

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE UYGULANAN
ANTİDİYABETİK TEDAVİNİN ÇİNKO, ÇİNKO α -2
GLİKOPROTEİN VE PEROKSİZOM
PROLİFERASYONUNU AKTİVE EDİCİ RESEPTÖR- γ
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Hümeyra ACIKAN**

**Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU**

Doktora Tezi

**AĞUSTOS 2023
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE UYGULANAN
ANTİDİYABETİK TEDAVİNİN ÇİNKO, ÇİNKO α -2
GLİKOPROTEİN VE PEROKSİZOM
PROLİFERASYONUNU AKTİVE EDİCİ RESEPTÖR- γ
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

**Hazırlayan
Hümeyra ACIKAN**

**Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU**

**Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından TDK-2021-
10745 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**AĞUSTOS 2023
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Hümeysra ACIKAN



YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Çocukluk Çağı Obezitesinde Uygulanan Antidiyabetik Tedavinin Çinko, Çinko α -2 Glikoprotein ve Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör- γ Düzeylerine Etkisi” adlı **Doktora tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Hümeysra ACIKAN

Danışman

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Tıbbi Biyokimya ABD Başkanı

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

KABUL ONAY

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU danışmanlığında **Hümeysra ACIKAN** tarafından hazırlanan ‘Çocukluk Çağı Obezitesinde Uygulanan Antidiyabetik Tedavinin Çinko, Çinko α -2 Glikoprotein ve Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör- γ Düzeylerine Etkisi’ adlı bu çalışma Jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü TıpFakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

.../.../2023

JÜRİ:

İmza:

Danışman: Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

.....

Üye: Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU

.....

Üye: Doç. Dr. Mustafa NİSARİ

.....

Üye: Doç. Dr. İhsan ÇETİN

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Didem BARLAK KETİ

.....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun Tarih ve 876 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.../.../2023

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak bu zorlu doktora eğitimim süresince çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesinde büyük özveri gösteren ve tezin her aşamasında bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU'na;

Tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesiyle yanımda olan sabrı ve hoşgörüsüyle desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU'na;

Tez İzleme Komitesinde yer alan ve her daim yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Didem BARLAK KETİ hocam olmak üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki diğer öğretim üyesi hocalarıma;

Bu tez sürecinde bana destek olan çalışma arkadaşlarıma, hemşire, yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma ve tez çalışmamda yer alan tüm çocuk hastalarıma;

TDK-2021-10745 proje kodu ile taz projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine;

Bugünlere gelmemdeki en büyük katkılarıyla, sevgisini, desteğini, inancını her daim hissettiren her türlü fedakarlıklarıyla hep yanımda olan değerli ailem annem Emir Ayşe, babam Süleyman PALA'ya;

Her daim sevgisi, inancıyla yanımda olan gösterdiği özveri ve sabırla her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, hayat ve yol arkadaşım, değerli eşim İzzet ACIKAN'a;

Ve son olarak en değerlim; varlığıyla bana yaşama sevinci ve dayanma gücü veren, eğitim sürecinde ondan çaldığım her zamanda benden sevgisini esirgemeyen, daha iyi bir insan olmamı sağlayan canım kızım Nihal ACIKAN'a sonsuz teşekkürler.

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE UYGULANAN ANTİDİYABETİK
TEDAVİNİN ÇİNKO, ÇİNKO α -2 GLİKOPROTEİN VE PEROKSİZOM
PROLİFERASYONUNU AKTİVE EDİCİ RESEPTÖR- γ DÜZEYLERİNE
ETKİSİ**

Hümeysra ACIKAN

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ağustos 2023

Danışman: Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

ÖZET

Obezite, aşırı adipozite ile tanımlanan karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır. Çocukluk çağı obezitesinin küresel insidansı artmakta olup önlenmesi bir gerekliliktir. Obezitenin çocuklardaki farmakolojik tedavisinde sadece birkaç ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlardan biri olan metformin, metabolik bozukluklar ve hiperglisemi için kullanımı önerilmektedir.

Çalışmamızda 33 sağlıklı normal kiloya sahip çocuk (kontrol grubu) ile metformin tedavisi alacak 52 obez çocuk yer almaktadır. Metformin tedavisi öncesi ve sonrası 3 aylık tedavinin etkinliğini gözlemlemek için antropometrik ölçümleri ve rutin biyokimya testleri yanında Çinko (Zn), Çinko α -2 Glikoprotein (ZAG), Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ (PPAR γ), Leptin (LEP) ve Adiponektin (ADIPO) düzeyleri karşılaştırıldı.

Kontrol grubuyla obez grubu kıyaslandığında ZAG ve ADIPO düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek, LEP değerinin ise obez grubunda yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Kontrol ve obez grubunda VKİ-SDS ve insülin değerleri; ZAG ile orta düzeyde negatif, ADIPO yüksek düzeyde negatif, LEP ise yüksek düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir ($p=0.001$). Obez grubun tedavi öncesi ve sonrasına bakıldığında ise vücut kütle indeksi-SDS (VKİ-SDS) ve diğer antropometrik ölçümlerde azalma görüldü ($p<0,05$). Glukoz homeostazında iyileşme ile HDL-C değerinde artış tespit edildi ($p<0,05$). Araştırma parametrelerinden Zn, ZAG, LEP ve ADIPO (ADIPO) düzeylerinde artış görüldü ($p<0,05$). Tedavi sonrası VKİ-SDS değişimi insülin ile zayıf pozitif ve LEP ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$).

Literatürle uyumlu olarak obezitesi olan çocuklarda ZAG, ADIPO düzeyleri kontrol grubundakilere göre daha düşükken, LEP ve PPAR γ düzeyleri daha yüksekti. Obez çocuklarda çinko düzeyleri kontroller ile benzerdi. Bu çalışmanın asıl hedefi olan metformin tedavisinin bu parametrelere etkisini değerlendirmektir. Beklendiği şekilde metformin tedavisinin daha üçüncü ayında bu parametlerde normal kontrol grubundaki çocukların değerlerine yakın değişiklikler gözlemlendi. LEP düzeylerinde beklenen düşüklüğün aksine yükselme gözlenmesi bazı çocuklarda üçüncü ayda daha da kilo artışı olması ile ilişkilendirildi. Üç aylık tedavi alan çocuklarda hem kilo kaybı olan hem de olmayan çocuklarda ADIPO düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi ve bu artış metforminin salt etkisi olarak yorumlandı.

Anahtar Kelimeler: ADIPO; Çocukluk Çağı Obezitesi; PPAR γ ; LEP; Zn.

**THE EFFECT OF ANTI-DIABETIC TREATMENT APPLIED IN CHILDHOOD
OBESITY ON ZINC, ZINC α -2 GLYCOPROTEIN AND PEROXISOME
PROLIFERATION ACTIVATING RECEPTOR- γ LEVELS**

Hümeýra ACIKAN

Erciyes University Health Sciences Institute Department of Medical Biochemistry

Doctoral Thesis, August, 2023

Advisor: Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

ABSTRACT

Obesity is a complex, multifactorial disease defined by excessive adiposity. The global incidence of childhood obesity is increasing and its prevention is a necessity. There are only a few drugs in the pharmacological treatment of obesity in children. Metformin, one of these drugs, is recommended for metabolic disorders and hyperglycemia.

In our study, there are 33 healthy children with normal weight (control group) and 52 obese children who will be treated with metformin. To observe the efficacy of the 3-month treatment before and after metformin treatment, Zn, Zinc α -2 Glycoprotein (ZAG), Peroxisome proliferation activating receptor γ (PPAR γ), Leptin (LEP) and Adiponectin (ADIPO) levels were compared, as well as anthropometric measurements and routine biochemistry tests.

When the control group and the obese group were compared, ZAG and ADIPO levels were higher in the control group, and LEP values were higher in the obese group ($p<0.05$). BMI-SDS and insulin values in the control and obese groups; A moderately negative correlation with ZAG, a high negative correlation with ADIPO, and a high positive correlation with LEP ($p=0.001$). When the obese group was examined before and after the treatment, a decrease was observed in body mass index-SDS (BMI-SDS) and other anthropometric measurements ($p<0.05$). An increase in HDL-C value was detected with improvement in glucose homeostasis ($p<0.05$). There was an increase in the levels of Zn, ZAG, LEP and ADIPO (ADIPO) among the research parameters ($p<0.05$). BMI-SDS change after treatment showed weak positive correlation with insulin and moderate positive correlation with LEP ($p<0.05$).

In accordance with the literature, ZAG and ADIPO levels were lower in children with obesity, while LEP and PPAR γ levels were higher than those in the control group. Zinc levels in obese children were similar to controls. The main goal of this study was to evaluate the effect of metformin treatment on these parameters. As expected, changes in these parameters were observed in the third month of metformin treatment, close to the values of children in the normal control group. Contrary to the expected low, the observed increase in LEP levels was associated with further weight gain in some children at the third month. A significant increase in ADIPO levels was observed in children who received 3 months of treatment, both with and without weight loss, and this increase was interpreted as the mere effect of metformin.

Keywords: ADIPO; Childhood Obesity; LEP; PPAR γ ; Zn.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. OBEZİTE	4
2.1.1. Obezitenin Etiyolojisi	5
2.1.2. Obezitenin Patogenezi	6
2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları ve Komorbiditeleri	7
2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi	8
2.1.5. Obezitenin Önlenmesi ve Tedavi Yöntemleri	9
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ.....	10
2.2.1. İnsülin Direncinin Patofizyolojisi.....	11
2.2.2. İnsülin Direncinin Obezite ile İlişkisi.....	11
2.2.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	12
2.2.4. İnsülin Direnci Tedavi Yöntemleri.....	13
2.3. METFORMİN	15
2.3.1. Metformin'in Etki Mekanizması	15
2.3.2. Metforminin Farmokinetiği	17
2.3.3. Metformin Kullanımının Yan Etkileri.....	18
2.3.4. Metformin ve Obezite İlişkisi.....	19
2.4. ÇİNKO	20
2.4.1. Çinkonun Metabolizması.....	21

2.4.2. Çinkonun Fizyolojik Etkileri	22
2.4.3. Çinkonun Obezitede ile İlişkisi	22
2.5. ÇİNKO ALFA-2 GLİKOPROTEİN	23
2.5.1. Çinko α -2 Glikoprotein'in Çinko ile İlişkisi	24
2.5.2. Çinko α -2 Glikoprotein'in Fizyolojik Etkileri.....	25
2.5.3. Çinko α -2 Glikoprotein'in Obezite ile İlişkisi.....	26
2.6. PEROKSİZOM PROLİFERASYONUNU AKTİVE EDEN RESEPTÖR- γ	27
2.6.1. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör γ 'nın Fizyolojik Etkileri.....	28
2.6.2. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör- γ 'nın Obezite ile İlişkisi	30
2.7. LEPTİN	31
2.7.1. Leptinin Fizyolojik Etkileri	32
2.7.2. Leptinin Obezite İlişkisi	33
2.8. Adiponektin.....	34
2.8.1. Adiponektinin Fizyolojik Etkileri.....	35
2.8.2. Adiponektinin Obezite ile İlişkisi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Gereçler	39
3.1.1. Çalışma Grupları	39
3.1.2. Numunenin Alınması ve Saklanması	40
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Antropometrik Ölçümler	40
3.2.2. Rutin Biyokimya ve Hormon Analizleri	41
3.2.3. Araştırma Parametrelerinin Analizleri	42
3.2.3.1. Çinko Tayini	42
3.2.3.2. Çinko α -2 Glikoprotein Analizi	43
3.2.3.3. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör γ 'nın.....	45
3.2.3.4. Leptin'in Analizi.....	46
3.2.3.5. Adiponektin'in Analizi	48

3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Kontrol Grubu ve Obez Çocukların Antropometrik Ölçümleri	51
4.2. Kontrol Grubu ile Obez Çocukların Biyokimyasal ve Araştırma Parametre Değerleri.....	53
4.3. Obez Çocukların Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümleri.....	55
4.4. Obez Çocukların Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal ve Araştırma Parametre Değerleri.....	57
4.5. Kilo alan ve Veren Grubun Antropometrik Değişimleri.....	59
4.6. Kilo alan ve Veren Grubun Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerindeki Değişimleri	60
4.7. Kullanılan Metformin Dozuna Göre Antropometrik Ölçümlerdeki Değişimi	61
4.8. Kullanılan Metformin Dozuna Göre Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerindeki Değişim	62
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR	76
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

ADİPO	: Adiponektin
AgRP	: Aguti İlişkili Protein
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
AMP	: Adenozin Mono Fosfat
AMPK	: AMP ile aktive olan protein kinaz
ARC	: Arkuat Çekirdek
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BAT	: Kahverengi Adipoz Doku
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri
FFA	: Serbest Yağ Asiti
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) İnhibitörleri
GLUT	: Glukoz taşıyıcıları
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirmesi
HSL	: Hormon Duyarlı Lipaz
IL2	: İnterlökin 2
IR	: İnsülin Direnci
LEP	: Leptin
LR	: Leptin Reseptörü
MAPK	: p38 Mitojenle Aktive Olan Protein
MC3R	: Melanokortin-3 Reseptörü

MC4R	: Melanokortin-4 Reseptörü
Mgpd	: Mitokondriyal Gliserofosfat Dehidrojenaz
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinukleotid
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NPY	: Nöropeptid Y (NPY) ve
OCT	: Organik Katyon Taşıyıcı
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PKA	: Protein Kinaz-A
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PPAR γ	: Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ
PRDM16	: PR domain containing 16
QUICKI	: Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi
RNA	: Ribonükleik Asid
RXR	: Retinoid X reseptörü
SAT	: Subkutan WAT
SGLT2	: Sodyum-glukoz ortak taşıyıcı 2
SREBP-1	: Kolesterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TG	: Trigliserid
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TZD	: Tiazolidindion
UCP-1	: Uncoupling Protein 1

VAT	: Visseral WAT
VDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
WAT	: Beyaz Adipoz Doku
ZAG	: Çinko α -2 Glikoprotein
Zn	: Çinko
α -MSH	: α -Melanosit Uyarıcı Hormon (α -MSH)



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1.	Çocuk VKİ Kategorileri ve VKİ Aralıkları	4
Tablo 2.2.	Pediyatrik Obezitenin Yan Etkileri ve Komplikasyonları	8
Tablo 4.1.	Kontrol ve Obez Grubunun Cinsiyet Dağılımı	51
Tablo 4.2.	Kontrol ve Obez Grubunun Demografik ve Antropometrik Özelliklerine Ait Tanımlayıcı Değerler	52
Tablo 4.3.	Kontrol ve Obez Gruplarda Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerinin Düzeyleri	54
Tablo 4.4.	Kontrol ve Obez Grubun VKİ-SDS, HOMA-IR, İnsülin Değerlerinin ve Araştırma Parametreleri ile Korelasyonu.....	55
Tablo 4.5.	Metformin tedavisinin başlangıç ve 3 ay sonrası antropometrik ölçüm değerleri.....	56
Tablo 4.8.	Tedavi Sonrası Biyokimyasal ve Araştırma Parametreleri Düzeylerindeki Değişim.....	58
Tablo 4.9	Kilo Değişim Grubun Cinsiyet Dağılımı	59
Tablo 4.10.	Kilo alan ve veren grupta biyokimyasal ve araştırma parametrelerindeki değişimler	61
Tablo 4.11.	Kullanılan Metformin Dozuna Göre Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerindeki Değişimler.....	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Enerji dengesi entegrasyonu	7
Şekil 2.2.	İnsülin Direnci ve Obezite	12
Şekil 2.3.	Metformin Etkisinin Primer Moleküler Mekanizması.....	17
Şekil 2.4.	ZAG ‘ın Lipit Metabolizması ile İlişkisi	25
Grafik 4.1.	Kontrol ve obez grubunda ZAG, ADİPO ve LEP düzeyleri	53
Grafik 4.2.	Kilo alan ve Veren Grupta Antropometrik Değişimler	60
Grafik 4.3.	Metformin Kullanım Dozuna Göre Antropometrik Değişimler	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, bireylerin sağlığını olumsuz etkileyen aşırı miktarda yağ dokusu birikmesidir. Bu durumun nedeni, diyetlerde aşırı kalori alımı ve fiziksel aktiviteden yetersiz enerji tüketimi gibi faktörlerin birleşmesiyle oluşan pozitif enerji dengesidir. Genetik yatkınlıklar, davranış ve çevre gibi çeşitli faktörler obezite riskini etkiler (Albuquerque ve ark.,2017). Dünya genelinde milyonlarca çocuk obezite tehlikesi ile karşı karşıyadır (Swinburn ve ark., 2019).

