta yatan patofizyolojisi ve ardından beta hücre yetmezliği ile sonuçlanan genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimleri içeren poligenik bir hastalıktır (56). Yaşam tarzı ile ilişkili obezite ile birlikte fazla kalorili beslenme, düşük fiziksel aktivite dahil olmak üzere çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir (57, 58). Periferik insülin direnci, hastalığın seyrinde erken ortaya çıkar ve başlangıçta hiperinsülinemi ile kompanse edilir. Devamında insülin sekresyonunun azalmasının bir sonucu olarak zamanla hiperglisemi ortaya çıkar. Hastaların çoğu obezdir ve Tip 2 DM genellikle yıllarca teşhis edilmeden kalır. Hasta, 'pre-diyabet' olarak bilinen hipergliseminin erken evrelerinde semptomsuz ilerler. Pre-diyabet, bozulmuş açlık glukozunu (100 mg/dL ve <126 mg/dL arasında açlık glukozu) ve

bozulmuş glukoz toleransını (OGTT’de 140 mg/dL ve <200 mg/dL arasında ikinci saat glukoz seviyeleri) içerir (55).

Tablo 3’de Tip 1 DM ve Tip 2 DM arasındaki farklılaşmada önemli faktörler; çeşitli klinik özellikler, yaş, etnik köken, obezite, ailede Tip 2 DM öyküsü ve adacık hücresi antikorlarının varlığı gösterilmiştir (59). Erken başlangıçlı Tip 2 DM en sık ergenlik döneminde ve nadiren de öncesinde ortaya çıkar (60). Çocuklarda Tip 2 DM'nin ortalama başlangıç yaşı 13'tür (50, 61, 62).



Tablo 3. Çocuklarda ve adolesanlarda Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin özellikleri ve farklılıkları (59, 63, 64)

	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Yaş aralığı	Her yaşta – genellikle küçük çocuklar	Daha sık ergenlik dönemi ve ergenlik sonrası gençlikte
Etnik dağılım	Tüm gruplar	Belirli gruplarda (örneğin Hispanik, Polinezyalı, Aborjin ve Torres Boğazı Adalı, Hintli ve Çinli halklar)
Cinsiyet	Cinsiyet farkı yoktur	Kadınlarda daha sık
Semptom süresi	Akut – şiddetli olabilir	Genellikle sinsi – nadiren şiddetli
Obezite	Ailede olduğu gibi	%85 oranında görülür (etnik kökene bağlı olarak değişebilir)
Ailede diyabet öyküsü	%3–5 oranında mevcut	%75-100 arasında mevcut
Akantozis nigrikans	%12 – farklı popülasyonlarda değişiklik gösterebilir	%50-90 – farklı popülasyonlarda değişiklik gösterebilir
Dolaşımdaki insülin	Genellikle düşük	Genellikle yüksek
Ketozis	Mevcut olma olasılığı daha yüksek	Daha az olasıdır, ancak %25 kadar oranda mevcut olabilir
Adacık otoimmünitesi	Tip 1 DM'li hastaların %85-98'inde tanı anında insüline karşı antikorlar, adacık hücre sitoplazması, glutamik asit dekarboksilaz, tirozin fosfataz (insülinoma ile ilişkili) antikorları veya çinko kanal antikoruna karşı otoantikorlar mevcuttur	Genellikle negatiftir, ancak hastaların %10-20 kadarında mevcut olabilir. Adacık hücresi antikorları varsa, insülin gereksiniminin daha hızlı gelişeceğini ve diğer otoimmün bozuklukların gelişimini tahmin eder
İlgili hastalıklar	Otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar	Obezitenin diğer komorbiditeleri (örn. nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, hiperlipidemi, polikistik over sendromu)

2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Küresel olarak diyabet sıklığında artış halk sağlığı için önemli endişelerden biridir ve 2045 yılına kadar 20-79 yaş aralığındaki 700 milyon yetişkinin (nüfusun %10,9'u) diyabetli olacağı tahmin edilmektedir (65). Tip 2 DM, diyabetin en yaygın şeklidir ve kültürel ve toplumsal değişimlerle birlikte sıklığı artmıştır (65). Sadece yetişkinlerde yaygın olmakla kalmayıp, Tip 2 DM gençlerde de artmaktadır (66). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Tip 2 DM insidans oranları 10-19 yaş arası gençler arasında yılda %7,1 artarak, 2002-2003'te yılda 100.000'de 9'dan, 2011-2012'de yılda 100.000'de 12,5'e yükselmiştir (67). Birçok çalışma, dünya genelinde çocuklarda ve adolesanlarda Tip 2 DM'nin son yıllarda dikkat çekici biçimde arttığını göstermiştir (57, 58). Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, çocuklarda ve ergenlerde Tip 2 DM insidansının etnik gruba bağlı olarak 1000'de 1 ile 51 aralığında olduğunu göstermiştir (68). Son yıllarda obezite sıklığı arttıkça, Tip 2 DM insidansının adolesanlarda %25-45'e çıktığı vurgulanmıştır (50, 69).

2.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Komorbidite ve Komplikasyonlar

Tip 2 DM için risk faktörleri obezite, etnik köken ve aile öyküsünü içerir. Ergenlik, fizyolojik insülin direncine bağlı olarak Tip 2 DM gelişimi için predispozan bir zamandır. Erken başlangıçlı Tip 2 DM, erişkin başlangıçlı Tip 2 DM ve Tip 1 DM'den daha kısa süreli insülin gereksinimi, diyabetik komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilidir. Yönetimdeki ana hedefler, hiperglisemiye normalleştirmek, yaşam tarzı değişikliklerini sağlamak ve diyabetle ilişkili ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri yönetmektir (53).

Adolesanlarda Tip 2 DM'nin en yaygın komorbiditesi obezitedir (50, 61, 68). Çalışmalar, Tip 2 DM'li çocukların %85'inden fazlasının tanı anında kilolu veya obez olduğunu göstermektedir (50, 61).

Kötü glisemik kontrolün retinopati, nöropati, nefropati ve kardiyovasküler hastalık gibi ciddi sağlık komplikasyonlarıyla sonuçlandığı açıktır. Son araştırmalar, Tip 2 DM'li birçok gencin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hipertansiyon, dislipidemi ve karaciğer yağlanması erken belirtilerine sahip olduğunu göstermiştir (70, 71). Glisemik kontrol, tanıdan sonraki iki yıl içinde

bozulmaya başlar (72). Tip 2 DM'li çocukların uzun vadeli prognozu şu anda bilinmemektedir, ancak bu çocukların yaşam beklentisini 15 yıla kadar kaybedebilecekleri ve glisemik kontrol düzeylerine bağlı olarak 40'lı yaşlarına geldiklerinde ciddi sağlık komplikasyonlarının olabileceği tahmin edilmektedir (73). Çocuklarda ve adolesanlarda Tip 2 DM komplikasyonları ve yönetimi Tablo 4'de verilmiştir (74).

a) Yaşam tarzı: Genel olarak, araştırmalarda kilolu ve obez adolesanlar arasında normal kilodaki yaşlılarına göre daha sağlıksız yaşam tarzı, daha az fiziksel aktivite ve daha kötü beslenme alışkanlıkları olduğu gösterilmiştir. Tip 2 DM'li ergenlerde yapılan bir araştırmada, Tip 2 DM'li ergenlerin sıklıkla aşırı yemek yedikleri, şekerli içecekler içtikleri, fast food yedikleri ve fiziksel hareketsizlik yaşadıkları gösterilmiştir (75).

b) Gliseminin normalleşmesi: Tip 2 DM'li gençlerde tedavi genellikle metformin ve/veya insülin ile olur (61). Başlangıç tedavinin amacı, <math><6,5\%</math>lik bir HbA1c elde etmektir (76). Hedef kan glukoz düzeyi (72-144 mg/dL) ve HbA1c aralıklarına (<math><6,5\%</math>) ulaşmak için evde kan şekeri izleme eğitimi gereklidir (77).

c) Komorbiditelerin yönetimi: Yeni tanı alan Tip 2 DM'li gençlerde başvuru anında diyabet ve obezite ile ilgili komplikasyon prevalansı yüksektir (78). Raporlar, 30 yaştan daha genç Tip 2 DM tanısı alan hastaların %10-32'sinde hipertansiyon, %14-22'sinde mikroalbuminüri, %9,3'ünde retinopati, %85'e varan oranda dislipidemi ve %22'sinde alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının varlığını göstermektedir (71). Bu nedenle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için tanı anında ve sonrasında Tip 1 DM'li gençlere göre daha agresif bir tarama düzenli olarak yapılmalıdır (79).

Tablo 4. Çocuklarda ve adolesanlarda Tip 2 DM komplikasyonları

	Prevalans	Tarama	Hastalığın Yönetimi
Hipertansiyon	Tip 2 DM tanısından sonraki 1,3 yıl içinde gençlerin %36'sını etkiler; kesitsel çalışmalarda %65'e kadar çıkar.	Tanı ve sonrasında kan basıncının uygun boyutta manşon kullanılarak ölçüldüğünden ve yaş, cinsiyet ve boy standardize edilmiş tabloya göre değerlendirildiğinden emin olun.	Yaşam tarzı değişiklikleri-kilo kaybı, düşük tuzlu diyet, artan fiziksel aktivite. Altı ay sonra yaşam tarzı değişiklikleri başarısız olursa ACE inhibitörü tedavisini düşünün. ACE inhibitörü tolere edilmiyorsa anjiyotensin reseptör blokleri.
Dislipidemi	Hipertrigliseridemi, Tip 2 DM'li gençlerin %60-65'inde ve düşük HDL kolesterol %73'ünde görülür.	Tanı sırasında normale, her iki yılda bir izlem. Anormal ise daha yakından takip edin.	Diyetisyen değerlendirmesi ve diyet modifikasyonu. Altı ay sonra başarısız olursa, şunları göz önünde bulundurun: -LDL kolesterol >130 mg/dL ise statin tedavisi - Trigliserid >700-1000 mg/dL ise, artan pankreatit riski nedeniyle >10 yaş niasin/fibrat tedavisi.
Retinopati	- %9,3 tanıda - %12,7'si 35 yaşına kadar proliferatif retinopatiye sahiptir. - Ortalama 32 yaşında %23,7 körlük.	Tanı sırasında optometrist veya oftalmolog tarafından dilate pupil muayenesi. Normal ise yıllık muayene, anormal ise daha sık muayene.	Retinopati kanıtı varsa oftalmolojiye başvurun. Proliferatif retinopati, klinik olarak anlamlı maküler ödem veya ciddi proliferatif olmayan retinopati varsa lazer tedavisi gerektirebilir.
Nefropati	Kesitsel çalışmalarda tanı anında %14-22 oranında bulunur.	-Spot idrar: 30-299 mg/g - 24 saatlik idrar: 20-199 mcg/min -Sigara, egzersiz ve menstruasyon nedeniyle yükselebilir. -Ortostatik proteinüri ve böbrek nedenlerini hariç tutun.	-Kalıcıysa (>2 numune), kan basıncı normal olsa bile ACE inhibitörü tedavisine başlayın. -Mikroalbuminüriyi normalleştirmeyi hedefleyin. -Hipertansiyonu tedavi edin.
Depresyon	%14,7'ye kadar ve kızlarda daha sık görülür.	Tanı anında ve periyodik olarak, özellikle glisemik kontrolü zayıf olan ve/veya acil servise sık sık başvuran hastalarda depresyon belirtilerini tarayın.	Psikiyatriste başvurun.

ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, HDL: "high-density lipoprotein", LDL: "low-density lipoprotein"

Kadınlarda polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apnesi, psikiyatrik hastalık ve ortopedik problemler gibi obezite ve insülin direnci ile ilişkili diğer komorbiditeler yaygındır. Tip 2 DM'li gençlerin %26 kadarında nöropsikiyatrik komorbidite görülür ve %14,7'sinde depresif belirtilerin olduğu gösterilmiştir (80). Tip 2 DM'li ergenlerin Tip 1 DM'li ergenlere kıyasla daha fazla depresyon tanısı aldığı bildirilmiştir (81).

2.3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tedavi

Çocuklarda ve ergenlerde Tip 2 DM yönetimindeki üç ana hedef yaşam tarzı değişikliği, gliseminin normalleştirilmesi ve komorbiditelerin yönetimidir.

Yaşam tarzı (diyet ve egzersiz) değişiklikleri Tip 2 DM'nin yönetimi için çok önemli olmasına rağmen, Tip 2 DM'li gençlerin %10'undan azı yalnızca yaşam tarzı değişiklikleri ile glisemik hedeflerine ulaşacaktır (74, 82). Diyet önerileri, şeker içeren içecekleri ortadan kaldırmak, meyve ve sebze alımını artırmak, porsiyon kontrolü ve sağlıksız yiyecekleri evden çıkarmak gibi davranışlarla başlayabilir (83). Kalori kısıtlaması veya kilo kaybı olmaksızın düzenli egzersizin, Tip 2 DM durumundan bağımsız olarak kilolu veya obez olan gençlerde azalmış insülin direnci ve artan insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (84-86). Günde 60 dakika orta yoğunlukta egzersiz yapmak ve ekran süresini günde iki saatin altına indirmek gibi öneriler, diyabet yönetim planının önemli parçalarıdır (76). Bununla birlikte, Tip 2 DM'li gençlerde yaşam tarzı değişikliklerinin etkinliğine ilişkin çok az kanıt bulunmaktadır (87).

Tedavinin ana amacı normoglisemiye sağlamaktır. Bunu başarmak için, günlük ağızdan ilaç (metformin) alımı ve bazen insülin kullanımı gerekebilir (61).

Metformin monoterapisi, metabolik olarak stabil olanlarda (HbA1c <9%), günde 500 mg ile başlayıp dört hafta boyunca günde iki kez 1000 mg'a titre edilerek tercih edilen tedavidir (76). İnsülin duyarlılaştırıcısı olan metformin, Tip 2 DM'li gençlerde glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirir (88). Metformin hepatik glukoneogenezi azaltır, yağda ve kasta insülin ile uyarılan glukoz alımını artırır ve genellikle hipoglisemiye neden olmaz (89). Başlangıçta anoreksik etkisi kilo kaybını da destekleyebilir (89). Uzun süreli metformin kullanımı HbA1c'de %1-2'lik bir

azalma ile ilişkilidir (76). HbA1c >%9, şiddetli hiperglisemi (serum glukozu >270 mg/dL) veya ketozis/ketoasidoz (serum ketonu $\geq 1,0$ mmol/L ve/veya serum pH <7,3 \pm bikarbonat <15 mmol/L) olduğu durumlarda insülin tedavisi gereklidir (90).

Bazal insülin (0,25-0,5 ünite/kg başlangıç dozu) veya prandiyal insülin gibi çeşitli insülin rejimleri metabolik kontrolün sağlanmasında etkilidir (76). Yetişkin çalışmaları, bazal glarjin insülin rejiminin prandiyal lispro insülin kadar etkili olduğunu, ek faydalar sağladığını ve hipoglisemi riskini azalttığını göstermiştir (91). İnsülin enjeksiyonlarına başlamak glisemik kontrolü iyileştirecek ve diyabet farkındalığını artıracak olsa da, erken insülin tedavisinin tedaviye daha az uyum sağlanmasına ve daha kötü diyabet kontrolüne yol açabileceği yönünde görüşler vardır (59). Bu nedenle, insüline başlama kararı dikkatli bir şekilde alınmalıdır. Metformin ve insülin, şu anda Tip 2 DM'li gençlerde kullanım için onaylanmış ilaçlardır, ancak bir dizi başka ilaç da tedavide düşünülmüştür (92). Diğer mevcut oral antidiyabetik ajanlar, 18 yaşından küçüklerde kullanım için onaylanmamıştır. Tiazolidinedionlar, α -glukozidaz inhibitörleri, inkretin-mimetikler ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü gibi ilaçlar umut verici olsada, uzun vadeli güvenlik verileri olmadığından ve 18 yaşından küçüklerde kullanım için onaylanmadığından bu konuda daha fazla araştırma gerektirmektedir (76, 93).

Tedavide önemli bir konu, obeziteyi azaltmak için, ilaç uyumunu ve yaşam tarzı değişikliğini iyileştirmek için hasta ve ailesinin eğitimidir (94). Ailede diyabet öyküsü, Tip 2 DM'li gençler arasında çok yaygındır (50). Tip 2 DM'li gençlerin çoğu kilolu olduğundan, diyet alımını iyileştirmeye, fiziksel aktiviteyi artırmaya ve hareketsizliği azaltmaya odaklanarak kilo vermelerini sağlamak önemlidir. Çocukların yaşam tarzı değişiklikleri için aile çok önemli olduğundan, bu tür müdahaleler ebeveynleri ve diğer aile üyelerini içermelidir (95).

Gençlerde Tip 2 DM'nin optimal tedavisi için çok az kanıt olsada, Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Derneği tarafından yayınlanan konsensus kılavuzlarında önerildiği gibi hem tıbbi hem de yaşam tarzı müdahalesinin gerekli olduğu açıktır (61, 92).

Tip 2 DM'li gençlerin tedavisine yönelik diğer yaklaşımlar, tıbbi olarak denetlenen çok düşük kalorili diyet ve bariatrik cerrahinin kullanımınıdır. İki ay boyunca

çok düşük kalorili diyetin, gençlerde glikozillenmiş HbA1c ve ilaç kullanımının azalmasıyla sonuçlandığı belirtilmiştir (96). Tip 2 DM'li ileri derecede obez gençlere yönelik bariatrik cerrahinin diyabeti tersine çevirebileceğine ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirebileceğine dair kanıtlar da vardır (97).

2.4. ADİPOZ DOKU

2.4.1. Adipoz Doku Yapı ve Fonksiyonu

Obezite, özellikle abdominal obezite metabolik sendrom patogeneğinde önemli rol oynar (98). Uzun yıllar boyunca, yağ dokusu sadece pasif bir enerji kaynağı olarak kabul edildi (99). Günümüzde ise yağ dokusu, bağışıklık fonksiyonu olan bir endokrin organ olarak kabul edilir ve organizmada enerji homeostazının düzenlenmesinde ve besin alımında, enerji harcanımında ve birçok metabolik süreçte yer alır (2, 3). Son yıllarda, yağ dokusundaki inflamasyon reaksiyonunun, insülin direncini indüklemek için önemli bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (100).

Histolojik ve fonksiyonel olarak farklılaşan beyaz ve kahverengi olmak üzere iki temel yağ dokusu tipi vardır (101). Beyaz yağ dokusu enerji depolamak için tasarlanmıştır, kahverengi yağ dokusu ise enerjiyi dağıtır ve ısı üretir. Kahverengi yağ dokusu, besinleri ısı şeklinde kimyasal enerjiye dönüştürür (102). Kahverengi yağ dokusu esas olarak yenidoğan döneminde işlev görür, ancak kahverengi yağ dokusunun yetişkinlerde de bulunduğu ve işlevsel olduğu gösterilmiştir. Kahverengi adipositlerin yetişkin insanlarda oluşumunun veya sürdürülmesinin bir anti-obezite yolu olduğu da öne sürülmektedir (103). Beyaz yağ dokusu subkutan ve viseral (intraabdominal) olmak üzere iki tipe ayrılır. Subkutan yağ dokusu deri altında bulunur ve toplam vücut yağının yaklaşık %80'nini depolar. Bu tip yağ dokusu esas olarak vücudun üst (karın, subskapular yağ) ve alt (gluteal-femoral yağ) kısmında bulunur. Viseral yağ dokusu, iç organların çevresinde yer alır ve toplam vücut yağının yaklaşık %20'sini oluşturur ve insülin direnci, yüksek tansiyon, yüksek triaçilgliserol seviyeleri ve artan diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (104, 105).

Yağ dokusunun en önemli kısmı, adiposit adı verilen doğal yağ hücreleridir. Yağ dokusu ayrıca fibroblastlar, preadipositler, immünokompetan hücreler (makrofajlar, lenfositler) ve endotelyal hücre türlerini de içerir (106). Yağ dokusunun

bileşimi, organizmaların beslenme durumundaki değişikliklere yanıt olarak değişir (107, 108). Adipositlerde artan triaçilgliserol depolanması, adiposit hipertrofinine (artan adiposit hacimleri) ve hiperplazisine (artan yağ hücresi sayısı) yol açar ve bu da insülin duyarlılığı veya endokrin işlev gibi metabolik özellikleri önemli ölçüde etkiler (108).

Adipositler, topluca adipokinler (adipositokinler) olarak adlandırılan ve glukoz ve lipid metabolizmasının, insülin duyarlılığının, enerji homeostazının, inflamasyonun, bağışıklığın, vasküler fonksiyonun veya pıhtılaşmanın düzenlenmesine katılan maddeler üretir (109). Yağ dokusu tarafından salgılanan maddelerin temel fizyolojik işlevleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Beyaz yağ doku tarafından salgılanan maddelerin fizyolojik işlevleri – K. Janochova ve arkadaşlarından (110).

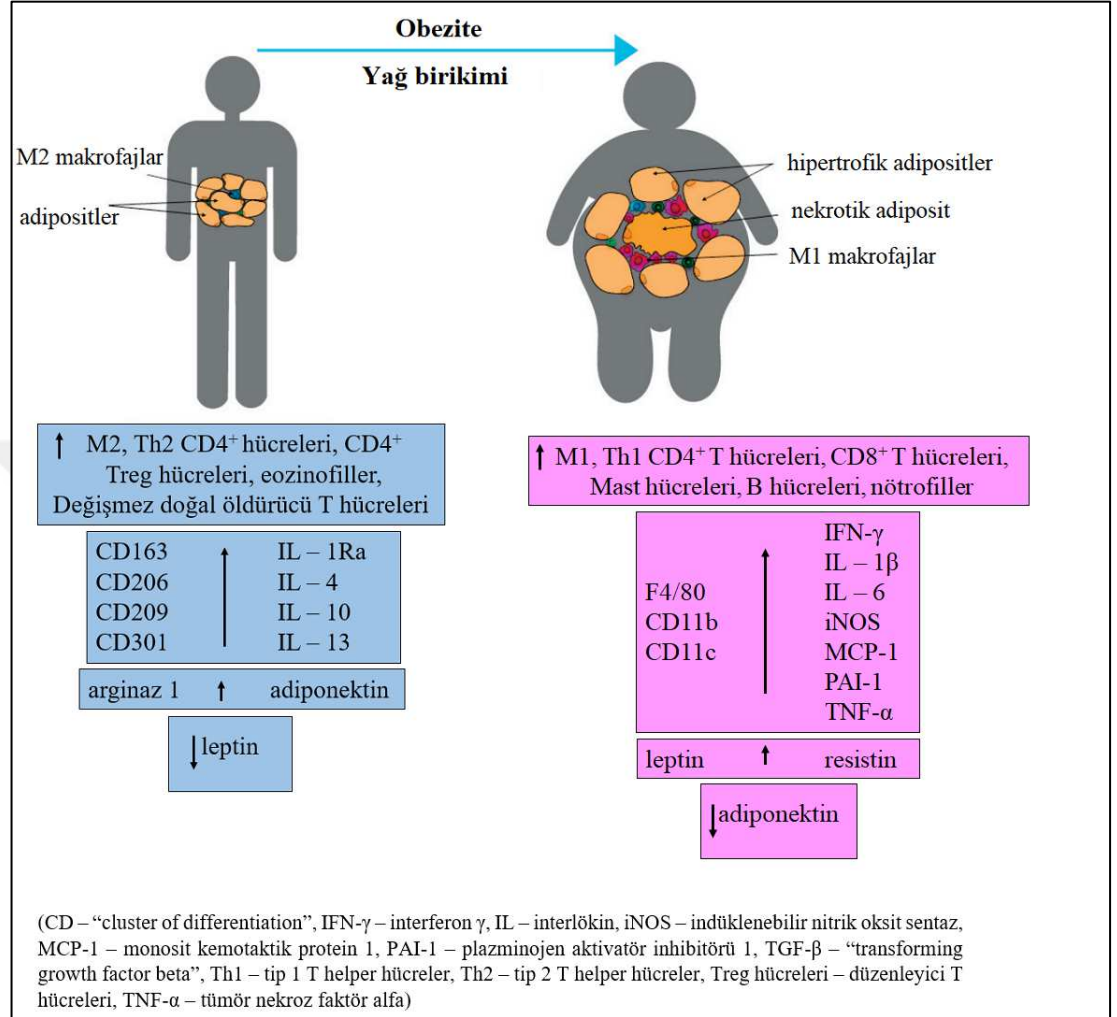
Adipokinler	Fizyolojik Fonksiyon						
	Proinflamatuvar faktörler	Antiinflamatuvar faktörler	Anjiyogenez ve proliferasyon	Enerji dengesi ve metabolizma	Bağırsıklık sisteminin modülasyonu	Vazokonstriksiyon ve vazorelaksasyon	Fibrinoliz ve pıhtılaşma
Adiponektin		+	+	+		+	
Adipsin	+			+	+		
Anjiyopoietin 1 ve 2			+				
ANGPTL4				+	+		
Anjiyotensin II	+		+	+		+	
Apelin	+			+			
DAP IV	+			+			
Büyüme Faktörleri (TGF- β , FGF, HGF, IGF-1, NGF, VEGF)			+				
IL-1 β	+						
IL-4		+					
IL-6	+			+	+		
IL-10		+			+		
IL-13		+					
Leptin			+	+	+	+	+
Lipokalin 2	+			+			
Lipoprotein lipaz				+			
MCP-1 (CCL2)	+				+		
MIF	+				+		
Omentin		+		+		+	
PAI-1							+
RBP4				+			
Resistin	+			+	+	+	
TNF- α	+			+			
Visfatin				+		+	

ANGPTL4- anjiyopoietin benzeri 4, DAP IV- dipeptidil aminopeptidaz IV, FGF- fibroblast büyüme faktörü, HGF- hepatosit büyüme faktörü, IGF-1- insülin benzeri büyüme faktörü, IL- interlökinler, MCP-1- monosit kemotaktik protein 1, NGF- Sinir büyüme faktörü, PAI-1- Plazminojen aktivatör inhibitörü 1, RBP4- retinol bağlayıcı protein 4, TGF- β - “transforming growth factor beta”, TNF- α - tümör nekroz faktör alfa, VEGF- vasküler endotelial büyüme faktörü

Obez hastalarda aşırı yağ birikimi, yağ dokusundaki bağışıklık hücrelerinin miktarında ve işlevinde önemli değişikliklere yol açar. Obezlerde makrofajlar, mastositler, nötrofiller, T-lenfositler ve B-lenfositlerin miktarı artar ve buna karşılık eozinofillerin miktarı ve T-lenfositlerin bazı alt grupları azalır (4). Bu değişiklikler, lokal ve sistemik inflamasyonun gelişimi ile ilişkilidir (5). İdeal vücut ağırlığına sahip bireylerde yağ dokusu %10'dan daha az makrofaj içerirken, obez yağ dokusunda makrofaj sayısı yaklaşık %40'a yükselir (4, 6). Adipoz dokudaki tüm makrofajların %90'ından fazlası apoptik adipositlerin yakınında lokalizedir. Karşılıklı olarak birbirine bağlıdır ve adipositlerden lipid damlacıklarının serbest radikallerini yakalayan sınırtıya oluştururlar. Tipik olarak, kronik inflamasyonun karakteristik bir morfolojik özelliğini temsil eden çok çekirdekli hücreleri oluştururlar (7).