Çocukluk çağı obezitesi; hipertansiyon, insülin direnci (IR), diyabet, polikistik over sendromu (PCOS), uyku apnesi, astım, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve mental sorunlar gibi çeşitli hastalıkların gelişme riskini arttırabilir (Shaban Mohamed ve ark., 2022). Küresel obezitenin artışı, çocukluk çağı obezitesinin neden olabileceği riskleri engellemek için uygun bir eylem planıyla ele alınması gereken zorunlu bir sağlık yüküdür.

Genetik rolüne rağmen, çocukluk çağı obezitesinin müdahale yöntemleri arasında davranışsal tedavi, diyet, fiziksel aktivite ve sedanter davranışların azaltılması yer alırken ilaç tedavisi ve metabolik cerrahi gibi yöntemlerde kullanılır (Erkuran ve Karadeniz, 2019).

Anti-obezite ilaçları, çocukluk çağı obezitesinde diyet ve fiziksel aktivite değişikliklerine ek tedavi olarak kullanılır ve genellikle non-farmakolojik müdahalelerin başarısız olduğu veya obezitenin ileri aşamalarında tercih edilir (González Bagnes ve ark., 2022). Ancak, son yönergeler erken dönemde tıbbi ve cerrahi müdahalelerin kullanımını önermektedir (Marlene, 2022). Anti-obezite ilaçlarından metformin, diyabetik olmayan obez adölesanlarda ağırlık azaltıcı etkisini karaciğer glukoz üretimini

engelleyerek, iştahı bastırarak, insülin duyarlılığını iyileştirerek ve yağ oksidasyonuyla birlikte depolanmasını düzenleyerek gösterir (Ejtahed ve ark., 2019).

Çinko; karbohidrat, protein ve lipidlerin enerji metabolizması mekanizmalarına katıldığđı ve obezitenin patofizyolojisinde yer alan birçok enzimin bileşenidir (Judith Rios-Lugo ve ark., 2020). Aynı şekilde ZAG yağ metabolizmasını etkileyen bir adipokin olup, ZAG'ın lipolitik etkisi nedeniyle kilo kaybı ve yağ dokusunda azalmaya yardımcı olur (Ge ve Ryan, 2014). PPAR γ nükleer reseptörlerin süper ailesine ait transkripsiyon faktörlerinden olup beyaz ve kahverengi yağ dokusunda bol miktarda bulunur. Ayrıca, çoklu çalışmalar PPAR γ 'nin adiposit farklılaşmasının (adipogenez) ana düzenleyicisi olduğunu belirlemiştir (Lee ve Ge, 2014).

Adipoz dokusu LEP ve ADİPO dahil olmak üzere birçok adipokin üretir ve enerji dengesi düzenlemesinde rol oynar. LEP gıda alımını kontrol eder ve enerji dengesini korur. Obezite durumunda LEP seviyeleri artar ve IR ile ilişkilidir (Klok ve ark., 2007). ADİPO anti-aterosklerotik, anti-enflamatuar ve anti-hiperglisemik eylemlere aracılık eder ve LEP'e karşı olarak IR ve obezite durumlarında seviyesi azalır (Matsuraba 2002).

Adipoz işlev bozukluğu ve adipokin düzensizliğinin, obez kişilerde bir dizi hastalık geliştirme riskindeki artıştan sorumlu olduğu veya en azından önemli bir katkıda bulunduğu düşünölmektedir (Forny-Germano ve ark., 2019).

Bu çalışmanın amacı;

1. İnsülin direncine sahip obez çocuklar ile sağlıklı normal kiloya sahip çocuklarda rutin biyokimya parametreleri dışında Zn, ZAG, PPAR γ , LEP ve ADİPO düzeylerini kıyaslamak,
2. Metformin tedavisi sonrası obez çocuklarda IR ve VKİ değişimi üzerindeki etkilerini ortaya koyma yanında Zn, ZAG, PPAR γ gibi adipokinler ile LEP ve ADİPO değerlerinin metformin kullanımı sonrasında nasıl etkilendiği tespit etmek,
3. Metformin tedavisi sonrası kilo alan ve veren çocuklarda araştırma parametrelerinin nasıl etkilendiğini bakıp, metforminin kilo vermeden kaynaklı bir etkiye sahip olup olmadığđını tespit etmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

"Obezite" terimi, aşırı yağ anlamına gelir. Ancak doğrudan vücut yağını ölçmek için kullanılan yöntemler günlük hayatta mevcut değildir. Bu nedenle, obezite genellikle vücut yağının klinik amaçlar için yeterince doğru bir tahminini sağlayan ağırlık ve boy arasındaki ilişki (yani antropometrik) ile değerlendirilir. VKİ, iki yaş ve üstü çocuklar için kabul edilen standart aşırı kilo ve obezite ölçüsüdür (Karchynskaya ve ark., 2020).

Vücut kütle indeksi, boy ile ilişkili olarak ağırlık için bir kılavuz sağlar ve vücut ağırlığının (kilogram olarak) boyun (metre olarak) karesine bölünmesine eşittir. Erişkin obezitesinin tanımlanmasında VKİ mutlak değerleri kullanılırken, çocuklarda ise VKİ persentil grafikleri kullanılmaktadır (Hampl ve ark., 2023). Bu grafiklere göre, VKİ 85. ve 94. persentil arasında olan çocuk ve adölesanlar fazla kilolu, 95. persentil ve üzerinde olanlar ise obez olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2.1).

Obezitenin çocukluk çağında tanımlanmasında kullanılan VKİ'ye ek olarak diğer yöntemler de kullanılabilir. Bu yöntemlerle vücut yağ miktarı dolaylı ve dolaysız olarak ölçülebilir. Boya göre ağırlık (özellikle iki yaşından küçük çocuklar için yararlıdır), bölgesel yağ dağılımı ölçümleri (örneğin, bel çevresi ve bel-kalça oranı) ve geliştirilen büyüme standartları dahil olmak üzere çocukluk çağı obezitesinin diğer endeksleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ayrı ayrı tartışılmaktadır (Kansra ve ark., 2021).

Tablo 2.1. Çocuk VKİ Kategorileri ve VKİ Aralıkları

VKİ Kategorisi	VKİ Aralığı
Zayıf	≤ 5 persentil
Sağlıklı Kilo	5 persentil – 85 persentil
Kilolu	85 persenteli- 95 persentil
Obezite	≥ 95 persentil
Ciddi Obezite	95 persentilin %120'si veya daha fazlası 35 kg/m ² veya daha fazlası

2.1.1. Obezitenin Etiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesinde yağ dokusu artışı; genetik, iştahlı olma, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite gibi çok çeşitli faktörlerin birbiriyle etkileşimi sonucunda meydana gelir (Kliegman ve ark., 2020)

Son yıllarda, yüksek kalorili fast food'a kolay erişim / satın alınabilirlik, artan porsiyon boyutu, artan şekerli içecek alımı ve hareketsiz yaşam tarzları açısından çevrede meydana gelen değişiklikler, artan obezite insidansı ile ilişkilidir (Romieu ve ark., 2017). Obezite erken yaşta görülürse mutlaka genetik ilişki açısından araştırılmalıdır. LEP, Leptin Reseptörü (LR), pro-opiomelanokortin (POMC) ve melanokortin-4 reseptörü (MC4R) genlerindeki mutasyonlar obeziteye yol açabilir. MC4R gen mutasyonu monogenik obezite nedenleri içinde en çok görülen gen bozukluğudur. Monogenik tip, erken çocukluk döneminde olağandışı beslenme davranışları ve şiddetli obezite ile kendini gösterir (Soliman ve ark., 2012).

Endokrin nedenler, çocuklarda obezite vakalarının %1'inden daha azını oluşturur. Genellikle hafif ile orta derecede obezite, kısa boy veya hipogonadizm ile ilişkili olup kortizol fazlalığı (steroid ilaçlar veya Cushing sendromu), hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve psödohipoparatiroidizm gibi durumlarda bu ilişkiye dahildir (Balasundaram ve ark., 2023).

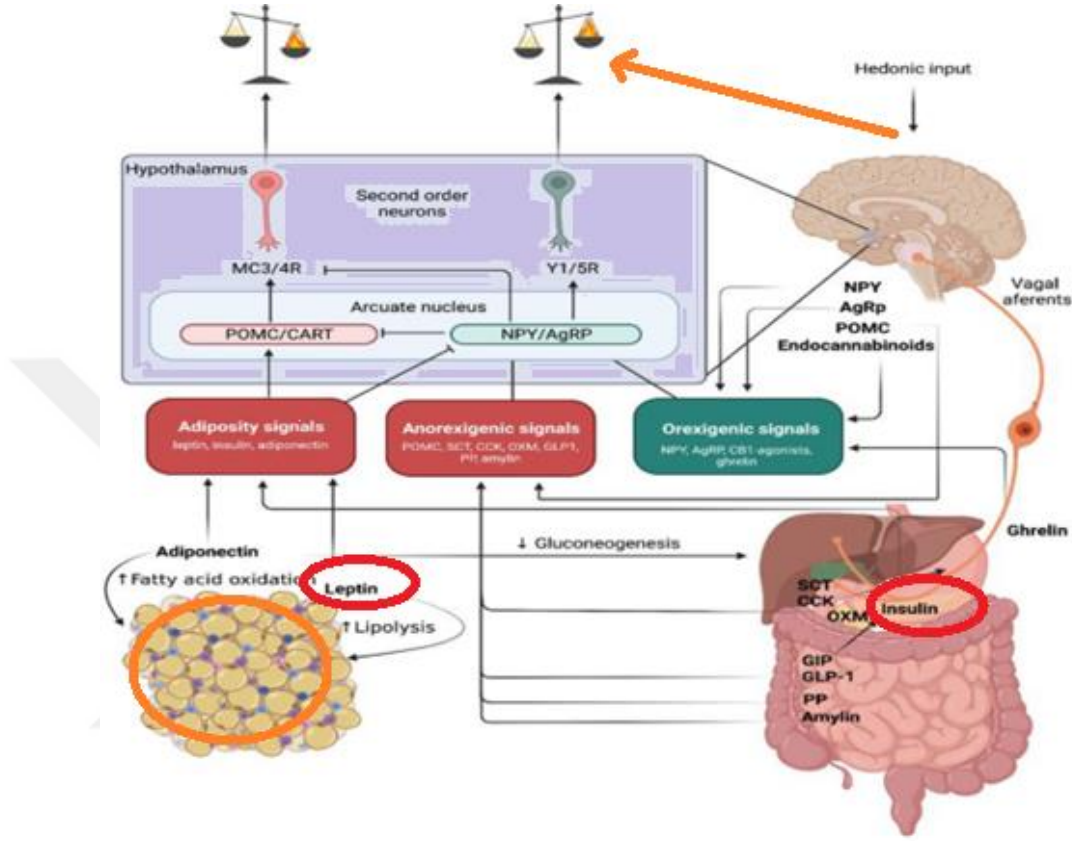
2.1.2. Obezitenin Patogenezi

Obezitenin temel nedeni, tüketilen çok fazla kalori ile harcanan çok az kalori arasındaki uzun vadeli enerji dengesizliğidir. Evrimsel olarak, insanlar ve ataları yetersiz beslenme dönemlerinde hayatta kalmak zorundaydılar; bu durum aşırı yemeyi, düşük enerji harcanmasını ve fiziksel hareketsizliği destekleyen bir genotipe katkıda bulunmuştur (Bentham ve ark., 2017). Son birkaç yılda aşırı beslenme, yetersiz beslenmenin sonuçlarından daha büyük bir sağlık tehdidi olarak ortaya çıkmıştır (Mathur ve Pillai, 2019).

Hipotalamus, gıda alımının, fiziksel aktivitenin ve bazal enerji harcamasının kontrolü ile sonuçlanan uzun vadeli enerji depolarını ve kısa vadeli beslenme girdisini yansıtan sinyalleri entegre eder (Williams ve ark., 2020). Hipotalamusta yer alan arkuat çekirdek (ARC) vücutta enerji dengesinin sağlanmasının ana merkezidir. Bu çekirdekte insülin ve LEP algılayan ARC nöronları arasında, gıda alımını uyaran nöropeptid Y (NPY) ve aguti ilişkili proteini (AgRP) eksprese eden nöronlar yer almaktadır. Bu hücrelere bitişik olarak, α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) gibi melanokortinlerin serbestleşmesine neden olan POMC eksprese eden nöronlar da ARC çekirdekte bulunmaktadır. Melanokortin α -MSH, paraventriküler çekirdekte melanokortin 3 reseptörüne (MC3R) ve MC4R'ye yüksek afinite ile bağlanır. Bu sinyal yolları daha sonra enerji alımını ve harcamasını koordine eder (Jais ve Brüning, 2022).

Gıda alımını uyaran nöropeptid Y ve aguti ilişkili proteini (NPY/AgRP) nöronları LEP, peptid-YY ve insülin tarafından inhibe edilirken, ghrelin tarafından uyarılırlar. Ghrelin güçlü bir iştah arttırıcı olup düzeyleri yemeğe başlama ile artar ve NPY/AgRP nöronlarını aktive eder. POMC nöronları, LEP ve peptid YY tarafından uyarılıp α -MSH serbestleşmesine neden olarak iştahı ve gıda alımını azaltırlar (Morton ve ark., 2006). Leptin gıda alımını azaltmak için santral sinir sistemine sinyal vermenin yanı sıra enerji tüketimini de arttırmada rol oynar. Ancak obez insanların az bir kısmında görülen LEP eksikliği ve obezlerin büyük çoğunluğunda görülen LEP direncinin yanı sıra POMC gen mutasyonu gibi yolağın çalışmasını engelleyen durumlarda tüm bu mekanizmalar etkisiz kalır. LEP-melanokortin yolunda yer alan genlerdeki bu mutasyonlar, az ya da çok, (çocukluk çağında başlayan) obezite ile ilişkilendirilmiştir (Yeo ve ark., 2021).

Enerji dengesi, merkezi sinir sistemi (CNS), yağ dokusu ve bağırsak, karaciğer ve pankreas dahil olmak üzere çok sayıda başka organ arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından kontrol edilir (Gjermani ve ark., 2021) (Şekil 2,1).



Şekil 2.1. Enerji dengesi entegrasyonu

2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları ve Komorbiditeleri

Obezite, yan etkileri veya komorbiditeleri nedeniyle önemli bir tıbbi sorundur. Bu komplikasyonların çoğu çocuklarda ve ergenlerde, genetik veya endokrin bir neden olmaksızın normal bir çocukluk döneminin parçası değildir (Kansra ve ark., 2021).

Pediyatrik obezitenin tıbbi değerlendirmesi, ebeveyn obezite öyküsünün yanı sıra olası ilgili sağlık durumlarının aile tıbbi öyküsünün alınmasını içerir (Örneğin, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon ve dislipidemi). Hemen hemen her organ sistemini etkileyen obezite ile ilişkili komorbiditelerin değerlendirilmesinde sistemlerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi ve fizik muayene önemlidir (Chung ve Rhie, 2021).

Bununla birlikte, obezite birçok pediatrik popölasyon için uzun vadeli komplikasyonları olan kronik hastalıklar açısından riskler içermektedir. Tablo 1'deki liste, farklı sistemlerde obezitenin olası yaygın komplikasyonlarını göstermektedir (Kliegman ve Nelson, 2011).

Tablo 2.2. Pediatrik Obezitenin Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Kardiyovasküler	Dislipidemi, hipertansiyon
Endokrin	T2DM, IR, metabolik sendrom, polikistik over sendromu
Gastrointestinal	Safra kesesi hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
Nöroloji	Psödotümör serebri, migren
Ruhsal Sağlık	Anksiyete, depresyon, düşük benlik saygısı, kötüleşen okul performansı, sosyal izolasyon, zorbalık sorunları
Ortopedi	Tibia vara, sırt ağrısı, eklem ağrısı, incinmeler ve burkulmalar, kaymış sermaye femur epifizi
	Obstrüktif uyku apnesi, astım
Onkoloji	Meme, kolon ve endometriyal kanser;
	Obezite yetişkinliğe devam ettikçe bu malignitelerin riski artar
Kronik inflamasyon	Yağ dokusu, vücutta düşük dereceli kronik inflamasyona neden olan bir salgı organı olarak işlev gören peptitleri ve sitokinleri dolaşıma bırakır

2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesinin prevalansı endişe verici bir şekilde artmıştır. Genel obezite yükü 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıktı. Bununla birlikte, 1975 ile 2016 yılları arasında 5 ile 19 yaş grubunda obezite yükünde sekiz kat artış kaydedilmiştir (Cesare ve ark., 2019).

Çocukluk çağı obezitesi gelişmiş ülkelerde daha yaygın olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde bile prevalansı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların yaklaşık %18,5'i obezite ile başvurmaktadır. Erkeklerde obezite okul çağında (6-11 yaş), kızlarda ise ergenlerde (12-19 yaş) daha yaygındır. Erkek ve kız çocukları arasında çocukluk çağı obezitesinin prevalansı, yaş gruplarına göre anlamlı olarak fark olmadığı görülmüştür (Sanyaolu ve ark., 2019) Dünya çapında çocukluk çağı obezitesi artışına paralel olarak, Türkiye'deki ilkökul çocuklarının %14,6'sı aşırı kilolu ve her 10 çocuktan 1'i obez durumundadır. Kilo alımının en yüksek prevalansı, aşırı kilo ve obezite önleme müdahalelerinin en etkili olduğu ilkökul çağındadır (Ozcebe ve ark., 2019).

2.1.5. Obezitenin Önlenmesi ve Tedavi Yöntemleri

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 17 ülkede yapılan bir çalışmada Türkiye'de okul çağındaki çocuklarda fazla kilolu ve obezite prevalansı sırasıyla %15 ve %6,6 olarak bildirilmiştir (Bülbül, 2020). Çocukluk çağı obezitesinin yetişkinliğe kadar devam ettiği ve birçok kronik hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünüldüğünde bu dönemde obezite ile mücadelenin önemi açıktır. Çocuklarda obezitenin önlenmesi ve tedavisinde birinci basamak fazla enerji alımı ve yetersiz enerji harcamasını yol açan davranışları değiştirmektir (Smith ve ark., 2020a).

Obezite hastaları için Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve başka yerlerde geliştirilen çeşitli profesyonel kılavuzların ortak teması, diyet değişiklikleri, fiziksel aktivitede artış ve davranış değişikliğini içeren çok modlu bir yaşam tarzı müdahalesine yapılan vurgudur (Smith ve ark., 2020a).

Obezite önleme çabaları, kilodan ziyade sağlıklı aile temelli yaşam tarzı değişikliklerine odaklanmalıdır. Bu nedenle, çocuk ve ergen psikiyatristleri, psikologlar ve diğer pediatrik ruh sağlığı sağlayıcıları, önleme çabalarında çok önemli bir rol oynayabilir. Ailelerin, kilo hakkında konuşmak yerine sağlıklı beslenme ve fiziksel olarak aktif kalmanın yolları hakkında konuşması ve çocukları için sağlıklı rol model olması teşvik edilmelidir (Golden ve ark., 2016).

İlaç tedavisi, tıbbi cihazlar ve obezite cerrahisi ek müdahaleye ihtiyaç duyan hastalar için diğer tedavi seçenekleridir. Şu anda obezite teşhisinin belirli bir biyobelirteç temelinde değil, boy ve kilo kullanan bir formülle yapıldığını bilmek önemlidir. Bu

nedenle, obezitenin nedenleri ve patofizyolojisi tüm hastalarda aynı olmayabilir. İster yaşam tarzı değişiklikleri ister ilaç tedavileri veya cerrahi müdahaleler olsun, onaylanmış ve yerleşik tedavilere verilen yanıtta önemli ölçüde heterojenlik vardır (Gadde ve Allison, 2009).

Çocukluktaki obezitenin beslenme tedavisinde temel yaklaşım; çocukların büyüme ve gelişmesi için gereksinimlerinin sağlanması, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması, enerji alımının kısıtlanması ve öğündeki porsiyonların küçültülmesidir. Kilo kaybındaki hedef ise, 6 ay içinde çocuğun başlangıçtaki kilosundan %5-10 eksilmesidir (Smith ve ark., 2020b). Pediatrik obezitenin farmakolojik tedavisinde metformin, konjuge linoleik asit, orlistat ve eksenatidi içeren bazı ajanların adları geçer. Hepsi VKİ’de önemli bir düşüş sağlamasına rağmen çocuğunun ciddi yan etkileri bulunmasından dolayı kullanılmasında bazı kısıtlamalar bulunmaktadır (Mead ve ark., 2016).

Metforminin erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da minimal kilo kaybına neden olmakla beraber sadece 10 yaşın üzerindeki çocuklarda kullanımı uygundur. Orlistat çocukluk çağı obezitesinin tedavisinde Amerika gıda ve ilaç İdaresi (FDA) onaylı tek ilaç olup ancak 12 yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılmaktadır (Rajjo ve ark., 2017).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, başta karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere hedef dokuların insülin stimülasyonuna karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. İnsülin direnci, glukoz atılımını bozar, bu da beta hücre insülin üretiminde ve hiperinsülinemide telafi edici bir artışa neden olur. İnsülin direncinin metabolik sonuçları, hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visseral yağlanma, hiperürisemi, yüksek inflamatuvar belirteçler, endotel disfonksiyonu ve protrombik duruma neden olabilir (Freeman ve Pennings, 2022).

Artmış bir IR derecesi çocuklarda ve ergenlerde yaygın olmakla beraber obezite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Herhangi bir yaştaki obez çocuk ve ergenlerde, IR ile metabolik sendromun bileşenlerinin daha yüksek prevalansı arasında güçlü bir ilişki gözlenmiş olup, bu kişilerde daha yüksek kardiyovasküler risk öngörülmektedir (Juárez-López ve ark., 2010). Bu ilişkinin patogenezi, artan ektopik yağ birikimine bağlı olarak obez çocuk ve ergenlerde ortaya çıkan β hücre işlev bozukluğu olarak gösterilmiştir. β -

hücre yıkımı, glukoz toleransı veya açlık glukoz seviyeleri bozulmadan öncede meydana gelebilir (Tagi ve ark., 2019).

2.2.1. İnsülin Direncinin Patofizyolojisi

İnsülin direncinin üç ana bölgesi kas, karaciğer ve yağ dokusudur. İnsülin direncinin, ektopik lipid birikimine neden olan, immün aracılı inflamatuvar değişiklik ve aşırı serbest yağ asitleri ile kas dokusunda başladığı varsayılmaktadır (Zhang ve ark., 2019).

Kas, glukoz alımının %70'inden sorumludur. Kas da bozulmuş glukoz alımı ile aşırı glukoz karaciğere dönerek de novo lipogenezi ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırarak ektopik yağ birikimine ve IR'ye katkıda bulunur. Sonuç olarak, inflamatuvar belirteçlerin üretiminin yanı sıra IR de artar. Kas dokusunda IR'yi etkileyen ek faktörler arasında fiziksel hareketsizlik ve genetik riske sahip olma yer alır. IR özellikle visceral yağ dokusunda insülinin lipolizi baskılamaması, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırır. Dolaşımdaki yüksek serbest yağ asit seviyeleri hem karaciğer hem de kas metabolizmasını doğrudan etkiler ve IR'yi daha da şiddetlendirir (Freeman ve Pennings, 2022).

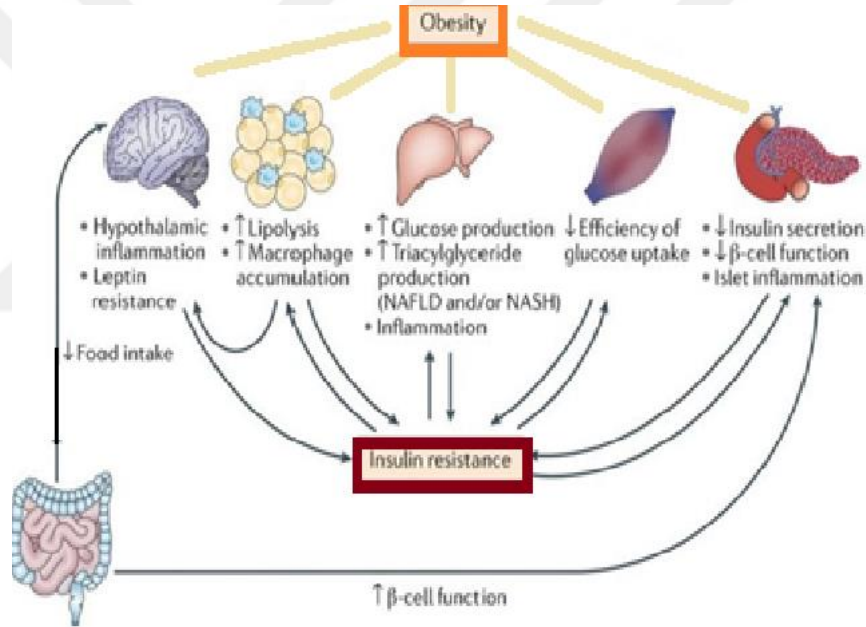
Kalori alımının varlığında, insülin, glikojenolizin inhibisyonu yoluyla hepatik glukoz üretimini azaltır ve postprandiyal glukoz artışını sınırlar. İnsülin direnci ile bu geri bildirim mekanizması bozulur ve tokluk glukoz yükselse bile hepatik glukoz üretimi artmaya devam eder (Freeman ve Pennings, 2022).

2.2.2. İnsülin Direncinin Obezite ile İlişkisi

Obezite, birçok farklı mekanizma yoluyla IR'ye ve insülin eksikliğine katkıda bulunur (Şekil 2.2);

1. Obezite inflamasyona, artmış LEP seviyelerine ve azalmış ADİPO seviyelerine neden olur ve bunların tümü IR'ye ve insülin sentezinin azalmasına katkıda bulunur (McCance ve Huether, 2019).
2. Obez bireyler yüksek seviyelerde serum serbest yağ asitlerine ve hücre içi trigliserid (TG) ve kolesterol birikintilerine sahiptir. Bu değişen seviyeler, hücre içi insülin sinyali engeller, IR oluşturur ve apoptotik beta hücre ölümüne neden olur (McCance ve Huether, 2019).

3. Obezite, IR'yi indükleyen inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur (McCance ve Huether, 2019).
4. Obezite, bozulmuş insülin reseptör sinyaline ve hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu, yıllarca telafi edici hiperinsülinemiden sonra ortaya çıkar. Beta hücreleri, normal bir kan şekeri seviyesini korumaya çalışarak aşırı çalışır. Beta hücreleri, diyabet teşhisi konduğunda artık yeterince insülin salgılayamaz durumdadır (Zaccardi ve ark., 2016)
5. Gastrointestinal sistemle ilişkili hormonlar, özellikle Ghrelin ve inkretinler, IR'yi ve beta hücre fonksiyonunu etkiler. Gıda alımını düzenleyen bir peptid olan Ghrelin'in azalmış seviyeleri, IR ile ilişkilidir (McCance ve Huether 2019).



Şekil 2.2. İnsülin Direnci ve Obezite

2.2.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İnsülin direnci genetik nedenlerle de tanımlanmış olsada, öncelikle aşırı vücut yağıyla ilgili edinilmiş bir durumdur. İnsülin direnci için genel kabul görmüş bir test olmadığı için, IR'nin klinik tanımı belirsizliğini korumaktadır (Andrew, 2022).

İnsülin direncinin ölçümü için altın standart, hiperinsülinemik-öglisemik glukoz klemp tekniğidir. Bu, sınırlı klinik uygulanabilirliği olan bir araştırma tekniğidir; bununla birlikte, İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR), HOMA2, Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi (QUICKI), serum TG ve TG/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) oranı dahil olmak üzere, IR'nin klinik olarak yararlı denk ölçümleri vardır. Ek olarak, çeşitli ölçümler, serum glukozu ve/veya bir glukoz yüklemesine verilen insülin yanıtına dayalı olarak IR'yi değerlendirir (Freeman ve Pennings, 2022).

Pratik ölçüm yöntemlerinden serum açlık insülin ölçümü ve HOMA-IR indeksi en çok kullanılanlar arasındadır. HOMA-IR klinik pratikte kullanımı kolay olmakla beraber açlık insülin düzeyine göre insülin rezistansını değerlendirmede daha çok kullanılmaktadır (Van Der ve ark., 2017).

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

İnsülin direnci için hesaplanan HOMA-IR, etnik köken, yaş ve pubertal durumdan etkilenir. Bu sebeple Türk çocukları için prepubertal kızlarda >2,22, erkeklerde>2,67; pubertal kızlarda >3,82, erkeklerde >5,22 HOMA-IR değerleri IR olarak kabul edilebilir (Tunçer ve ark., 2023).

2.2.4. İnsülin Direnci Tedavi Yöntemleri

Yaşam tarzı müdahalesi, IR tedavisinin temel taşıdır. Diyet müdahalesi, kalori kısıtlaması ve yüksek glisemik indeksli karbohidratların azaltılmasının bir kombinasyonunu içermelidir (He ve ark., 2019).

Fiziksel aktivite, kas dokusunda hem kalori harcamasını hem de insülin duyarlılığını artırır. İnsülin direnci olan kişilerde T2DM gelişme riski yüksektir. Diyabet Önleme Programı ve Sonuç Çalışması (DPP ve DPPOS), yaşam tarzı müdahalesinin yüksek riskli bireylerde diyabetin önlenmesi hem önemli hem de maliyet olarak uygun bir müdahale olduğunu göstermiştir. İnsülin direncinin tedavisi için FDA onaylı hiçbir ilaç bulunmamakla birlikte, genel yaklaşımlar aşağıdakileri içerir (Freeman ve Pennings N, 2022);

Metformin: T2DM'nin ilaç tedavisi için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve polikistik over sendromunda kullanım için onaylanmıştır (Johnson, 2014). DPP/DPPO çalışması, metformin ve yaşam tarzı müdahalelerinin birleştirilmesinin tıbbi olarak yararlı ve maliyetinin uygun olduğunu göstermiştir (Bray ve ark., 2012).

Hafif ile orta derecede böbrek işlev bozukluğunda kullanım endişelerine rağmen, Amerikan Geriatri Derneği ve KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzları dahil olmak üzere birçok kuruluş, glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30'dan büyük olduğu sürece kullanımı desteklemektedir (Eknoyan, 2022).

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) inhibitörleri: GLP-1 reseptör agonistleri, pankreastaki GLP-1 reseptörlerini uyarır, böylece insülin salınımını artırır ve glukagon salgısını inhibe eder. GLP-1 agonistlerinin kullanımı, IR'yi azaltabilen kilo kaybı ile ilişkilidir. Liraglutide, FDA onaylı ve bir obezite önleyici ajandır (Zhao ve ark., 2021).