Makrofajlar genellikle M1 ve M2 makrofaj olmak üzere iki fenotipe sınıflandırılır (8). M1 makrofajlar klasik olarak proinflamatuvar bir fenotip ile aktive edilir. M1 makrofajların aktivasyonuna, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivatör protein-1 ve nükleer faktör- κ B sinyal yolları ile aracılık edilir (9). M1 makrofajları, proinflamatuvar sitokin IFN- γ veya lipopolisakkaritler tarafından aktive edilir ve proinflamatuvar faktörleri (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 ve IL-23) salgılayarak insülin direncine neden olur (9). Bu sitokinlerin birden fazla işlevi vardır ve obezite ve kanser dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkta önemli inflamasyon araçlarıdır (10). M1 makrofajların işlevi, mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasının yanı sıra, hasarlı dokulardaki ölü hücre kalıntılarının fagositozunu ve parçalanmasını sağlamaktır. Alternatif olarak aktive edilmiş M2 makrofajları, Th2 sitokinleri, IL-4 ve IL-13 tarafından tetiklenir (11). M2 aktivasyonunda, proinflamatuvar indüklenebilir nitrik oksit sentazın aktivitesini bloke eden peroksizom proliferasyonu ile aktive olan reseptör veya adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz ve arginaz-1 gibi enzimler gibi çeşitli faktörler rol oynar (11). M2 makrofajlar, proinflamatuvar sitokinlerin düşük ekspresyonu ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ve TGF- β) yüksek ekspresyonu ile karakterize edilen bir antiinflamatuvar fenotipe sahiptir ve ana işlevi, hasarlı dokuların iyileşmesine ve yenilenmesine katkıda bulunmaktır (9). Makrofajlar bu şekilde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörler üretme yeteneğine sahiptir. Bu, M2 ve M1 tipini ayırt etmek için kullanılan makrofajların membranında hem proinflamatuvar CD11c hem de antiinflamatuvar CD206'nın varlığından

kaynaklanır. Makrofajlar, çevre etkilerine göre fenotiplerini değiştirebilirler, ancak bu fenotip değişiminde yer alan mekanizmalar hala net değildir (112).



Şekil 7. Zayıf ve obez bireyler tarafından salgılanan maddelerin karşılaştırılması – K. Janochova ve arkadaşlarından (110)

Şekil 7’de zayıf ve obez bireyler tarafından salgılanan maddelerin karşılaştırılması verilmiştir. Obez yağ dokusunda bağışıklık hücrelerinin yapısı değişir ve yağ dokusunda inflamatuvar reaksiyonlara neden olur. Obez bireylerde antiinflamatuvar M2 makrofajlarından M1 proinflamatuvar makrofajlara geçiş vardır (6). Bunun nedeni, dolaşımdaki monositlerin adipoz dokuya artan çekimi ve bunların M1 hücrelerine farklılaşması, genel inflamatuvar belirteçlerde bir artışa yol açmasıdır (6). Zeyda ve arkadaşları M2 makrofajların sistemik inflamasyona ve insülin direncinin gelişimine katkıda bulunabilecek proinflamatuvar sitokinler üretebileceğini gösterdi (113). Öte yandan, Fjeldborg’un çalışmasında ise obezitedeki deri altı yağ dokusunda

M2 makrofajların ve M1 makrofajların belirteçlerinin azaldığı bulunmuştur (114). Çalışmalardaki bu tutarsızlıklar birkaç olası nedenden kaynaklanıyor olabilir. Farklı tipteki yağ dokusundan deneysel veriler elde edilmesi bir neden olabilir. Birçok çalışmada yağ dokusu deri altı deposundan elde edilirken, bazı çalışmalarda yağ dokusu omental yağ dokusundan (viseral yağ dokusu) elde edilmiştir. Sitokinlerin salınımı ile belirlenen inflamasyon durumunun visceral yağ dokusunda deri altı yağ dokusuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (12). Dolayısıyla bu durum, bu yağ dokusu türleri arasında miktar veya makrofaj fenotipinin farklılık gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca, cinsiyet ve yağlanma derecesi de bu durumda önemli rol oynayabilir. Çalışmalardaki tutarsızlıkların bir başka nedeni de deneysel çalışmalarda farelerden elde edilen verilerin, insanlardan ölçülen veriler ile karşılaştırılması ile ilgilidir. Farelerden insanlara uyarılama kafa karıştırıcı olabilir, çünkü insan monositleri fare monositlerinden farklı fizyolojiye sahiptir (115).

Makrofajlar, yüksek inflamatuvar sitokinlerin kaynağıdır ve yağ dokusunda birikimleri insülin direnci ile ilişkilidir (5). Kilo azalmasına, azalan yağ dokusu makrofaj miktarının eşlik ettiği gösterilmiştir (13). Adipoz dokunun makrofajlar tarafından infiltrasyonunun, obez hastalarda VKİ, vücut yağ miktarı, adiposit boyutu ve insülin direnci ile ilişkili proinflamatuvar belirteçlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-13, monosit kemotaktik protein-1) ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (116). Adipoz doku makrofaj içeriğinin visceral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir, bu da visceral yağın insülin direncinde daha belirgin bir rol oynadığı hipotezi ile uyumludur (13).

Obez bireylerde klasik olarak aktive olan M1 makrofajlar, Th1 CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri, mast hücreleri, B hücreleri ve nötrofillerin miktarları artar. Obezite, yağ dokusunda antiinflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu azaltır ve proinflamatuvar antijenlerin (F4/80, CD11b – integrin alfa M, CD11c – integrin alfa X) ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, indüklenbilir nitrik oksit sentaz) ekspresyonunu artırır. Zayıf bireylerle karşılaştırıldığında, obez bireylerde TNF- α , IL-6, IL-1 β , monosit kemotaktik protein-1 ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 seviyeleri esas olarak visceral yağ dokuda artar. Obez bireylerde leptin seviyeleri de artar ve bu artış vücut yağ yüzdesi ile ilişkilidir. Öte yandan, obez bireylerde adiponektin plazma seviyeleri düşüktür. Alternatif olarak, aktif M2 makrofajları, Th2

CD4+ T hücreleri, düzenleyici CD4+ T hücreleri, eozinofiller ve değişmez doğal öldürücü (NK) T hücreleri, zayıf bireylerin yağ dokusundaki baskın bağışıklık hücreleridir. M2 makrofajları, CD163, CD206, CD209 ve CD301 gibi antiijenleri eksprese eder ve inflamasyonu baskılayan, insülin duyarlılığını koruyan ve obezitenin neden olduğu insülin direncinde koruyucu bir rol ile insülin sinyalini iyileştiren antiinflamatuvar sitokinleri (IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-13) ve arginaz 1'i üretir (110). İnsülin direnci, belirli dokuların insüline yanıtında azalmadır ve adipoz dokuda lipoliz inhibisyonunun azalmasıyla sonuçlanır, bu da iskelet kası glukoz alımının azalmasına ve hepatik glukoz üretiminin artmasına katkıda bulunur (117). Adipoz doku, tümü glukoz metabolizmasını etkileyen ve insülin sinyalini değiştiren adipokinler, proinflamatuvar faktörler ve serbest yağ asitleri salarak hem glukoz hem de lipid metabolizmasını etkileyen bir endokrin organ olarak fonksiyon görür (118). Obeziteli çocuk ve adolesanlarda değişen glukoz toleransı, yağ dokusunda insüline daha fazla direnç ile ilişkilidir (119). Altta yatan problem deri altı dokularda ve iç organları çevreleyen aşırı yağlanmadır. Subkutan ve viseral yağ dağılımının obezite ile ilişkili komplikasyonlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (120). Viseral beyaz yağ dokusu portal ven tarafından boşaltıldığından, artan portal yağ asit seviyeleri, aşırı kilolu ve obez bireylerde hepatik steatoz ve/veya hepatik insülin direnci gibi karaciğer ile ilişkili metabolik komplikasyonlara neden olabilir (121). Birkaç çalışma, "android" yağ dağılımı olarak da bilinen abdominal viseral yağ dokusu birikiminin mortalite, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom riski ile pozitif ilişkisini bildirmiştir (122, 123). Subkutan yağ dokusunun metabolik aktivitesi, plazma lipidleri, insülin ve C-reaktif proteinin (CRP) kötüleşmesi ile ilişkilendirilirken, viseral yağ dokusu düzensiz glukoz homeostazi ve yağlı karaciğer ile ilişkilendirilmiştir (124). Jackson Kalp Çalışmasında hem abdominal viseral yağ dokusu hem de subkutan yağ dokusu hacimleri, açlık plazma glukozu ve trigliserid seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken, abdominal viseral yağ dokusu birikimi güçlü şekilde hipertansiyon, Tip 2 DM ve metabolik sendrom riski ile ilişkilendirilmiştir (125).

2.4.2. Adipoz Doku Ölçüm Yöntemleri

Pediyatrik yaş grubunda, aşırı kilo ve obezite tanımı yaş ve cinsiyete göre VKİ'ye dayanmaktadır. Vücut kitle indeksi büyük ölçekli klinik tarama için kolay,

invaziv olmayan bir araçtır. Çocukların aşırı kilolu/obez olarak sınıflandırılması, komplikasyonların gelişiminin anahtarı olan vücut yağ içeriğini göstermez. Bu nedenle, daha iyi takip, önleyici stratejiler ve obezite yönetimi için vücut yağının kesin ve doğru bir şekilde ölçülmesi önerilir (126). Vücut yağ tahmini için antropometrik ölçümler, bazı pratik sınırlamalarla birlikte vücut kitle indeksi, bel çevresi ve deri kıvrım kalınlığını içerir. Önerilen yöntemler dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme tekniklerini içerir (127). Robert Ross ve arkadaşlarının 1992 yılında sağlıklı erkeklerde MR görüntüleme ile adipoz doku hacmini değerlendirdikleri çalışmada, visceral yağ dokusu hacmi için, bel-kalça oranının en güçlü ilişkili antropometrik ölçüm olduğu, bel çevresinin abdominal yağlanmanın mükemmel bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (128). Diğer bir yöntem, küçük bir elektrik akımının kullanılması yoluyla kas kütlelerini ve vücut yağını tahmin eden biyoelektrik empedans analizidir. Bu prosedürler hazırlık gerektirir ve bazıları radyasyona maruz kalma riski taşır, bu da onları rutin klinik kullanım için uygunsuz kılar (127). Çocuklarda vücut yağının değerlendirilmesinde ultrasonografi kullanımı birçok araştırmacı tarafından önerilmiştir. Ultrasonografi kullanımı radyasyona maruz kalmaya karşı güvenlidir. Taşınabilir, tekrarlanabilir ve hızlı sonuç verir. Subkutan, visceral ve karaciğer yağının ölçümünü de sağlar (129-131).

2.5. SİTOKİNLER

Sitokinler, hücreler arası mesajları ileten ve lökositler ve bazen diğer hücre türleri tarafından üretilen kimyasal ara ürünler olarak işlev gören proteinler veya glikoproteinlerdir (132). Sitokinler, immün cevapta yer alan hücrelerin reaksiyonlarını kontrol eden ve bunlara müdahale eden kazanılmış ve doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilir (133). Çoğu araştırmacı, Tip 1 diyabet gibi Tip 2 diyabetin de bağışıklık sistemine bağlı olduğuna ve bunun da hasta tarafından eksprese edilen sitokin paterninde bir değişikliğe neden olduğuna inanmaktadır (134). Anormal sitokin üretimine ve inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonuna bağlı kronik inflamasyon, obezite, insülin direnci ve Tip 2 DM gibi metabolik bozukluklarla yakından ilişkilidir (135). Adipoz doku, obez bireylerde düşük dereceli kronik inflamasyon kaynağı olabilen metabolik olarak aktif bir organdır. İnflamatuvar süreç, Tip 2 DM'nin patogeneğinde önemli bir rol oynar ve kronik inflamasyon, hastalığın

başlangıcından önce gelir (136). Bu konuyla ilgili çalışmalar diyabetik hastaların sitokinlerin dengelenmesinde bir bozukluğa sahip olduğunu göstermektedir (137). Bir başka çalışmada, Tip 2 diyabette monositlerin proinflamatuvar sitokin üretme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (138). Öte yandan, adipositler aktif olarak çok çeşitli sitokinleri sentezleyebilir ve eksprese edebilir ve bu durum bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin dengesini bozabilir (139). Kanıtlar, sitokinlerin ekspresyonunun, bireylerdeki obezite derecesi ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (140). Sitokinler, lipidlerin metabolizmasını değiştirerek hiperlipidemi ve obezite seviyesini artırır (141). Sitokinlerin aşırı ekspresyonu, uzun süreli hipertansiyon gibi istenmeyen metabolik etkilere yol açar (142).

2.5.1. Proinflamatuvar Sitokinler

2.5.1.1. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)

TNF- α , bir metaloproteinaz tarafından bölünmeye uğrayan 26 kDa'lık bir transmembran proteini olarak sentezlenen proinflamatuvar bir sitokindir (143). 1993 yılında, TNF- α 'nın obez farelerde adipositler tarafından üretildiği bulundu ve bu ilk adipoz kaynaklı faktörün obezite, inflamasyon ve diyabet arasında bir bağlantıyı temsil ettiği öne sürüldü (139). Bu deneysel sonuçlar, insan adipositlerinde proinflamatuvar sitokin TNF- α 'nın artan üretiminin obezite derecesi, insülin seviyeleri ve insülin direnci ile pozitif olarak ilişkili olduğunu gösteren sonraki çalışma ile doğrulandı (144). Bununla birlikte, adipositlerin obezitede ana TNF- α kaynağı olmadığı, ancak stroma-vasküler fraksiyondan gelen makrofajların adipoz kaynaklı TNF- α 'nın birincil kaynağı olduğu ve obezitede daha yüksek TNF- α plazma seviyelerinin olduğu kabul edildi (4). Aktive edilmiş mononükleer fagositler, antijenle uyarılan T hücreleri, NK hücreleri ve mast hücreleri, TNF- α 'nın ana kaynağıdır (4).

TNF- α , insülin reseptörü substratı 1'in fosforilasyonunu indükler ve böylece insülinin insülin reseptörü ile etkileşimini engeller (99). Ayrıca, TNF- α , yağ dokusunda hormona duyarlı lipazın aktivitesini artırır ve dolaşıma serbest yağ asidi salınımını artırır ve bu da insülin direncine katkıda bulunur (145). Serbest yağ asidi, toll like reseptörlerin ve jun N-terminal kinazın aktivasyonu yoluyla insülin direncine neden olur (146). Hayvan çalışmaları, TNF- α 'nın amiloid peptit ekspresyonu yoluyla β hücre yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir (147-151).

İnsülin direnci ve Tip 2 DM'nin patogenezindeki rolüyle tanınan ilk proinflatuar sitokin, TNF- α 'dır. TNF- α 'nın başlıca adipositlerde, iskelet ve kalp kaslarında bulunan insülinle düzenlenen glukoz taşıyıcı tip 4'ün ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca TNF- α , insülin reseptörü substrat-1'in serin fosforilasyonunu indükleyerek, insülin direncine yol açar ve periferik insülin etkisinin bir inhibitörü olarak görev yapabilir (152).

Yakın tarihli iki meta-analizde, hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'li hastalarda TNF- α 'nın, insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği ve önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (153, 154). Obez Tip 2 DM hastalarında, TNF- α plazma seviyesinin viseral yağ miktarı ile ilişkili olduğu ve kötü kontrollü diyabetik hastalarda kan glukoz seviyesindeki akut düşüşten etkilenmediği bulunmuştur (155).

TNF- α 'nın adipoz doku üzerindeki katabolik etkisi ve obez sıçanlarda TNF- α 'yı nötralize ettikten sonra artan periferik glukoz alımı, obezitenin bir sonucu olarak insülin direnci ve diyabet gelişiminde TNF- α 'nın önemli rolü olduğunu göstermektedir (139).

Yetişkinlerde, viseral yağ dokusunda artmış TNF- α üretiminin, obezite derecesi ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (156). Hem kesitsel hem de longitudinal pediatrik çalışmalarda TNF- α , insülin direnci parametreleri, metabolik sendrom ve aşırı kilo derecesi ile ilişkili bulunmuştur (157, 158). Ayrıca, TNF- α , Tip 2 DM'si olan obez ergenlerde yaş, cinsiyet, VKİ eş Tip 2 DM olmayan ergenlerden daha yüksek bulunmuştur (157). Bu bulgular, TNF- α 'nın insülin direnci ve β hücre yetmezliği ile ilişkili olduğu hipotezini destekler niteliktedir.

2.5.1.2. İnterlökin 1 Beta (IL-1 β)

İmmün düzenleyici ajanların ana sınıfı olan IL-1 sitokin ailesi, endokrin süreçlerde ve özellikle Tip 2 DM'de inflamatuvar strese verilen yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynar (159). Örneğin, insan pankreas hücreleri, daha yüksek glukoz konsantrasyonları altında daha fazla IL-1 β üretir, bu da insülin sekresyonunun bozulmasına, hücre proliferasyonunun azalmasına ve nihayetinde β -hücre ölümüne yol açar (160). Buna karşılık, IL-1 ailesinin bir başka üyesi olan IL-1Ra, kültürlenmiş insan adacıklarını yüksek glukoz ile indüklenen IL-1 β aracılı β -hücre apoptozundan koruyabilir (161). Açıkçası, IL-1 ailesinin üyeleri, örneğin IL1-

Ra ve IL1 β , Tip 2 DM gelişiminde β -hücre fonksiyonunu ve glisemik düzenlemeyi etkilemek için dinamik bir denge sağlar (162).

Proinflamatuvar sitokin IL-1 β , sadece insülin direncini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda fare modelinde β hücrelerinin fonksiyonunu inhibe ettiği ve apoptozu desteklediği gösterilmiştir (148). IL-1 β , nükleer faktör- κ B yolaklarının aktivasyonu ve TNF- α gibi diğer inflamatuvar mediatörlerin üretilmesi yoluyla bozulmuş insülin sekresyonuna katkıda bulunur ve böylece kendi kendini çoğaltan bir sitokin ağı oluşturur (163, 164). IL-1 blokajı, hiperglisemi ve hücre fonksiyonunu iyileştirir ve Tip 2 DM'li hayvan modellerinde ve Tip 2 DM'li insanlarda inflamasyonu azaltır (165).

2.5.1.3. İnterlökin 6 (IL-6)

IL-6, 22 ila 27 kDa arasında değişen çoklu glukozillenmiş formlarda dolaşan bir interlökindir (99, 166). IL-6, fibroblastlar, endotelial hücreler ve monosit-makrofajlar dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilir (167). Dolaşımdaki IL-6'nın önemli bir kısmı (%15-30) yağ dokusu makrofajlarından üretilir ve IL-6 subkutan yağ dokusuna göre viseral yağ dokusundaki makrofajlardan iki ila üç kat daha fazla salgılanır (168). IL-6'nın plazma seviyeleri, obezitesi olan hastalarda yükselir ve insülin direnci ve Tip 2 diyabet gelişiminde rol oynar (169).

IL-6, CRP'nin hepatik sentezini tetikler. İnsülin ile indüklenen insülin reseptörü ve insülin reseptörü substrat 1 fosforilasyonunun bozulmasıyla insülin sinyalleme kaskadını inhibe eden bir proinflamatuvar sitokin görevi görür (99). IL-6 reseptörü, jun N-terminal kinaz sinyal iletim yolunu içeren sitokin sınıf I reseptör ailesine aittir (167). IL-6 ve insülin yolu arasındaki etkileşim, sitokin sinyalleme proteinlerinin baskılayıcısı ile insülin reseptörü arasındaki etkileşime aracılık etmeyi de içerir (167). Yetişkinlerde rekombinant IL-6 infüzyonu, hiperglisemi ve daha yüksek hepatik glukoz çıkışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, IL-6'nın dolaşımda artan serbest yağ asit düzeyine neden olan lipolitik etkisi de vardır (99).

2.5.1.4. İnterlökin 18 (IL-18)

İnterlökin-18 (IL-18), aktive monositler, dendritik hücreler ve glial hücreler tarafından üretilen ve çeşitli inflamatuvar süreçler üzerinde etkisi olan önemli bir sitokindir (170). Yirminci yüzyılın sonlarında IFN- γ indükleyici bir faktör olarak

keşfedilen interlökin-18, IL-1 süper ailesine ait bir sitokindir (171). Son yıllarda, IL-1 ailesi üyesi olan IL-18'in, Tip 2 DM ile bağlantılı olduğu ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (172, 173). Enfektif patojenlere karşı immün savunmadaki yerinin yanı sıra IL-18, atopik, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde de katılmaktadır (174, 175).

Diğer proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-6) ve yüksek hassasiyetli CRP gibi, yüksek IL-18 seviyesi, obezite ve metabolik sendromun bir özelliğidir ve kilo kaybı ile düzeyleri azalır (176-178). Metabolik sendromun varlığı, IL-6, TNF- α ve CRP için gösterildiği gibi, tek başına obeziteden bile daha yüksek IL-18 konsantrasyonu ile ilişkilidir (179).

IL-18, inflamasyonu ve bağışıklık hücresi infiltrasyonunu indükleyerek pankreatik adacık hücre hasarını/ölümünü ve işlev bozukluğunu destekleyebilir. İnsülin direnci oluşumu veya insülin duyarlılığının baskılanması daha sonra meydana gelir ve bu da Tip 2 DM'ye yol açar (180, 181). Artan IL-18 seviyeleri, hipertansiyon, Tip 2 DM ve metabolik sendromun yanı sıra kardiyovasküler hastalığın gelişimi için önemli bir unsur olan aterosklerotik plakların oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (182, 183).

Sağlıklı gönüllülerde ve bozulmuş glukoz toleransı olan deneklerde akut hiperglisemiye yanıt olarak in vivo yükselmiş plazma IL-18 seviyesi gözlenmiştir (184). Yeni tanı Tip 2 DM'li hastaların, diyabetik olmayan gruba kıyasla önemli ölçüde yüksek IL-18 seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir (185). Bu yükseklik, VKİ, bel çevresi, HDL kolesterol, trigliserid, kan basıncı kontrolü, bazal insülin, açlık plazma glukozu ve insülin direnç indeksi gibi metabolik riskin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli faktörlerle ilişkili bulunmuştur (186, 187). IL-18 düzeyindeki değişiklikler, devam eden kronik subklinik inflamasyonu yansıtan diğer belirteçlerden bağımsız bir şekilde, prediyabet ve Tip 2 DM riskini öngörmektedir (188, 189).

2.5.1.5. İnterferon Gama (IFN- γ)

IFN- γ Th1 hücreleri tarafından salgılanan, β hücre işlev bozukluğuna yol açan bir başka proinflamatuvar sitokin olarak öne sürülmüştür (148). IFN- γ , makrofajların aktivasyonunda görev alır. İnflamasyon gelişiminde önemli rol oynayan T lenfositleri ve NK hücreleri tarafından eksprese edilir (190). Makrofajlar doğuştan gelen en

önemli bağışıklık hücreleridir ve bu hücrelerin uygunsuz aktivitesi insanlarda ateroskleroz gibi komplikasyonlara yol açabilir (191). İnflamasyon, diyabetle ilişkili önemli bir komplikasyondur ve artan kan şekeri ve ateroskleroz gibi diğer komplikasyonların kötüleşmesine katkıda bulunabilir (190).

2.5.2. Antiinflamatuvar Sitokinler

2.5.2.1. Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β)

2010 yılında, pankreas adacık hücrelerinde TGF- β ailesi için ortaya çıkan rollerin bir incelemesi yayınlandı. O zamanki kanıtlar, TGF- β ailesinin birkaç üyesinin, özellikle aktivinin, β -hücre gelişimi, sayısı ve fonksiyonunu düzenlemedeki rolünü destekledi. TGF- β ailesinin üyelerinin, yetişkinlerde progenitörlerden yeni β -hücrelerinin çoğalması ve/veya dahil edilmesi yoluyla kemirgen β hücre sayılarının genişlemesinde rol oynadığına dair kanıtlar elde edildi. Birkaç TGF- β ligandının koordineli aktivitesinin yetişkin β -hücrelerinde önemli düzenleyici rollere sahip olabileceği ve bu ligandların agonistlerinin veya antagonistlerinin geliştirilmesine dayalı diyabet için yeni tedaviler yaratma olasılığının olabileceği öne sürüldü. TGF- β ailesi üyelerinin pankreas adacık hücrelerindeki rolünü destekleyen kanıtlar artmasına karşın kesinlik kazanmamıştır (192).

Makrofaj inhibitör sitokin-1 olarak da bilinen büyüme-farklılaşma faktörü-15, TGF- β süper ailesinin farklı bir üyesidir (193). Çalışmalar, makrofaj inhibitör sitokin-1 olarak da bilinen büyüme-farklılaşma faktörü-15'in yetişkin yaşamında akut yaralanmalardan sonra stres sinyallerine hücrel yanıtın, inflamasyonun ve doku onarımının düzenlenmesinde kilit roller oynadığını göstermiştir. Aktive makrofajlar, adipositler, plasenta, beyin, prostat, karaciğer, böbrek ve akciğer dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilir (194). Anoreksiya nervoza ve obezitesi olan yetişkin hastalarda makrofaj inhibitör sitokin-1 olarak da bilinen büyüme-farklılaşma faktörü 15'in artan serum konsantrasyonları bulunmuş, Tip 2 DM'li hastalarda daha da yüksek saptandığı bildirilmiştir (195).

Güçlü immün süpresör aktiviteye sahip T hücrelerinin bir alt kümesi olan düzenleyici T hücreleri, hem bağışıklık hem de metabolik tepkilerin kritik belirleyicileridir. Yakın tarihli bir meta-analizde, Tip 2 DM'li hastalarda periferik CD4

+ CD25 + Foxp3 + düzenleyici T hücresi yüzdesinin azaldığını bildirilmiştir (196). Düzenleyici T hücreleri, DM'nin patofizyolojik temelini temsil eden inflamatuvar yanıtı baskılayabilir. Düzenleyici T hücreleri, 2 klasik antiinflamatuvar sitokin, interlökin 10 (IL-10) ve TGF- β üreterek diğer bağışıklık hücrelerini baskılar (197).

2.5.2.2. İnterlökin 10 (IL-10)

IL-10, sitokin üretiminin azalmasına yol açan, doku faktörü ekspresyonunu azaltan, matriksi parçalayan metalloproteinazı inhibe eden ve lenfositlerin Th2 fenotipine fenotipik geçişini teşvik eden bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir antiinflamatuvar sitokindir (198). Bu sitokin T hücreleri, B hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından üretilir ve IL-10 üretimindeki varyasyonun %75'inin genetik olarak belirlendiği tahmin edilmektedir (198). Önemli bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı veya Tip 2 DM'si olan kişilerde, normal glukoz toleransı olan kişilerle karşılaştırıldığında IL10 seviyesinin daha düşük olduğu ve vücut kitle indeksi ile ters bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (199). Bu çalışmanın aksine, Al-Shukaili ve arkadaşları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Tip 2 DM hastalarında daha yüksek IL-10 seviyeleri bulmuşlardır (200).

2.6. OBEZİTE VE TIP 2 DİYABETTE İNFLAMASYONUN ROLÜ

İnflamasyon, çok çeşitli inflamatuvar hücreleri ve yolları içeren çok karmaşık bir süreçtir. Obezite, çocuklarda ve ergenlerde yüksek/normal inflamasyon belirteç konsantrasyonları ile karakterize edilen sistemik, kronik ve düşük dereceli bir inflamasyon durumunu indükler (201-203). İnsülin direnci ve Tip 2 DM'nin patogenezi, subklinik bir kronik inflamasyon ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu inflamasyonu neyin tetiklediği hala belirsizdir (204). Bazı çalışmalar, Tip 2 DM hastalarının IL-6, CRP, PAI-1, TNF- α , vasküler hücre yapışma molekülü-1 ve hücreler arası yapışma molekülü-1 gibi inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (205-208). Kronik inflamasyon ve insülin direnci arasındaki doğrudan bağlantıya ek olarak, metabolik sendrom ve Tip 2 DM patogenezinde diğer dokulardaki adipokinlerin, hepatokinlerin ve sitokinlerin rolü de tartışılmaktadır (147, 209, 210).

2.6.1. İnflamasyon ve İnsülin Direnci

Yağ dokusu, çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler üretir. Proinflamatuvar sitokinler insülin reseptör substratlarını indükleyerek insülin direncini artırır; antiinflamatuvar sitokinler ise zıt etkiye sahiptir (99, 211). Proinflamatuvar sitokinler, nükleer faktör- κ B'yi ve bunların akış yollarını aktive eder (212). Karaciğer ve yağ dokusunda nükleer faktör- κ B, insülin reseptör substratlarının oluşumunu azaltarak insülin reseptörünü inaktive eder ve böylece insülin direncine yol açar (213). Bu, insülin reseptör substratının serin fosforilasyonu ile sağlanır (214).