Sodyum-glukoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörü: SGLT2 inhibitörleri idrarla glukoz atılımını artırır, böylece plazma glukoz seviyelerini ve eksojen insülin gereksinimlerini azaltır. Sodyum-glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörlerinin kullanımı ayrıca, IR'yi azaltabilen kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Pratama ve ark., 2022).

Tiazolidindionlar (TZD): TZD'ler, kas ve yağ dokusunda insüline bağlı glukoz alımını artırarak ve hepatik glukoz çıkışını azaltarak insülin duyarlılığını iyileştirir. Etkili olmasına rağmen, ilişkili sekonder kilo alımı ve sıvı tutulması, ilişkili kardiyovasküler kaygılarla birlikte kullanımlarını sınırlar (Della-Morte ve ark., 2014).

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4): DPP-4 inhibitörleri, parçalanmalarını önleyerek endojen GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptidin aktivitesini uzatır (Gilbert ve Pratley, 2020).

İnsülin: Tolerans ve emilimi iyileştirmek için yüksek dozlarda (günde 200 üniteden fazla) insülin gerektiğinde konsantre insülin preparatlarının kullanılmasını gerektirir. U-500 ve U-200 Lispro ve U-300 Glargine kullanılan preparatların arasında yer almaktadır (Schloot ve ark., 2019).

Ameliyat: Obezitesi ile komplikasyona sahip bireyler için tüp mide, bantlama ve baypas şeklinde cerrahi müdahale mevcuttur. Bariatrik cerrahi ile ilişkili aşırı yağ kaybı,

insülin duyarlılığını artırır. STAMPEDE çalışması, T2DM üzerinde bariatrik cerrahinin yararına dair iyi kanıtlar göstermiştir (Suwaidi, 2014).

2.3. METFORMİN

Diyet ve egzersiz ile yaşam tarzı müdahalesinin kilo kaybını ve insülin duyarlılığını destekleyerek T2DM geliştirme riskini azaltabileceği çok sayıda araştırmada açıkça görülmektedir (Veit ve ark., 2022). Ne yazık ki, klinik uygulamada tek başına yaşam tarzı müdahalesinin uzun vadeli başarısı bazen hayal kırıklığıyla sonuçlanmakla beraber obezite ve T2DM oranları artmaya devam etmektedir. Bu durum, obez olan çocuk ve adölesanlarda diyabeti önlemek için potansiyel farmakolojik yaklaşımların araştırılmasını teşvik etmiştir (Pulgaron ve Delamater, 2014).

Metformin (1,1-dimetilbiguanid hidroklorür), T2DM'li 10 yaş ve üzeri çocuklarda kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır ve çocuklarda kilo kaybı sağlamak için kullanılmıştır. Pediatrik obezite tedavisinde metformin, etkinliği, güvenliği ve çoklu metabolik ve kardiyovasküler faydaları nedeniyle popüler bir seçim haline gelmiştir (Catoira ve ark., 2010).

Metformin şu anda oral antihiperglisemik ajan olarak kullanılan bir biguaniddir. Yetişkinlerde T2DM tedavisi için dünya çapında en yaygın kullanılan ilaçtır. Birincil fonksiyonu, hepatik glukoz üretiminin inhibisyonu ve periferik insülin duyarlılığındaki artış gibi görünmektedir (Today, 2012).

2.3.1. Metformin'in Etki Mekanizması

Yapılan çalışmalar, metforminin periferik insülin aracılı glukoz alımı üzerinde minimum etki ile hepatik glukoz üretimini azalttığını göstermektedir (Rena ve ark., 2017a).

Metformin, mitokondri içinde hücre dışı ortama göre 1000 kata kadar daha yüksek konsantrasyonlara kadar birikir, çünkü metformin pozitif bir yük taşır ve plazma zarı ve mitokondriyal iç zar (dışarıda pozitif) boyunca zar potansiyelleri metformini hücreye ve ardından mitokondriye yönlendirir (Bridges ve ark., 2014).

Metforminin en yoğun olarak incelenen mitokondriyal etkisi, solunum zincirinin adenozin tri fosfat (ATP) üretimini baskılayan Kompleks I'in inhibisyonudur (Şekil

2.3). Sonuç olarak, adenosin mono fosfat (AMP) havuzu artar ve bu, hücresel enerji sensörü olarak adlandırılan AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) uyarır. AMPK'nın uyarılması, glukoz taşıyıcılarının (GLUT) hücre zarına doğru translokasyonunu da artırır ve hücreye glukoz taşınmasını yoğunlaştırır (Wróbel ve ark., 2017).

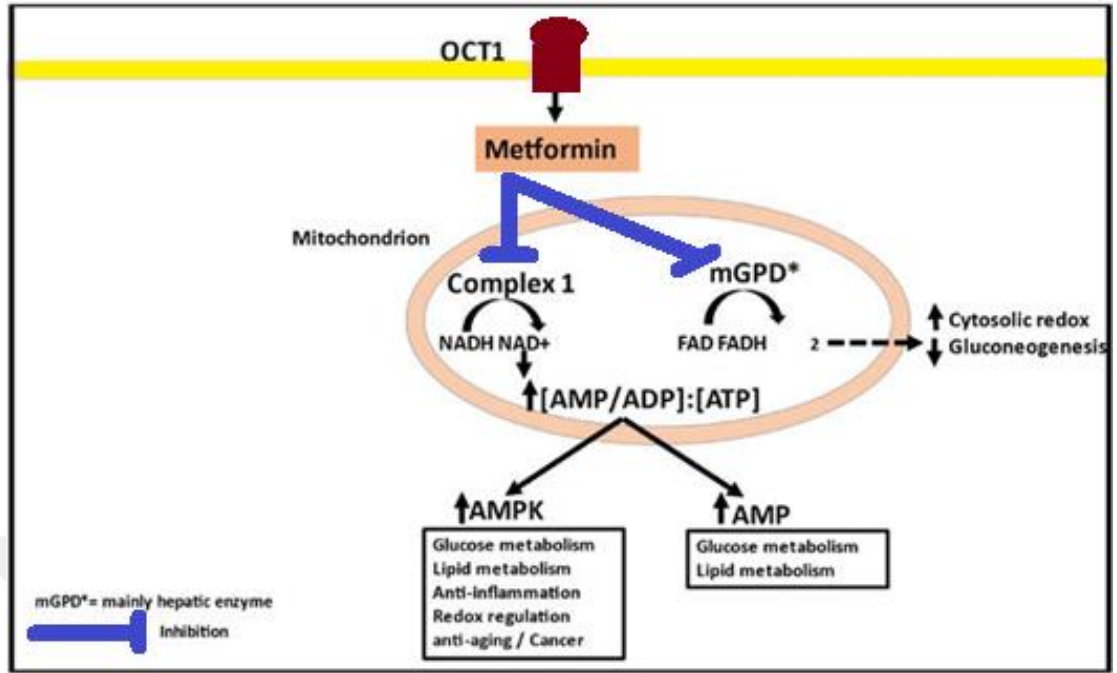
Glukoneogenez gerçekleştiren hücrelerde, bu yolun baskılanması, ADP/ATP oranları üzerindeki ılımlı etkilerini açıklayabilir. ATP üretiminin yanı sıra nikotinamid adenin dinukleotid (NAD^+)/NADH oranındaki değişiklikler gibi solunum zinciri inhibisyonunun diğer sonuçları da metforminin glukoneogenez üzerindeki etkilerine katkıda bulunmaktadır (Hou ve ark., 2018).

Gliserofosfat mekiği, yeniden oksidasyon için sitoplazmadan mitokondriye indirgeyici eşdeğerleri taşıyan iki sistemden biridir. Metforminin, bu mekiğin önemli bir bileşeni olan mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı (mGPD) inhibe ettiği bulunmuş olup, mGPD'nin inhibisyonu sitoplazmik NADH birikimine ve laktatın piruvata dönüşümünde azalmaya yol açarak, laktat katkılarının hepatik glukoneogeneze sınırlandırılmasına neden olur. Fazla gliserol ve laktat plazmaya salınır (Madiraju ve ark., 2018).

Metformin, ince bağırsaktaki L hücreleri tarafından GLP-1 salgı indüksiyonu ve GLP-1 reseptörünün ekspresyonunu etkileyerek pankreasın beta hücrelerini duyarlı hale getirir (Rena ve ark., 2017b).

Metformin ayrıca bağırsaklarda da aktif olup glukoz alımı ile kullanımını artırır. Daha önce, karaciğer ilacın birincil hedef organı olduğu öngörülmüştür. Bağırsak artık antidiyabetik aktivitenin çoğundan sorumlu olduğu için bu görüş değişmiştir (Elbere ve ark., 2018).

Bağırsak mukozasındaki metformin düzeyinin diğer dokulara göre en yüksek değerlere ulaştığı tespit edilmiştir ki bu da bazı hastalarda ilacın kullanılması ile gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkmasını açıklayabilmektedir (Wróbel ve ark., 2017).



Şekil 2.3. Metformin Etkisinin Primer Moleküler Mekanizması

2.3.2. Metforminin Farmokinetiği

Metforminin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllülerde ve ayrıca T2DM'li hastalarda araştırılmıştır. Metforminin plazmadaki ortalama yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5 saat olarak bildirilmiştir (Graham ve ark., 2011).

İnce bağırsakta metformin konsantrasyonunun yüksek olduğu ve glukozun bağırsak emilimini azalttığı, bunun da yemek sonrası kan şekeri düzeylerinin düşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar, metforminin hepatik alımının ve renal atılımının, ince bağırsak, karaciğer, iskelet kası ve böbrekte bulunan organik katyon taşıyıcıları (OCT'ler) aracılık ettiğini bulmuştur (Chen ve ark., 2010).

Oral metforminin terapötik etkisi plazmada 24 ile 48 saat içinde meydana gelir ve genellikle 1 µg/mL'den azdır (ortalama kararlı durum konsantrasyonu); maksimum terapötik dozlarda (günde 3.000 mg) bile, metformin plazma seviyeleri genellikle 5 µg/mL'yi geçmez (Millers, 2012).

Metforminin kan şekerini düşürücü etkisi en az 10 gün içinde gelişir, bu da metforminin karaciğerde veya diğer kompartmanlarda uzun bir kalış süresine sahip olduğunu düşündürür. Metformin, düşük lipofilik moleküler yapısı nedeniyle plazma proteinlerine

bağlanmaz. Çoklu doz uygulamasını takiben oral metforminin gerçek dağılım hacmi yaklaşık 300 L olarak rapor edilmiştir, bu da önemli miktarda dokularda bulunduğunu gösterir (Graham ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda metforminin yavaş yavaş eritrositlere alındığı görülmüştür. Plazmadaki pik konsantrasyonlar, tek bir dozdan sonra eritrositlerdekinden çok daha yüksek olup; uzun süreli dozlama ile eritrositlerdeki metformin konsantrasyonları, plazmadakinden çok daha az dalgalanmaya sahiptir. Ayrıca, tek doz oral uygulamadan 24 saat sonra metforminin plazma konsantrasyonu tespit edilemezken; 48 saate kadar eritrositte saptanabilir durumdadır (McCreight ve ark., 2018).

Eritrositlerdeki nispeten stabil konsantrasyonlar, hastalarda bir ile üç gün boyunca metformine maruz kaldıktan sonra saptanabilmektedir. Metforminin eritrosite dağılımı nedeniyle klirensinin yavaşlamış olabileceğine dair bir şüphe vardır. Ancak metforminin klirensi kreatinin ile karşılaştırıldığında dört ile beş kat daha hızlıdır, bu durum metforminin eritrositte birikmesi konusundaki endişelere gerek olmadığını göstermektedir (Briet ve ark., 2012).

Böbrek fonksiyonu metforminin eliminasyonu için kritik öneme sahiptir. Yağda çözünür bir molekül olan metformin, glomerülde süzülür ve pasif rezorpsiyona uğrar ve metformin alımına böbrekteki katyon taşıyıcıları aracılık eder. Böbrek hastalığı olan hastalarda metformin dozunun azaltılması gerekir (Graham ve ark., 2011).

2.3.3. Metformin Kullanımının Yan Etkileri

Metforminin en yaygın yan etkileri, ağızda metalik bir tat, hafif anoreksi, mide bulantısı, karın rahatsızlığı ve yumuşak bağırsak hareketleri veya ishal dahil olmak üzere gastrointestinaldir. Bu semptomlar genellikle hafif, geçicidir ve ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesinden sonra geri dönüşlüdür. İlaçları yemekle birlikte alarak en aza indirilirler. Klinik çalışmalarda, deneklerin yalnızca %5'i gastrointestinal yan etkiler nedeniyle metformini bırakmaktadır (Rena ve ark., 2017a).

Metformin genellikle iyi tolere edilsede, metformin alan hastalarda uzun yıllar kullanıldıktan sonra bile gastrointestinal yan etkiler gelişebilir. Metformin alırken gastrointestinal semptomlar gelişirse, semptomların çözülmesine sağlamak için metformine ara verilmelidir. Bir süre kullanılmadığında, metformin, hızlı salımlı veya

uzun salımlı formülasyonun yavaş titrasyonu ile aynı veya daha düşük dozda başarılı bir şekilde yeniden başlatılabilir (Siavash ve ark., 2017).

Metformin, hastaların %30'u kadarında B12 vitamininin bağırsak emilimini azaltır ve serum B12 vitamini konsantrasyonlarını %5 ile 10 arasında düşürür, ancak nadiren megaloblastik anemiye neden olur (Aroda VR ve ark., 2016). Bazı hastalarda B12 vitamini eksikliği periferik nöropati olarak ortaya çıkabilir. Metforminin dozu ve kullanım süresi, B12 vitamini eksikliği riski ile ilişkilidir (Bell, 2010).

B12 vitamini eksikliğin genellikle asemptomatik olduğunu ve aneminin hassas bir göstergesi olmadığını ve metformin ile tedavi edilen hastalarda B12 vitamini eksikliği prevalansının beş yılda yüzde 20'ye yaklaşabileceğini gösteren veriler nedeniyle, diyetle alımı veya emilimi zayıf olan hastalarda rutin B12 izlemesi veya uygulaması düşünülebilir (Aroda ve ark., 2016).

Metformin kullanıcılarında laktik asidoz insidansı çok düşük görünmektedir. Nadir olmasına rağmen, yüksek vaka ölüm oranı nedeniyle metformine bağlı laktik asidoz endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (Lazarus ve ark., 2018).

2.3.4. Metformin ve Obezite İlişkisi

Obez olan bireylerde metformin, orta düzeyde kilo vermeyi veya en azından kilo stabilizasyonunu destekler. Bu durum, insülin veya sülfonilüre tedavisi ile ilişkili kilo alımının aksinedir (Hemmingsen ve ark., 2014).

Yapılan büyük bir çalışmada, gliburid ile tedavi edilen hastalar ortalama 1,6 kg alırken, metformin alanlar 2,9 kg kaybetmiştir. Metformini uzun etkili GLP-1 reseptör agonisti dulaglutid ile karşılaştıran bir çalışmada ise 52 haftada kilo kaybı iki grupta benzer gözlemlenmiştir (Umpierrez ve ark., 2014). Başka bir çalışmada ise 29. haftada sülfonilüre tedavisi alanlarda anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen metformin tedavisi alanlarda 3.8 kg'lık istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (Yerevanian ve Soukas, 2019).

Metforminin ağırlık üzerindeki faydalarını gösteren en büyük çalışma Diyabet Önleme Çalışmasıdır (DPP) (Bray ve ark., 2012). DPP, metforminin T2DM için yüksek risk taşıyan bireylerde metabolik parametreler üzerindeki önleyici etkilerini inceledi.

Yüksek riskli hastalarda metformin başlanması diyabet insidansını 3 yıllık bir süre içinde %31 oranında azalttığını göstermiştir. Takip çalışmaları ağırlık ve bel çevresi üzerindeki etkileri inceledi. Metformine randomize edilen hastalarda ortalama 2,1 kg kilo kaybı yaşandı. Kilo değişiminin derecesi uyumla güçlü bir şekilde ilişkiliydi; çok uyumlu hastalarda vücut kütlelerinde ortalama %3,5'lik bir azalma ve düşük uyum, 2 yıllık takipte kilo-nötr durumla ilişkiliydi. Kilo kaybı, yüksek düzeyde uyum gösteren grup için 10 yılı aşan uzun takip süresinde devam etti. DPP, hafif gastrointestinal yan etkiler dışında metformin ile ilişkili kilo kaybının sürdürüldüğünü ve güvenli olduğunu, ancak katılımcıların bağımlılık oranına güçlü bir şekilde bağlı olduğunu gösterdi.

2.4. ÇİNKO

Çinkonun biyolojik sistemler için öneminin ilk göstergesi, Jules Raulin'in *Aspergillus niger*'in büyümesi için çinkonun gerekli olduğunu gösterdiği 1869 yılına dayanmaktadır (Maret, 2013). Çinko, insan vücudunda demirden sonra en bol bulunan ikinci eser element, ortalama 70 kg insan 2-3g çinko içerir ve günlük yalnızca %0,1'i diyet yoluyla yenilenir. Ancak vücutta homojen olarak dağılmaz, çoğunluğu iskelet kası (~%60) ve kemikte (%30) bulunur (Hernández-Camacho ve ark., 2020).

Çinko, proteinlerde ve hücrel sinyal fonksiyonlarında yapısal ve katalitik rollere sahiptir. Proteinlerde yapısal bir kofaktör olarak insülinin çinko ile kristalleştirildiği 1938'de, ilk katalitik işlevi ise 1939'da karbonik anhidraz için tanımlandı (Kambe ve ark., 2015).

Çinkoyu bağlayan çok miktarda protein göz önüne alındığında; nükleik asit ve protein sentezi, transkripsiyonel düzenleme, glukoz metabolizması ve hormon üretimi, depolanması ve salgılanması dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreçte yer alır (Maret, 2013).

Çinko, et (balık, kırmızı et ve et ürünleri), tahıllar, süt ürünleri ve besin takviyeleri dahil olmak üzere geniş bir gıda yelpazesinde yer almaktadır. Eksojen çinko ve endojen olarak salgılanan çinko, birincil çinko emilim yeri olan proksimal ince bağırsağa girer ve bazolateral membrana emilir ve hücrel organel veya portal dolaşıma taşınır (Li ve ark., 2022).

Çinko alımı, protein alımı ile yakından ilişkilidir; sonuç olarak, çinko eksikliği dünya çapında beslenmeyle ilgili morbiditenin önemli bir bileşenidir. Şiddetli çinko eksikliğinde büyüme geriliği, hipogonadotropik hipogonadizm, cilt hastalığı, tat ve koku alma bozukluğu ve bağışıklık ve enfeksiyona karşı direnç ortaya çıkar. Zn eksikliği riski taşıyan popülasyonlarda çinko takviyesi veya gıda takviyesinin, çocuklukta bulaşıcı hastalıklarının insidansı ve sonucu üzerinde yararlı etkileri olduğu görülmektedir (Abrams, 2023).

2.4.1. Çinkonun Metabolizması

Vücudumuzda toplam çinko ortalaması 1,5 ile 2,5 g olup demirin miktarıyla benzerdir. Diyetle önerilen miktar, bebeklerde 2 mg/gün ile ergen kadınlarda 9 mg/gün ve erkeklerde 11 mg/gün arasında değişmektedir (Roohani ve ark., 2013).

Çinko emilimi %20 ile %40 olup çinko durumuyla ilişkili olabilir. Zn esas olarak duodenum ve jejunumda ve daha az ölçüde ileum ve kalın bağırsakta emilir. Sindirim sırasında, diyet çinko salınır ve amino asitler, fosfatlar, organik asitler ve histidinler gibi farklı ligandlarla kompleksler oluşturur. Zn-ligand kompleksleri daha sonra hem aktif hem de pasif bir süreçle bağırsak mukozasından emilir. Emildikten sonra, portal dolaşım çinkoyu karaciğere taşır (Maares ve Haase, 2020).

Bakır ve diğer iki değerlikli katyonları bağlayan bir metalloprotein olan metalloproteinin tarafından düzenlenen Zn emiliminin karmaşık bir homeostatik kontrolü vardır. Bağırsak enterositindeki metalloproteinin bakırdan ziyade çinkoya daha isteklidir. Bu durum Wilson hastalığının tedavisi için avantajlıdır çünkü düzenli Zn alımı, bağırsaktaki bakır alımını rekabetçi bir şekilde bloke edecektir. Ekzokrin pankreas yetmezliğinde çinko emilimi bozulur ve diyetle fitik asidinin çinko emilimini azalttığı bilinmektedir (Avan ve ark., 2022).

Çinko albümine bağlı olarak taşınır. Periferik dokular, özellikle kemik ve kas tarafından alınır. Çinko atılımının ana yolu gastrointestinal sistemdir. Dolaşımdaki çinkonun yüzde 10'a kadarı da idrar yoluyla atılır (Underwood, 1986). Çinko homeostazı muhtemelen fraksiyonel absorpsiyon ve endojen fekal çinko atılımındaki değişikliklerin bir kombinasyonu ile korunur (Maares ve Haase, 2020).

2.4.2. Çinkonun Fizyolojik Etkileri

Çinkonun yapısal, düzenleyici ve katalitik işlevleri vardır. Hem hücre bölünmesinde hem de apoptozda (programlı hücre ölümü) önemli rolleri vardır ve bu nedenle büyüme, doku onarımı ve yara iyileşmesinde rol oynar. Aynı zamanda lipid ve glukoz metabolizmasında ve bağışıklıkta ve enfeksiyona yanıtta yer alır (Olechnowicz ve ark., 2018).

Çinko eksikliği, bozulmuş fagositik fonksiyon, lenfosit tükenmesi, azalmış immünoglobulin üretimi, T4+/T8+ oranında azalma ve azalmış IL-2 (İnterlökin-2) üretimi ile ilişkilidir (Ghafoorimehr ve ark., 2019).

Çinko, biyolojik rolünü, özellikle histidin ve sistein gibi bazı amino asitlerle sıkı bağlar oluşturma yeteneğine borçludur. Çinko dört amino asidi bağladığında (tetradentat konfigürasyon), protein yapısını (beta-kıvrımlı tabaka gibi) koruyan yapısal bir role hizmet eder ve nükleer stabiliteyi ve histon yapısını korur. DNA ile etkileşime giren çinko parmak proteinlerine katkıda bulunur. Çinko üç amino asidi bağladığında, dördüncü bölge geçici olarak bir su molekülü tarafından alınır; bu formda çinko, birçok proteinin metabolik aktivitesinde rol oynayabilir (Gower-Winter ve Levenson, 2012).

Yaklaşık 250 protein çinko içerir. Bunlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim, alkalın fosfataz, karbonik anhidraz, DNA ve RNA polimerazlar, bakır-çinko süperoksit dismutaz ve metalloitiyonin gibi enzimlerin yanı sıra gen transkripsiyonunda yer alan geniş bir çinko proteinleri ailesini içerir (Cheng ve Chen, 2021).

2.4.3. Çinkonun Obezitede ile İlişkisi

Obezitenin etiyolojisi karmaşık olduğundan, kilo yönetimine yönelik mevcut müdahaleler orta derecede başarılıdır. Kısıtlı kalorili diyetler obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde temel bir rol oynamaktadır; ancak bu diyetler genellikle mikro besin eksikliklerine neden olur (Cheng ve ark., 2013).

Vücuttaki çinko eksikliği, enerji üretim sürecinin bozulması anlamına gelir. Bunun nedeni karbonik anhidraz gibi çinko içeren metalloenzimlerin anormal davranışdır. Enerji üretimi reaksiyonlarında yer alır. Bu süreç bozulduğunda enerji yerine yağ dokusu oluşur ve bu da fazla kilo ve obezite gelişimini destekler. Çalışmalar ayrıca, bu

elementin düşük kan seviyelerinde, lipit yönetiminin bozularak toplam kolesterol, TG ve LDL kolesterolde bir artışa yol açtığını göstermektedir (Motamed ve ark., 2013).

Ayrıca, obezite ile ilişkili inflamasyon, anormal mikrobesein durumu ile ilişkilidir. Bu mikro besinler arasında Zn eksikliği obez bireylerde yaygın bir sorundur. Yapılan çalışmalar, obez bireylerde plazma Zn seviyesinin ve diyet Zn alımının yetersiz olduğunu da göstermiştir. Bu nedenle, Zn eksikliği daha fazla kilo alımı veya obezite ile ilişkili hastalıklarda görünmektedir (Kaidar-Person ve ark., 2008).

Payahoo ve ark. ayrıca 1 ay boyunca günlük 30 mg Zn glukonat alımının vücut ağırlığını ve VKİ'yi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Payahoo ve ark., 2013). Zn takviyesinin kilo kaybı üzerindeki etkileri için olası mekanizmalar hakkında iki temel varsayım, iştah regülasyonu ve IR'nin iyileştirilmesidir (Cruz ve ark., 2018).

Çinko, sitokin sinyal yolları ve IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) plazma düzeylerinin zayıflaması yoluyla olası anti-enflamatuvar etkiler göstermiştir. Bu enflamatuvar belirteçlerin, pankreas β -hücrelerinde insülin sinyal reseptörlerinin aktivasyonunu bloke ederek doğrudan veya dolaylı olarak obezite ile ilişkili IR ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Rehman ve Akash, 2016). Bu nedenle, önceki çalışmalara dayalı olarak, düşük Zn konsantrasyonu ve yüksek düzeyde inflamatuvar belirteçler, yüksek VKİ ile ilişkili olabilir ve Zn takviyesinin kilo kaybı veya IR gibi obezite ile ilişkili komorbiditeleri tersine çevirme üzerinde olumlu etkileri olabileceğini varsaymak mantıklı görünmektedir (Kim ve Ahn, 2014).

2.5. ÇİNKO ALFA-2 GLİKOPROTEİN

Çinko α -2 glikoprotein, moleküler ağırlığı 43 kDa olan bir polipeptittir. İlk olarak 1961 yılında insan plazmasından izole edilmiştir. ZAG, AZGP1 geni tarafından kodlanır. Bu genin potansiyel bir obezite geni olduğu ve obezite gelişimine zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür. Glikoprotein karaciğer, meme, akciğer ve prostat dahil birçok organda bulunmuştur. Son araştırmalar, ZAG'ın insan, sıçan ve farelerin adipoz dokusunda da bulunduğunu göstermektedir (Wei ve ark., 2019a).

Çinko α -2 glikoprotein'in yapısı, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 proteinlerine benzer. Sınıf-1 MHC moleküllerine benzer şekilde, ZAG'ın α 1 ve α 2 sarmal alanları arasında açık bir oluğu vardır. ZAG oluğu polietilen glikol içerir.

Kalorimetri ve floresans spektroskopisi, ZAG oluğunun hidrofobik ligandları, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerini bağlayabildiğini göstermiştir. ZAG, lipid mobilize edici bir faktör olduğu için yeni bir adipokin olarak sınıflandırılmıştır (Zahid ve ark., 2022).

Çalışmalar, ZAG uygulamasının hem fare hem de insan in vitro ve in vivo çalışmalarında izole edilmiş yağ hücrelerinde lipolizi uyardığını göstermiştir. Lipit mobilizasyonuna ek olarak, ZAG ayrıca gelişmiş lipoliz sırasında adipositlerden salınan aşırı serbest yağ asitlerinin (FFA) metabolizmasında düzenleyebilmektedir (Banaszak ve ark., 2021a).

Çinko α -2 glikoprotein ayrıca glukoz metabolizmasını da etkiler ve IR ile bağlantılıdır. Farelere intravenöz ZAG uygulamasının, oral glukoz uygulamasından 30 dakika sonra kan insülin seviyelerini değiştirmeden açlık glukoz seviyelerini düşürdüğü ve glukoz toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir. Yetişkin deri altı dokusunda, yüksek ZAG seviyeleri, tüm vücut insülin duyarlılığını ve yağ dokusunu modüle etmede anahtar rol oynar (Romauch, 2019).

Çinko α -2 glikoprotein aynı zamanda bir tümör belirteci olarak da kullanılır, çünkü aşırı ekspresyonu çeşitli malign kanser türlerinde bulunur. ZAG'ın kanserde aşırı ekspresyonu, kilo kaybının artmasına neden olur (Feroz ve ark., 2023).

2.5.1. Çinko α -2 Glikoprotein'in Çinko ile İlişkisi

Çinko, karbohidratların, yağların ve proteinlerin metabolizmasında önemli bir rol oynar. Üç yüzden fazla metalloenzimin bir bileşenidir ve antioksidan aktivite özelliğiyle oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunur. Zn ayrıca insülinin sentezinde, depolanmasında ve taşınmasında rol oynar (Seo ve ark., 2014).

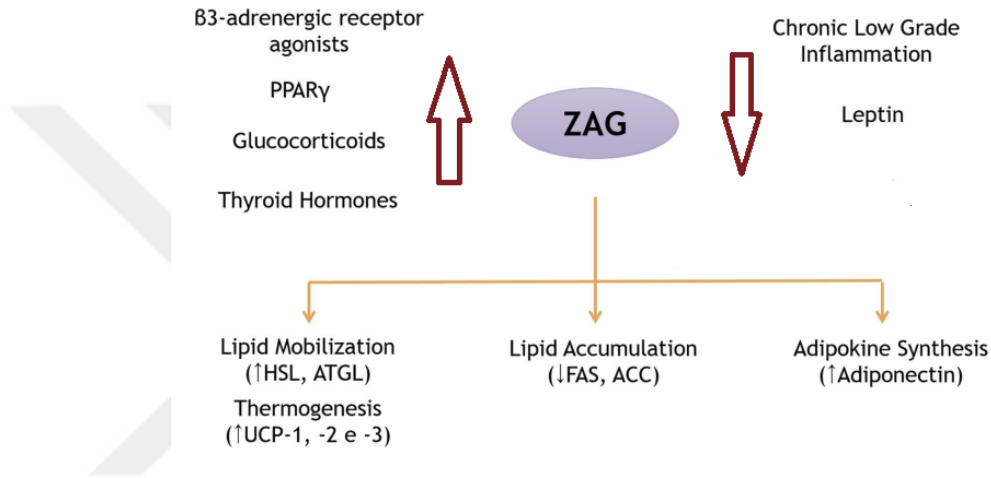
Çinko, lipid metabolizması ve glukoz homeostazında rol oynayan ZAG homeostazının çok önemli bir düzenleyicisidir. Ek olarak, obez bireylerde çinko metabolizması değişiklikleri ZAG fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir (Severo ve ark., 2020).

Çinko α -2 glikoprotein, Zn gibi eser elementler içerir. ZAG'ın 2 güçlü ve 15 zayıf Zn bağlama bölgesine sahip olduğu gösterilmiş ve Zn'nin bu bölgelere bağlanması, ZAG'ın yağ asitlerine ve β -adrenerjik reseptörlere bağlanmasını sağlar. Zn, adipokin'in substratlara bağlanmasını kolaylaştırdığından, yeterli ZAG aktivitesini sürdürmek için

yeterli çinko konsantrasyonları da önemlidir. In vitro bir çalışma, çinkonun ZAG'a bağlanması oligomerizasyonunu indükleyerek, yağ asitlerine bağlanmasına sağladığı için kilit bir rol oynadığını göstermiştir (Wei ve ark., 2019).