Glukoz metabolizması ile ilgili inflamatuvar sitokinler, yağ dokusu (adipokinler), karaciğer (hepatokinler), kas ve iskelet dokusu gibi çeşitli dokularda üretilir. Adipositler, Tip 2 DM'de inflamasyon ve insülin direncinde rol oynayan ana hücrelerdir. Genişlemiş adipositlerin proinflamatuvar sitokinler ürettiği gösterilmiş olsa da, adipoz doku makrofajları, adipoz dokudan proinflamatuvar sitokinlerin üretimi için çok önemli görünmektedir (163).

Makrofajlar iki farklı alt tipe sınıflandırılabilir. "Klasik olarak aktive edilmiş makrofaj" fenotipi, yani M1, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar (215). "Alternatif olarak aktive edilmiş makrofaj" fenotipi, yani M2, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler üretir. Obezite, M2 fenotipinden M1 fenotipine geçiş ile karakterize edilir (216). Genişleyen yağ dokusunda makrofajlar en bol lökosit popülasyonu olmasına rağmen, sonradan kazanılmış bağışıklık sistemi de obezitenin neden olduğu inflamasyona katkıda bulunabilir (217). Antiinflamatuvar veya proinflamatuvar sitokinlerin üretilip üretilmediği, T hücrelerinin bir alt kümesinin, yani Th1 ve Th2 hücrelerine daha da farklılaştırılabilen CD4+ T yardımcı (Th) hücrelerinin düzenlenmesine bağlıdır (218). Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokin yanıtını desteklerken, Th2 hücreleri antiinflamatuvar sitokin yanıtını destekler. Obezite, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar CD4+ T hücre alt kümelerinin dengesini değiştirir (163).

Obezitede karaciğer, insülin direncini artıran inflamatuvar aracılar üreten Kupffer hücreleriyle dolar (163). Kas, obezite ve Tip 2 DM'de bir başka önemli insülin direnci bölgesidir. Yağ dokusuna benzer şekilde, iskelet kası makrofajları, artan

inflamatuvar faktörlerin ekspresyonu ile birlikte bir proinflamatuvar M1 fenotipi sergiler (168).

2.6.2. İnflamasyon ve β -Hücre Yetmezliği

İnflamatuvar sitokinler insülin direncine ve ardından β -hücre yetmezliğine ve Tip 2 DM gelişimine neden olabilir (147-149, 151). Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler, çeşitli mekanizmalarla β hücre fonksiyonunu etkiler. Bazı proinflamatuvar sitokinler kısmen Tip 2 DM gelişimini açıklayan β hücre yetmezliğine yol açar (147, 149, 151). Örneğin, TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinler, β -hücreleri kalsiyum regülasyonunu ve ardından insülin salınımını bozar (146). TNF- α , β -hücrelerinde adacık amiloid polipeptidin ekspresyonunu hızlandırarak ölüme yol açar (219). Adacık amiloid polipeptidi, adacık hücrelerinde IL-1 β üretimini artırır (163, 164). Proinflamatuvar sitokin IL-1 β , Tip 2 DM'de adacık iltihabının ana düzenleyicisi gibi görünmektedir. IL-1 β , artan apoptoz yoluyla β -hücre yetmezliğine katkıda bulunur (163, 164).

Genel olarak, doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış bağışıklık hücreleri ile insülin direnci ve β -hücre fonksiyonu arasında karmaşık bir etkileşim vardır. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalardan elde edilen veriler henüz insanlarda kesin olarak kanıtlanmamıştır (168).

Serbest yağ asitleri, proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakmak için doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive ettiğinden, yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınmasıyla kas ve karaciğer dokusundaki insülin direnci artar (220). Öte yandan, serbest yağ asitlerinin artışı, yağ dokusunda hormona duyarlı lipazın aktivitesini artıran proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır ve bu da tekrarlayan bir kısır döngü ile sonuçlanır (99, 220).

Adipozite çeşitli yollarla inflamatuvar yanıtı indükler ve immün sistemi tetikler (221). Ayrıntılar tam olarak aydınlatılamamış olsada, ana mekanizmalar üzerinde fikir birliği vardır:

- Yağ dokusu endokrin organ olarak işlev görür ve sitokinlerin, leptinin ve adiponektinin salgılanmasını artırır (222).

- Adipositlerin hipertrofisi ve apoptozu, artan proinflamatuvar adipokin üretimine ve ardından bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile serbest yağ asitlerinin salınımına neden olur (223).

Obezitenin neden olduğu inflamasyon, nötrofillerin ve proinflamatuvar T hücrelerinin (Th1 hücreleri) toplanmasına ve antiinflamatuvar düzenleyici T hücrelerinin ölçeğinin küçülmesine yol açar (221). Th1 hücreleri, monositlerin proinflamatuvar makrofaj alt tipine farklılaşmasını uyaran proinflamatuvar sitokinler salgılar (221). İkincisi yağ dokusuna göç eder ve obezitenin neden olduğu inflamasyonda anahtar rol oynar. Resistin, adipositler ve mononükleer beyaz kan hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilir ve resistinin kapsamlı rolü henüz belirlenmemiş olsada, proinflamatuvar makrofajların farklılaşmasını indükleyen yollardan birinde yer alır (224). Ayrıca, adipositler, karaciğerden CRP'nin salgılanmasını indükleyen IL-6'yı salgılar (225) ve ardından doğuştan gelen bağışıklık sisteminde kompleman sisteminin aktivasyonu gerçekleşir (226).

Son 20 yılda, obezitenin adipoz doku (AD), iskelet kası, karaciğer, pankreas adacığı, bağırsak ve hatta beyin dahil olmak üzere çeşitli dokularda kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir (227, 228).

Hem doğuştan gelen hem de sonradan kazanılmış bağışıklık hücreleri; obezite, insülin direnci ve Tip 2 DM arasında neden sonuç ilişkisini sunan obezite bağlantılı inflamasyonda görev alır (227, 228).

Obeziteye bağlı inflamasyon için ilk kanıt, obezitede adipoz dokuda yüksek TNF- α raporundan alınmıştır (139). O zamandan beri, çok sayıda çalışma, obez hayvanlarda ve insanlarda yağ dokusunda artan inflamasyonu tutarlı bir şekilde göstermiştir (229). Obezite meydana geldiğinde inflamasyon çeşitli dokularda gerçekleşede, obeziteye bağlı inflamasyon hakkındaki bilgilerimizin çoğu hala yağ dokusu çalışmalarından gelmektedir (229).

2.6.3. Viseral ve Subkutan Adipoz Dokuda İnflamasyon

Viseral yağ dokusu makrofaj infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokinler üreten Th1 hücreleri ile karakterize edilirken, subkutan yağ dokusu daha büyük miktarlarda

antiinflamatuvar ve insülin duyarlılaştırıcı sitokinler salgılar (99, 166). Viseral yağ dokusu, bağırsak ve karaciğer arasında bir bariyer olarak kabul edildiğinden, artan inflamasyon, bağırsaktan geçen mikrobiyotik antijenlerin bir sonucu olabilir (“sızdıran bağırsak hipotezi”) (230). Bağırsaktan artan lipopolisakkarit absorpsiyonu, toll like reseptör 4 ve nükleer faktör- κ B'nin aktivasyonu ile insülin sekresyonunun azalmasına yol açar (168).

Obezite – inflamasyon ilişkisini araştıran ilk çalışmalarda yağ dokusu iltihabı, yağ dokusundaki ana yerleşik hücreler olan adipositlere bağlanmıştır (139). Gerçekten de, adipositler iltihaplanabilir ve çeşitli inflamatuvar moleküller salgılayabilir (139, 231). Bununla birlikte, adipoz dokuda makrofajların tanımlanmasından bu yana (4, 232), makrofajlar ve diğer çeşitli immün hücrelerin, obez hayvanların ve insanların yağ dokusundaki inflamatuvar moleküllerin çoğunu salan ana inflamatuvar hücreler olduğu gösterilmiştir (227, 228, 233).

Makrofajlardaki artış, adipoz dokuda obeziteye bağlı inflamasyonun ayırt edici özelliklerinden biridir (4, 6, 232, 234). İnflamasyon, ateroskleroz ve yağlı karaciğer gibi diğer obezite ile ilişkili hastalıkların yanı sıra Tip 2 DM'nin potansiyel bir nedeni olarak tanımlanmıştır (235, 236). İnflamasyon adipositlerde, hepatositlerde ve kas hücrelerinde glukoz metabolizmasına müdahale eder ve insülin üretimini veya sinyalini etkiler (235).

Makrofajlar, normal koşullarda viseral yağ dokusu ve deri altı yağ dokusu dahil olmak üzere yağ dokusunda bulunur ve obezitenin gelişmesiyle birlikte giderek artar ve yerleşik obezite ile yağ dokusunda en büyük bağışıklık hücre popülasyonunu oluşturur (4, 232). İlk çalışma, makrofajların yüzdesinin, incelenen tüm yağ dokusu depolarında adiposit boyutu ve vücut kütlesi ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdi; bunlara viseral yağ dokusu (perigonadal, perirenal ve mezenterik yağ dokusu) ve farelerde ve insanlarda deri altı yağ dokusu da dahildir (4). Histolojik olarak, obezitede, makrofajlar ölü veya ölmekte olan adipositleri çevreleyen taç benzeri yapılar oluşturur (4, 6).

Obezitede, yağ dokusuna birçok proinflamatuvar faktör (örneğin, TNF- α , IL-6) salgılayan M1 makrofajları sızar, böylece obezite, inflamasyon ve insülin direncini birbirine bağlar (237). M2 antiinflamatuvar profile doğru bir kayma, obez yağ

dokusundaki inflamasyonu baskılamak için koruyucu bir mekanizma olabilir ve bu, obezite ile ilişkili metabolik anormalliklerde potansiyel farmakolojik tedavi stratejilerini açıklayacaktır (110).

Obez insanların yağ dokusundan elde edilen makrofajlar, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokin ve ayrıca bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'u ekspre eder (238).

Çoğu hayvan araştırması viseral yağ dokusu inflamasyonuna odaklansa veya viseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha fazla makrofaj birikimini gösterebilir, subkutan yağ dokusunun, obez kadınlarda viseral yağ dokusundan daha fazla CD11c+CD206+ makrofaj içerdiği görülmüştür (238).

2.6.4. Obeziteye Bağlı İnflamasyon Mekanizmaları

Obeziteye bağlı inflamasyonun altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır ve doku tiplerine ve lokasyona bağlı olarak değişebilir. Bağışıklık hücresi alımı, etkileşimleri ve inflamatuvar molekülleri serbest bırakan aktivasyon, adipoz doku inflamasyonunun ana bileşenini oluşturabilir; bununla birlikte, bu süreçler için nedensel faktörler büyük ölçüde bilinmemektedir. Yağ dokusunda obeziteye bağlı inflamasyon için potansiyel mekanizmalar; İmmün hücre rekruitmanı, immün hücre etkileşimi ve aktivasyonu ile tetikleyiciler ve sürdürücüler'dir (229).

Adipoz dokuya alındıktan sonra, bağışıklık hücreleri ve ayrıca adipositler, salgılanan moleküller veya doğrudan hücre-hücre teması yoluyla birbirleriyle etkileşime girebilir, bu da bağışıklık hücresi ve adiposit aktivasyonuna, polarizasyona ve inflamasyona yol açar (229).

Sitokinler/kemokinler, immün hücre aktivasyonu için önemli araçlardır. TNF- α , IFN- γ ve IL-12 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler, obezitede adipoz dokuda artar ve obeziteye bağlı adipoz doku immün hücre aktivasyonu ve proinflamasyonda rol oynar (239-241). TNF- α , M1 makrofajların imza sitokini ve bunun hücre içi nükleer faktör κ B kinaz inhibitörü/nükleer faktör- κ B ve JNK yolları ve IFN- γ , imza sitokini doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC) 1 ve hücre içi Janus kinaz/STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) 1 yolu ile mast hücreleri tarafından da üretilen Th1, obezitenin neden olduğu adipoz doku makrofaj M1 benzeri polarizasyon

ve inflamasyon için çok önemlidir (239, 240, 242-245). Esas olarak M1 makrofajlar/dendritik hücreler tarafından üretilen IL-12 ve bunun aşağı akış sinyal molekülü STAT4, Th1 polarizasyonunda ve CD8+ T-hücresi aktivasyonunda çok önemli rol oynar ve ayrıca obezite ile yağ dokusunda ILC1 birikimine katkıda bulunur (241, 246, 247). Ayrıca nötrofiller tarafından üretilen elastaz, miyeloperoksidaz ve katelisin obezitede adipoz doku makrofaj birikimine ve aktivasyonuna katkıda bulunabilir (248, 249).

Obezitede adipoz dokuda proinflamasyonun aksine, antiinflamatuvar sitokinlerin adipoz doku immün homeostazında temel rol oynadığı bilinir. Normal koşullarda adipoz dokuda antiinflamasyon baskındır. Örneğin, esas olarak yağ dokusu stromal hücreleri tarafından üretilen IL-33, yağ dokusunda Treg ve ILC2'nin korunması için önemlidir. Treg, proinflamasyon ve otoimmüniteye karşı koruyucudur ve ILC2, IL-5, IL-4 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinler üreterek eozinofillerin, Th2 hücrelerinin ve M2 makrofajların birikmesinde ve korunmasında rol oynayabilir (250-254). Aksine, IFN- γ , obezitede yağ dokusu ILC2 aktivasyonunu ve Treg birikimini baskılayabilir (253).

Obezitede adipoz doku immün hücre birikimi ve aktivasyonu bilinmekteyken, bu inflamatuvar değişiklikleri tetikleyen ve sürdüren sinyaller iyi bilinmemektedir (229). Olası tetikleyiciler ve sürdürücüler şunlardır,

1) Diyet bileşeni ve yağ asitleri

Diyete bağlı obezitesi olan farelerde, yağ dokusundaki inflamasyon, yüksek yağlı diyetle başladıktan hemen sonra başlar ve yüksek yağlı diyetle devam edildiği sürece devam eder (248, 255, 256). Bununla birlikte, yüksek yağlı diyetten normal diyetle geçildikten sonra yağ dokusu inflamasyonu hızla azalır (257, 258). Bu veriler, diyetin yağ dokusu inflamasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (229).

Adiposit kökenli kemokinler, yüksek yağlı diyetle beslenme üzerine adipoz dokuda immün hücre birikiminin ve inflamasyonun başlatılmasında önemli bir rol oynayabilir (231). Obezitenin ilerlemesiyle birlikte, diyetdeki yağ asitleri ve stresli veya hasarlı hücreler tarafından üretilen ve tanıma reseptörlerine bağlanan hasarla

ilişkili moleküler gibi diğer sinyaller, makrofaj M1 polarizasyonunu indükleyerek adipoz doku inflamasyonunun sürdürülmesinde önemli roller oynayabilir (6, 233, 259-261).

2) Hipoksi

Obezite gelişimi sırasında yağ dokusunun hızlı genişlemesi (adiposit hipertrofisi), yetersiz adipoz doku vaskülarizasyonu ve ayrıca artan adiposit oksijen tüketimi bir transkripsiyon faktörler ailesi olan hipoksi ile indüklenebilir faktörleri aktive edebilen adipoz doku hipoksisi ile sonuçlanır (262-264). Adipositlerde hipoksi ile indüklenebilir faktör 1α 'nın delesyonu, yağ dokusunda hipoksi ile indüklenebilir faktör 1α 'nın aşırı ekspresyonunu azaltır ve farelerde yüksek yağlı diyetle indüklenen adipoz doku iltihabını şiddetlendirir (262, 263, 265). Hipoksi, monosit kemotaktik protein-1 ve lökotrien B4 gibi kemokinlerin adiposit ekspresyonunu indükleyebilir, bu da adipoz dokuda immün hücre birikimini ve inflamasyonu başlatarak adipoz doku inflamasyonuna katkıda bulunabilir (262). Bu çalışmalar, yağ asitlerine benzer şekilde, hipoksinin, immün hücreleri toplayan kemokinlerin adiposit ekspresyonunu indükleyerek ve esas olarak hipoksi ile indüklenebilir faktörler 1α ve JNK yoluyla makrofaj M1 benzeri polarizasyonu indükleyerek adipoz doku inflamasyonunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde çok önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (229).

2) Bağırsak Mikrobiyotası ve Lipopolisakkaritler

Çok sayıda çalışma, obezite veya yüksek yağlı diyetle beslenmenin, lipopolisakkarit içeren mikrobiyotadaki artışlar ve artan bağırsak geçirgenliği ile bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu ve bunun metabolik endotoksemiye yol açan lipopolisakkarit plazma seviyelerini yükseltebileceğini göstermektedir (266, 267). Metabolik endotoksemideki lipopolisakkarit, toll-like reseptör 4 ve CD14 ile etkileşimler yoluyla adipositlerde ve makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu indüklemek dahil olmak üzere proinflamasyonu ortaya çıkararak yağ dokusu inflamasyonuna katkıda bulunabilir (268, 269). Bu hipotezi doğrulamak için, mikropsuz fareler veya metabolik endotoksemiye azaltmak için antibiyotik tedavisi gören farelerde veya CD14, toll like reseptör 4 veya ilişkili sinyal molekülü delesyonlu farelerde yüksek yağlı diyet veya obezitenin neden olduğu yağ dokusu iltihabı iyileşmiştir (269, 270). Bu nedenle,

bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerden ve bağırsak geçirgenliğinin artmasından kaynaklanan metabolik endotoksemi, adipositleri, makrofajları ve diğer bağırsıklık hücrelerini etkileyerek obeziteye bağlı yağ dokusu iltihabının tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde rol oynayabilir (266, 267).

2.6.5. İnflamasyon ve Metabolizma

Yukarıda anlatıldığı gibi sağlıklı koşullarda normal yağ dokusunda homeostaz antiinflamatuvar ortamla ilişkilidir. Buna karşılık, insülin direncine sahip obezite, yağ dokusunda proinflamasyon ile ilişkilidir. İnsülin direnci, adipoz doku inflamasyonundan önce gelebilir ve buna katkıda bulunabilirse de, çoğu çalışma, inflamasyonun insülin direncinin gelişiminde nedensel bir rol oynadığını desteklemektedir (271). Alternatif olarak, inflamasyon, obezitenin farklı koşullarında veya evrelerinde farklı roller oynayabilir. Bir kez başlatıldığında, inflamasyon ve insülin direnci birbirini şiddetlendirebilir. Adipoz doku inflamasyonu, inflamatuvar hücrelerin/moleküllerin adipositlerdeki insülin sinyalizasyonu ve metabolizması üzerindeki otokrin etkileri ve adipoz doku tarafından salgılanan inflamatuvar moleküllerin diğer dokulardaki, özellikle iskelet kası ve karaciğer insülin duyarlılığı üzerindeki endokrin etkileri yoluyla lokal (yağ dokusu) ve sistemik insülin direncine katkıda bulunabilir. Ek olarak, inflamasyonun preadiposit/adiposit metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri, yağ dokusundan iskelet kası ve karaciğere yağ yayılmasını hızlandırabilir ve bu dokularda ektopik yağ birikimi ve insülin direnci ile sonuçlanabilir, bu da sistemik insülin direnci ve Tip 2 DM'de hayati rol oynar (227, 233, 272, 273).

2.6.6. Yağ Dokusu İnflamasyonunun İnsülin Direncine Katkıları ve Tedavideki Hedefler

Obezitede adipoz dokuda artmış inflamasyon raporundan bu yana adipoz doku inflamasyonunun obeziteye bağlı insülin direnci ve Tip 2 DM ile ilişkisi ve potansiyel katkısı çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur.

Daha önceki çalışmalar, obez farelerde ve insanlarda artmış yağ dokusu TNF- α ve makrofajların insülin direnci ile ilişkilerini göstermiştir (4, 139, 232). Yağ dokusu makrofajlarındaki artışın, yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteye sahip farelerde insülin direncinden önce geldiği görülmektedir (232). Yapılan çalışmalar, yağ dokusu

makrofajlarının ve TNF- α 'nın insülin direncinin gelişimindeki rolünü desteklemektedir (229). Artan adipoz doku T hücreleri, özellikle CD8+ efektör/efektör bellek T hücreleri ve CD4+ Th1 hücreleri, hem farelerde hem de insanlarda insülin direnci ile ilişkilidir (240, 274-276). Buna karşılık, Th2 hücrelerinin veya düzenleyici T hücrelerinin adaptif transferi veya genişlemesi, obez farelerin insülin direnci geliştirmesini önler, bu da antiinflamatuvar bağışıklık hücrelerinin obeziteye bağlı insülin direncinde koruyucu bir rolü olduğunu düşündürür (277, 278).

Yağ dokusu iltihabının insülin direncine katkıda bulunmasında moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır ve multifaktöriyel olabilir. Bağışıklık hücrelerinin çoğu, adipositler ve iskelet kası miyositleri dahil metabolizmayı olumsuz şekilde düzenleyebilen ve çeşitli hücre tiplerinde insülin direncine neden olabilen TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakan makrofajlar ve T hücreleri aracılığıyla, parakrin veya endokrin etkiler yoluyla obeziteye bağlı insülin direncine katkıda bulunabilir (279-283).

Son çalışmalar, immün hücrelerin kahverengi yağ dokusu aktivitesini veya beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini düzenleyebildiğini böylece yağlanma ve metabolizmayı etkilediğini göstermektedir (284). IL-4 ve IL-13 dahil olmak üzere antiinflamatuvar sitokinlerin ve eozinofillerin beyaz deri altı yağ dokusunun kahverengileşmesini teşvik edebileceği ve makrofaj M2 polarizasyonunu indükleyerek obeziteye karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (285). Soğuğa maruz kalmanın yağ dokusunda M2 benzeri makrofajları artırdığı, bunun da kahverengi yağ dokusunu ve beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini aktive eden katekolaminleri serbest bıraktığı gösterilmiştir (286). Antiinflamasyonun aksine, proinflamasyonun çoğunlukla soğuk veya β 3 agonist tarafından indüklenen yağ dokusu kahverengileşmesini baskıladığı gösterilmiştir. M1 benzeri makrofajlar ve sitokinler TNF- α ve IL-1 β , in vitro ve in vivo olarak adipoz doku/adipositlerde ayrıştırma proteini (UCP) 1 ekspresyonunu inhibe eder (287, 288). Makrofajlar üzerindeki α 4 integrin ve adipositler üzerindeki vasküler hücre yapışma molekülü-1'in etkileşiminin aracılık ettiği doğrudan makrofaj-adiposit teması, ayrıca yağ dokusu kahverengileşmesinin M1 benzeri makrofaj aracılı baskılanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (289). Ek olarak, IFN- γ 'nın, doku kültüründe adiposit UCP-1 ekspresyonunu ve kahverengileşmeyi inhibe edebileceği ve CD8+ T hücrelerinin

farelerde adipoz doku kahverengileşmesi üzerinde inhibitör etki yapabileceği bildirilmiştir (290, 291).

İnflamasyon, özellikle uzun süreli kronik inflamasyon, obeziteye bağlı insülin direncinin ve Tip 2 DM'nin gelişmesinde ve ilerlemesinde metabolizmayı düzenleyen mekanizmalar üzerinde önemli rol oynar (229). İnflamasyonun obezitedeki rolü nedeniyle, inflamasyonu hedeflemek, insülin direnci ve Tip 2 DM dahil olmak üzere obezite bağlantılı hastalıklar için yeni bir tedaviyi temsil eder. Çok sayıda hayvan çalışması, obeziteye bağlı insülin direnci ve metabolik hastalık için inflamasyonun azaltılması veya baskılanmasının faydasını göstermiştir (229).

Çok sayıda antidiyabetik ilaç antiinflamatuvar özelliktedir. Daha da önemlisi, insülin direnci ve Tip 2 DM tedavisinde antiinflamatuvar ilaçların etkinliğini test eden (pre)linik çalışmalardan bazı umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, genel olarak, metabolik hastalığı tedavi etmek için inflamasyonu spesifik olarak hedeflemeye yönelik klinik yaklaşım zorlu olmaya devam etmektedir (292, 293).

Klasik geniş spektrumlu antiinflamatuvar ilaçlar, salisilatlar, obezite ve/veya insülin direnci ve Tip 2 DM olan insanlarda inflamasyonu azaltır ve kan şekeri düzeylerini düşürür (292-295). Diğer bir jenerik antiinflamatuvar ilaç olan metotreksat, romatoid artritli hastalarda HbA1c seviyelerini düşürür (296). Bununla birlikte, yakın tarihli Kardiyovasküler İnflamasyon Azaltma Denemesi çalışmasında, düşük doz metotreksatın IL-1 β , IL-6 veya CRP düzeylerini düşürmediği, kardiyovasküler etkiler üzerinde fayda sağlamadığı sonucu ortaya çıkmıştır (297).

Tip 2 DM'nin tedavisi veya önlenmesi için spesifik yolları hedefleyen birkaç başka antiinflamatuvar ilaç da test edilmiştir. Gerçekten de bir anti-IL-1 β antikorunu olan canakinumab ve bir IL-1R antagonisti olan anakinra dahil olmak üzere IL-1 β antagonistlerinin, birkaç çalışmada inflamasyonu azalttığı ve kandaki glukoz veya HbA1c seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (292, 293, 298, 299). Bununla birlikte, CANTOS çalışmasında (Canakinumab Antiinflamatuvar Tromboz Sonuçları Çalışması) canakinumab tarafından IL-1 β inhibisyonunun, HbA1c'yi düşürmede ve Tip 2 DM vakalarını tedavi etmede uzun vadede fayda sağlamadığı gösterilmiştir (298). TNF- α inhibitörleriyle tedavide de glukoz veya HbA1c düşürücü etkiler için tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (292, 293).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada obez ve Tip 2 diyabetli çocuklarda inflamatuvar belirteçlerde değişiklik olup olmadığını belirlemek ve inflamatuvar belirteçlerin kan şekeri, insülin düzeyi, lipid profili, tansiyon arteryel değerleri ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek amaçlandı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.03.2019 tarihinde 2019-050 numaralı etik kurul onamı alındı (EK-1). Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından Bilimsel Araştırma Projesi (2019/085) olarak desteklendi. Bu prospektif çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Mayıs 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran, 10-18 yaş arasında obez/kilolu, Tip 2 DM'li ve vücut kitle indeksi normal olan sağlıklı çocuğun gönüllü onamının alınmasını takiben dahil edilmesi planlandı (EK-2). Çalışmaya dahil edilme kriterleri her üç grup için belirlendi.

- **Obez/Kilolu Grupta Dahil Edilme Kriterleri:**

1. 10-18 yaş arasında VKİ 85. persentilin üzerinde olan ve Tip 2 diyabet tanısı almamış olması
2. Kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanım hikayesinin olmaması
3. Tiroid fonksiyon testlerinin normal olması
4. Akut enfeksiyon hikayesinin olmaması
5. Genetik ya da sendromik bir tanısının olmaması
6. Endokrin hastalıklara ikincil obezite tanısı almamış olması
7. Ekzojen obezite tanısı almış olması

- **Tip 2 Diyabetes Mellitus İçin Dahil Edilme Kriterleri:**

1. 10-18 yaş arasında Tip 2 diyabet tanısı almış kilolu veya obez olgular
Tip 2 Diyabet tanı kriteri:
- Açlık kan şekerinin 126 mg/dL ve üzerinde olması

- OGTT’de 2. saat kan şekerinin 200 mg/dL ve üzerinde olması

- HbA1c değerinin %6,5 ve üzerinde olması

2. Kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanım hikayesinin olmaması

3. Tiroid fonksiyon testlerinin normal olması

4. Akut enfeksiyon hikayesinin olmaması

5. Genetik ya da sendromik bir tanısının olmaması

- **Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri:**

1. 10-18 yaş arasında VKİ 85. persentilin altında olması

2. Kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanım hikayesinin olmaması

3. Tiroid fonksiyon testlerinin normal olması

4. Akut enfeksiyon hikayesinin olmaması

5. Genetik ya da sendromik bir tanısının olmaması

3.1. ÖYKÜ ALINMASI

Tüm olguların yaşı, cinsiyeti, doğum haftası, doğum ağırlığı, obez ve Tip 2 diyabetli grupta anne sütü alım zamanı, inek sütü alımına başlama zamanı, kilo alımının kaç yaşında başladığı, birinci ve ikinci derece akrabalarında obezite, Tip 2 DM, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp-damar hastalığı soruldu ve kaydedildi.