2.5.2. Çinko α -2 Glikoprotein'in Fizyolojik Etkileri

Lipit metabolizması üzerindeki ZAG etki mekanizması henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır, ancak çalışmaların çoğunluğu, ZAG'ın bu süreci çeşitli şekillerde etkileyebileceğini göstermektedir (Banaszak ve ark., 2021a) (Şekil-4).



Şekil 2.4. ZAG 'ın Lipit Metabolizması ile İlişkisi

Çinko α -2 glikoprotein, klasik siklik AMP yolundan hareket ederek beyaz adipoz dokuda lipolizi artırır. PPAR γ ve erken B hücre faktörü 2'nin (EBCF) ekspresyonunu uyarır ve bu moleküllerin PR domain containing 16 (PRDM16) ve Uncoupling Protein 1 (UCP-1)'e bağlanmasının artmasına neden olur. PRDM16 ve UCP-1, beyaz adipoz doku esmerleşmesini ve lipolizi artıran enerji tüketimini teşvik eder (Elattar ve ark., 2018).

Ayrıca, protein kinaz alfa (PKA) ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyaline aracılık eden ZAG, lipolizle ilişkili moleküllerin (UCP-1, PRDM16, CIDEA—hücre ölümü aktivatörü, peroksizom proliferatörü aktive edilmiş reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1 α), nükleer solunum faktörü 1/2 (NRF-1/2), insan mitokondriyal transkripsiyon faktörü (AmtTFA), adipoz trigliserit lipaz (ATGL),

hormon duyarlı lipaz (HSL), karnitin palmitoiltransferaz I (CPT1-A) ve p-asil-CoA karboksilaz ekspresyonunu artırabilir (Xiao ve ark., 2018).

Çinko α -2 glikoprotein kaynaklı vücut sıcaklığındaki artış, vücut ağırlığı ve vücut yağındaki azalma kısmen kahverengi adipoz dokudaki UCP-1 üzerindeki etkisinden kaynaklı olabilir (Elattar ve ark., 2018). Lipolitik etkileri ise, β 3-adrenerjik reseptör aktivasyonunun termojenezin up-regülasyonundan kaynaklıdır (Stejskal ve ark., 2008).

Fizyolojik olarak, ZAG plazma düzeyleri fetüste birkaç mg/dL, gençlerde 8-12 mg/dL ve sağlıklı erişkinlerde ve yaşlılarda 18-30 mg/dL arasında değişmektedir (Banaszak ve ark., 2021a). ZAG, hem visseral hem de deri altı yağ dokusu tarafından esas olarak adipositler tarafından üretilir. Son zamanlarda, beyaz yağ dokusu çok önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Ek olarak, vücut için enerji substratları olan TG'leri depolar. Yağ hücreleri, adipokin adı verilen proteinleri üretir ve salgılar. Adipokinler, zayıf insanların yağ dokusundan ADİPO, ZAG, Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) ve IL-4 gibi anti-enflamatuar sitokinleri salgıladığı inanılmaktadır. Obez kişilerin adipoz dokusu, eşlik eden inflamasyon nedeniyle, başlıca TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar (Liu ve ark., 2018). Bozulmuş adipokin sekresyonu obeziteye, metabolik sendroma ve kardiyovasküler hastalığa yol açabilir (Mracek, ve ark., 2010).

Çinko α -2 glikoprotein'in yağ dokusundaki ifadesi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Artan ekspresyon, PPAR γ , glukokortikoidler, bazı β 3-adrenerjik reseptör agonistleri, tiroid hormonları ve büyüme hormonundan etkilenir. Öte yandan, kronik inflamasyon ve artmış serum LEP seviyeleri adipoz dokuda ZAG sekresyonunu azaltabilir (Balaz ve ark., 2014).

2.5.3. Çinko α -2 Glikoprotein'in Obezite ile İlişkisi

Son yıllarda adipoz doku, enerji homeostazında anahtar rol oynayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmiştir. İki ana adipoz doku türü vardır: beyaz adipoz doku (WAT) ve kahverengi adipoz doku (BAT) (Choe ve ark., 2016).

Beyaz adipoz doku, sırayla, subkutan WAT (SAT) ve visseral WAT (VAT) olarak sınıflandırılır. Fazla enerji ihtiyacında, hücrel hipertrofi ve hiperplazinin bir sonucu

olarak WAT genişler. Hipertrofik adipositler sıklıkla düzensiz hale gelir ve bu da adipokinlerin değişen bir salınımına yol açar. Bununla ilgili olarak, ZAG lipid mobilizasyonu ve adipokin üretiminin bir modülatörü olarak adiposit metabolizmasında rol oynayabilecek yeni bir adipokin olarak ortaya çıkmıştır (Bing ve ark., 2010).

Çinko α -2 glikoprotein ekspresyonunun obez kişilerde down regülasyon ile düzenlendiği ve bu popülasyonda lipid mobilizasyonunun bozulmasına ve SAT ve VAT'ta artan yağ birikimine katkıda bulunur (Mracek, ve ark., 2010).

Obezitede gözlenen aşırı adipozite ile IR ve bozulmuş glukoz metabolizması arasında bir ilişki olup SAT ZAG'ın obezitede insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon gösterdiği, dolaşımdaki ZAG düzeylerinin bozulmuş glukoz toleransı, T2DM ve PCOS olan hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (Balaz ve ark., 2014).

Ayrıca, dolaşımda azalmış serum ZAG seviyeleri, metabolik sendrom ve santral obezite ile ilişkilendirilmiş ve bu hastalığın teşhisi için yararlı bir biyobelirteç oluşturabileceği öngörülmüştür (L. Wang ve ark., 2020). Visseral adipoz doku ZAG ekspresyon seviyelerinin, morbid obezitelerden düşük IR'si olan hastalarda, yüksek IR'si olanlara kıyasla daha yüksek olup, VAT'ın ZAG ekspresyon seviyelerinin insülin, HOMA-IR ve ADİPO'dan bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (Garrido-Sánchez ve ark., 2012).

2.6.PEROKSİZOM PROLİFERASYONUNU AKTİVE EDEN RESEPTÖR- γ

Peroksizomlar, çoğu bitki ve hayvan hücresinde bulunan ve hidrojen peroksit bazlı solunum, yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve kolesterol metabolizması dahil olmak üzere çeşitli metabolik işlevleri yerine getiren hücre altı organellerdir. Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptörler hücre farklılaşmasında ve çeşitli metabolik süreçlerde, özellikle lipid ve glukoz homeostazında önemli olan genleri düzenleyen ligandla aktive edilmiş transkripsiyon faktörleridir. PPAR γ , PPAR α ve PPAR δ 'dan (PPAR β olarak da bilinir) oluşan nükleer reseptör ailesinin bir parçasıdır (Liss ve Finck, 2017).

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ ağırlıklı olarak yağ dokusunda, pankreatik beta hücrelerinde, vasküler endotelde, makrofajlarda ve merkezi sinir sisteminde bulunur (Yasmin ve Jayaprakash, 2017). Retinoid X reseptörü (RXR) ile bir

heterodimer oluşturur ve hedef genlerin düzenleyici bölgesindeki konsensüs DNA bağlama dizisine bağlanır. Bu reseptör, adipogenezde merkezi bir rol oynadığı ve esas olarak lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığından adipoz dokuda bol miktarda eksprese edilir (Lefterova ve ark., 2014)

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptörler ailesi içinde PPAR , glukoz homeostazı ve adiposit farklılaşmasında merkezi bir rol oynar ve diabetes mellitus ile ilişkilidir. T2DM tedavisinde kullanılan sentetik insülin sensitiz rleri TZD hedefidir (Hong ve ark., 2018).

Tiazolidindionlar tarafından farmakolojik PPAR  aktivasyonunun etkileri, FFA seviyelerinin düşmesine ve en yüksek oranda eksprese edildiği adipoz dokuda artan lipid depolanmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak, kaslarda ve karaciğerde lipotoksisite azalır. PPAR  agonistleri aynı zamanda yağı visseralden subkutan depolara yeniden dağıtma, ADİPO'yu artırma ve doku nekroz faktörlerini azaltma yeteneğine sahiptir (Krishnaswami ve ark., 2010).

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör   damarlarda, özellikle vasküler düz kas hücrelerinde ve endotelde eksprese edilir. Son araştırmalar, PPAR  aktivatörlerinin sadece metabolik bozuklukları modifiye etmekle kalmayıp aynı zamanda diyabette vasküler fonksiyonu da koruduğunu  ne sürmektedir (Cai ve ark., 2018).

2.6.1. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör   'nın Fizyolojik Etkileri

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör   adipoz dokuda yüksek oranda eksprese edilir ve adiposit farklılaşması, lipid depolanması, mitokondriyal ayrılma proteinlerinin ekspresyonu, LEP'in down regülasyonu ve insülin duyarlılığını kontrol etme gibi çok sayıda role sahiptir (Wang ve ark., 2018).

 nflamatuvar süreçlerdeki rolü, hücre döngüsü düzenlemesi ve insülin duyarlılığının gelişimi ile ilgilidir. T hücre farklılaşmasındaki PPAR  agonistlerinin, negatif düzenleyiciler olarak davrandıkları ve inflamatuvar yanıtları aktive ederek adaptif bağışıklıkta rol oynadığına bilinmektedir (Sun ve ark., 2017). Bu nedenle, PPAR  aktivasyonunun proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun düzenlenmesi için önemli

bir hedef olarak hareket edebilmesi ve agonistinin birçok hastalık rolünde anti-inflamatuar ajanlar olarak kullanılma olasılığı vardır (Wang ve ark., 2017).

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ agonistinin bir örneği, bu süreçlerde yer alan sinyal yollarını inhibe ederek inflamatuvar ve immünolojik süreçler için etkili olduğu gösterilen pioglitazondur (Suzuki ve ark., 2016). İnflamatuar hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği söylenebilir. Deri hastalıklarında topikal pioglitazon uygulamasının epidermal hiperplaziyi ve T lenfositlerin aracılık ettiği inflamasyonu azalttığı da tespit edilmiştir (Mastrofrancesco ve ark., 2014).

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ glukoz homeostazını, lipid metabolizmasını kontrol eder ve T2DM tedavisi ve aynı zamanda metabolik sendrom için önemli bir terapötik görev görür. PPAR γ 'nın aktivasyonu, hepatik glukoz üretimini azaltarak ve periferik glukoz alımını artırarak insüline duyarlı dokuda insülin etkisinin artmasına yol açar. İnsülin duyarlılığı, lipogenez ile preadipositlerin farklılaşması PPAR γ 'nın uyarılması yoluyla TZD tarafından arttırılır. TZD tarafından uyarılan genler çoğunlukla lipid ve karbohidrat metabolizmasını düzenler. İskelet kasında bulunan glukoz taşıyıcı-4 aracılığıyla TZD glukoz alımını arttırır (Wang ve ark., 2018).

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ ayrıca kardiyovasküler problemlerde kritik bir role sahiptir. Aterosklerotik lezyonlarda, yüksek oranda eksprese edilir ve kardiyovasküler hücrelerde inflamasyonu azaltır. Vasküler PPAR γ periferik kardiyovasküler ritmi düzenler, beyin ve kas Arnt benzeri protein-1 tarafından kan basıncı ve kalp atış hızındaki farklılıkların kontrol edilmesinde rol oynar. Endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun düzenlenmesine yol açarak nitrik oksidin biyoyararlanımını arttırır. PPAR γ vasküler homeostazı kontrol etmede önemli bir rol oynar ve işlevindeki problem ateroskleroz, restenoz ve hipertansiyona neden olabilir (Kvandová ve ark., 2016).

Kardiyovasküler sistemlerdeki rolünün yanı sıra, PPAR γ ayrıca tümörle ilgili sorunlara afinite gösterir ve kanser hücresi büyümesinin düzenlenmesinde hayati bir role sahiptir. Ligandları tarafından aktivasyonu kanser hücrelerinde, hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını azaltabilir (Augimeri ve ark., 2020).

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ agonistlerinin Parkinson, Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer hastalığı ve beyin hasarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir. PPAR γ agonistlerinin nöroinflamatuvar hastalıklardaki işlevi, birden fazla bölgede NF-kB aracılı inflamatuvar sinyali inhibe etme kabiliyetine bağlıdır. PPAR γ agonistlerinin bu rolü, PPAR γ 'nın nöroinflamasyonun önemli bir düzenleyicisi olarak rol oynayabileceği ve bu nedenle ALS gibi hastalıklar için hedef bir moleküldür (Wójtowicz ve ark., 2020).

2.6.2. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör- γ 'nın Obezite ile İlişkisi

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ hem in vivo hem de in vitro adiposit farklılaşması için vazgeçilmezdir. PPAR γ düzeyleri obezite ile ilişkilidir. PPAR γ , yağ hücrelerinde bulunur ve yağ hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını teşvik eder. Obezite durumunda, PPAR γ düzeyleri artar ve bu da yağ hücrelerinin daha fazla büyümesine neden olur. Bu durumda, PPAR γ düzeylerinin azaltılması obezitenin tedavisinde potansiyel bir strateji olarak görülmektedir. Adipogenez ve lipogenezdeki hayati rolüne rağmen, PPAR γ ekspresyonu obeziteden etkilenmez (WU ve ark., 2020).

Diyete bağlı obezite, adiposit hipertrofisi ve makrofaj infiltrasyonu yoluyla adipoz dokuda artan inflamatuvar gen ekspresyonu ile ilişkilidir. PPAR γ 'nın makrofaj infiltrasyonunu tersine çevirebildiği ve ardından inflamatuvar gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar adipokinler, esas olarak adipoz dokunun stromal vasküler fraksiyonunun bir parçası olan makrofajlardan çıkar ve WAT'ta enflamatuvar adipokinlerin PPAR γ tarafından down regülasyonu muhtemelen makrofajlar üzerindeki etkileri aracılığıyla gerçekleşir. Nükleer Faktör kappa B (NF-kB) sinyal yollarına müdahale ederek, PPAR γ 'nın aktif makrofajlardaki inflamasyonu azalttığı bilinmektedir. PPAR γ ayrıca adiposit morfolojisi üzerindeki etkileri yoluyla inflamatuvar gen ekspresyonunu da etkileyebilir (Reyes-Farias ve ark., 2021).

Obez sıçanların sentetik PPAR γ agonisti troglitazon ile tedavisi, WAT'ın toplam ağırlığını değiştirmeden adipositlerin boyutunu önemli ölçüde azalttı. Ayrıca adipositlerde ADİPO ekspresyonunun indüklenmesiyle, PPAR γ obeziteye eşlik eden kronik inflamasyonun baskılanmasına doğrudan katkıda bulunabileceği görülmüştür (Stienstra ve ark., 2007).

2.7. LEPTİN

Leptin, yağ dokusundan salınan ve obez (ob) geni tarafından kodlanan 16 kDa boyutunda ve 167 amino asit içerir bir peptit hormondur. Yapısı, IL-6 ve granülosit koloni uyarıcı faktör gibi vücutta bulunan proinflamatuvar sitokinler gibidir. LEP kanda hem serbest hem de proteine bağlı formlarda dolaşır, burada LEP'in serbest formu biyolojik olarak aktif formdur. Serbest ve bağlı LEP arasındaki denge, LEP'in biyoyararlanımını düzenler (Greco ve ark., 2021).

Kandaki LEP miktarı yağ dokusu miktarı ile doğru orantılıdır. LEP etkisini hücre yüzeyindeki LEP reseptörleri (LR) bağlanarak gösterir. LR nöronal, hepatik, pankreatik, kardiyak ve perivasküler bağırsak dokusunda bulunur. LR, sitokin reseptörlerinin glikoprotein 130 ailesine aittir ve 6-izoform içerir. Bu izoformlardan izoform-b en karakterize olanıdır. Uzun formu, esasen kritik ikinci haberci yollarının aktivasyonuna ve normal LEP etkisine aracılık eden reseptör alt tipidir (Peelman ve ark., 2014).

Leptin reseptörleri için ana sinyal yolu JAK-STAT yoludur. LEP, LR'yi dimerize etmek için bağlar. Bu dimerizasyon, SHP2, STAT5 ve STAT3 proteinlerinin JAK2 tirozin kinaz tarafından fosforile edilmesiyle gerçekleşir. SHP'nin işlevi, ERK sinyaline katılmaktır ve STAT 5'in işlevi henüz belirlenmemiştir. STAT 3, LEP'in birincil eylemlerine aracılık eden sinyal faktörü görevi görür (Park ve Ahima, 2014).

Leptinin başlıca etki alanı beyindir, özellikle beyin sapı ve hipotalamustur. Beyin sapındaki ana etki bölgeleri soliter sistem ve ventral tegmental alandır. LEP, tokluğu ve isteksizliğin kontrolünü modüle etmek için burada hareket eder. Hipotalamusta, lateral hipotalamik alan ve ventromedial, dorsomedial, ventral premamiller ve ARC'ler LEP'in başlıca etki bölgeleridir. Bu alanların aktivasyonu tiroid, gonadal, adrenokortikotropik hormon-kortizol, büyüme hormonu eksenlerinde olmak üzere çeşitli değişikliklere ve tüm beyin biliş, duygu, hafıza ve yapısında değişikliklere yol açar (Farr ve ark., 2015).

Bunlardan en bilineni LEP'in ARC üzerindeki etkileridir. ARC, iştah ve enerji homeostazını düzenlemede önemli bir rolü vardır. LEP, ARC çekirdeği üzerinde, POMC içeren nöronları uyararak ve AgRP/NPY içeren nöronları inhibe ederek, iştah azalması etkisi gösterir. Bir bütün olarak ele alındığında, LEP'in vücuttaki işlevi, gıda

alımını ve enerji harcaması arasındaki dengeyi düzenlemekle ilgilidir (Flier ve Maratos-Flier, 2017).

2.7.1. Leptinin Fizyolojik Etkileri

Leptinin keşfi, enerji homeostazı bilgisini ve adipoz dokuya bakışımızı basit bir enerji deposundan aktif bir endokrin organa dönüştürmüştür. Leptin esas olarak yağ dokusunda üretilir ve dolaşımdaki LEP seviyeleri, enerji durumunu yansıtan vücut yağ miktarı ile iyi bir korelasyon gösterir. LEP, enerji homeostazının, nöroendokrin ve immün fonksiyonların ve glukoz, lipid ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Park ve Ahima, 2015).

Leptin, AMPK fosforilasyonunu artırmasıyla ve hipotalamusta Fosfoinositid-3 Kinaz (PI3K) aktivasyonu yoluyla iskelet kasında insülin duyarlılığını artırır. İnsülin duyarlılığını düzenlemeye ek olarak, LEP insülin yoluyla glukoz homeostazını değiştirir. İnsülin gen ekspresyonunu ve glukozla uyarılan insülin sekresyonunu inhibe eder ve bu eylemler, glukoz seviyelerini vücut yağ depolarına uyarlar. Buna karşılık, insülin hem LEP sentezini hem de sekresyonunu uyarır, böylece bir adipoz-adacık eksenini oluşturur (Amitani ve ark., 2013).

Leptin, gıda alımından bağımsız olarak lipid metabolizmasını düzenler. Santral LEP uygulaması de novo lipogenezi inhibe eder ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla adipoz doku ve karaciğerde lipolizi uyarır (Pereira ve ark., 2021).

Leptin, PPAR γ -koaktivatörünü up-regüle eder ve beyaz adipositler ve karaciğerdeki TG depolarını azaltarak yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Ayrıca iskelet kasında AMPK'yi aktive ederek ve lipotoksiste ile ilişkili lipid metabolitlerinin birikmesini önler (N. Torres ve ark., 2019).

Sistemik LEP, HSL ve NOS aracılığıyla beyaz adipositlerde lipolizi artırır (Takanashi ve ark., 2017). LEP ayrıca iskelet kasında TG'lerin parçalanmasını, iskelet kası ve karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu ve karaciğerde ketogenezi artırır. Buna göre LEP, yağ dokusu depolarının boyutunu küçültür ve karaciğerin yanı sıra iskelet kasındaki lipid içeriğini azaltır. Leptin, beyaz adipositlerde insülinle uyarılan lipogenezi inhibe ederken karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezinin

inhibisyonunu arttırır. Genel olarak, sistemik LEP, çeşitli dokularda lipid birikimini azaltır (Pereira ve ark., 2021).

Leptin, kemik metabolizmasını hem merkezi hem de periferik olarak modüle ediyor gibi görünmektedir. Periferik olarak, LEP'in osteoblast farklılaşmasını artırmak ve adiposit farklılaşmasını inhibe etmek için kemik iliği stromal hücreleri üzerinde etki gösterdiği gösterilmiştir. LEP, osteoblast proliferasyonunu ve mineralizasyonunu uyarır (Turner ve ark., 2013). Periferik organlarda LR'nin bozulmasının metabolizma üzerinde önemli bir etkisi yoktur, bu da LEP'in glukoz ve lipid metabolizmasını etkilemek için esas olarak beyinde hareket ettiğini düşündürmektedir (Pereira ve ark., 2021).

Bazı çalışmalar, LEP'in doğal ve kazanılmış bağışıklığı modüle etmede önemli rollere sahip olduğunu göstermiştir. LEP, nötrofil kemotaksisini uyarır ve makrofaj fagositozunun yanı sıra IL-6, IL-12, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini teşvik eder. Son zamanlarda, LEP'in düzenleyici T hücrelerinin proliferasyonu için negatif bir sinyal görevi görürken yardımcı T-1 hücrelerini uyardığı da gösterilmiştir. Böylece LEP, enfeksiyonlardan korunmaya ve otoimmünite gelişimine katkıda bulunabilir (Pérez-Pérez ve ark., 2020).

2.7.2. Leptinin Obezite İlişkisi

Obezitede, yağ dokusunda yüksek seviyelerde LEP ekspresyonu ile dolaşımdaki LEP seviyeleri yükselir ve bu yüksek LEP seviyeleri direnç oluşturarak aşırı adipoziteyi azaltmakta başarısız olur (Ravussin ve ark., 2014).

Şiddetli erken obezite, LEP sinyalleşmesini etkileyen nadir genetik mutasyonlardan gelişir (Farr ve ark., 2015). Bu tür mutasyonlar sıklıkla doğuştan LEP eksikliğine veya yüksek LEP direncine yol açar. LEP direncinin altında yatan mekanizmalar, hipotalamik ve diğer CNS nöronlarında LEP sinyalinin bozulması, kan-beyin bariyeri boyunca bozulmuş LEP taşınması, hipotalamik inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi ve otofajiye içerebilir (Jung ve Kim, 2013).

Hiperleptinemi ve vücut kütlesini azaltmaya karşı direnç, tipik obezitenin iki özelliğidir. LEP, obezitesi olan bireylerin yağ dokusunda gen düzeyinde aşırı eksprese edilir. Ayrıca, plazma LEP seviyeleri ile vücut yağ yüzdesi arasında güçlü pozitif ilişkiler vardır. Bazı çalışmalar ise LEP direncine işaret etmektedir. Örneğin, obezitesi olan

bireylerde plazma LEP seviyeleri ve ob mRNA içeriği, kilo vermenin ilk zamanlarında düşer, ancak kilo vermeye devam ettikçe artar. Ayrıca LEP tedavisinin kesilmesi beklentinin aksine kilo alımı ve hiperleptinemi ile sonuçlanmamaktadır (Obradovic ve ark., 2021).

Başarılı uzun vadeli kilo kaybı, gıda alımının azaltılmasını ve fiziksel aktivitenin artırılmasını gerektirir. Obez deneklerde kalori kısıtlaması ve egzersizi birleştirerek 4 günde elde edilen negatif enerji dengesi, LEP’de hızlı bir düşüşle sonuçlanmıştır, bu da LEP seviyelerindeki değişikliklerin enerji dengesini yansıttığını göstermektedir (Calbet ve ark., 2015).

İnsan iskelet kası, düşük seviyelerde LepRb ifade eder. LEP’in iskelet kasında glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu doğrudan arttırdığı düşünülmektedir. Periferik LEP uygulaması, iskelet kası miyotüplerinde insuline benzer büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı protein-2’yi (IGFBP-2) arttırıp glukoz homestazını iyileştirmiştir (Yau ve ark., 2014).

2.8. Adiponektin

Adiponektin, ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusundan salgılanan 244 amino asitli peptit bir hormondur. 1990'larda keşfedilmesinden bu yana metabolik sendrom, T2DM ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi obezite ile ilişkili hastalıklar için belirteç haline gelmiştir (Achari ve Jain, 2017).

Adiponektinin yapısı, tek zincirli trimerlerden, yani bir değişken N-terminal alanı, bir kollajen alanı ve immün kompleman C1q'ya homolog bir C-terminal küresel alandan oluşur. Bu yapı, C1q familyasına ait proteinlerin zar yapısına ve TNF familyasına ait proteinlerin üç boyutlu yapısına benzemektedir. C1q-TNF süper familyasına ait olan ADİPO’nun globüler yapısı ile TNF- α arasında dikkate değer bir benzerlik olduğu, ancak amino asit dizilerinin farklı olduğu vurgulanmıştır. ADİPO, bir trimer (yaklaşık 90 kDa; düşük moleküler ağırlıklı), heksamerler (yaklaşık 180 kDa, orta moleküler ağırlıklı) veya multimer (400 kDa'dan daha ağır, yüksek moleküler ağırlıklı) şeklindedir. Her formun spesifik aktiviteleri vardır. Örneğin yüksek moleküler ağırlıklı ADİPO, glukoz alımı ve santral obezite ile ilişkili olup seviyeleri de vücut ağırlığından sonra artar ve azalan vücut ağırlığı ile ilişkilidir (Khoramipour ve ark., 2021a).

Adiponektinin iki ana reseptörü vardır, AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de benzer moleküler özelliklere sahip yedi transmembran alanlı yüzey membran proteinleridir. İnsanlarda karaciğer, kas ve yağ dokusunda eksprese edilir. Klasik G-proteinine bağlı reseptörlerin aksine, bu iki reseptörün sitoplazmik bir NH₂ terminali ve hücre dışı COOH terminal alanı vardır. AdipoR1 en çok iskelet kasında eksprese edilirken, adipoR2 ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilir. Özellikle adipoR1, insülin ve ADİPO arasındaki çapraz iletişime aracılık eder ve doğrudan insülin reseptörü substratları ile etkileşime girer. ADİPO, tüm vücut enerjisini, inflamatuvar yanıtları, insülin duyarlılığını ve yağ yakma sürecini AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri üzerinden kontrol eder (Peng ve ark., 2018).

Adiponektin diyabet ve ateroskleroza karşı koruyucu roller oynar. Bu sitokin yağ asitlerinin katabolizmasını artırır ve aktif olarak kan şekerini düzenler. İskelet kasında yağ asitlerinin oksidasyonunu uyarır ve TG birikimini azaltır. Diğer adipokinlerin aksine, muhtemelen düşük fiziksel aktivite ve sedanter/sağlıksız yaşam tarzları nedeniyle obez deneklerde konsantrasyonunun azaldığı bulunmuştur. Fiziksel aktivite uygulamak, 5'-AMPK aktivasyonu yoluyla glukoz alımını ve yağ asitlerinin oksidasyonunu artıran ADİPO'nun üretimini ve salımını uyarak böyle bir durumu tersine çevirebilir. ADİPO'nun plazma konsantrasyonları insanlarda kilo, santral obezite, T2DM riski ve IR ile ters orantılıdır (Yanai ve Yoshida, 2019).

2.8.1. Adiponektinin Fizyolojik Etkileri

Obezite, metabolik sendrom ve T2DM gibi yüksek kardiyovasküler risk taşıyan çeşitli patolojilerde dolaşımdaki ADİPO konsantrasyonları ile IR arasında ters bir ilişkinin varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Ellies ve ark., 2013). ADİPO pleiotropik etkiler gösterir, insülin duyarlılığını artırır, kanserojen hücrelerde apoptozu teşvik eder ve antioksidan ve antienflamatuvar etkilere sahiptir. Farklı organlarda farklı etkilere neden olabilir (Khoramipour ve ark., 2021b).

Adiponektin, CNS bozukluklarını etkileyebilen insülin duyarlılaştırıcı, antiinflamatuvar, anjiyojenik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Başlangıçta kan-beyin bariyerini geçmediği düşünülse, ADİPO beyne periferik dolaşım yoluyla girebilir ve enerji homeostazı, hipokampal nörogenez ve sinaptik plastisite gibi önemli beyin

fonksiyonlarını kontrol edebilir. Adiponektin ayrıca enerjiyi, vücut ağırlığını kontrol eder ve beyindeki glial hücreleri inaktive ederek iltihaplanmayı önler (Sun ve ark., 2018).

Adiponektin sinyal kaskadları, tokluk ve enerji homeostazını etkiler ve ayrıca hipotalamusta nöroenez ve sinaptik plastisiteyi kontrol eder. Ek olarak, ADİPO, AdipoR1 sinyali yoluyla hipokampal progenitör hücrelerde ve Neuro2A hücrelerinde proliferasyonu uyarır (Yaua ve ark., 2014).

Adiponektinin intraserebroventriküler transferi, periferik insülin duyarlılığını ve glukoz homeostazını artırır bu da ADİPO'nun merkezi etkilerinin metabolik hastalıkları da etkileyebileceğini düşündürür (Park ve ark., 2011).

Adiponektin karaciğerde glukoneogenezi azaltarak, glikolizi ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak glukoz alımının ve lipid metabolizmasının kontrolüne katkıda bulunur. Bu metabolik etkiler, AdipoR1 ve hepatik AdipoR2 ile etkileşimler yoluyla gerçekleşir. Bu iki reseptör, iki farklı sinyal yolunu tetikler; AdipoR1, AMPK'yi aktive eder ve AdipoR2, PPAR- α kaskadını geliştirir (Mandal ve ark., 2010).

Aktif AMPK, fosfoenolpiruvat karboksikinas (PEPCK) ve glukoz 6-fosfataz (G6P) transkripsiyonunu inhibe eder, bu da glukoneojenez azalmasına yol açar (Zhou ve ark., 2009). Ek olarak AMPK, yağ asidi öncü biyosentezini (malonil-CoA) katalize eden asetil-CoA karboksilaz inhibisyonu yoluyla lipid sentezini inhibe eder. Malonil-CoA ayrıca mitokondriye uzun zincirli yağ asidi transferini kontrol eden enzim olan karnitin palmitoil transferaz I'in güçlü bir inhibitörüdür. Bu nedenle ADİPO, lipid oksidasyonunu teşvik eder ve AMPK sinyali yoluyla karaciğerde trigliserid sentezini inhibe eder (Tilg ve Moschen, 2010). Aktive edilmiş AMPK, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c'nin (SREBP-1c) Ser372'sini fosforile eder ve yağ asidi biyosentezinin ana düzenleyicisi olan SREBP-1c'nin baskılanmasına yol açar. Karaciğerde, serbest yağ asidi oksidasyonu ayrıca, yağ asidi oksidasyonunu arttırmada AMPK ile iş birliği yapan PPAR α tarafından tetiklenen sinyal kaskadı nedeniyle (Mandal ve ark., 2010).

Özetle, insülin lipogenezi, glikolizi ve glikojen sentezini uyarırken, ADİPO yağ oksidasyonunu uyarır.