3.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI

Tüm antropometrik ölçümler aynı hekim tarafından SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği’nde yapıldı.

Boy ölçümü; harpenden stadiyometre ile olguların ayakları çıplak ve birleşik olarak arkalarındaki stadiyometreye baş arkası, sırt, kalça, ayak topuklarının arkasının değmesi ve dik bir şekilde sabit durmaları sağlanarak, çene mandibula köşesinden hafifçe yukarı doğru kaldırılarak, göz ile kulak kepçesi üst kısmı arasından geçirilen

çizginin yere paralel olmasına dikkat edilerek başın üzerinden ayak tabanına kadar olan uzunluk ölçüldü.

Ağırlık ölçümü; taşınabilen, hassas, elektronik 50 grama duyarlı baskül düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra sabah aç karnına olacak şekilde ölçüm yapıldı. Baskülde görülen değer kg cinsinden kaydedildi.

Vücut kitle indeksi: Vücut ağırlığının kilogram olarak boy uzunluğunun metre kare cinsine bölünmesi ile bulundu. VKİ'nin 85-95 persentil ($>+1$ SDS) arasında olması fazla kiloluluk, 95 persentil ($>+2$ SDS) ve üzerinde olması obez olarak tanımlandı (1).

Hastaların boy, ağırlık, vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları (sds) otomatik olarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen ÇEDD-Çözüm ile hesaplandı (300).

Bel çevresi ölçümü: Tüm olgulardan hasta ayakta iken karın rahat, kollar yanda ve ayaklar birleşik konumda iken normal bir ekspirasyonun sonunda ölçüldü. Sağ iliak krestin en üst lateral sınırının hemen üstünde gövdenin en ince olduğu, umblikus üzerinden esnemeyen bir mezura ile ölçüm yapıldı. Türk çocukları için belirlenmiş bel çevresi persentil eğrileri kullanılarak değerlendirildi (51).

Kalça çevresi ölçümü: Ayakta dururken gluteal bölgenin büyük trokanterler üzerinden en geniş seviyede yere paralel olacak şekilde esnemeyen bir mezura ile ölçüldü.

3.3. FİZİK MUAYENE

Tüm olgularda kan basıncı yaşa ve hastanın kol uzunluğuna uygun manşon kullanılarak civalı tansiyon aleti ile ölçüldü. Puberte Tanner Marshall kriterlerine göre evrelendi (301). Tüm olgularda ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve akantozis nigrikans varlığı ve lokalizasyonu kaydedildi.

3.4. SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda bir gecelik (en az 8 saatlik) açlık sonrası kan örnekleri alındı. SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve

Araştırma Hastanesi laboratuvarında obez/kilolu ve Tip 2 DM grubu için açlık glukozu, açlık insülini, kolesterol, trigliserid, HDL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), HbA1c düzeyi, ayrıca Tip 2 DM grubunda ek olarak C-peptid, anti glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru, anti adacık antikoru, anti insülin antikoru, idrarda ve kanda keton, kan gazı ölçümleri yapıldı.

Glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid , AST, ALT düzeyleri otomasyon yöntemi Beckman Coulter AU500 ile, insülin düzeyi kemiluminesans metodu (Advia Centaur X-P) ile, HbA1c yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi PREMIER marka cihaz ile ölçüldü. İnsülin direnci homeostasis modeli (HOMA-IR) değerlendirmesi, açlık insülin konsantrasyonu (U/mL) × açlık glukoz konsantrasyonu (mg/dL) /405 formülü ile hesaplandı (302). HOMA-IR indeksi sınır değeri prepubertal kızlar için 2,22, erkekler için 2,67, pubertal kızlar için 3,82, erkekler için 5,22 olarak kabul edildi (303). C-peptid düzeyi kemiluminesans immünoanaliz yöntemi ile, diyabet otoantikoru olan anti-GAD antikoru, anti adacık antikoru ve anti insülin antikoru elektrokemiluminesans immünoanaliz yöntemi ile ölçüldü. Kan ve idrar ketonu Laboquick idrar tahlili reaktif stripleri ile bakıldı. Bu test ketonların nitroprusside ve asetoasetik asitle reaksiyonuna dayanmaktadır. Olumlu sonuçlar için daha koyu pembe veya mor renk, negatif sonuçlar için açık pembeye uzanan bir renk değişikliği gösterir. Kan gazı ABL90 kan gazı analizörü ile ölçüldü. Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ulusal sağlık enstitüsünün referanslarına göre değerlendirildi (304). AST düzeyi için referans aralık olarak belirtilen <47 U/L ALT düzeyi için <39 U/L, C-peptid düzeyi için 0,9-7,1 ng/mL arasındaki değerler normal aralık olarak kabul edildi.

Tüm gruplarda serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ , TGF- β ve IL-10 düzeylerinin ölçümü için kanlar, sarı kapaklı jelli tüplere alındıktan 30 dakika sonra 3000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere konulup hemen -20⁰C'de donduruldu ve ardından sonraki analize kadar -80⁰C'de saklandı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı'nda enzim bağlantılı immünoassay (ELISA) yöntemi ile ticari bir kit (Bioassay

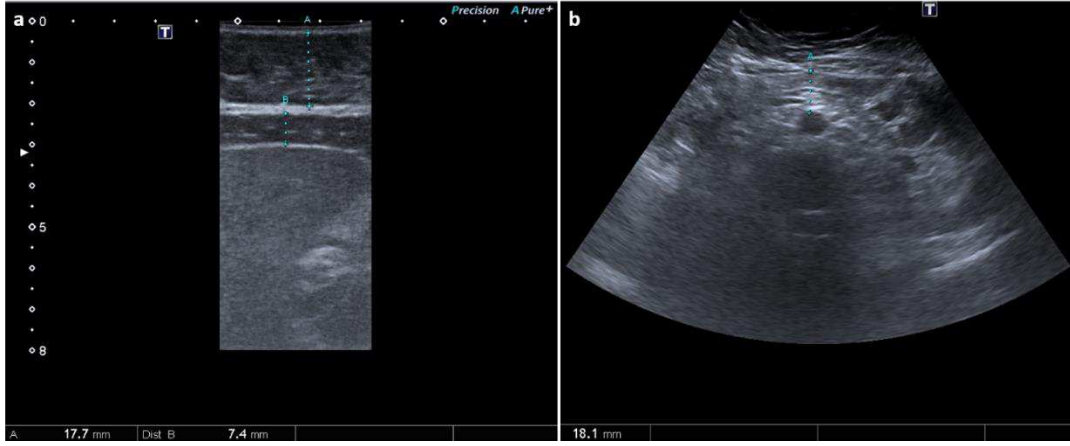
Technology Laboratory Shanghai Korain Biotech Co.) kullanılarak analiz edildi. Kitlere ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla <8% ve <10% olarak verilmiştir. Çalışma sürecindeki yıkama işlemleri BİOTEK marka yıkama cihazı (ELx50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile, absorbans okumaları ise BİOTEK marka okuyucu (ELx800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapıldı.

Metabolik sendrom IDF'in çocuklar için uyarlanmış kriterlerine göre belirlendi. Bu kriterlere göre; 10-16 yaş arasında bel çevresi ≥ 90 persentil, trigliserid ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL durumunda; bel çevresi ≥ 90 persentil olmasına ek olarak trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon veya anormal glukoz dengesi kriterlerinden 2'sinin varlığı metabolik sendrom olarak kabul edildi (52).

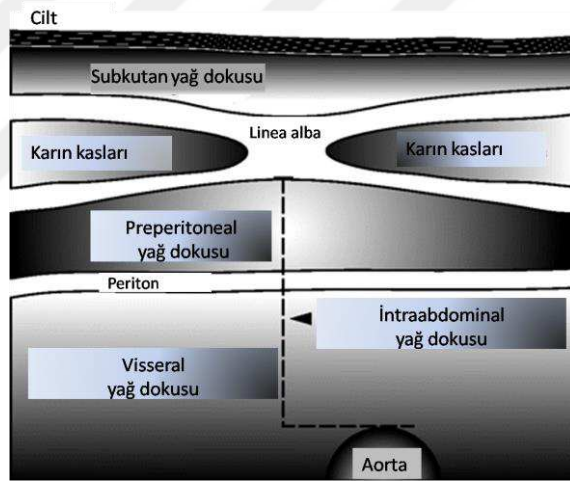
3.5. ABDOMİNAL YAĞ DAĞILIM ÖLÇÜMLERİNİN ULTRASONOGRAFİ İLE YAPILMASI

İntraabdominal yağ dağılımını ve hepatosteatozu değerlendirmek için ultrasonografik ölçüm ve değerlendirmeler Toshiba Aplio 500 cihazı (Toshiba, Tokyo / Japonya) ile deneyimli tek pediatrik radyolog tarafından gerçekleştirildi.

Şekil 8 ve Şekil 9'de örnek görüntülerde verildiği gibi subkutan ve preperitoneal yağ doku kalınlık ölçümleri supin pozisyonda ksifoidin hemen altında orta hatta, lineer 7,5 Mhz prob ile longitudinal planda yapıldı. Subkutan yağ doku için cilt ve linea alba arasındaki en ince yağ doku kalınlığı, preperitoneal yağ doku için ise linea alba ve karaciğer arasındaki en kalın yağ doku kalınlığı ölçüldü. Viserel yağ doku kalınlığı ise 3,5 Mhz konveks prob kullanılarak umblikusun yaklaşık 5 cm üstünde orta hatta aksiyel planda aorta ön duvarı ile abdominal kasların iç yüzü arasında kalan yağ doku kalınlığı ölçülerek değerlendirildi. Her hasta için üçer ölçüm gerçekleştirilerek ortalama değer sonuç olarak belirlendi.



Şekil 8. Ultrasonografik görüntüler (a) subkutan yağ doku (A) ve preperitoneal yağ doku (B) kalınlık ölçümleri ile konveks prob ile elde edilen (b) viseral yağ doku kalınlık ölçümlerini gösteriyor.



Şekil 9. Ultrasonografik olarak karın içi yağ dokusu ölçümünde kullanılan anatomik belirleyiciler- Vlachos IS. ve arkadaşlarından alınmıştır (305).

Steatoz karaciğer parankim eko paterninin değerlendirilmesi yoluyla sınıflandırılmıştır;

Evre 1, karaciğer parankim ekosunda hafif artış söz konusudur, ancak periportal ve diyafragmatik ekojenite izlenebilir

Evre 2, periportal ekojenitenin de izlenemediği karaciğer parankim ekosunda ılımlı düzeyde artış vardır, ancak diyafram ekojenitesi seçilebilir.

Evre 3, periportal ekojenite ve diyafram ekojenitesinin ayrı olarak seçilemediği ağır karaciğer parankim eko artışı söz konusudur (306).

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için SPSS 20 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için p değerinin 0,05'ten küçük olması kabul edilmiştir. Değişkenlerin tanımlayıcı analizleri yapılmıştır. Grubun tamamında veri olmaması durumunda analizler mevcut kişiler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare ve Fisher kesinlik testleri kullanılmıştır. Ölçüm tipi verilerin kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında normal dağılım olan değişkenlerde Student's t ve One Way Anova, normal dağılım olmaması halinde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. İki ölçüm tipi verinin karşılaştırılmasında korelasyon testlerinden Spearman korelasyon testi kullanılmış; >0,7 güçlü, 0,3-0,7 orta, <0,3 ise zayıf korelasyon kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya; 28 (%31,8) kontrol, 44 (%50) obez/kilolu ve 16 (%18,2) Tip 2 DM olmak üzere 88 olgu alındı. Seksen sekiz olgunun yaş ortalaması $162,7 \pm 28,0$ (120 ile 215 ay arası) aydı. Olguların 59'u (%67) kız, 29'u (%33) erkekti. Üç grupta yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırasıyla $p=0,953$, $p=0,284$). Doğum haftaları sorgulandığında 80'i (%93) term, 6'sı (%7) preterm doğmuştu. Tüm grupta doğum ağırlığı ortalaması $3,2 \pm 0,6$ kilogramdı ve üç grupta doğum ağırlığı ortalaması benzerdi ($p=0,256$). Anne sütü alım zamanı ortalaması obez/kilolu grupta $16,9 \pm 9,9$ ay, Tip 2 DM grubunda $12,9 \pm 11,0$ ay olup benzerdi ($p=0,147$). İnek sütü başlama zamanı obez/kilolu grupta ortalama $17,5 \pm 7,1$ ay, Tip 2 DM grubunda $15,7 \pm 7,9$ ay olup benzerdi ($p=0,19$). Kilo alım başlangıç zamanı obez/kilolu grupta $7,0 \pm 4,0$ yıl, Tip 2 DM grubunda $6,7 \pm 4,4$ yıl olup benzerdi ($p=0,847$) (Tablo 6).

Tablo 6. Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Kontrol Grup (n=28)	Obez/Kilolu Grup (n=44)	Tip 2 DM Grubu (n=16)	Tüm Grup (n=88)	P
Yaş (ay)	163,4±28,6	161,3±28,1	164,7±29,7	162,7±28,0	0,953
Cinsiyet					
Erkek	7 (%25,0)	18 (%40,9)	4 (%25,0)	29 (%33,0)	0,284
Kız	21 (%75,0)	26 (%59,1)	12 (%75,0)	59 (%67,0)	
Doğum haftası					
Term	26 (%92,9)	40 (%90,9)	14 (%100,0)	80 (%93,0)	-
Preterm	2 (%7,1)	4 (%9,1)	0 (%0,0)	6 (%7,0)	
Doğum ağırlığı (kg)	3,2±0,5	3,2±0,6	3,5±0,7	3,2±0,6	0,256
Anne sütü alım süresi (ay)	-	16,9±9,9	12,9±11,0	15,8±10,3	0,147
İnek sütü başlama zamanı (ay)	-	17,5±7,1	15,7±7,9	17,0±7,3	0,190
Kilo alma başlangıç zamanı (yıl)	-	7,0±4,0	6,7±4,4	6,9±4,1	0,847

Obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubu ailede obezite, diyabet, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) hikayeleri yönünden karşılaştırıldı (Tablo 7). Kırk dört obez/kilolu olgunun 30'unda (%68,2), 16 Tip 2 DM'li olgunun 10'unda (%62,5) ailede obezite öyküsü vardı ve iki grup da benzerdi ($p=0,68$). Kırk dört obez/kilolu olgunun 23'ünde (%52,3) annede, 16'sında (%36,4) babada, 4'ünde (%9,1) kardeşte ve 8'inde (%18,2) diğer aile üyelerinde obezite öyküsü vardı. On altı Tip 2 DM'li olgunun 8'inde (%50) annede, 5'inde (%31,2) babada, 2'sinde (%12,5) kardeşte, 4'ünde (%25) diğer aile üyelerinde obezite öyküsü vardı. Ailede obezite öyküsü obez/kilolu grupla Tip 2 DM'li grupta benzerdi. Kırk dört obez/kilolu olgunun 31'inde (%70,5), 16 Tip 2 DM'li olgunun 16'sında (%100) ailede diyabetes mellitus öyküsü vardı. Kırk dört obez/kilolu olgunun 7'sinde (%15,9) annede, 7'sinde (%15,9) babada, 27'sinde (%61,4) diğer aile üyelerinde diyabetes mellitus öyküsü vardı. On altı Tip 2 DM'li olgunun 9'unda (%56,2) annede, 4'ünde (%25) babada, 13'ünde (%81,2) diğer aile üyelerinde diyabetes mellitus öyküsü vardı. Tip 2 DM grubunda ailede ve annede DM öyküsü obez/kilolu gruptan anlamlı olarak fazlaydı (ailede DM öyküsü için $p=0,013$; annede DM öyküsü için $p=0,006$). Kırk dört obez/kilolu olgunun 15'inde (%34,1), 16 Tip 2 DM'li olgunun 8'inde (%50) ailede hiperlipidemi öyküsü vardı ve iki grupta benzerdi ($p=0,262$). Kırk dört obez/kilolu olgunun 16'sında (%36,4), 16 Tip 2 DM'li olgunun 9'unda (%56,2) ailede ASKH öyküsü vardı ve iki grupta benzerdi ($p=0,167$).

Tablo 7. Obez/kilolu grup ve Tip 2 DM gruplarında aile öyküsü

	Obez/Kilolu Grup (n=44)	Tip 2 DM Grubu (n=16)	p
Ailede obezite			
Yok	14 (%31,8)	6 (%37,5)	0,680
Var	30 (%68,2)	10 (%62,5)	
Annede obezite			
Yok	21 (%47,7)	8 (%50,0)	0,876
Var	23 (%52,3)	8 (%50,0)	
Babada obezite			
Yok	28 (%63,6)	11 (%68,8)	0,713
Var	16 (%36,4)	5 (%31,2)	
Kardeşte obezite			
Yok	40 (%90,9)	14 (%87,5)	0,653
Var	4 % (9,1)	2 (%12,5)	
Diğer aile üyelerinde obezite			
Yok	36 (%81,8)	12 (%75,0)	0,716
Var	8 (%18,2)	4 (%25,0)	
Ailede diyabetes mellitus			
Yok	13 (%29,5)	0 (%0,0)	0,013¹
Var	31 (%70,5)	16 (%100,0)	
Annede diyabetes mellitus			
Yok	37 (%84,1)	7 (%43,8)	0,006¹
Var	7 (%15,9)	9 (%56,2)	
Babada diyabetes mellitus			
Yok	37 (%84,1)	12 (%75,0)	0,462
Var	7 (%15,9)	4 (%25,0)	
Diğer aile üyelerinde diyabetes mellitus			
Yok	17 (%38,6)	3 (%18,8)	0,148
Var	27 (%61,4)	13 (%81,2)	
Ailede hiperlipidemi			
Yok	29 (%65,9)	8 (%50,0)	0,262
Var	15 (%34,1)	8 (%50,0)	
Ailede aterosklerotik kalp hastalığı			
Yok	28 (%63,6)	7 (%43,8)	0,167
Var	16 (%36,4)	9 (%56,2)	

¹ Tip 2 DM grubu obez/kilolu gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır (p<0,05).

Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri ve fizik muayene bulguları Tablo 8’de verildi. Boy sds ortalaması obez/kilolu grupta $0,4\pm 1,2$, Tip 2 DM grubunda $0,5\pm 1,6$, kontrol grubunda $0,3\pm 1,1$ olup benzerdi ($p=0,635$). Vücut ağırlığı sds’si ortalaması obez/kilolu grupta $2,4\pm 0,7$, Tip 2 DM grubunda $3,2\pm 1,6$, kontrol grubunda $-0,3\pm 0,9$ olup obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda, kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). VKİ sds ortalaması obez/kilolu grupta $2,4\pm 0,5$, Tip 2 DM grubunda $2,8\pm 1,0$, kontrol grubunda $-0,4\pm 0,9$ olup obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda benzer, kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Bel çevresi ortalaması obez/kilolu grupta $95,8\pm 9,9$ cm, Tip 2 DM grubunda $94,0\pm 18,2$ cm, kontrol grubunda $67,6\pm 7,6$ cm olup obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Kalça çevresi ortalaması obez/kilolu grupta $105,4\pm 8,7$ cm, Tip 2 DM grubunda $112,6\pm 15,2$ cm, kontrol grubunda $81,9\pm 10,2$ cm olup obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Sistolik kan basıncı ortalaması obez/kilolu grupta $116,6\pm 10,6$ mmHg, Tip 2 DM grubunda $121,9\pm 14,2$ mmHg, kontrol grubunda $110,3\pm 8,8$ mmHg olup Tip 2 DM grubu kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p=0,009$). Diyastolik kan basıncı ortalaması obez/kilolu grupta $71,6\pm 10,2$ mmHg, Tip 2 DM grubunda $75,6\pm 10,9$ mmHg, kontrol grubunda $67,2\pm 6,8$ mmHg olup Tip 2 DM grubu kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p=0,039$). Obez/kilolu gruptaki 44 olgunun 39’u (%88,6) pubertal; Tip 2 DM’li 16 olgunun tümü (%100) pubertal; kontrol grubunda 28 olgunun 26’sı (%92,9) pubertaldi. Obez/kilolu 44 olgunun 19’unda (%43,2), Tip 2 DM’li 16 olgunun 11’inde (%68,8) akantozis nigrikans saptandı ($p=0,08$). IDF kriterlerine göre obez/kilolu 44 olgunun 14’ünde (%31,8), Tip 2 DM’li 16 olgunun 11’inde (%68,8) metabolik sendrom saptandı ($p=0,01$).

Tablo 8. Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri, fizik muayene bulguları

	Kontrol Grubu (n=28)	Obez/Kilolu Grup (n=44)	Tip 2 DM Grubu (n=16)	p
Yaş (ay)	163,4±28,6	161,3±28,1	164,7±29,7	0,953
Boy (cm)	157,9±12,6	158,5±9,7	160,8±10,4	0,685
Boy sds	0,3±1,1	0,4±1,2	0,5±1,6	0,635
Boy persentil	52,2±28,8	58,5±29,5	61,8±34,6	0,473
Ağırlık (kg)	48,4±11,8	75,2±13,7	88,4±25,1	<0,001 ¹
Ağırlık sds	-0,3±0,9	2,4±0,7	3,2±1,6	<0,001 ¹
Ağırlık persentil	45,6±28,9	97,6±3,6	94,1±22,3	<0,001 ¹
VKİ (kg/m²)	18,6±3,4	29,7±2,9	33,8±8,0	<0,001 ¹
VKİ sds	-0,4±0,9	2,4±0,5	2,8±1,0	<0,001 ¹
VKİ persentil	38,7±27,7	98,5±1,8	97,2±8,2	<0,001 ¹
Bel çevresi (cm)	67,6±7,6	95,8±9,9	94,0±18,2	<0,001 ¹
Kalça çevresi (cm)	81,9±10,2	105,4±8,7	112,6±15,2	<0,001 ¹
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110,3±8,8	116,6±10,6	121,9±14,2	0,009 ²
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	67,2±6,8	71,6±10,2	75,6±10,9	0,039 ²
Puberte evresi				
Pubertal	26 (%92,9)	39 (%88,6)	16 (%100,0)	
Evre 1	2 (%7,1)	5 (%11,4)	0 (%0,0)	
Evre 2	4 (%14,3)	7 (%15,9)	2 (%12,5)	
Evre 3	3 (%10,7)	7 (%15,9)	1 (%6,2)	-
Evre 4	7 (%25,0)	11 (%25,0)	2 (%12,5)	
Evre 5	12 (%42,9)	14 (%31,8)	11 (%68,8)	
Akantozis Nigrikans				
Yok	-	25 (%56,8)	5 (%31,2)	0,080
Var	-	19 (%43,2)	11 (%68,8)	
Aksilla	-	6 (%13,6)	6 (%37,5)	
Boyun	-	16 (%36,4)	7 (%43,8)	
Ense	-	0 (%0,0)	2 (%12,5)	
Bilinmiyor	-	-	1 (%6,2)	

¹ Kontrol grubu, obez/kilolu ve Tip 2 DM grubundan anlamlı derecede farklıdır (p<0,005).² Tip 2 DM grubu, kontrol grubundan anlamlı derecede farklıdır (p<0,005).

Tablo 9’da obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunun laboratuvar özellikleri verilmiştir. Açlık kan şekeri düzeyi obez/kilolu grupta $96,8 \pm 7,7$ mg/dL, Tip 2 DM grubunda $212,9 \pm 201,0$ mg/dL olup Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı yüksekti ($p < 0,001$). Açlık insülin düzeyi obez/kilolu grupta $26,5 \pm 11,7$ mIU/mL, Tip 2 DM grubunda $41,2 \pm 40,9$ mIU/mL olup istatistiksel açıdan fark yoktu ($p = 0,57$). HOMA-IR değeri Tip 2 DM grubunda ortalama $14,7 \pm 11,3$, obez/kilolu grupta ortalama $6,3 \pm 2,9$ saptandı. Obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid benzer bulundu. HDL kolesterol düzeyi obez/kilolu grupta $46,8 \pm 8,9$ mg/dL, Tip 2 DM grubunda $39,5 \pm 8,3$ mg/dL olup Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı düşüktü ($p = 0,016$). AST ve ALT düzeyleri her iki grupta benzerdi. HbA1c düzeyi obez/kilolu grupta $5,5 \pm 0,3$, Tip 2 DM grubunda $8,7 \pm 2,4$ olup Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı yüksekti ($p < 0,001$).

Tablo 9. Obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda laboratuvar özellikler

	Obez/Kilolu Grup (n=44)	Tip 2 DM Grubu (n=16)	p
Açlık kan şekeri (mg/dL)	96,8±7,7	212,9±201,0	<0,001¹
Açlık insülin (mIU/mL)	26,5±11,7	41,2±40,9	0,570
HOMA-IR	6,3±2,9		
Total kolesterol (mg/dL)	168,4±32,7	174,4±34,1	0,525
Normal (%)	42 (95,5)	16 (100,0)	
Yüksek (%)	2 (4,5)	0 (0,0)	
LDL kolesterol (mg/dL)	93,8±30,4	102,9±26,9	0,297
Normal (%)	38 (86,4)	15 (93,8)	
Yüksek (%)	6 (13,6)	1 (6,2)	
HDL kolesterol (mg/dL)	46,8±8,9	39,5±8,3	0,016¹
Normal (%)	33 (75,0)	7 (43,8)	
Düşük (%)	11 (25,0)	9 (56,2)	
TG (mg/dL)	143,3±70,8	149,8±56,8	0,457
Normal (%)	24 (54,5)	6 (37,5)	
Yüksek (%)	20 (45,5)	10 (62,5)	
AST (U/L)	24,8±8,4	32,0±17,7	0,108
Normal (%)	44 (100,0)	13 (81,2)	
Yüksek (%)	0 (0,0)	3 (18,8)	
ALT (U/L)	27,6±20,1	47,6±36,3	0,055
Normal (%)	36 (81,8)	9 (56,2)	
Yüksek (%)	8 (18,2)	7 (43,8)	
HbA1c (%)	5,5±0,3	8,7±2,4	<0,001¹

¹ Tip 2 DM grubu obez/kilolu gruptan anlamlı derecede farklıdır (p<0,05).

On altı Tip 2 DM'li hastaya ait klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 10' da verildi. Tip 2 DM grubunda 7 olgu (%43,8) kilo fazlalığı, 2 olgu (%12,5) çok su içme, 1 olgu (%6,3) çok yemek yeme, 1 olgu (%6,3) baş dönmesi, 1 olgu (%6,3) burun kanaması, 1 olgu (%6,3) ciltte kararma, 1 olgu (%6,3) karın ağrısı ve 1 olgu (%6,3) görmede bulanıklık şikayeti ile başvurmuştu. Bir hasta da rutin kan tetkikinde rastlantısal hiperglisemi saptanarak yönlendirilmişti. Hastaların 13'üne (%81,3) HbA1c, 3'üne (%18,8) ise OGTT ile tanı konuldu. Klinik prezentasyon 14 olguda (%87,5) hiperglisemi, 1 (%6,3) olguda ketoz, 1 (%6,3) olguda ise ketoasidoz şeklindeydi. Tip 2 DM hastalarında bakılan C-peptid düzeyi 9 olguda (%64,3) normal, 5 olguda (%35,7) yüksek bulundu. Anti-adacık ve anti-insülin antikoru tüm Tip 2 DM hastalarında negatif saptanırken, Anti-GAD antikoru 1 olguda pozitif bulundu.