2.8.2. Adiponektinin Obezite ile İlişkisi

Bir zamanlar enerji depolama ve homeostazın ana bölgesi olarak kabul edilen beyaz yağ dokusunun, ADİPO gibi çok sayıda biyolojik olarak aktif molekül ve hormon üreten bir endokrin organ olduğu bilinmektedir (Coelho ve ark., 2013).

Bilinen diğer adipokinlerin aksine ADİPO, VKİ ve santral adipozite ile ters ilişkilidir; en güçlü negatif korelasyon bel-kalça oranı ile gözlenmiştir. ADİPO, bir geri bildirim döngüsüyle transkripsiyonel, translasyonel veya post-translasyonel seviyede düzenlenir. AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerinin aşağı regülasyonunda da benzer bir eğilim gözlemlenmiştir. Normal ADİPO seviyeleri ve reseptörleri kilo/yag kaybından sonra yeniden belirlenir (Parida ve ark., 2019a).

Obezite, ADİPO'nun transkripsiyonunu engellediği doğrudan bilinen inflamatuvar sitokinler IL6, IL8, TNF α ve LEP düzeylerinde belirgin bir artışla vücutta kronik bir inflamasyon durumu oluşturmaktadır. Visseral yağ kütlesindeki artış, sistemik ADİPO seviyelerini düşürür, iskelet kasında IR oluşturarak pankreastan bağımsız olarak yüksek insülin sekresyonunu uyarır. Sonuç olarak, glukoz ve glikojenin yağlara dönüşümü artar daha sonra iskelet kasları tarafından alınır ve T2DM'da tipik olan kas içi yağ birikimine yol açar (Ellulu ve ark., 2017).

Artan adipozitenin, ADİPO seviyelerinde bir düşüşe neden olduğu ve bunun da kaslarda ve karaciğer gibi hayati organlarda yağ birikmesine neden olduğu ve ADİPO seviyelerini daha da düşürerek kardiyovasküler hastalıklara ve ateroskleroza yol açtığı bir kısır döngü başlatılır. Kısmen erkeklerde daha yüksek testosteron seviyelerine atfedilen, kadınlara kıyasla diyabetik erkeklerde daha düşük ADİPO seviyeleri kaydedildiğinden, cinsiyete özgü farklılıklar belirgin şekilde gözlemlenmektedir (Parida ve ark., 2019b).

Adiponektin, dislipidemi olarak adlandırılan düzensiz lipoprotein metabolizması bağlamında geniş çapta incelenmiştir. Obezite genellikle artan TG, FFA ve LDL ve HDL bir azalma ile karakterize edilir. Dolaşımdaki ADİPO, HDL ve LDL'nin boyut yoğunluğu ile pozitif, plazma TG ile negatif korelasyon gösterir (Yanai ve Yoshida, 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmadaki biyokimyasal parametreler ve biyobelirteçler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji birimine başvuran 10-18 yaş aralığında bezite tanısı almış IR ve ailesinde T2DM öyküsü olan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Obezitesi olan çocuklarda yaş ve cinsiyete uygun diyet ve haftada en az 3 gün, her seferinde en az 60 dakika sürecek şekilde egzersiz yapmaları önerildi. Aynı zamanda tüm obez çocuklara 14 yaş altında günlük 1000 mg (500mgx2), bu yaş üstünde olan çocuklara ise erişkin dozu olan günlük 2000 mg (1000 mgx2) metformin tedavisi başlandı. Üç aylık metformin tedavisi sırasında hiçbir çocukta ciddi ilaç yan etkisi gözlenmedi. Elli iki obez çocuğa karşılık aynı yaş grubunda genel polikliniğe gelen ve önemli bir sağlık problemi olmayan 33 çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmada serum Zn, ZAG, PPAR γ , LEP, ADİPO düzeyleri obez ve kontrol grubunda ölçülmüştür. Obez çocuklar tedaviden önce ve tedavinin 3. ayında olmak üzere ikili ölçüm yapılmıştır. Rutin biyokimya testlerinden Glukoz, İnsülin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Total Kolestrol, HDL-C, LDL-C ve TG düzeylerine bakılmıştır. Aynı zamanda çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenme birlikte Tıp Fakültesi Hastanesi Merkezi Etik Kurulu'nun, 11.09.2019 tarih ve 2019/590 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alınmıştır. Araştırmada yer alan tüm çocuklar ve velileri çalışma hakkında bilgilendirilerek 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutulup, yazılı ve sözlü olarak onayları alınmıştır.

3.1. Gereçler

Antropometrik ölçümler için;

1. G-TECH marka terazi
2. Mezura

Biyokimyasal ölçümler için;

1. Santrifüj (ependorf),
2. Etüv (Min 55°C),
3. Derin dondurucu (Newbrunswick scientific),
4. Vorteks (Velp scientifica 2^{x3}),
5. Buzdolabı (+4°C, Arçelik),
6. Kronometre,
7. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi – Shimadzu
8. Mikro ELISA okuyucu (BioTek ELx800),
9. Mikro ELISA yıkama cihazı (BioTek Elx50),
10. Biyokimya cihazı Cobas c 720,
11. Horman cihazı Cobas e 802,
12. Otomatik pipetler (Socorex, Nichipet EX, Genex Gamma),
13. Balon jojeler, polipropilen ve endorf tüpler, beher, mezür ve cam pipetler kullanıldı. Cam malzemeler ve polipropilen tüpler, kullanılmadan önce demineralize edildi.

3.1.1. Çalışma Grupları

Erciyes Üniversitesi Mustafa Erarslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji birimine başvuran 52 obez tanısı almış ve metformin tedavisi alacak olan ve zayıf ve normal kiloya sahip 33 sağlıklı adölesan (kontrol grubu) olmak üzere toplam 85 kişi bu çalışmaya dahil edildi.

Gönüllü bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Hasta grubu

1. Vücut kütle indeksi (VKİ)> 95 persentil
2. İnsülin direnci olan
3. Ailede T2DM öyküsü (+) olan

Kontrol grubu

1. Obez tanısı almamış sağlıklı çocuklar
2. Herhangi bir endokrin bozukluğunun olmaması
3. 9-18 yaş aralığında olması

Her iki grup için dahil edilememe kriterleri;

1. Alkol alımı veya sigara kullanımı
2. Tip 1 ve Tip 2 DM olması
3. Obeziteye sebep olacak endokrin bozukluklar veya ilaç kullanım öyküsü olanlar

3.1.2. Numunenin Alınması ve Saklanması

Obez çocuklardan tedavi öncesi ve sonrası (3. ay) olmak üzere toplam da 2 kez ve kontrol grubundan da bir kez jelli biyokimya tüpüne 8 ml venöz kan alındı. Alınan numuneler 30 dakika beklendikten sonra 2000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum numuneleri ependorf tüplerine alikotlanarak analiz edileceği güne kadar -80°C 'de saklandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Antropometrik Ölçümler

Pediatric endokrin polikliniğinde obez tanısı almış hastaların takibi için haftanın bir günü obezite polikliniği olarak belirlenmiştir. Hastalar polikliniğe geldiğinde muayene öncesi deneyimli hemşireler tarafından tansiyon değerleri ve yalın ayakla, ayakta duvara sabitlenmiş stadimotre ile boyları, dijital tarzi ile ölçülen ağırlıkları alındı. Hastaların yağ dağılımını değerlendirmek için uygun yöntemlerle bel, boyun ve kol çevresi mezura ile ölçülerek, ölçümleri kaydedildi. Oksoloji-2023 programı ile çocukların yaş ve

cinsiyetlerine uygun Kilo-Standart deviasyon skoru (SDS), Boy-SDS ve VKİ-SDS'leri hesaplanarak kaydedildi. Çocukların hesaplanan SDS değerlerinin yorumlanması (Darendeliler, 2019);

SDS formülü= Çocuğun kilo ve boyu ve VKİ- toplum ortalama değeri (yaş ve cinse uygun) / toplum SD değeri.

Toplum ortalama ve SD değerleri tablolardan elde edilir. Normal değer 0 olup, alt ve üst değerler -2 ve +2'dir.

Kilo-SDS=Çocukların kilosunu yaşitlarına göre değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. SDS değeri, çocuğun kilosunun yaşitlarına göre standart sapma değeridir. SDS değeri 0 olan çocuklar, yaşitlarının ortalama kilosuna sahiptir. SDS değeri -2 olan çocuklar, yaşitlarının %2'sinden daha hafif, SDS değeri +2 olan çocuklar ise yaşitlarının %2'sinden daha ağırdır.

Boy-SDS= Çocukların boyunun yaşitlarına göre standart sapma değeridir. SDS değeri 0 olan çocuklar, yaşitlarının ortalama boyuna sahiptir. SDS değeri -2 olan çocuklar, yaşitlarının %2'sinden daha kısa, SDS değeri +2 olan çocuklar ise yaşitlarının %2'sinden daha uzundur.

VKİ-SDS= Çocukların VKİ'nin yaşitlarına göre standart sapma değeridir. SDS değeri 0 olan çocuklar, yaşitlarının ortalama VKİ'ye sahiptir. SDS değeri -2 olan çocuklar, yaşitlarının %2'sinden daha düşük, SDS değeri +2 olan çocuklar ise yaşitlarının %2'sinden daha yüksektir .

3.2.2.Rutin Biyokimya ve Hormon Analizleri

Rutin biyokimya testlerinden; Glukoz, ALT, AST, Total kolesterol, HDL-C, LDL-C, ve Triglserid düzeyleri cobas c-702 otoanalizörü ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Homeostatik model IR değerlendirilmesi (HOMA-IR) indeksi ile değerlendirilmiştir.

HOMA-IR = $\frac{\text{açlık kan glukozu (mg/dl)} * \text{açlık insülini (}\mu\text{U/mL)}}{405}$

3.2.3. Araştırma Parametrelerinin Analizleri

Kontrol grubu ve obez çocuklardan alınan kanların serumları alikotlanarak çalışma gününe kadar -80°C ‘de saklandı ve serum Zn Atomik Absorpsiyon Spektrometre (AAS) cihazı ile ZAG, PPAR γ , LEP ve ADİPO analizi için Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ticari kitleri kullanıldı.

3.2.3.1. Çinko Tayini

Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı yaygın olarak metallerin tayininde özellikle de eser elementlerin tayininde kullanılır. Bütün element atomları kendilerine özel dalga boyundaki ışını absorplayıp uyarıldıkları zaman elektronları bulunduğu daha yüksek enerji seviyelerine bağlı olarak farklı şiddetlerde ve dalga boylarında absorpsiyon hatları oluşturur. Spektroskopik analizlerde çalışılacak dalga boyu seçimi en şiddetli absorpsiyonun olduğu dalga boyu belirlenir. Böylece seçilen dalga boyu küçük derişimlerde bile absorbans değeri okunabilir. Çinko elementi için seçilen dalga boyu 213,9 Nm dir. AAS’ de okunan absorbans değerleri çizgi spektrumuna girer. izgi kalınlığı 0.05 Å kadardır. AAS’ de elementlerin kantitatif tayini için kalibrasyon grafiği ve standart ekleme yöntemleri kullanılır.

Serum Zn ara stok hazırlama:

Orta boy tüpe 10 ml distile su eklenip içinden 100 μ L atılır. zerine 100 μ L ana stoktan eklenip karıştırılır.

Standart seri hazırlığı:

1. 4 adet uzun tp alınarak 4’ten geriye doğru numaralandırılır
2. 4.tüpe 20 mL diğer tüplere 10 mL distile su konur
3. 4.tüpteki 20 m L distile sudan 800 μ L atılıp 800 μ L ara stoktan eklenip karıştırılır
4. 4.tüpten 10 m L alınarak 3.tüpe eklenip karıştırılır. Bu şekilde devam edilerek seri dilüsyon yapılır

Standart	Konsantrasyon	Absorbans
1	0.05	0.0096
2	0.1	0.0291
3	0.2	0.0724
4	0.4	0.1526

3.2.3.2. Çinko α -2 Glikoprotein Analizi

Serum ZAG düzeyleri Wuhan USCN Business Co. Ltd. marka (Katalog Numarası: SEL231Hu) ELISA kiti ile ölçüldü. Bu kitte uygulanan test prensibi Sandwich enzim immunoassay'dir. Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan ZAG bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki ZAG miktarı ile doğru orantılıdır. Numunelerdeki ZAG konsantrasyonu daha sonra numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir. Elisa kitinin ZAG için detection range aralığı 4,7- 300 ng/mL.

Kit Bileşenleri:

1. 96'lık well Plate
2. Standart Çözeltisi 600 (ng/mL)
3. Detection Reagent A
4. Detection Reagent B
5. TMB Substrat
6. Yıkama Çözeltisi
7. Standart Dilüenti (1*20 mL)
8. Assay Dilüent A
9. Assay Dilüent B
10. Stop Çözeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Serum numuneleri ependorflara konarak 20 dk, 2000x g, 2-8 °C' de santrifüjlendi. Numuneler fosfat tamponlu salin (PBS) ile 100 kat dilüsyon edilir (10 µL serum + 990 µL PBS). Stok standart, standart dilüenti ile çözülüp, ardışık dilüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan 7 standart seri hazırlandı (300; 150; 75; 37,5; 18,8; 9,4 ve 4.7 ng/mL). Standart dilüenti blank olarak kullanıldı (0 ng/mL).

1. Standart seri kuyucuklara 100'er µL konuldu. Kuyucukları örneklemek için 100µl numune eklendi yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
2. Numune kuyucukları ve standart kuyucukları inkübasyon sonrası yıkanmadan 100 µl Detection Reagent A eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
3. 3 kere yıkama/aspire işlemi yapıldı. Her yıkama arasında 1 dk yıkama solüsyonu ile bekletildi.
4. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B eklendi sonrasında yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'da 30 dk inkübe edildi.
5. 5 kere yıkama/aspire işlemi yapıldı.
6. Kuyucuklara 90 µl TMB substrat solüsyonu eklenir ve üstü yapışkan bant ile kapatılıp 10-20 dk 37°C'da karanlık bir ortamda inkübasyona bırakıldı ve 30 dk'dan fazla bekletilmemelidir.
7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklendi.
8. Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbası 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak analiz edildi.

3.2.3.3. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör γ 'nın Analizi

Serum PPAR γ düzeyleri Wuhan USCN Business Co. Ltd. marka (Katalog Numarası: SEA886 Hu) ELISA kiti ile ölçüldü. Bu kitte uygulanan test prensibi Sandwich enzim immunoassay'dir. Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan PPAR γ bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki PPAR γ miktarı ile doğru orantılıdır. Numunelerdeki PPAR γ konsantrasyonu daha sonra numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir. Elisa kitinin PPAR γ için detection range aralığı 0,156- 10 ng/mL.

Kit Bileşenleri:

1. 96'lık well Plate
2. Standart Çözeltilisi 20 (ng/mL)
3. Detection Reagent A
4. Detection Reagent B
5. TMB Substrat
6. Yıkama Çözeltilisi
7. Standart Dilüenti (1*20 mL)
8. Assay Dilüent A
9. Assay Dilüent B
10. Stop Çözeltilisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Serum numuneleri ependorflara konarak 20 dk, 2000x g, 2-8 °C' de santrifüjlendi. Stok standart, standart dilüenti ile çözülüp, ardışık dilüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan 7 standart seri hazırlandı (10; 5; 2.5; 1.25; 0.625; 0.312 ve 0.156 ng/mL). Standart dilüenti blank olarak kullanıldı (0 ng/mL).

1. Standart seri ve blank kuyucuklara 100'er µL konuldu. Kuyucukları örneklemek için 100 µl numune eklendi yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
2. Numune kuyucukları ve standart kuyucukları inkübasyon sonrası yıkanmadan 100 µl Detection Reagent A eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
3. Üç kere