Tablo 10. Tip 2 DM grubunun genel özellikleri

Tip 2 DM Grubu (n=16)	
Yaş (ay)	164,7±28,7 (120-206)
Başvuru şikayeti	
Kilo fazlalığı	7 (%43,8)
Çok su içme	2 (%12,5)
Baş dönmesi	1 (%6,3)
Burun kanaması	1 (%6,3)
Ciltte kararma	1 (%6,3)
Çok yemek yeme	1 (%6,3)
Karın ağrısı	1 (%6,3)
Görmede bulanıklık	1 (%6,3)
Rastlantısal hiperglisemi	1 (%6,3)
Klinik prezentasyon	
Hiperglisemi	14 (%87,5)
Ketoz	1 (%6,3)
Ketoasidoz	1 (%6,3)
Tanı şekli	
HbA1c	13 (%81,3)
OGTT	3 (%18,8)
Açlık kan şekeri (mg/dL)	212,9±201,0
Açlık insülin (mIU/mL)	41,2±40,9
HbA1c %	8,7±2,4
C-peptid (ng/mL)	
Normal	9 (%64,3)
Yüksek	5 (%35,7)
Anti-GAD (IU/mL)	
Negatif	15 (%93,8)
Pozitif	1 (%6,2)
Anti-adacık (IU/mL)	
Negatif	16 (%100,0)
Anti-insülin (IU/mL)	
Negatif	16 (%100,0)

Obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında ultrasonografi bulguları Tablo 11’de verildi. Subkutan yağ doku kalınlığı obez/kilolu grupta $15,8\pm 3,2$ mm, Tip 2 DM grubunda $20,0\pm 6,6$ mm olup, Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı yüksekti ($p=0,021$). Preperitoneal yağ doku kalınlığı obez/kilolu grupta $14,9\pm 3,6$ mm, Tip 2 DM grubunda $15,6\pm 4,9$ mm olup benzerdi ($p=0,541$). Viseral yağ doku kalınlığı obez/kilolu grupta $39,1\pm 11,8$ mm, Tip 2 DM grubunda $47,5\pm 18,1$ mm olup benzerdi ($p=0,088$). Obez/kilolu grupta 36 olguda (%81,8) hepatosteatoz saptanırken; Tip 2 DM grubunun tüm olgularında (%100) hepatosteatoz vardı ($p=0,095$).

Tablo 11. Obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubunda ultrasonografi bulguları

	Obez/Kilolu Grup (n=44)	Tip 2 DM Grubu (n=16)	p
Subkutan yağ doku (mm)	$15,8\pm 3,2$	$20,0\pm 6,6$	0,021¹
Preperitoneal yağ doku (mm)	$14,9\pm 3,6$	$15,6\pm 4,9$	0,541
Viseral yağ doku (mm)	$39,1\pm 11,8$	$47,5\pm 18,1$	0,088
Hepatosteatoz	36 (%81,8)	16 (%100,0)	0,095
<i>Evre 1</i>	20 (%45,5)	4 (%25,0)	
<i>Evre 2</i>	13 (%29,5)	8 (%50,0)	
<i>Evre 3</i>	3 (%6,8)	4 (%25,0)	

¹ Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p<0,05$).

Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflamatuvar belirteçler (TNF- α , IL1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ) ve antiinflamatuvar belirteçlerden IL-10 benzer bulundu. Antiinflamatuvar belirteçlerden TGF- β Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu ($p=0,039$) (Tablo 12).

Tablo 12. Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçler

	Kontrol Grubu (n=28)	Obez/Kilolu Grup (n=44)	Tip 2 DM Grubu (n=16)	P¹	P²	P³
TNF-α (ng/L)	126,9 (29,5-960,0)	144,5 (29,3-960,0)	130,2 (29,3-960,0)	0,454	0,250	0,992
IL-1β (ng/L)	1634,6 (1212,5-2037,3)	1581,9 (1157,7-2999,8)	1575,9 (843,3-3095,2)	0,596	0,355	0,414
IL-6 (ng/L)	33,0 (3,5-914,9)	46,1 (1,0-640,0)	23,4 (3,5-640,0)	0,206	0,144	0,951
IL-18 (ng/L)	9,3 (0,2-30,6)	7,1 (0,6-85,7)	4,2 (1,3-128,0)	0,288	0,329	0,542
IFN-γ (ng/mL)	26,6 (6,9-480,0)	30,5 (7,7-480,0)	21,7 (8,4-480,0)	0,330	0,644	0,341
TGF-β (ng/L)	218,8 (94,0-1683,8)	223,0 (88,8-3414,8)	131,4 (101,6-4185,5)	0,134	0,510	0,039*
IL-10 (pg/mL)	69,4 (34,5-734,4)	93,4 (18,9-1522,3)	73,7 (32,9-1600,0)	0,390	0,223	0,788

* ile işaretlenen p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir (p<0,05).

¹ Üç grup karşılaştırılmıştır.

² Kontrol grup ile obez/kilolu grup karşılaştırılmıştır.

³ Kontrol grup ile Tip 2 DM grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 13’de subkutan yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkiler gösterilmiştir.

Subkutan yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi, kalça çevresi ve viseral yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Subkutan yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda anne sütü alım zamanı ve inek sütüne başlama zamanı arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Subkutan yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi, kalça çevresi, preperitoneal yağ doku kalınlığı ve viseral yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Subkutan yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda inek sütü başlama yaşı geciktikçe subkutan yağ doku kalınlığının istatistiksel olarak azaldığı ve orta düzeyde korelasyon olduğu belirlendi ($p=0,02$). Subkutan yağ doku kalınlığı ile iki grup birlikte değerlendirildiğinde ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve viseral yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Tablo 13. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında subkutan yağ doku kalınlığı ile demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

SUBKUTAN YAĞ DOKU	Obez/Kilolu Grup (n=44)		Tip 2 DM Grubu (n=16)		Tüm Grup (n=60)	
	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p
Yaş (ay)	0,127	0,411	0,332	0,209	0,145	0,268
Cinsiyet						
Erkek	15,8±3,3	0,990	20,6±5,9	0,627	16,7±4,1	0,720
Kız	15,9±3,1		19,9±7,0		17,1±4,9	
Puberte						
Prepubertal	15,9±2,1	0,971	-	-	15,9±2,1	0,728
Pubertal	15,8±3,3		20,0±6,6		17,1±4,8	
Doğum ağırlığı (kg)	0,071	0,663	0,184	0,548	0,144	0,303
Anne sütü alım süresi (ay)	0,099	0,565	-0,712	0,003¹	-0,228	0,108
İnek sütü başlama zamanı (ay)	-0,028	0,869	-0,707	0,003¹	-0,321	0,020¹
Kilo alma başlangıç zamanı (yıl)	-0,005	0,977	-0,385	0,141	0,145	0,278
Boy sds	-0,102	0,509	0,072	0,791	-0,044	0,740
Ağırlık sds	0,340	0,024¹	0,587	0,017¹	0,400	0,002¹
VKİ sds	0,409	0,006¹	0,564	0,023¹	0,423	0,001¹
Bel çevresi (cm)	0,399	0,007¹	0,636	0,008¹	0,457	<0,001¹
Kalça çevresi (cm)	0,421	0,004¹	0,521	0,039¹	0,421	0,001¹
Akantozis nigrikans						
Yok	15,6±3,0	0,635	18,5±2,6	0,777	16,1±3,1	0,130
Var	16,2±3,4		20,7±7,8		17,9±5,7	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,169	0,272	0,461	0,072	0,306	0,017¹
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0,289	0,057	0,383	0,143	0,346	0,007¹
Preperitoneal yağ doku (mm)	0,171	0,268	0,532	0,034¹	0,247	0,057
Viseral yağ doku (mm)	0,310	0,041¹	0,519	0,039¹	0,375	0,003¹
Hepatosteatoz						
Yok	15,2±2,9	0,643	-	-	15,2±2,9	0,312
Var	15,9±3,2		20,0±6,6	17,2±4,8		

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir p<0,05.

Tablo 14’de subkutan yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında laboratuvar özellikler arasındaki ilişkiler gösterilmiştir.

Subkutan yağ doku kalınlığı, obez/kilolu grupta LDL kolesterol ve proinflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-18, IFN- γ arasında; antiinflamatuvar belirteçlerden TGF- β , IL-10 arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Subkutan yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda ise sadece HDL kolesterol düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Subkutan yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda açlık insülin, HOMA-IR ve LDL kolesterol arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, HDL kolesterol ile negatif yönde korelasyon saptandı. Proinflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-18, antiinflamatuvar belirteçlerden TGF- β ve IL-10 arasında pozitif yönde korelasyon vardı.

Tablo 14. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında subkutan yağ doku kalınlığı ile laboratuvar özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

SUBKUTAN YAĞ DOKU	Obez/Kilolu Grup (n=44)		Tip 2 DM Grubu (n=16)		Tüm Grup (n=60)	
	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,089	0,568	0,050	0,854	0,227	0,081
Açlık insülin (mIU/mL)	0,218	0,155	0,389	0,137	0,260	0,045¹
HOMA-IR	0,244	0,110	0,418	0,107	0,358	0,005¹
Total kolesterol (mg/dL)	0,115	0,456	-0,268	0,316	0,050	0,702
LDL kolesterol (mg/dL)	0,321	0,033¹	-0,171	0,527	0,260	0,045¹
HDL kolesterol (mg/dL)	-0,070	0,654	-0,684	0,003¹	-0,281	0,030¹
Trigliserid (mg/dL)	-0,190	0,216	-0,047	0,863	-0,133	0,312
AST (U/L)	-0,052	0,739	0,290	0,276	0,152	0,247
ALT (U/L)	0,081	0,600	0,230	0,392	0,231	0,075
HbA1c %	-0,046	0,771	-0,063	0,816	0,204	0,121
TNF- α (ng/L)	0,189	0,219	-0,007	0,978	0,139	0,290
IL-1 β (ng/L)	-0,028	0,855	-0,134	0,621	-0,040	0,761
IL-6 (ng/L)	0,380	0,011¹	0,104	0,701	0,270	0,037¹
IL-18 (ng/L)	0,365	0,015¹	0,461	0,073	0,304	0,018¹
IFN- γ (ng/mL)	0,320	0,034¹	-0,274	0,304	0,118	0,369
TGF- β (ng/L)	0,358	0,017¹	0,258	0,335	0,269	0,037¹
IL-10 (pg/mL)	0,298	0,050¹	0,367	0,162	0,273	0,035¹

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir p<0,05.

Tablo 15’de preperitoneal yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkiler gösterilmiştir.

Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta yaş, ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Obez/kilolu grupta preperitoneal yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,019$).

Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Tip 2 DM grubunda preperitoneal yağ doku kalınlığı erkek olgularda kız olgulardan yüksek bulundu ($p=0,039$) Tip 2 DM grubunda preperitoneal yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında yüksek bulundu ($p=0,031$). Tip 2 DM grubunda preperitoneal yağ doku kalınlığı subkutan ve viseral yağ doku kalınlıkları ile de pozitif yönde koreleydi.

Preperitoneal yağ doku kalınlığı obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda yaş, ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi, kalça çevresi ve viseral yağ doku kalınlığı ile pozitif koreleydi. Tüm olgularda preperitoneal yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,003$).

Tablo 15. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında preperitoneal yağ doku kalınlığı ile demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

PREPERİTONEAL YAĞ DOKU	Obez/Kilolu Grup (n=44)		Tip 2 DM Grubu (n=16)		Tüm Grup (n=60)	
	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p
Yaş (ay)	0,354	0,018¹	0,495	0,051	0,383	0,003¹
Cinsiyet				0,039¹		
Erkek	14,2±4,2	0,299	20,0±5,9		15,3±4,9	0,083
Kız	15,4±3,1		14,2±3,8		14,9±3,3	
Puberte						
Prepubertal	12,9±3,6	0,251	-	-	12,9±3,6	0,229
Pubertal	15,2±3,6		15,6±4,9		15,3±3,9	
Doğum ağırlığı (kg)	0,130	0,423	0,351	0,240	0,211	0,129
Anne sütü alım süresi (ay)	-0,161	0,349	-0,187	0,504	-0,166	0,245
İnek sütü başlama zamanı (ay)	-0,128	0,451	-0,235	0,400	-0,152	0,281
Kilo alma başlangıç zamanı (yıl)	-0,037	0,816	0,004	0,989	-0,048	0,721
Boy sds	-0,056	0,717	-0,028	0,918	-0,073	0,579
Ağırlık sds	0,297	0,050¹	0,559	0,024¹	0,325	0,011¹
VKİ sds	0,348	0,021¹	0,745	0,001¹	0,436	0,001¹
Bel çevresi (cm)	0,393	0,008¹	0,837	<0,001¹	0,515	<0,001¹
Kalça çevresi (cm)	0,302	0,046¹	0,656	0,006¹	0,408	0,001¹
Akantozis nigrikans		0,019¹		0,031¹		0,003¹
Yok	13,9±3,7		12,2±3,4		13,6±3,6	
Var	16,2±3,1		17,2±4,8		16,6±3,8	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,127	0,413	0,203	0,450	0,162	0,216
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,144	0,352	0,074	0,786	0,137	0,298
Subkutan yağ doku (mm)	0,171	0,268	0,532	0,034¹	0,247	0,057
Viseral yağ doku (mm)	0,164	0,287	0,628	0,009¹	0,318	0,013¹
Hepatosteatoz						
Yok	14,9±2,4	0,951	-	-	14,9±2,4	0,910
Var	14,9±3,8		15,6±4,9		15,1±4,2	

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir p<0,05.

Tablo 16’da preperitoneal yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında laboratuvar özellikler arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda açlık insülin arasında pozitif yönde, HDL kolesterol arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde, HDL kolesterol arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Tablo 16. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında preperitoneal yağ doku kalınlığı ile laboratuvar özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

PREPERİTONEAL YAĞ DOKU	Obez/Kilolu Grup (n=44)		Tip 2 DM Grubu (n=16)		Tüm Grup (n=60)	
	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,002	0,992	-0,362	0,168	-0,062	0,638
Açlık insülin (mIU/mL)	0,324	0,032¹	0,589	0,016¹	0,408	0,001¹
HOMA-IR	0,326	0,031¹	0,271	0,310	0,297	0,021¹
Total kolesterol (mg/dL)	-0,049	0,751	-0,0334	0,206	-0,121	0,359
LDL kolesterol (mg/dL)	-0,014	0,928	-0,244	0,362	-0,044	0,738
HDL kolesterol (mg/dL)	-0,214	0,163	-0,858	<0,001¹	-0,387	0,002¹
Trigliserid (mg/dL)	0,101	0,513	0,291	0,274	0,127	0,332
Ast (U/L)	0,042	0,785	0,122	0,652	0,103	0,436
Alt (U/L)	0,021	0,891	0,171	0,527	0,104	0,428
HbA1c %	0,009	0,955	-0,401	0,124	0,012	0,931
TNF- α (ng/L)	-0,011	0,946	-0,155	0,566	-0,053	0,685
IL-1 β (ng/L)	-0,019	0,900	-0,258	0,336	-0,084	0,522
IL-6 (ng/L)	-0,041	0,791	-0,148	0,585	-0,058	0,662
IL-18 (ng/L)	-0,086	0,580	0,121	0,656	-0,035	0,789
IFN- γ (ng/mL)	-0,010	0,948	-0,204	0,448	-0,055	0,677
TGF- β (ng/L)	0,008	0,959	0,009	0,974	0,010	0,937
IL-10 (pg/mL)	0,054	0,728	0,281	0,292	0,105	0,426

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir p<0,05.

Tablo 17’de viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkiler gösterilmiştir.

Viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta yaş ve doğum ağırlığı arasında negatif yönde, VKİ sds, bel çevresi ve subkutan yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Obez/kilolu grupta viseral yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında yüksekti ($p=0,008$).

Viseral yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Tip 2 DM grubunda viseral yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında yüksekti ($p=0,036$). Tip 2 DM grubunda viseral yağ doku kalınlığı ile subkutan ve preperitoneal yağ doku kalınlıkları arasında da pozitif yönde korelasyon vardı.

Viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi, kalça çevresi, subkutan ve preperitoneal yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Viseral yağ doku kalınlığı tüm olgularda akantozis nigrikans varlığında istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($<0,001$).

Tablo 17. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında viseral yağ doku kalınlığı ile demografik özellikler, antropometrik özellikler, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

VİSERAL YAĞ DOKU	Obez/Kilolu Grup (n=44)		Tip 2 DM Grubu (n=16)		Tüm Grup (n=60)	
	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p
Yaş (ay)	-0,328	0,030¹	0,124	0,648	-0,120	0,361
Cinsiyet						
Erkek	42,1±13,4	0,092	57,5±19,6	0,332	44,9±15,4	0,969
Kız	37,0±10,3		44,1±17,1		39,3±13,1	
Puberte						
Prepubertal	42,5±15,1	0,554	-	-	42,5±15,1	0,849
Pubertal	38,6±11,5		47,5±18,1		41,2±14,1	
Doğum ağırlığı (kg)	-0,343	0,030¹	0,050	0,872	-0,165	0,238
Anne sütü alım süresi (ay)	0,092	0,595	-0,510	0,052	-0,172	0,228
İnek sütü başlama zamanı (ay)	0,015	0,929	-0,442	0,099	-0,177	0,210
Kilo alma başlangıç zamanı (yıl)	-0,089	0,576	-0,280	0,293	-0,154	0,249
Boy sds	0,130	0,401	0,071	0,795	0,108	0,410
Ağırlık sds	0,289	0,057	0,747	0,001¹	0,448	<0,001¹
VKİ sds	0,368	0,014¹	0,762	0,001¹	0,507	<0,001¹
Bel çevresi (cm)	0,519	<0,001¹	0,837	<0,001¹	0,644	<0,001¹
Kalça çevresi (cm)	0,133	0,390	0,626	0,009¹	0,354	0,006¹
Akantozis nigrikans						
Yok	34,6±8,4	0,008¹	33,8±10,5	0,036¹	34,4±8,6	<0,001¹
Var	45,0±13,1		53,7±17,7		48,2±15,3	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,002	0,990	0,304	0,253	0,124	0,344
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0,150	0,332	0,232	0,386	0,214	0,100
Subkutan yağ doku (mm)	0,310	0,041¹	0,519	0,039¹	0,375	0,003¹
Preperitoneal yağ doku (mm)	0,164	0,287	0,628	0,009¹	0,318	0,013¹
Hepatosteatoz						
Yok	35,0±9,7	0,191	-	-	35,0±9,7	0,120
Var	39,9±12,1		47,5±18,1		42,3±14,5	

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir p<0,05.

Tablo 18’de viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında laboratuvar özellikler arasındaki ilişkiler gösterilmiştir.

Viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta açlık insülin, HOMA-IR, AST ve ALT arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Viseral yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde, HDL kolesterol arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda açlık insülin, HOMA-IR, AST, ALT, HbA1C arasında pozitif yönde, HDL kolesterol arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Tablo 18. Obez/kilolu, Tip 2 DM gruplarında viseral yağ doku kalınlığı ile laboratuvar özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

VİSERAL YAĞ DOKU	Obez/Kilolu Grup (n=44)		Tip 2 DM Grubu (n=16)		Tüm Grup (n=60)	
	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	p
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,131	0,395	-0,015	0,957	0,213	0,102
Açlık insülin (mIU/mL)	0,368	0,014¹	0,535	0,033¹	0,378	0,003¹
HOMA-IR	0,378	0,011¹	0,632	0,009¹	0,486	<0,001¹
Total kolesterol (mg/dL)	-0,016	0,919	-0,293	0,271	-0,114	0,385
LDL kolesterol (mg/dL)	-0,014	0,930	-0,362	0,169	-0,082	0,534
HDL kolesterol (mg/dL)	-0,154	0,320	-0,608	0,013¹	-0,377	0,003¹
Trigliserid (mg/dL)	0,161	0,297	0,291	0,274	0,212	0,105
AST (U/L)	0,418	0,005¹	-0,035	0,897	0,289	0,025¹
ALT (U/L)	0,487	0,001¹	-0,015	0,957	0,351	0,006¹
HbA1c %	0,296	0,054	-0,062	0,820	0,318	0,014¹
TNF- α (ng/L)	0,166	0,281	-0,238	0,375	0,029	0,824
IL-1 β (ng/L)	-0,002	0,992	-0,474	0,064	-0,132	0,316
IL-6 (ng/L)	0,292	0,054	0,024	0,931	0,170	0,193
IL-18 (ng/L)	0,171	0,268	0,219	0,414	0,110	0,402
IFN- γ (ng/mL)	0,113	0,465	-0,193	0,474	-0,027	0,839
TGF- β (ng/L)	0,294	0,053	0,063	0,816	0,177	0,177
IL-10 (pg/mL)	0,289	0,058	0,272	0,307	0,252	0,052

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir p<0,05.

Tablo 19’da Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile demografik özelliklerin ilişkisi verilmiştir. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyi ile yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, anne sütü alım süresi ve inek sütü başlama zamanı arasında ilişkili bulunamadı, kilo almaya başlangıç yaşı arasında ise negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0,031$).

Tablo 19. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile demografik özelliklerin ilişkisi

	Ort±SS/ Korelasyon katsayısı	p
Yaş (ay)	0,123	0,650
Cinsiyet		
Erkek	1130,6±2036,6	0,396
Kız	294,6±364,70	
Doğum ağırlığı (kg)	0,535	0,060
Anne sütü alım süresi (ay)	-0,210	0,453
İnek sütü başlama zamanı (ay)	0,110	0,697
Kilo alma başlangıç zamanı (yıl)	-0,540	0,031¹

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir $p<0,05$.

Tablo 20’de gösterildiği gibi Tip 2 DM grubunda TGF-β düzeyleri ile ailede obezite, Tip 2 DM, hiperlipidemi ve ASKH arasında ilişki bulunmadı.

Tablo 20. Tip 2 DM grubunda TGF-β düzeyleri ile aile öykülerinin karşılaştırılması

	Ort±SS	p
Ailede obezite		
Yok	794,7±1661,2	0,587
Var	328,9±382,0	
Annede obezite		
Yok	628,4±1437,3	0,318
Var	378,8±416,3	
Babada obezite		
Yok	607,2±1227,1	0,192
Var	275,7±349,4	
Kardeşte obezite		
Yok	499,8±1097,2	0,153
Var	530,0±522,6	
Diğer aile üyelerinde obezite		
Yok	614,9±1179,8	0,903
Var	169,7±79,3	
Annede DM		
Yok	699,8±1537,1	0,185
Var	351,0±398,3	
Babada DM		
Yok	293,6±355,3	1,000
Var	1133,7±2034,5	
Diğer aile üyelerinde DM		
Yok	478,9±601,9	0,637
Var	509,3±1125,3	
Ailede hiperlipidemi		
Yok	857,6±1408,9	0,563
Var	149,6±58,9	
Ailede ASKH		
Yok	964,6±1486,2	0,185
Var	145,1±56,7	

Tablo 21’de gösterildiği gibi Tip 2 DM hastalarında TGF- β düzeyleri ile boy/sds, ağırlık/sds, VKİ/sds, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik, diyastolik kan basıncı, akantozis nigrikans varlığı ve her üç yağ doku kalınlığı arasında ilişki bulunmadı.

Tablo 21. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile antropometrik özellikler ve fizik muayene bulgularının ilişkisi

	Ort\pmSS/ Korelasyon katsayısı	p
Boy (cm)	-0,297	0,264
Boy sds	-0,277	0,300
Ağırlık (kg)	0,240	0,370
Ağırlık sds	0,200	0,457
VKİ (kg/m²)	0,284	0,286
VKİ sds	0,322	0,224
Bel çevresi (cm)	0,213	0,428
Kalça çevresi (cm)	0,321	0,226
Subkutan yağ doku (mm)	0,258	0,335
Preperitoneal yağ doku (mm)	0,009	0,974
Viseral yağ doku (mm)	0,063	0,816
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,037	0,892
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0,071	0,793
Akantozis nigrikans		
Yok	938,8 \pm 1815,1	0,777
Var	305,8 \pm 369,9	

Tablo 22’de gösterildiği gibi Tip 2 DM grubunun TGF- β düzeyleri ile laboratuvar bulgular arasında ilişki bulunamadı.

Tablo 22. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile laboratuvar bulguların ilişkisi

	Korelasyon Katsayısı	p
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,097	0,720
Açlık insülin (mIU/mL)	0,303	0,254
Total kolesterol (mg/dL)	-0,084	0,757
LDL kolesterol (mg/dL)	0,043	0,875
HDL kolesterol (mg/dL)	-0,031	0,909
Trigliserid (mg/dL)	-0,0371	0,157
AST (U/L)	-0,103	0,704
ALT (U/L)	-0,178	0,509
HbA1c %	0,068	0,803
C Peptid (ng/mL)	0,086	0,771

Tablo 23’te gösterildiği gibi Tip 2 DM grubunda TGF-beta düzeyleri ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ , IL-10 arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 23. Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri ile diğer proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin ilişkisi

	Korelasyon Katsayısı	p
TNF-α (ng/L)	0,610	0,012¹
IL-1β (ng/L)	0,596	0,015¹
IL-6 (ng/L)	0,523	0,038¹
IL-18 (ng/L)	0,821	<0,001¹
IFN-γ (ng/mL)	0,560	0,024¹
IL-10 (pg/mL)	0,590	0,016¹

¹ ile işaretlenen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir p<0,05.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız prospektif bir çalışma olup, bu çalışmaya SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne Mayıs 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran, 10-18 yaş arasında 44 obez/kilolu olgu, 16 Tip 2 DM'li olgu ve 28 VKİ'si normal olan sağlıklı çocuk dahil edildi. Obez/kilolu ve Tip 2 DM'li çocuklarda kontrol grubuna göre inflamatuvar belirteçlerde değişiklik olup olmadığı ve bu belirteçlerin kan şekeri, insülin düzeyi, lipid profili, tansiyon arteryel değerleri, subkutan, preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlıkları ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Doğum sonrası 3 ila 5 ay boyunca sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin okula başladıklarında obez olma olasılığının %35 daha az olduğu bildirilmiştir (307). Thomas Harder ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, emzirme süresi ile fazla kilolu olma riski arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (308). Andreas Plagemann ve arkadaşları emzirme süresinin artmasının, ileriki yaşamda hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve Tip 2 DM olasılığını azalttığını bildirmişlerdir (309). 2012 yılında Tessa L. Crume ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada viseral ve subkutan yağ doku birikimi ile VKİ arasında pozitif yönde ilişki olduğu gösterilmiş olup, çok değişkenli dağılım regresyon analizlerinden elde edilen sonuçlar yeterli süre emzirilenlerin, yetersiz emzirilenlere kıyasla sırasıyla 85. ve 95. yüzdelik dilimlerde adolesan VKİ sahip olma oranının düşük olduğu bildirilmiştir (310).

2020 yılında 12 ülkeden 9-11 yaşları arasındaki 4.740 çocuk üzerinde çok uluslu kesitsel bir çalışma yapılmış ve anne sütü ile beslenmenin obezite ve vücut yağ oranı için koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir (311). 2015 yılında David Hopkins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geç bebeklik döneminde yüksek miktarda inek sütü ile beslenme, anne sütü ile beslenmeye göre daha hızlı kilo ve boy artışı ile ilişkili bulunmuştur (312). Bizim çalışmamızda anne sütü alım zamanı ve inek sütü başlama zamanı obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubunda benzerdi.

Çocukluk çağı obezitesinde bir etken de ebeveyn obezitesidir (313). Yapılan çalışmalarda anne ve baba obez ise çocuğun obez olma olasılığı %80, tek bir ebeveyn obez ise çocuğun obez olma olasılığı %40 olarak bulunmuştur (26, 27). 2009 yılında Muazzez Garipağaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ebeveyn obezitesi

(ebeveynlerin birinde veya her ikisinde obezite), obez çocuk grubunda %38,6 bulunmuştur (28). Çalışmamızda obez çocukların %68,2'sinde ailede obezite saptandı; obez çocukların %52,3'ünde annede ve %36,4'ünde babada obezite vardı. Benzer şekilde Tip 2 DM grubunda %62,5 ailede obezite; %50'sinde annede, %31,2'sinde babada obezite vardı.

Obezite, Tip 2 diyabetin ayırt edici özelliğidir ve Tip 2 DM'si olan çocukların %85'i tanı anında ya kilolu ya da obezdir (50). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Tip 2 DM hastalarının %94'ü obez, %6'sı kiloluydu. Amerikan Diyabet Derneği'nin yaptığı çalışmada Tip 2 DM'li hastaların tanı anında %33'ünde ketonüri, %5-25'inde ketoasidoz olduğu bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda Tip 2 DM grubunda klinik prezentasyon %87,5'inde (n=14) hiperglisemi, %6,25'inde (n=1) ketoz, %6,25'inde (n=1) ketoasidoz şeklinde ortaya çıkmıştır.

Amerikan Diyabet Birliği'ne göre, 10 yaşından büyük kilolu çocuklarda ailede Tip 2 DM öyküsü, yüksek riskli ırk/etnik köken (Afrika Amerikan, Hispanik, Yerli Amerikalı, Alaska Yerlisi, Asyalı/Pasifik Adalı) ve insülin direnci ile ilişkili bir durumun varlığı kriterlerinden ikisinin varlığında Tip 2 DM gelişim riski artar (314). Tip 2 diyabetli çocukların ailelerinde sıklıkla Tip 2 diyabet öyküsü vardır. %74-100'ünde birinci veya ikinci derece akrabalarda Tip 2 diyabet olduğu bildirilmiştir (61). Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmaya göre Tip 2 DM'li ergenlerin yaklaşık %84'ünde ailede Tip 2 DM öyküsü bulunurken, %56-71'inin etkilenmiş bir ebeveyni veya kardeşi olduğu bildirilmiştir (315). Gençlerde diyabet araştırmasında (SEARCH for Diabetes in Youth) Tip 2 DM'li gençlerin ebeveynlerinde annede diyabet %39,3, babada %21,2 bulunmuştur (316). Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annenin Tip 2 diyabet olması, genetik geçişten bağımsız olarak in utero ortamın Tip 2 diyabet riskinin artmasına katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir (317). Gebelikten sonra diyabet gelişen veya diyabet gelişmeyen kadınların çocuklarına kıyasla, gebelikte diyabeti olan kadınların çocuklarında daha fazla diyabet geliştiği bildirilmiştir (318). Bizim çalışmamızda obez/kilolu olguların %70,5'inde ailede DM öyküsü varken, Tip 2 DM olgularının tamamında ailede DM öyküsü saptandı. Annede Tip 2 DM öyküsü obez/kilolu grupta %15,9 iken, Tip 2 DM grubunda %56,2 sıklıkta görülmekteydi. Diğer yandan baba ve diğer aile üyelerinde diyabet varlığı açısından

gruplar arası fark saptanmadı. Ailede obezite, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı açısından gruplar arası fark saptanmadı.

Çalışmamızda bel çevresi obez/kilolu grupta $95,8 \pm 9,9$ cm, Tip 2 DM grubunda $94,0 \pm 18,2$ cm olup kontrol grubuna ($67,6 \pm 7,6$ cm) göre anlamlı yüksek bulundu. Tip 2 DM grubunda obez gruba benzerdi. Nagwa Abdallah Ismail ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez hastalardaki sistolik kan basıncı ortalaması 100 mmHg, kontrol grubunda sistolik kan basıncı 89,7 mmHg; obez grupta diyastolik kan basıncı ortalaması 67 mmHg, kontrol grubunda 61,6 mmHg olup obez grupta yüksek olduğu bildirilmiştir (319). Thomas Reinehr ve arkadaşlarının obez ve Tip 2 DM'li adolesanlarda yaptığı çalışmada ise Tip 2 DM'li hastalarda sistolik kan basıncı obez gruptan yüksek bulunmuş, diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda obez/kilolu grupta sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna ve Tip 2 DM grubuna benzer bulundu sadece Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan yüksekti.

Akantozis nigrikans prevalansı obez çocuklarda %49,2-%58,2 oranında bildirilmiştir (320, 321). Tip 2 DM tanısı olanlarda prevalansın daha da yüksek (%90 kadar) olduğuna değinilmiştir (322). Bu veriye benzer şekilde bizim çalışmamızda obez/kilolu çocuklarda akantozis nigrikans oranı %43,2; Tip 2 DM'li çocuklarda %68,8 idi. Obez/kilolu ve Tip 2 DM grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Obez çocuklarda insülin direnci %29-%44,4 olarak bildirilmiştir (321, 323). Çalışmamızda obez/kilolu grupta insülin direnci %77,3, Tip 2 DM hastalarında %93,8 bulunmuştur.

Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığı %24,7-%32 oranında bildirilmiştir (319). Çalışmamızda bu sıklık %31,8 ile benzerdi. Tip 2 DM'li erişkinlerde yapılan çalışmalarda metabolik sendrom sıklığı %62,1-%80,4 şeklindedir (324, 325). Tip 2 DM'li pediyatrik hastalarda metabolik sendromun genel prevalansı %14,29 bulunmuştur (326). Tip 2 DM'li adolesanlarda yapılan bir başka çalışmada %15,4 hastaya metabolik sendrom tanısı konmasına rağmen, %76,9 hastanın 5 kriterden 3 veya daha fazlasını karşıladığı bulunmuştur (327). Yeni tanı Tip 2 DM olan 10-16 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada metabolik sendrom sıklığı %35,7 oranında

bildirilmiştir (328). Çalışmamızda Tip 2 DM grubunda metabolik sendrom sıklığı %68,8 saptandı.

Lipit profilleri değerlendirildiğinde, çalışmamızda Tip 2 DM grubunda HDL kolesterol düşüktü. HDL kolesterolün düşük olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, Tip 2 DM grubunda total kolesterolün ve trigliseridin artmış olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (157, 329).

Çok merkezli pediatrik obezite çalışmalarının birinde karaciğer transaminazları yüksek olan obez çocuklarda prediyabet ve diyabet prevalansının yüksek olduğu bildirildi. ALT üst sınırın 2 ila 4,5 katı yüksek olan hastaların %22'sine bozulmuş glukoz toleransı ve %3'üne Tip 2 DM tanısı konuldu (330). Çalışmamızda obez ve Tip 2 DM'li grupta karaciğer fonksiyon testleri benzerdi.

Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM olarak sınıflandırılan çocukların %36'sında en az bir β -hücresi otoantikorunun pozitif olduğu ve Tip 2 DM hastalarının %31'inde C-peptidin yüksek olduğu bildirilmişken (331), çalışmamızda Tip 2 DM grubunda bir hastada (%6,25) anti-GAD antikor pozitif bulunmuş ve %35,7 C-peptid yüksekliği saptanmıştır. 2018 yılında Fawzia Alyafe ve arkadaşlarının Tip 1 DM ve Tip 2 DM olan çocuklarda yaptığı çalışmada anti-GAD antikorlarının prevalansı Tip 1 DM'de %75,5 ve Tip 2 DM'de %29,3, anti adacık antikorları Tip 1 DM'de %53,4 ve Tip 2 DM'de %29,4, anti-insülin antikorları Tip 1 DM'de %40,4 ve Tip 2 DM'de %58,3 tespit edilmiş ve üç antikorun birlikte pozitifliği Tip 1 DM'de %18,4 oranında saptanırken, Tip 2 DM'de hiçbir olguda bildirilmemiştir (332).

Karın yağ dokusu, farklı işlevlere sahip viseral ve subkutan yağ dokularından oluşur (333). Yağ kalınlığını ölçmek için kullanılan yöntemler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemedir. Ultrasonografi, düşük maliyeti, bulunabilirliği ve kolaylığına ek olarak yağ doku kalınlığını ölçmek için güvenilir bir yöntem olarak önerilmiştir (334). Yirmi iki obez çocuk ve 22 kontrol grubunda ultrasonografi ile yağ doku kalınlığı ölçülmüş obez grupta subkutan, viseral ve preperitoneal yağ doku kalınlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (obez grupta subkutan yağ doku kalınlığı 2,98 (\pm 0,81) cm, kontrol grubunda 1,23 (\pm 0,89) cm, preperitoneal yağ doku kalınlığı obez grupta 0,52 (\pm 0,29) cm, kontrol grubunda 0,22 (\pm 0,13) cm, viseral yağ doku kalınlığı obez grupta

4,20 (\pm 1,39) cm, kontrol grubunda 2,77 (\pm 0,63) cm). Bu çalışmada obez grupta hastaların %36,36'sında hepatosteatoz saptanmış, steatozu olan ve olmayan hastaların yağ dokuları karşılaştırıldığında her üç yağ doku kalınlığı steatoz olan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda obez/kilolu grubun %81,8'inde, Tip 2 DM grubunun %100'ünde hepatosteatoz saptanmıştır ancak yağ doku kalınlıkları ile steatoz arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Prepubertal çocuklarda yapılan bir çalışmada obez grupta viseral yağ doku kalınlığı ortalaması 41,40 \pm 11,51 mm ve subkutan yağ doku kalınlığı ortalaması 19,80 \pm 6,74 mm iken, kontrol grubunda sırasıyla 24,40 \pm 8,36 mm ve 5,80 \pm 2,12 mm idi (335). 2019 yılında Nagwa Abdallah Ismail ve arkadaşlarının 10-18 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada obez hastalarda subkutan yağ doku kalınlığı ortalama 18,1 mm, viseral yağ doku kalınlığı ortalama 37,8 mm, kontrol grubunda subkutan yağ doku kalınlığı 12,9 mm, viseral yağ doku kalınlığı 25,3 mm bulunmuştur (319). Bizim çalışmamızda subkutan yağ doku kalınlığı obez/kilolu grupta 15,8 \pm 3,2 mm, Tip 2 DM grubunda 20,0 \pm 6,6 mm olup, Tip 2 DM grubunda anlamlı yüksekti ($p=0,021$). Preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlıkları benzerdi.

Prepubertal çocuklarda subkutan ve viseral yağ doku kalınlığı ile HOMA-IR, subkutan yağ doku kalınlığı ile trigliserid düzeylerinin ilişkili olduğu bildirildi (335). Semiz ve arkadaşları lipid metabolizması ile viseral yağ kalınlığı arasında bir ilişki bulmazken (336), bazı çalışmalarda viseral yağ kalınlığı ile hipertrigliseridemi arasında pozitif korelasyon tespit edildi (131, 337). Bir başka çalışmada viseral yağ doku kalınlığı ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon olduğu bildirildi (131).

Karen Hershkop ve arkadaşlarının abdominal manyetik rezonans görüntüleme ile yağ dokusunu değerlendirdikleri çalışmalarında viseral yağ ve viseral/toplam abdominal yağ oranı ile insülin direnç indeksi arasında sıkı bir ilişki saptanırken, abdominal subkutan yağ doku ile insülin direnç indeksi arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirildi (119). Bizim çalışmamızda subkutan yağ doku kalınlığı obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda açlık insülin, HOMA-IR ve LDL kolesterol ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif korele bulundu. Preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlığı obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubundaki tüm olgularda açlık insülin ve HOMA-IR ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif koreleydi.

Subkutan yağ dokusundaki inflamasyonun obeziteden bağımsız olarak da insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (338). Küçük yağ hücrelerinin artan oranının, deri altı yağ dokusundaki iltihaplanma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (339). İnsülin direnci ve sonuçta Tip 2 DM'in gelişimiyle sonuçlanan β -hücre yetmezliği ile ilişkili çok sayıda inflamatuvar belirteç olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda insülin direnci ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin TNF- α , IL-6, IL-1 β , IFN- γ , pigment epitelden kaynaklanan faktör ve fetuin A olduğu gösterilmiş ve bu sitokinlerin obez çocukların serumunda arttığı belirtilmiştir. İnsülin direnci ile ilişkili antiinflamatuvar sitokinlerden adiponektin ve omentinin obez çocuklarda azaldığı da bildirilmiştir (168).

Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α 'nın insülin direncine ve obezite ilişkili Tip 2 DM'ye katkıda bulunduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (340-343). Kathryn Fontana Rodrigues ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı çalışmada Tip 2 DM hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TNF- α seviyeleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (344). Obez grupta TNF- α 'nın kontrol ve Tip 2 DM'li gruplardan yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (329); Tip 2 DM'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TNF- α düzeyi ile anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmalarda vardır. Tip 2 DM'li adolesanlarda yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu obez adolesanlardan anlamlı yüksek TNF- α olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (157). Çalışmamızda obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol grubunda TNF- α benzerdi. Subkutan, preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlıkları ile TNF- α arasında ilişki gösterilemedi.

Thomas Reinehr'ın yaptığı çalışmada, sistemik inflamasyonun obezite, insülin direnci ve Tip 2 DM ile bağlantısı dekteklenmiş, ancak hiçbirinin HbA1c ölçümü ile karşılaştırıldığında prognostik değerinin olmadığı bildirilmiştir. İnflamatuvar belirteçleri içeren karmaşık yolları anlamak, insülin direncinin tedavisinde ve Tip 2 DM'nin önlenmesinde potansiyel tedavi edici hedeflerin tanımlanmasını kolaylaştırabilir ancak rutin klinik amaçlar için değerlerinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (168). Bir çalışmada obez ve Tip 2 DM'li adolesanlarda çoklu lineer regresyon analizinde TNF- α , VKİ ile ilişkili; HbA1c, cinsiyet ve yaş ile ilişkisiz bulunmuştur (157). Bir başka çalışmada Tip 2 DM'li adolesanlarda TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonlarının yüksek olduğu bulunmuş, IFN- γ seviyelerinde fark saptanmamıştır (157).

Erişkin kadınlarda yapılan bir çalışmada IL-1 β düzeyi, prediyabetik grupta kontrol grubuna göre görece yüksek bulunmuş ancak istatistiksel açıdan fark olmadığı bildirilmiştir (345). Yine yetişkinlerde yapılan bir çalışmada IL-1 β konsantrasyonunun Tip 2 DM grubunda arttığı bildirilmiştir (156). Tip 2 DM'li yetişkinlerde IL-1 blokajının hiperglisemiye iyileştirdiği bildirilmiştir (346). IL-1 β 'nin obez çocuklarda da arttığı gösterilmiştir (168). Metabolik sendromlu obez çocuklarda, kontrol grubuna göre daha yüksek IL-1 β düzeyleri saptandığı bildirilmiştir (347). Bir başka çalışmada IL-1 β konsantrasyonunun Tip 2 DM'si olan veya olmayan obez ergenler arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir (157). Çalışmamızda ise obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflamatuvar IL-1 β benzerdi; subkutan, preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlıkları ile IL-1 β arasında ilişki gösterilemedi.

Proinflamatuvar belirteçlerden IL-6 obez ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, obez ve Tip 2 DM gruplarında benzer olduğu bildirilmiştir (329). Benzer şekilde IL-6 konsantrasyonunun obez insülin direnci olan çocuklarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (119, 348). IL-6 düzeyinin Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan yüksek olduğunu bildiren başka çalışmalarda vardır (344, 349). Ancak bir başka çalışmada Tip 2 DM olan ve olmayan çocuklar arasında IL-6 düzeyleri benzer bulunmuştur (350). Hatta Tip 2 DM'li yetişkin hastalarda serum IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre az olduğu da bildirilmiştir. Sitokinin ana hücre kaynakları olan makrofajların, artan açlık plazma glukozu nedeniyle daha düşük IL-6 ürettiği düşünülmüştür (351). Tüm bu farklı sonuçlar nedeniyle Tip 2 diyabet patogeneğinde IL-6'nın rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nayara I. Medeiros ve arkadaşlarının flow sitometrisi ile nötrofil analizi yaparak yaptıkları çalışmada obez grupta IL-6, IL-1 β , TNF ve IL-12 ekspresyon eden nötrofillerin sıklığında artış, IL-8 ve IL-10 ekspresyon edenlerin sıklığında azalma bildirildi. TGF- β ekspresyonu her iki grupta benzerdi (352).

İn vivo olarak subkutan karın yağından kayda değer net IL-6 salınımı olduğu ve bu salınımın obezlerde zayıf deneklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (353). Obez kişilerde hem viseral hem de subkutan yağ depoları dolaşımdaki IL-6'nın büyük bir bölümünü üretir (166), bu da subkutan ve viseral yağın, insanlarda IL-6

salgılanması için önemli bir bölge olarak gösterildiği Rudolf Lucas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklemektedir (345). Çalışmamızda obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflamatuvar IL-6 düzeyi benzerdi. Obez/kilolu grupta subkutan yağ doku kalınlığı ile IL-6 arasında pozitif yönde ilişki bulundu.

He Zhuang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin Tip 2 DM üzerinde nedensellik etkisi araştırılmış ve Tip 2 DM'in yüksek IL-18 seviyelerinden kaynaklandığı doğrulanmıştır (183). Yine başka çalışmalarda Tip 2 DM'li erişkin hastalarda yüksek IL-18 düzeyleri olduğu desteklenmiştir (354, 355). Çalışmamızda obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflamatuvar sitokin IL-18 düzeyi benzerdi. Obez/kilolu grupta subkutan yağ doku kalınlığı ile IL-18 arasında pozitif korelasyon bulundu.

Prediyabetik erişkin kadınlarda yapılan bir çalışmada IFN- γ kontrol grubuna benzer bulunmuştur (345). Yetişkin erkeklerde yapılan çalışmada hem diyabet hem hipertansiyonu olan gruptaki IFN- γ düzeyinin sadece diyabet, sadece hipertansiyon ve kontrol gruplarından önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuş, sadece Tip 2 DM grubunda ise kontrol grubuna benzer olduğu bildirilmiştir (351). Obez ve Tip 2 DM'li adolesanlarda yapılan çalışmada IFN- γ seviyelerinde artış olmadığı bildirilmiştir (157). Bir başka çalışmada ise obez çocuklarda insülin direnci ve metabolik sendromun diğer parametreleriyle ilişkili olarak artan IFN- γ konsantrasyonları olduğu belirtilmiştir (356). Bu sonuçlarla IFN- γ 'nın insülin direnci ve metabolik sendromda rolünün olabileceği, β hücre yetmezliğine etkisinin olmayabileceği görüşü öne sürülmüştür. Çalışmamızda obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında IFN- γ benzer bulundu. Obez/kilolu grupta subkutan yağ doku kalınlığı ile IFN- γ düzeyi arasında pozitif yönde ilişki saptandı.

TGF- β süper ailesi, TGF- β 1-3, aktivinler, nodal, kemik morfogenetik proteinleri ve anti-müllerian hormonu dahil olmak üzere en büyük insan sitokin ailesidir. Yapısal olarak, TGF- β izoformları, 3 intramoleküler disülfid bağı oluşturan 6 korunmuş sisteinden kaynaklanan sistein düğümleri ile karakterize edilir (357). Artan TGF- β 1 ekspresyonu, obez deneklerde VKİ ve abdominal yağ dokusu ile ilişkilendirilmiştir (358). John N. Fain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TGF- β 1 salınımının insülin varlığında arttığı ve TGF- β 1 ile VKİ ve vücut yağ içeriğinin ilişkili

olduğu bildirilmiştir (359). Bizim alışmamızda da subkutan yağ doku kalınlığı TGF- β düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise serum TGF- β seviyeleri, bozulmuş glukoz toleransı ve normal glukoz toleransı olan denekler arasında benzer bulunmuştur (360). Bu çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan grupta TGF- β ile açlık glukoz düzeyi, kolesterol düzeyleri, HOMA-IR düzeyi parametreleri arasında önemli bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (360). Ülkemizde yapılan bir çalışmada obez ve kontrol gruplarında TGF- β 1 genotiplerinin (509 C/T, 915 G/C, 869 T/C) farklı olmadığı bildirilmiştir (361). TGF- β 'nin Th17 sitokin üretimini indükleyerek proinflamatuvar bir aracı olarak rol oynadığı, Tip 2 DM'li hastalarda TGF- β gen ekspresyonunda anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (362).

Sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışmada serum TGF- β düzeyinin VKİ, bel çevresi, yağ kütlesi ve ALT değeri ile anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir (363). 2015 yılında Vasanthakumar ve arkadaşları normal glukoz toleransından diyabete ve diyabetik böbrek hastalığına ilerleme durumunda TGF- β düzeylerinde artış olduğunu bulmuşlardır. TGF- β 'nin IL-9 ve IL-17 gibi sitokinlerin salgılanmasını kontrol ettiği ve insülin direnci ve diyabetik böbrek hastalığında önemli rol oynadığı belirtilmiştir (364). Kee Hwan Yoo ve arkadaşlarının okul öncesi çocuklarda yaptığı çalışmada TGF- β 1 gen polimorfizminin obeziteye duyarlılığı etkileyebileceği bildirilmiş, obez çocuklarda kontrole göre daha yüksek bulunmuştur (365). Tüm bu verilere karşıt olarak erişkinlerde yapılan bir çalışmada Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyleri kontrol grubundan düşük bulunmuş ve obez Tip 2 DM grubunda obez olmayan Tip 2 DM grubuna göre de düşük bulunmuş ancak fark anlamlılık düzeyine erişmemiştir (366). Yetişkin erkeklerde yapılan bir başka çalışmada TGF- β düzeyi Tip 2 DM ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (351). Bizim alışmamızda ise TGF- β düzeyi Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu. Diğer gruplar arasında düzeyi benzerdi.

IL-10 monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücreleri tarafından düşük seviyelerde yapısal olarak retilbilir. Kan şekeri ve kan lipidlerinin metabolizması ile ilgili bozukluklar, inflamatuvar faktörlerin bir araya gelmesiyle inflamasyona yol açar. IL-10 bu inflamatuvar reaksiyonu azaltabilir, ancak inflamasyon devam ederse, yüksek seviyelerde IL-10 ekspresyonu srdrlemeyeceğinden IL-10'un koruyucu kapasitesi aşılır (367). Viseral yağ dokusu kaybının miktarı, IL-10

plazma seviyelerindeki artışla koreledir (368). 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada normal glukoz toleransı olan bireylerle karşılaştırıldığında, bozulmuş glukoz toleransı veya Tip 2 DM'si olan kişilerde IL-10 seviyesinin düşük olduğu bildirilmiştir (199). 2013 yılında Al-Shukaili ve arkadaşları tarafından Tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek IL-10 seviyeleri olduğu bildirilmiştir (200). 2013 yılında Rudolf Lucas ve arkadaşlarının erişkin kadınlarda yaptığı çalışmada IL-10 kontrol grubuna karşı prediyabetik grupta yüksek görünmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (345). 2017 yılında Kathryn Fontana Rodrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-10 seviyeleri benzer bulunmuştur (344). Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada Tip 2 DM grubunun ve obez grubun IL-10 düzeyi kontrol grubundan daha düşük bulunmuş, obez Tip 2 DM olan bireylerde obez olmayan Tip 2 DM'li bireylere göre IL-10 düzeyinin daha da düşük olduğu bildirilmiştir (366). Bizim çalışmamızda üç grupta IL-10 düzeyi benzerdi. Obez/kilolu ve Tip 2 DM'li tüm olgulara bakıldığında subkutan yağ doku kalınlığı ile IL-10 arasında pozitif yönde ilişki bulundu, preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlıkları ile IL-10 arasında ilişki gösterilemedi.

Sonuç olarak, obez/kilolu grupta proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerde kontrol grubuna göre bir değişiklik olmazken, Tip 2 diyabet grubunda proinflamatuvar belirteçler obez/kilolu gruba ve kontrol grubuna benzer, antiinflamatuvar belirteçlerden TGF- β düzeyi kontrol grubundan düşük saptandı. TGF- β düzeyi ile diğer laboratuvar değişkenler arasında ilişki tespit edilmedi. Tip 2 diyabet grubunda subkutan yağ doku kalınlığı obez/kilolu gruptan fazlaydı. Viseral, preperitoneal yağ doku kalınlığı ise obez/kilolu gruba benzerdi. Yağ doku kalınlığı ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar değişkenler arasında ilişki gösterilemedi. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin obezite ve Tip 2 diyabet üzerinde etkisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ve moleküler düzeyde kanıt ihtiyacı olduğu görüşüne varıldı.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya; 28 (%31,8) kontrol, 44 (%50) obez ve 16 (%18,2) Tip 2 DM olmak üzere 88 olgu alındı.
- 2) Seksen sekiz olgunun yaş ortalaması $162,7 \pm 28,0$ (120 ile 215 ay arası) aydı.
- 3) Olguların 59'u (% 67) kız, 29'u (% 33) erkekti.
- 4) Seksen olgu (%93) term, 6 olgu (%7) preterm doğmuştu.
- 5) Üç grupta doğum ağırlığı ortalaması benzerdi.
- 6) Anne sütü alım zamanı, inek sütü başlama zamanı ve kilo alım başlangıç zamanı obez/kilolu grupta ve Tip 2 DM grubunda benzerdi.
- 7) Kırk dört obez olgunun 30'unda (%68,2), 16 Tip 2 DM'li olgunun 10'unda (%62,5) ailede obezite öyküsü vardı ve iki grup da benzerdi.
- 8) Kırk dört obez olgunun 31'inde (%70,5), 16 Tip 2 DM'li olgunun 16'sında (%100) ailede diyabetes mellitus öyküsü vardı. Kırk dört obez olgunun 7'sinde (%15,9) annede, 7'sinde (%15,9) babada, 27'sinde (%61,4) diğer aile üyelerinde diyabetes mellitus öyküsü vardı. On altı Tip 2 DM'li olgunun 9'unda (%56,2) annede, 4'ünde (%25) babada, 13'ünde (%81,2) diğer aile üyelerinde diyabetes mellitus öyküsü vardı. Tip 2 DM grubunda ailede ve annede DM öyküsü obez/kilolu gruptan anlamlı oranda fazlaydı (ailede DM öyküsü için $p=0,013$; annede DM öyküsü için $p=0,006$).
- 9) Ailede hiperlipidemi öyküsü ve ailede ASKH öyküsü obez/kilolu grupla Tip 2 DM'li grupta benzerdi.
- 10) Boy sds ortalaması obez/kilolu grupta, Tip 2 DM grubunda, kontrol grubunda benzerdi.
- 11) Vücut ağırlığı sds'si ortalaması obez/kilolu grupta $2,4 \pm 0,7$, Tip 2 DM grubunda $3,2 \pm 1,6$, kontrol grubunda $-0,3 \pm 0,9$ olup obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda, kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p < 0,001$).
- 12) VKİ sds ortalaması obez/kilolu grupta $2,4 \pm 0,5$, Tip 2 DM grubunda $2,8 \pm 1,0$, kontrol grubunda $-0,4 \pm 0,9$ olup obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda benzer, kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p < 0,001$).
- 13) Bel çevresi ve kalça çevresi ortalaması obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p < 0,001$).

- 14) Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,039$).
- 15) Obez/kilolu gruptaki 44 olgunun 39'u (%88,6) pubertal; Tip 2 DM'li 16 olgunun tümü (%100) pubertal; kontrol grubunda 28 olgunun 26'sı (%92,9) pubertaldi.
- 16) Obez/kilolu 44 olgunun 19'unda (%43,2), Tip 2 DM'li 16 olgunun 11'inde (%68,8) akantozis nigrikans saptandı ($p=0,08$).
- 17) Obez/kilolu 44 olgunun 14'ünde (%31,8), Tip 2 DM'li 16 olgunun 11'inde (%68,8) metabolik sendrom saptandı ($p=0,01$).
- 18) Açlık kan şekeri düzeyi Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı yüksekti ($p<0,001$).
- 19) Açlık insülin düzeyi obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda benzerdi.
- 20) HOMA-IR değeri Tip 2 DM hastalarında ortalama $14,7\pm 11,3$, obez/kilolu grupta ortalama $6,3\pm 2,9$ saptandı.
- 21) Obez/kilolu ve Tip 2 DM grubunda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid benzer bulundu.
- 22) HDL kolesterol düzeyi obez/kilolu grupta $46,8\pm 8,9$ mg/dL, Tip 2 DM grubunda $39,5\pm 8,3$ mg/dL olup Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı düşüktü ($p=0,016$).
- 23) AST ve ALT düzeyleri obez/kilolu grup ve Tip 2 DM grubunda benzerdi.
- 24) HbA1c düzeyi Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı yüksekti ($p<0,001$).
- 25) Tip 2 DM'li grupta 7 olgu (%43,8) kilo fazlalığı, 2 olgu (%12,5) çok su içme, 1 olgu (%6,3) çok yemek yeme, 1 olgu (%6,3) baş dönmesi, 1 olgu (%6,3) burun kanaması, 1 olgu (%6,3) ciltte kararma, 1 olgu (%6,3) karın ağrısı ve 1 olgu (%6,3) görmede bulanıklık şikayetiyle başvurdu. Bir hasta rutin kan tetkiklerinde rastlantısal hiperglisemi saptanarak yönlendirilmişti.
- 26) On altı Tip 2 DM'li olgunun 13'üne (%81,3) HbA1c, 3'üne (%18,8) ise OGTT ile tanı konuldu.
- 27) On altı Tip 2 DM'li olgunun klinik prezentasyonu 14 olguda (%87,5) hiperglisemi, 1 (%6,3) olguda ketoz, 1 (%6,3) olguda ise ketoasidoz şeklindeydi.
- 28) Tip 2 DM olgularında C-peptid düzeyi 9 olguda (%64,3) normal, 5 olguda (%35,7) yüksek saptandı.

- 29) Anti-adacık ve anti-insülin antikoru tüm Tip 2 DM hastalarında negatif saptanırken, Anti-GAD antikoru 1 olguda pozitif bulundu.
- 30) Subkutan yağ doku kalınlığı obez/kilolu grupta $15,8 \pm 3,2$ mm, Tip 2 DM grubunda $20,0 \pm 6,6$ mm olup, Tip 2 DM grubunda obez/kilolu gruptan anlamlı yüksekti ($p=0,021$). Preperitoneal ve viseral yağ doku kalınlığı obez/kilolu ve Tip 2 DM gruplarında benzerdi.
- 31) Obez/kilolu grupta 36 olguda (%81,8) hepatosteatoz saptanırken; Tip 2 DM grubunda tüm olgularda (%100) hepatosteatoz vardı.
- 32) Obez/kilolu, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında proinflamatuvar belirteçler (TNF- α , IL1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ) ve antiinflamatuvar belirteçlerden IL-10 benzer bulundu.
- 33) Antiinflamatuvar belirteçlerden TGF- β Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu ($p=0,039$).
- 34) Subkutan yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi, kalça çevresi ve viseral yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 35) Subkutan yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda anne sütü alım zamanı ve inek sütüne başlama zamanı arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 36) Subkutan yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi, kalça çevresi, preperitoneal yağ doku kalınlığı ve viseral yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 37) Subkutan yağ doku kalınlığı, obez/kilolu grupta LDL kolesterol ve proinflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-18, IFN- γ arasında, antiinflamatuvar belirteçlerden TGF- β , IL-10 arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 38) Subkutan yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda HDL kolesterol düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 39) Preperitoneal yağ doku kalınlığı, obez/kilolu grupta yaş, ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 40) Obez/kilolu grupta preperitoneal yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,019$).
- 41) Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

- 42) Tip 2 DM grubunda preperitoneal yağ doku kalınlığı erkek olgularda kız olgulardan yüksek bulundu ($p=0,039$).
- 43) Tip 2 DM grubunda preperitoneal yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında yüksek bulundu ($p=0,031$).
- 44) Tip 2 DM grubunda preperitoneal yağ doku kalınlığı subkutan ve viseral yağ doku kalınlıkları ile pozitif yönde koreleydi.
- 45) Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 46) Preperitoneal yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda açlık insülin arasında pozitif yönde, HDL kolesterol arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 47) Viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta yaş ve doğum ağırlığı arasında negatif yönde, VKİ sds, bel çevresi ve subkutan yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 48) Obez/kilolu grupta viseral yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında yüksekti ($p=0,008$).
- 49) Viseral yağ doku kalınlığı Tip 2 DM grubunda ağırlık sds, VKİ sds, bel çevresi ve kalça çevresi ile pozitif yönde koreleydi.
- 50) Tip 2 DM grubunda viseral yağ doku kalınlığı akantozis nigrikans varlığında yüksekti ($p=0,036$).
- 51) Tip 2 DM grubunda viseral yağ doku kalınlığı ile subkutan ve preperitoneal yağ doku kalınlıkları arasında pozitif yönde korelasyon vardı.
- 52) Viseral yağ doku kalınlığı ile obez/kilolu grupta açlık insülin, HOMA-IR, AST ve ALT arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
- 53) Viseral yağ doku kalınlığı ile Tip 2 DM grubunda açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde, HDL kolesterol arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
- 54) Tip 2 DM grubunda TGF- β düzeyi ile kilo almaya başlangıç yaşı arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0,031$).
- 55) Tip 2 DM grubunda TGF-beta düzeyleri ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ , IL-10 arasında pozitif korelasyon saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. World Health Organization Obesity and overweight [updated 9 June 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):129-39.
3. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *The Journal of endocrinology*. 2014;222(3):R113-27.
4. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
5. Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends in molecular medicine*. 2013;19(8):487-500.
6. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(1):175-84.
7. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of lipid research*. 2005;46(11):2347-55.
8. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2000;164(12):6166-73.
9. Pérez-Hernández AI, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:65.
10. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(11):723-37.
11. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(1):89-93.
12. Cartier A, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, Després JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(5):1931-8.
13. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006;55(6):1554-61.
14. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *The British journal of nutrition*. 1991;65(2):105-14.
15. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler FJÇSvHD. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. 2008;51(1):1-14.

16. Prevention CfDCa. Childhood Overweight & Obesity [updated July 3, 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>.
17. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(5):533-43.
18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU 2019 [Available from: https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf.
19. Prevention CfDCa. Prevalence of Childhood Obesity in the United States April 5, 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>.
20. Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>.
21. Bakanlık TCS. Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması COSI-TUR 2016 Kasım 2017. 154 p.
22. KALKIM A, ÖZSOY SA, Sert ZEJSSTED. İLKOKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA OBEZİTE GÖRÜLME SIKLIĞI.29(1):38-7.
23. ŞİMŞEK MAŞ, İlhan NJSHD. Adolesanlarda Obezite ile İlişkili Faktörler: Kesitsel Bir Çalışma.3(1):30-44.
24. Sabin MA, Kiess W. Childhood obesity: Current and novel approaches. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015;29(3):327-38.
25. Lange SJ, Kompaniyets L, Freedman DS, Kraus EM, Porter R, Blanck HM, et al. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2-19 Years - United States, 2018-2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(37):1278-83.
26. Morton KL, Atkin AJ, Corder K, Suhrcke M, van Sluijs EM. The school environment and adolescent physical activity and sedentary behaviour: a mixed-studies systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2016;17(2):142-58.
27. Papas MA, Alberg AJ, Ewing R, Helzlsouer KJ, Gary TL, Klassen AC. The built environment and obesity. *Epidemiologic reviews*. 2007;29:129-43.
28. Garipagaoglu M, Budak N, Süt N, Akdikmen O, Oner N, Bundak R. Obesity risk factors in Turkish children. *Journal of pediatric nursing*. 2009;24(4):332-7.
29. Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. *Frontiers of hormone research*. 2008;36:37-60.
30. Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(5-6):503-13.
31. Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocrine reviews*. 2012;33(1):48-70.

32. BOYRAZ M. Türkiye Klinikleri Çocuk Endokrinolojisi Özel OBEZİTE Çocukluk çağı obezitesine klinik ve laboratuvar yaklaşım. 1. Baskı ed. CİNAZ P, editor. Ankara2020. p.24-8 p.
33. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. Mayo Clinic proceedings. 2017;92(2):251-65.
34. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017;140(3).
35. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, et al. Change in Weight Status and Development of Hypertension. Pediatrics. 2016;137(3):e20151662.
36. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. Current diabetes reports. 2014;14(8):508.
37. Casavalle PL, Lifshitz F, Romano LS, Pandolfo M, Caamaño A, Boyer PM, et al. Prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome risk factor in overweight and obese children. Pediatric endocrinology reviews : PER. 2014;12(2):213-23.
38. de Zegher F, Reinehr T, Malpique R, Darendeliler F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Reduced Prenatal Weight Gain and/or Augmented Postnatal Weight Gain Precedes Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. Obesity (Silver Spring, Md). 2017;25(9):1486-9.
39. Santamaria F, Montella S, Pietrobelli A. Obesity and pulmonary disease: unanswered questions. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2012;13(9):822-33.
40. Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. Sleep medicine reviews. 2008;12(5):339-46.
41. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(5 Pt 1):1527-32.
42. Stiebel-Kalish H, Serov I, Sella R, Chodick G, Snir M. Childhood overweight or obesity increases the risk of IHH recurrence fivefold. International journal of obesity (2005). 2014;38(11):1475-7.
43. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2017;102(3):709-57.
44. Lloyd J, Creanor S, Logan S, Green C, Dean SG, Hillsdon M, et al. Effectiveness of the Healthy Lifestyles Programme (HeLP) to prevent obesity in UK primary-school children: a cluster randomised controlled trial. 2018;2(1):35-45.
45. YILMAZBAŞ P, Gökçay GJÇD. Çocukluk çağı obezitesi ve önlenmesi. 2018;18(3):103-12.
46. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. Endocrine practice :

official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2006;12(1):18-28.

47. Armstrong SC, Bolling CF, Michalsky MP, Reichard KW. Pediatric Metabolic and Bariatric Surgery: Evidence, Barriers, and Best Practices. *Pediatrics*. 2019;144(6).

48. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Current obesity reports*. 2019;8(4):472-9.

49. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-7.

50. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2000;23(3):381-9.

51. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2008;167(4):383-9.

52. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. 2007;8(5):299-306.

53. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:4-17.

54. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S5-13.

55. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.

56. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.

57. Cizza G, Brown RJ, Rother KI. Rising incidence and challenges of childhood diabetes. A mini review. *Journal of endocrinological investigation*. 2012;35(5):541-6.

58. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;8(4):228-36.

59. Sabin MA. Type 2 diabetes in children. *Clinical obesity*. 2013;3(3-4):112-6.

60. Smith CP, Dunger DB, Williams AJ, Taylor AM, Perry LA, Gale EA, et al. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1989;68(5):932-7.

61. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatric diabetes*. 2008;9(5):512-26.

62. Hatun S, Yesiltepe Mutlu G, Cinaz P, Turan S, Ekberzade A, Bereket A, et al. Characteristics of Turkish children with Type 2 diabetes at onset: a multicentre, cross-sectional study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(10):1243-50.
63. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB, Jr., Fujimoto W, Klingensmith GJ, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes care*. 2011;34(7):1628-33.
64. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, Miao D, Yu L, Hutton JC, et al. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetes care*. 2011;34(6):1397-9.
65. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162:108086.
66. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary SJTID, et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. 2018;6(1):69-80.
67. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. 2017;376:1419-29.
68. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *The Journal of pediatrics*. 2000;136(5):664-72.
69. Kaufman FR, Shaw J. Type 2 diabetes in youth: rates, antecedents, treatment, problems and prevention. *Pediatric diabetes*. 2007;8 Suppl 9:4-6.
70. Dean HJ, Sellers EA. Comorbidities and microvascular complications of type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2007;8 Suppl 9:35-41.
71. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9575):1823-31.
72. Levitt Katz LE, Magge SN, Hernandez ML, Murphy KM, McKnight HM, Lipman T. Glycemic control in youth with type 2 diabetes declines as early as two years after diagnosis. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(1):106-11.
73. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(4):453-63.
74. Springer SC, Silverstein J, Copeland K, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013;131(2):e648-64.
75. Rothman RL, Mulvaney S, Elasy TA, VanderWoude A, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Self-management behaviors, racial disparities, and glycemic control among adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2008;121(4):e912-9.

76. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Barrett T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:26-46.
77. Kao KT, Sabin MA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Australian family physician*. 2016;45(6):401-6.
78. Ruhayel SD, James RA, Ehtisham S, Cameron FJ, Werther GA, Sabin MA. An observational study of type 2 diabetes within a large Australian tertiary hospital pediatric diabetes service. *Pediatric diabetes*. 2010;11(8):544-51.
79. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:257-69.
80. Walders-Abramson N. Depression and quality of life in youth-onset type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2014;14(1):449.
81. Hood KK, Beavers DP, Yi-Frazier J, Bell R, Dabelea D, McKeown RE, et al. Psychosocial burden and glycemic control during the first 6 years of diabetes: results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2014;55(4):498-504.
82. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(1):9-14, e1-2.
83. Smart CE, Annan F, Bruno LP, Higgins LA, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:135-53.
84. Imperatore G, Cheng YJ, Williams DE, Fulton J, Gregg EW. Physical activity, cardiovascular fitness, and insulin sensitivity among U.S. adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Diabetes care*. 2006;29(7):1567-72.
85. Schmitz KH, Jacobs DR, Jr., Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(10):1310-6.
86. Thomas AS, Greene LF, Ard JD, Oster RA, Darnell BE, Gower BA. Physical activity may facilitate diabetes prevention in adolescents. *Diabetes care*. 2009;32(1):9-13.
87. Herbst A, Kapellen T, Schober E, Graf C, Meissner T, Holl RW. Impact of regular physical activity on blood glucose control and cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes mellitus--a multicenter study of 578 patients from 225 centres. *Pediatric diabetes*. 2015;16(3):204-10.
88. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2002;25(1):89-94.
89. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World journal of diabetes*. 2013;4(6):270-81.

90. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013;131(2):364-82.
91. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9618):1073-84.
92. George MM, Copeland KC. Current treatment options for type 2 diabetes mellitus in youth: today's realities and lessons from the TODAY study. *Current diabetes reports*. 2013;13(1):72-80.
93. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ, Jacobsen LV, Hale PM, Arslanian S. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(10):679-87.
94. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatric diabetes*. 2007;8 Suppl 9:16-27.
95. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM, Cohen R, Zeitler PS. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1999;153(10):1063-7.
96. Willi SM, Martin K, Datko FM, Brant BP. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet. *Diabetes care*. 2004;27(2):348-53.
97. Inge TH, Miyano G, Bean J, Helmuth M, Courcoulas A, Harmon CM, et al. Reversal of type 2 diabetes mellitus and improvements in cardiovascular risk factors after surgical weight loss in adolescents. *Pediatrics*. 2009;123(1):214-22.
98. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;314(1):1-16.
99. Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague medical report*. 2015;116(2):87-111.
100. Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *Journal of biomedical science*. 2016;23(1):87.
101. Berry DC, Stenesen D, Zvev D, Graff JM. The developmental origins of adipose tissue. *Development (Cambridge, England)*. 2013;140(19):3939-49.
102. Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell metabolism*. 2010;11(4):257-62.
103. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, Heglund M, Elander L, Slawik M, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nature medicine*. 2013;19(5):631-4.
104. Tsiloulis T, Watt MJ. Exercise and the Regulation of Adipose Tissue Metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;135:175-201.
105. Després JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Critical pathways in cardiology*. 2007;6(2):51-9.

106. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(9):1847-56.
107. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrinology*. 2016;7:30.
108. Gupta RK. Adipocytes. *Current biology : CB*. 2014;24(20):R988-93.
109. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:946427.
110. Janochova K, Haluzik M, Buzga M. Visceral fat and insulin resistance - what we know? *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2019;163(1):19-27.
111. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(3):446-62.
112. Stout RD, Jiang C, Matta B, Tietzel I, Watkins SK, Suttles J. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2005;175(1):342-9.
113. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31(9):1420-8.
114. Fjeldborg K, Pedersen SB, Møller HJ, Christiansen T, Bennetzen M, Richelsen B. Human adipose tissue macrophages are enhanced but changed to an anti-inflammatory profile in obesity. *Journal of immunology research*. 2014;2014:309548.
115. Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *Journal of leukocyte biology*. 2007;82(2):244-52.
116. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagua M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(9):1654-9.
117. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*. 2018;98(4):2133-223.
118. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *The Journal of endocrinology*. 2016;231(3):R77-r99.
119. Hershkop K, Besor O, Santoro N, Pierpont B, Caprio S, Weiss R. Adipose Insulin Resistance in Obese Adolescents Across the Spectrum of Glucose Tolerance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(6):2423-31.
120. Dong J, Guo XL, Lu ZL, Cai XN, Wang HC, Zhang JY, et al. Prevalence of overweight and obesity and their associations with blood pressure among children and adolescents in Shandong, China. *BMC public health*. 2014;14:1080.

121. Wueest S, Item F, Lucchini FC, Challa TD, Müller W, Blüher M, et al. Mesenteric Fat Lipolysis Mediates Obesity-Associated Hepatic Steatosis and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2016;65(1):140-8.
122. Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrrou I, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tsigos C, et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2017;27(10):881-9.
123. Zong G, Zhang Z, Yang Q, Wu H, Hu FB, Sun Q. Total and regional adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry and mortality in NHANES 1999-2006. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2016;24(11):2414-21.
124. Kwon HW, Lee SM, Lee JW, Oh JE, Lee SW, Kim SY. Association between volume and glucose metabolism of abdominal adipose tissue in healthy population. *Obesity research & clinical practice*. 2017;11(5 Suppl 1):133-43.
125. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):5419-26.
126. Reilly JJ, Kelly J, Wilson DC. Accuracy of simple clinical and epidemiological definitions of childhood obesity: systematic review and evidence appraisal. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(9):645-55.
127. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(7):612-7.
128. Ross R, Léger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1992;72(2):787-95.
129. Wagner DR. Ultrasound as a tool to assess body fat. *Journal of obesity*. 2013;2013:280713.
130. Sakuno T, Tomita LM, Tomita CM, Giuliano Ide C, Ibagy A, Perin NM, et al. Sonographic evaluation of visceral and subcutaneous fat in obese children. *Radiologia brasileira*. 2014;47(3):149-53.
131. Jung JH, Jung MK, Kim KE, Kwon AR, Chae HW, Yoon CS, et al. Ultrasound measurement of pediatric visceral fat thickness: correlations with metabolic and liver profiles. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2016;21(2):75-80.
132. Dadmanesh M, Ghorban K, Hassanshahi G, Momeni M, Arababadi MK. Current information concerning association of IL-12 and hepatitis B infection. *Clinical laboratory*. 2014;60(2):185-91.
133. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, et al. Cytokine changes after a marathon race. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2001;91(1):109-14.
134. Cruz M, Maldonado-Bernal C, Mondragón-Gonzalez R, Sanchez-Barrera R, Wachter NH, Carvajal-Sandoval G, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon-gamma in patients with type 2 diabetes. *Journal of endocrinological investigation*. 2008;31(8):694-9.
135. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.

136. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *International journal of obesity* (2005). 2008;32 Suppl 7(Suppl 7):S52-4.
137. Arababadi MK, Nosratabadi R, Hassanshahi G, Yaghini N, Pooladvand V, Shamsizadeh A, et al. Nephropathic complication of type-2 diabetes is following pattern of autoimmune diseases? *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):33-7.
138. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(1):47-57.
139. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, NY).* 1993;259(5091):87-91.
140. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity.* 1998;22(12):1145-58.
141. Brownsey RW, Boone AN, Elliott JE, Kulpa JE, Lee WM. Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochemical Society transactions.* 2006;34(Pt 2):223-7.
142. Mervaala EM, Müller DN, Park JK, Schmidt F, Löhn M, Breu V, et al. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979).* 1999;33(1 Pt 2):389-95.
143. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994;43(11):1271-8.
144. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2001;280(5):E745-51.
145. Zahorska-Markiewicz B. Metabolic effects associated with adipose tissue distribution. *Advances in medical sciences.* 2006;51:111-4.
146. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World journal of diabetes.* 2014;5(5):697-710.
147. Rempel JD, Packiasamy J, Dean HJ, McGavock J, Janke A, Collister M, et al. Preliminary analysis of immune activation in early onset type 2 diabetes. *International journal of circumpolar health.* 2013;72.
148. Ibarra Urizar A, Friberg J, Christensen DP, Lund Christensen G, Billestrup N. Inflammatory Cytokines Stimulate Bone Morphogenetic Protein-2 Expression and Release from Pancreatic Beta Cells. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research.* 2016;36(1):20-9.
149. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al].* 2009;58(11):727-36.

150. Fogeda M, Gallart L, Gutiérrez C, Vendrell J, Simón I, García-España A, et al. High expression of tumor necrosis factor alpha receptors in peripheral blood mononuclear cells of obese type 2 diabetic women. *European cytokine network*. 2004;15(1):60-6.
151. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *European journal of immunology*. 2011;41(5):1203-17.
152. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of cellular biochemistry*. 2018;119(1):105-10.
153. Qiao YC, Chen YL, Pan YH, Tian F, Xu Y, Zhang XX, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(4):e0176157.
154. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016;86:100-9.
155. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*. 2000;26(3):178-82.
156. Rajkovic N, Zamaklar M, Lalic K, Jotic A, Lukic L, Milicic T, et al. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(4):4049-65.
157. Reinehr T, Karges B, Meissner T, Wiegand S, Stoffel-Wagner B, Holl RW, et al. Inflammatory Markers in Obese Adolescents with Type 2 Diabetes and Their Relationship to Hepatokines and Adipokines. *The Journal of pediatrics*. 2016;173:131-5.
158. Su SC, Pei D, Hsieh CH, Hsiao FC, Wu CZ, Hung YJ. Circulating pro-inflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes. *Acta diabetologica*. 2011;48(2):113-9.
159. Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2012;413(15-16):1163-70.
160. Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science (New York, NY)*. 2005;307(5708):380-4.
161. Maedler K, Spinas GA, Lehmann R, Sergeev P, Weber M, Fontana A, et al. Glucose induces beta-cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes*. 2001;50(8):1683-90.
162. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehlers JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(9):1663-8.
163. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50.
164. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(4):1589.

165. Ehses JA, Lacraz G, Giroix MH, Schmidlin F, Coulaud J, Kassis N, et al. IL-1 antagonism reduces hyperglycemia and tissue inflammation in the type 2 diabetic GK rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(33):13998-4003.
166. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
167. Badawi A, Klip A, Haddad P, Cole DE, Bailo BG, El-Soheemy A, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2010;3:173-86.
168. Reinehr T. Inflammatory markers in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2019;496:100-7.
169. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology*. 2005;146(8):3417-27.
170. Komada T, Muruve DA. The role of inflammasomes in kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2019;15(8):501-20.
171. Dinarello CA. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine. *European cytokine network*. 2000;11(3):483-6.
172. Wawrocki S, Druszczynska M, Kowalewicz-Kulbat M, Rudnicka W. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention. *Acta biochimica Polonica*. 2016;63(1):59-63.
173. Matsui K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Hyodo Y, Hayashi N, Hiroishi K, et al. Propionibacterium acnes treatment diminishes CD4+ NK1.1+ T cells but induces type I T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1997;159(1):97-106.
174. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine & growth factor reviews*. 2001;12(1):53-72.
175. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.
176. Moschen AR, Molnar C, Enrich B, Geiger S, Ebenbichler CF, Tilg H. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2011;17(7-8):840-5.
177. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105(5):564-9.
178. Tajik N, Keshavarz SA, Masoudkabar F, Djalali M, Sadrzadeh-Yeganeh HH, Eshraghian MR, et al. Effect of diet-induced weight loss on inflammatory cytokines in obese women. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(4):211-5.
179. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(12):2127-31.

180. Dawood A, Alkafrawy N, Saleh S, Noreldin R, Zewain S. The relationship between IL-18 and atherosclerotic cardiovascular risk in Egyptian lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2018;34(4):294-7.
181. Sepehri Z, Kiani Z, Afshari M, Kohan F, Dalvand A, Ghavami S. Inflammasomes and type 2 diabetes: An updated systematic review. *Immunology letters*. 2017;192:97-103.
182. Zeng C, Wang R, Tan H. Role of Pyroptosis in Cardiovascular Diseases and its Therapeutic Implications. *International journal of biological sciences*. 2019;15(7):1345-57.
183. Zhuang H, Han J, Cheng L, Liu SL. A Positive Causal Influence of IL-18 Levels on the Risk of T2DM: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in genetics*. 2019;10:295.
184. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72.
185. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(5):1647.
186. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(6):1268-73.
187. Evans J, Collins M, Jennings C, van der Merwe L, Söderström I, Olsson T, et al. The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *European journal of endocrinology*. 2007;157(5):633-40.
188. Brahimaj A, Ligthart S, Ghanbari M, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, et al. Novel inflammatory markers for incident pre-diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *European journal of epidemiology*. 2017;32(3):217-26.
189. Hivert MF, Sun Q, Shrader P, Mantzoros CS, Meigs JB, Hu FB. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetologia*. 2009;52(10):2101-8.
190. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh A, Hassanshahi G, Daneshmandi S, Shamsizadeh A, et al. Non-association of IL-12 +1188 and IFN- γ +874 polymorphisms with cytokines serum level in occult HBV infected patients. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011;17(1):30-5.
191. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995;92(6):1565-9.
192. Brown ML, Schneyer AL. Emerging roles for the TGFbeta family in pancreatic beta-cell homeostasis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2010;21(7):441-8.
193. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(21):11514-9.

194. Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikolajuk A, Adamska A, Oziomek E, Gorska M, et al. Hyperinsulinemia acutely increases serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentration in anorexia nervosa and obesity. *Clinical endocrinology*. 2012;76(1):46-50.
195. Dostálová I, Roubíček T, Bártlová M, Mráz M, Lacinová Z, Haluzíková D, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *European journal of endocrinology*. 2009;161(3):397-404.
196. Qiao YC, Shen J, He L, Hong XZ, Tian F, Pan YH, et al. Changes of Regulatory T Cells and of Proinflammatory and Immunosuppressive Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*. 2016;2016:3694957.
197. Yang TT, Song SJ, Xue HB, Shi DF, Liu CM, Liu H. Regulatory T cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus retinopathy by miR-155. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(11):2010-5.
198. Scarpelli D, Cardellini M, Andreozzi F, Laratta E, Hribal ML, Marini MA, et al. Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in caucasian italian subjects. *Diabetes*. 2006;55(5):1529-33.
199. Blüher M, Fasshauer M, Tönjes A, Kratzsch J, Schön MR, Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2005;113(9):534-7.
200. Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, Al-Abri S, Al-Lawati J, Al-Maskari M. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:976810.
201. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, et al. The Impact of Childhood Obesity on Inflammation, Innate Immune Cell Frequency, and Metabolic MicroRNA Expression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(3):E474-E8.
202. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010;125(4):e801-9.
203. del Pilar Escalona-Villasmil C, Leal-Montiel JY, Ortega-Fernandez PA, Chavez JJ. Interleukin-6 and resistin in relation to anthropometric measurements in school children. 2016;57(2):143-57.
204. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40(11):1286-92.
205. Kado S, Nagata N. Circulating intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;46(2):143-8.

206. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002;51(4):1131-7.
207. Lechleitner M, Herold M, Dzien-Bischinger C, Hoppichler F, Dzien A. Tumour necrosis factor-alpha plasma levels in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus-observations over 2 years. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(11):949-53.
208. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2004;291(16):1978-86.
209. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(2):98-107.
210. Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular metabolism*. 2014;3(3):230-40.
211. Tanti JF, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Current opinion in pharmacology*. 2009;9(6):753-62.
212. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Seminars in immunology*. 2004;16(1):3-9.
213. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(12):9047-54.
214. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1111-9.
215. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(11):738-49.
216. Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, Icutani M, Oya T, Kanatani Y, et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009;58(11):2574-82.
217. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature medicine*. 2009;15(8):914-20.
218. Moss RB, Moll T, El-Kalay M, Kohne C, Soo Hoo W, Encinas J, et al. Th1/Th2 cells in inflammatory disease states: therapeutic implications. *Expert opinion on biological therapy*. 2004;4(12):1887-96.
219. Cai K, Qi D, Wang O, Chen J, Liu X, Deng B, et al. TNF- α acutely upregulates amylin expression in murine pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2011;54(3):617-26.
220. Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2006;22(1):4-10.
221. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HMJFie. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. 2013;4:52.

222. Maurya R, Bhattacharya P, Dey R, Nakhasi HL. Leptin Functions in Infectious Diseases. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2741.
223. Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterology & hepatology*. 2007;3(11):856-63.
224. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2009;133(2):157-70.
225. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2005;117(2):104-11.
226. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology*. 1999;42(1-3):23-30.
227. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-85.
228. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(1):15-28.
229. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation research*. 2020;126(11):1549-64.
230. Fink MP. Leaky gut hypothesis: a historical perspective. *Critical care medicine*. 1990;18(5):579-80.
231. Jiao P, Chen Q, Shah S, Du J, Tao B, Tzamelis I, et al. Obesity-related upregulation of monocyte chemotactic factors in adipocytes: involvement of nuclear factor-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathways. *Diabetes*. 2009;58(1):104-15.
232. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1821-30.
233. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(1):43-54.
234. Wu H, Perrard XD, Wang Q, Perrard JL, Polsani VR, Jones PH, et al. CD11c expression in adipose tissue and blood and its role in diet-induced obesity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(2):186-92.
235. Kohlgruber A, Lynch L. Adipose tissue inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(11):92.
236. Zou Q, Qu K, Luo Y, Yin D, Ju Y, Tang H. Predicting Diabetes Mellitus With Machine Learning Techniques. *Frontiers in genetics*. 2018;9:515.
237. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science : AMS*. 2013;9(2):191-200.
238. Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, Doyle L, Phipson B, Smyth GK, et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*. 2010;59(7):1648-56.

239. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circulation research*. 2008;103(5):467-76.
240. Khan IM, Perrard XY, Brunner G, Lui H, Sparks LM, Smith SR, et al. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. *International journal of obesity (2005)*. 2015;39(11):1607-18.
241. Dobrian AD, Galkina EV, Ma Q, Hatcher M, Aye SM, Butcher MJ, et al. STAT4 deficiency reduces obesity-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation. *Diabetes*. 2013;62(12):4109-21.
242. Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clément K, Glickman JN, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nature medicine*. 2009;15(8):940-5.
243. Wensveen FM, Jelenčić V, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Theurich S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nature immunology*. 2015;16(4):376-85.
244. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature medicine*. 2005;11(2):191-8.
245. Chiang SH, Bazuine M, Lumeng CN, Geletka LM, Mowers J, White NM, et al. The protein kinase IKKepsilon regulates energy balance in obese mice. *Cell*. 2009;138(5):961-75.
246. Jiang E, Perrard XD, Yang D, Khan IM, Perrard JL, Smith CW, et al. Essential role of CD11a in CD8+ T-cell accumulation and activation in adipose tissue. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(1):34-43.
247. O'Sullivan TE, Rapp M, Fan X, Weizman OE, Bhardwaj P, Adams NM, et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. *Immunity*. 2016;45(2):428-41.
248. Talukdar S, Oh DY, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature medicine*. 2012;18(9):1407-12.
249. Braster Q, Silvestre-Roig C, Hartwig H, Kusters P, Aarts S, den Toom M, et al. Cathelicidin regulates myeloid cell accumulation in adipose tissue and promotes insulin resistance during obesity. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;115(6):1237-9.
250. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature medicine*. 2009;15(8):930-9.
251. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science (New York, NY)*. 2011;332(6026):243-7.

252. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *The Journal of experimental medicine*. 2013;210(3):535-49.
253. Molofsky AB, Van Gool F, Liang HE, Van Dyken SJ, Nussbaum JC, Lee J, et al. Interleukin-33 and Interferon- γ Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation. *Immunity*. 2015;43(1):161-74.
254. Rana BMJ, Jou E, Barlow JL, Rodriguez-Rodriguez N, Walker JA, Knox C, et al. A stromal cell niche sustains ILC2-mediated type-2 conditioning in adipose tissue. *The Journal of experimental medicine*. 2019;216(9):1999-2009.
255. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *Journal of lipid research*. 2008;49(9):1894-903.
256. Lee YS, Li P, Huh JY, Hwang JJ, Lu M, Kim JJ, et al. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2011;60(10):2474-83.
257. Wang Q, Perrard XD, Perrard JL, Mansoori A, Raya JL, Hoogeveen R, et al. Differential effect of weight loss with low-fat diet or high-fat diet restriction on inflammation in the liver and adipose tissue of mice with diet-induced obesity. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):100-8.
258. Li P, Lu M, Nguyen MTA, Bae EJ, Chapman J, Feng D, et al. Functional heterogeneity of CD11c-positive adipose tissue macrophages in diet-induced obese mice. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(20):15333-45.
259. Han MS, Jung DY, Morel C, Lakhani SA, Kim JK, Flavell RA, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science (New York, NY)*. 2013;339(6116):218-22.
260. Vandannagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*. 2011;17(2):179-88.
261. Wen H, Gris D, Lei Y, Jha S, Zhang L, Huang MT, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nature immunology*. 2011;12(5):408-15.
262. Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, Sasik R, Schenk S, et al. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell*. 2014;157(6):1339-52.
263. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(16):4467-83.
264. Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nature reviews Endocrinology*. 2018;15(1):21-32.
265. Jiang C, Qu A, Matsubara T, Chanturiya T, Jou W, Gavrilova O, et al. Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice. *Diabetes*. 2011;60(10):2484-95.

266. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature reviews Immunology*. 2020;20(1):40-54.
267. Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH, Lamontagne L. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2015;31(6):545-61.
268. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
269. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
270. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(11):3015-25.
271. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(4):1538-50.
272. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(5):367-77.
273. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-71.
274. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, Feng L, Garcia GE, Perrard JL, et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*. 2007;115(8):1029-38.
275. Khan IM, Dai Perrard XY, Perrard JL, Mansoori A, Wayne Smith C, Wu H, et al. Attenuated adipose tissue and skeletal muscle inflammation in obese mice with combined CD4⁺ and CD8⁺ T cell deficiency. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):419-28.
276. Cho KW, Morris DL, DelProposto JL, Geletka L, Zamarron B, Martinez-Santibanez G, et al. An MHC II-dependent activation loop between adipose tissue macrophages and CD4⁺ T cells controls obesity-induced inflammation. *Cell reports*. 2014;9(2):605-17.
277. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nature medicine*. 2009;15(8):921-9.
278. Ilan Y, Maron R, Tukupah AM, Maioli TU, Murugaiyan G, Yang K, et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(21):9765-70.
279. Wu L, Parekh VV, Gabriel CL, Bracy DP, Marks-Shulman PA, Tamboli RA, et al. Activation of invariant natural killer T cells by lipid excess promotes tissue inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(19):E1143-52.

280. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nature medicine*. 2011;17(5):610-7.
281. DeFuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, Snyder-Cappione J, Carr JD, Nersesova YR, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(13):5133-8.
282. Lee BC, Kim MS, Pae M, Yamamoto Y, Eberlé D, Shimada T, et al. Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity. *Cell metabolism*. 2016;23(4):685-98.
283. Boulenouar S, Michelet X, Duquette D, Alvarez D, Hogan AE, Dold C, et al. Adipose Type One Innate Lymphoid Cells Regulate Macrophage Homeostasis through Targeted Cytotoxicity. *Immunity*. 2017;46(2):273-86.
284. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Gavaldà-Navarro A, Giralt M. Toward an Understanding of How Immune Cells Control Brown and Beige Adipobiology. *Cell metabolism*. 2018;27(5):954-61.
285. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014;157(6):1292-308.
286. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*. 2011;480(7375):104-8.
287. Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, Yeh YS, Kuwata H, Tomita K, et al. Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2016;310(8):E676-e87.
288. Okla M, Zaher W, Alfayez M, Chung S. Inhibitory Effects of Toll-Like Receptor 4, NLRP3 Inflammasome, and Interleukin-1 β on White Adipocyte Browning. *Inflammation*. 2018;41(2):626-42.
289. Chung KJ, Chatzigeorgiou A, Economopoulou M, Garcia-Martin R, Alexaki VI, Mitroulis I, et al. A self-sustained loop of inflammation-driven inhibition of beige adipogenesis in obesity. *Nature immunology*. 2017;18(6):654-64.
290. Koh EH, Chernis N, Saha PK, Xiao L, Bader DA, Zhu B, et al. miR-30a Remodels Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation to Improve Insulin Sensitivity in Obesity. *Diabetes*. 2018;67(12):2541-53.
291. Moysidou M, Karaliota S, Kodela E, Salagianni M, Koutmani Y, Katsouda A, et al. CD8+ T cells in beige adipogenesis and energy homeostasis. *JCI insight*. 2018;3(5).
292. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nature reviews Immunology*. 2019;19(12):734-46.
293. Goldfine AB, Shoelson SE. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(1):83-93.

294. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes care*. 2008;31(2):289-94.
295. Faghihimani E, Aminorroaya A, Rezvanian H, Adibi P, Ismail-Beigi F, Amini M. Reduction of insulin resistance and plasma glucose level by salsalate treatment in persons with prediabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012;18(6):826-33.
296. de Rotte MC, de Jong PH, den Boer E, Pluijm SM, Özcan B, Weel AE, et al. Effect of methotrexate use and erythrocyte methotrexate polyglutamate on glycosylated hemoglobin in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(8):2026-36.
297. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *The New England journal of medicine*. 2019;380(8):752-62.
298. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(21):2392-401.
299. Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Seminars in immunopathology*. 2019;41(4):413-25.
300. Derneği ÇEvD. 2017 [Available from: <https://www.ceddcozum.com/Home/Change?LanguageAbbreviation=tr>].
301. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of disease in childhood*. 1976;51(3):170-9.
302. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2402-10.
303. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(3):100-6.
304. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.
305. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(6):1545-53.
306. El-Koofy N, El-Karaksy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayed R, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *European journal of radiology*. 2012;81(11):3120-3.
307. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(12):4576-99.
308. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2005;162(5):397-403.

309. Plagemann A, Harder T. Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2005;3(3):222-32.
310. Abarin T, Yan Wu Y, Warrington N, Lye S, Pennell C, Briollais L. The impact of breastfeeding on FTO-related BMI growth trajectories: an application to the Raine pregnancy cohort study. *International journal of epidemiology*. 2012;41(6):1650-60.
311. Ma J, Qiao Y, Zhao P, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, et al. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Maternal & child nutrition*. 2020;16(3):e12984.
312. Hopkins D, Steer CD, Northstone K, Emmett PM. Effects on childhood body habitus of feeding large volumes of cow or formula milk compared with breastfeeding in the latter part of infancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(5):1096-103.
313. Butte NF, Cai G, Cole SA, Comuzzie AG. Viva la Familia Study: genetic and environmental contributions to childhood obesity and its comorbidities in the Hispanic population. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(3):646-54; quiz 73-4.
314. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care*. 2005;28 Suppl 1:S4-s36.
315. Shield JP, Lynn R, Wan KC, Haines L, Barrett TG. Management and 1 year outcome for UK children with type 2 diabetes. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(3):206-9.
316. SEARCH for Diabetes in Youth: a multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth. *Controlled clinical trials*. 2004;25(5):458-71.
317. Martin AO, Simpson JL, Ober C, Freinkel N. Frequency of diabetes mellitus in mothers of probands with gestational diabetes: possible maternal influence on the predisposition to gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(4):471-5.
318. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000;49(12):2208-11.
319. Ismail NA, Ragab SH, El Baky A, Ibrahim MH. Potential Role of New Anthropometric Parameters in Childhood Obesity with or Without Metabolic Syndrome. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019;7(23):3930-6.
320. Kluczynik CE, Mariz LS, Souza LC, Solano GB, Albuquerque FC, Medeiros CC. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87(4):531-7.
321. Ng HY, Young JH, Huen KF, Chan LT. Acanthosis nigricans in obese Chinese children. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2014;20(4):290-6.
322. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, Kolesky S, Mancini AJ, Metzger BE. Acanthosis nigricans: a common finding in overweight youth. *Pediatric dermatology*. 2007;24(6):601-6.
323. GÜLMEZ R, DEMİREL F, Suna EJTÇHD. Obez çocuk ve ergenlerde obeziteye eşlik eden endokrin ve metabolik bozukluklar ve ilişkili faktörler. 2015;9(2):104-12.
324. İpek S. Tip 2 diyabetli hastalarda metabolik sendrom prevalansı. 2008.
325. Tamrakar R, Shrestha A, Tamrakar D. Prevalence of Metabolic Syndrome in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*. 2019;17(68):273-8.

326. Al-Agha A, Ocheltree A, Shata N. Prevalence of hyperinsulinism, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome among Saudi overweight and obese pediatric patients. *Minerva pediatrica*. 2012;64(6):623-31.
327. Sanders BH, Lubsch LM, West DS. Prevalence and treatment of metabolic syndrome in adolescents with type 2 diabetes. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006;40(9):1517-21.
328. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Wada M, Takahashi S, et al. Prevalence of components of the metabolic syndrome in schoolchildren with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2009;10(8):508-12.
329. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *Journal of hypertension*. 2010;28(8):1692-8.
330. Koutny F, Weghuber D, Bollow E, Greber-Platzer S, Hartmann K, Körner A, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. 2020;15(4):e12601.
331. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Archives of disease in childhood*. 2006;91(6):473-7.
332. Alyafei F, Soliman A, Alkhalaf F, Sabt A, De Sanctis V, Elsayed N, et al. Prevalence of β -cell antibodies and associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes (T1DM) versus type 2 diabetes (T2DM) in Qatar. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2018;89(S5):32-9.
333. Du X, Lu W, Lu Z, Shao X, Hu C, Shi B. Exenatide with Metformin Ameliorated Visceral Adiposity and Insulin Resistance. *Journal of diabetes research*. 2018;2018:4019248.
334. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of hepatology*. 2009;51(3):433-45.
335. Peçanha AS, Monteiro AM, Gazolla FM, Madeira IR, Bordallo MAN, Carvalho CNM, et al. Ultrasound as a method to evaluate the distribution of abdominal fat in obese prepubertal children and the relationship between abdominal fat and metabolic alterations. *Radiologia brasileira*. 2018;51(5):293-6.
336. Semiz S, Ozgoren E, Sabir N, Semiz E. Body fat distribution in childhood obesity: association with metabolic risk factors. *Indian pediatrics*. 2008;45(6):457-62.
337. Reinehr T, Wunsch R. Relationships between cardiovascular risk profile, ultrasonographic measurement of intra-abdominal adipose tissue, and waist circumference in obese children. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2010;29(1):24-30.
338. McLaughlin T, Deng A, Gonzales O, Aillaud M, Yee G, Lamendola C, et al. Insulin resistance is associated with a modest increase in inflammation in subcutaneous adipose tissue of moderately obese women. *Diabetologia*. 2008;51(12):2303-8.

339. McLaughlin T, Deng A, Yee G, Lamendola C, Reaven G, Tsao PS, et al. Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size. *Diabetologia*. 2010;53(2):369-77.
340. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2000;11(6):212-7.
341. Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The Indian journal of medical research*. 2012;135(1):127-30.
342. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42(4):446-56.e1.
343. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003;27(1):88-94.
344. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2017;61(5):438-46.
345. Lucas R, Parikh SJ, Sridhar S, Guo DH, Bhagatwala J, Dong Y, et al. Cytokine profiling of young overweight and obese female African American adults with prediabetes. *Cytokine*. 2013;64(1):310-5.
346. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1517-26.
347. Roth CL, Kratz M, Ralston MM, Reinehr T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(4):445-52.
348. De Filippo G, Rendina D, Moccia F, Rocco V, Campanozzi A. Interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor/interleukin-6 complex and insulin resistance in obese children and adolescents. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(3):339-43.
349. Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(4):3586-98.
350. Shalitin S, Deutsch V, Tauman R. Hepcidin, soluble transferrin receptor and IL-6 levels in obese children and adolescents with and without type 2 diabetes mellitus/impaired glucose tolerance and their association with obstructive sleep apnea. *Journal of endocrinological investigation*. 2018;41(8):969-75.
351. Asadikaram G, Ram M, Izadi A, Sheikh Fathollahi M, Nematollahi MH, Najafipour H, et al. The study of the serum level of IL-4, TGF- β , IFN- γ , and IL-6 in overweight patients with and without diabetes mellitus and hypertension. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(3):4147-57.

352. Medeiros NI, Mattos RT, Menezes CA, Fares RCG, Talvani A, Dutra WO, et al. IL-10 and TGF- β unbalanced levels in neutrophils contribute to increase inflammatory cytokine expression in childhood obesity. *European journal of nutrition*. 2018;57(7):2421-30.
353. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(12):4196-200.
354. Suchanek H, Mysliwska J, Siebert J, Wieckiewicz J, Hak Ł, Szyndler K, et al. High serum interleukin-18 concentrations in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *European cytokine network*. 2005;16(3):177-85.
355. Zaharieva E, Kamenov Z, Velikova T, Tsakova A, El-Darawish Y, Okamura H. Interleukin-18 serum level is elevated in type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes. *Endocrine connections*. 2018;7(1):179-85.
356. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E, et al. Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. *European journal of endocrinology*. 2006;154(5):691-7.
357. Hamaguchi M, Sakaguchi S. Regulatory T cells expressing PPAR- γ control inflammation in obesity. *Cell metabolism*. 2012;16(1):4-6.
358. Jia H, Yu L, Gao B, Ji Q. Association between the T869C polymorphism of transforming growth factor-beta 1 and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Endocrine*. 2011;40(3):372-8.
359. Fain JN, Tichansky DS, Madan AKJM. Transforming growth factor β 1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity. 2005;54(11):1546-51.
360. Genç H, Karadurmus N, Kisa U, Tapan S, Naharci I, Sonmez A, et al. Transforming growth factor β (TGF- β) levels in otherwise healthy subjects with impaired glucose tolerance. *Endokrynologia Polska*. 2010;61(6):691-4.
361. Kanra AR, Tulgar-Kinik S, Verdi H, Ataç FB, Yazici AC, Ozbek N. Transforming growth factor-beta1 (509 C/T, 915 G/C, 869 T/C) polymorphisms are not related to obesity in Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2011;53(6):645-50.
362. Abbasi F, Amiri P, Sayahpour FA, Pirmoradi S, Abolhalaj M, Larijani B, et al. TGF- β and IL-23 gene expression in unstimulated PBMCs of patients with diabetes. *Endocrine*. 2012;41(3):430-4.
363. Farhangi MA, Saboor-Yaraghi A, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Keshavarz SJA. Serum transforming growth factor β (TGF- β) is associated with body mass index in healthy women. 2013;9(3):361-8.
364. Vasanthakumar R, Mohan V, Anand G, Deepa M, Babu S, Aravindhan V. Serum IL-9, IL-17, and TGF- β levels in subjects with diabetic kidney disease (CURES-134). *Cytokine*. 2015;72(1):109-12.
365. Yoo KH, Yim HE, Bae ES, Hong YS. Genetic Contributions to Childhood Obesity: Association of Candidate Gene Polymorphisms and Overweight/Obesity in Korean Preschool Children. *Journal of Korean medical science*. 2017;32(12):1997-2004.
366. Yuan N, Zhang HF, Wei Q, Wang P, Guo WY. Expression of CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells, Interleukin 10 and Transforming Growth Factor β in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic

Patients. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2018;126(2):96-101.

367. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Effects of epigallocatechin gallate on regulatory T cell number and function in obese v. lean volunteers. *The British journal of nutrition*. 2010;103(12):1771-7.

368. Formoso G, Taraborrelli M, Guagnano MT, D'Adamo M, Di Pietro N, Tartaro A, et al. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. *PloS one*. 2012;7(12):e52774.



8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Beyza AKALIN ERTÜRK

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi:

Telefon:

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

- SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi-Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2018-2022)
- Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)
- Halil Kale Fen Lisesi- MANİSA (2004-2007)

III. Ünvanları

Tıp doktoru (2014)

IV. Mesleki Deneyimi

- T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2018-halen)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Karasu Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim (2014-2016)

V. Bilimsel İlgi Alanları

- Beyza Akalın Ertürk, Özlem Gülbahar, Seda Kaynak Şahap, Tuba Saadet Deveci Bulut, Semra Çetinkaya, Şenay Savaş Erdeve, “Obez ve Tip 2 Diyabetli Çocuklarda Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokin Düzeyleri ve Bunların Adipoz Doku Dağılımıyla İlişkisi” 25. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 2021 Poster bildiri
- Beyza Akalın Ertürk, Emine Polat, Saliha Esenboğa, Zülfikar Akelma, “Asiklovir Süpressör Tedavisi Gerektiren Egzema Herpetikum Olgusu” 15. Uluslararası Katılımlı Çocuk Alerji ve Astım Kongresi 2021 Poster bildiri
- Melek M, Ertürk BA, Çelebi FZÖ, Gürkan A, Yücel H, Polat E, Akçaboy M, Şenel S, “Kerion Celsi Vakası” 5. Bahar Pediatri Günleri Kongresi 5-7 Mart 2020 Poster bildiri
- Beyza Akalın Ertürk, Kübra Özzeybek, Dilek Dilli, Vehbi Duman, Hasan Akduman, Rümeyza Çitli, Utku Arman Örün, “Çoklu Anomalilerin Eşlik Ettiği Trizomi 13 (Patau Sendromu) Olgu Sunumu” UNEKO 27 2019 Poster bildiri
- Hüsniye Yücel, Çiğdem Seher Kasapkara, Meltem Akçaboy, Ferda Özbay Hoşnut, Asburçe Olgaç, Oğuzhan Doğan, Ayşe Akkuş, Beyza Akalın Ertürk, Esmâ Altınel Açoğlu, Saliha Şenel, “Tip 1 Gaucher Hastalığı: Olgu Sunumu” 62. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 2018 Poster bildiri

VI. Diğer Bilgiler

- 7. Klinik İmmünoloji Kongresi (2021)
- Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri Eğitimi (2021)
- 3. Pediatrik EKG Kursu (2021)
- 15. Uluslararası Katılımlı Çocuk Alerji ve Astım Kongresi (2021)
- 5. Bahar Pediatri Günleri Kongresi (2020)
- Çocuk Nefrolojide Olgularla İnteraktif Aciller Kursu (2020)
- 7. Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi (2019)
- Neonatal Resüsitasyon Kursu (2018)
- Çocuklarda Artrit ve Artrit Dışı Eklem Tutulumları Sempozyumu (2018)

9. EKLER

EK-1 : Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda İnflamasyon Belirteçlerinin Obezite ve Tip 2 Diyabet ile İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-050

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Endokrinoloji Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda İnflamasyon Belirteçlerinin Obezite ve Tip 2 Diyabet ile İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-050

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>				
	Karar No: 2019-050	Tarih: 04.03.2019				
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Tuğrul TİRYAKİ	Çocuk Cerrahi ve Çocuk Üroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emine DİBEK MİSİRLİOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saliha ŞENEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Dr. Sami Ulus Kadın ve Çocuk Sağlığı ve Hast. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aslımur ÖZKAYA PARLAKAY	Çocuk Enfeksiyon	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dilşat YILDIRIM BİNGÜL	Fizyoloji	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda İnflamasyon Belirteçlerinin Obezite ve Tip 2 Diyabet ile İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-050

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

EK-2 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formları

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA Grup İçin)

Çocuklarda İnflamasyon Belirteçlerinin Obezite ve Tip 2 Diyabet ile İlişkisinin Araştırılması

Çalışma Merkezi: SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği

Sayın Gönüllü,

Sayın gönüllü, kilo fazlalığı (vücut kitle indeksinin 85-95 persentil arasında olması) ve şişmanlık (vücut kitle indeksinin 95. Persentilin üzerinde olması) sağlık açısından bazı riskler getirmektedir. Bunlar arasında insülin direnci, şeker hastalığı, kan yağlarında bozukluk, tansiyon yüksekliği, karaciğer yağlanması yer alır. Tüm bunları her kilolu ve şişman bireyde hastanemizde rutin olarak taramaktayız.

Günümüzde yapılan çalışmalarda hem şişmanlığın hem de insülin direncine bağlı şeker hastalığının bazı inflamatuvar markerlar ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada inflamatuvar markerlar ile şişmanlık ve şeker hastalığı ilişkisini araştırmaktayız. Bu amaçla sizi bu çalışmaya davet etmek istiyoruz. Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz çocuğunuzdan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar markerların çalışılması için ek kan alınacaktır.

Çocuğunuz ve sonuçları ile ilgili tüm kişisel ve tıbbi bilgiler, hasta- hekim ilişkisi içerisinde gizli tutulacak, söz konusu bilgilere araştırmayı gerçekleştiren hekimler ve bilim insanları dışında kimse tarafından ulaşılamayacaktır.

Yukardaki çalışma ile ilgili olarak bilgilendirme formunu okudum, aklıma takılan soruları sorabildim.

Söz konusu çalışmaya katılmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Gönüllünün Anne ve/veya Babası

Adı-Soyadı:

Tarih: □

İmza

Bilgilendirme Yapan Araştırmacı

Adı-Soyadı: Dr. Beyza Akalın Ertürk

Tarih: □

İmza:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Kontrol Grubu için)

Çocuklarda İnflamasyon Belirteçlerinin Obezite ve Tip 2 Diyabet ile İlişkisinin Araştırılması

Çalışma Merkezi: SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği

Sayın Gönüllü,

Kilolu ve şişman bireylerde ve insülin direncine bağlı şeker hastalığı gelişmiş bireylerde yağ dokudan salgılanan inflamatuvar markerların etkili olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada inflamatuvar markerların obezite ve tip 2 diyabet üzerine etkisi araştırılacaktır. Normal bireylerdeki düzeyi belirlemek amaçlı olarak şayet çalışmaya katılmayı kabul ederseniz sizin çocuğunuzdan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar marker düzeyleri için kan alınacaktır.

Çocuğunuz ve sonuçları ile ilgili tüm kişisel ve tıbbi bilgiler, hasta- hekim ilişkisi içerisinde gizli tutulacak, söz konusu bilgilere araştırmayı gerçekleştiren hekimler ve bilim insanları dışında kimse tarafından ulaşılamayacaktır.

Yukardaki çalışma ile ilgili olarak bilgilendirme formunu okudum, aklıma takılan soruları sorabildim.

Söz konusu çalışmaya katılmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Gönüllünün Anne ve/veya Babası

Adı-Soyadı:

Tarih: □

İmza

Bilgilendirme Yapan Araştırmacı

Adı-Soyadı: Dr. Beyza Akalın Ertürk

Tarih: □

İmza:

EK-3 : Hasta Takip Formları

1) Hasta İzlem Formu (Obez ve kilolu grup için)

Hasta Adı Soyadı:

Dosya No:

Adres:

Tel:

Hasta yaşı:

Cinsiyet:

Doğum haftası:

Doğum ağırlığı:

Anne sütü alım zamanı:

İnek sütü alım zamanı:

Kilo almanın kaç yaşında başladığı:

Ailede obezite:

Ailede DM:

Annede DM:

Babada DM:

Diğer:

Ailede hiperlipidemi:

Ailede ASKH:

Boy/Boy sds:

VA/VA sds:

VKİ/VKİ sds:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:

Kan basıncı:

Puberte evresi:

Akantozis nigrikans:

Açlık Kan şekeri:

Açlık insülin:

Lipid profili: Kolesterol..... LDL.....HDL..... Triglisericid.....

AST:

ALT:

HbA1c:

Subkutan yağ doku kalınlığı:

Preperitoneal yağ doku kalınlığı:

Viseral yağ doku kalınlığı:

Hepatosteatoz var mı, varsa evresi:

TNF-alfa:

IL-1beta:

IL-6:

IL-18:

IFN gama:

TGF beta:

IL-10:

2) Hasta İzlem Formu (Tip 2 Diyabetli grup için)

Hasta Adı Soyadı:

Dosya No:

Adres:

Tel:

Hasta yaşı:.....Cinsiyet:.....

Doğum haftası:.....Doğum ağırlığı:.....

Anne sütü alım zamanı:.....İnek sütü alım zamanı:.....

Kilo almanın kaç yaşında başladığı:

Ailede obezite:

Ailede DM: Annede DM:.....Babada
DM:.....Diğer:.....

Ailede hiperlipidemi:

Ailede ASKH:

Şikayet:

Tanı: a) OGTT ile konuldu b) HbA1c ile konuldu

Klinik Prezantasyon: a) Hiperglisemi b)Ketoz c)Ketositoz

Boy/Boy sds:

VA/VA sds:

VKİ/VKİ sds:

Bel çevresi: Kalça çevresi:.....

Kan basıncı:

Puberte evresi:

Akantozis nigrikans:

Açlık Kan şekeri:

Açlık insülin:

Lipid profili: Kolesterol LDL.....HDL..... Trigiliserid.....

AST: ALT:.....

HbA1c:

C-peptid:

Anti GAD:.....Anti adacık:.....Anti insülin:.....

İdrarda keton pozitifliği:..... Kanda keton pozitifliği:.....

Kan gazı:

Subkutan yağ doku kalınlığı:

Preperitoneal yağ doku kalınlığı:

Viseral yağ doku kalınlığı:

Hepatosteatoz var mı, varsa evresi:

TNF-alfa:

IL-1beta:

IL-6:

IL-18:

IFN gama:

TGF beta:

IL-10:

3) Hasta İzlem Formu (Kontrol grubu için)

Hasta Adı Soyadı:

Dosya No:

Adres:

Tel:

Hasta yaşı:

Cinsiyet:

Doğum haftası:

Doğum ağırlığı:

Boy/Boy sds:

VA/VA sds:

VKİ/VKİ sds:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:

Kan basıncı:

Puberte evresi:

TNF-alfa:

IL-1beta:

IL-6:

IL-18:

IFN gama:

TGF beta:

IL-10: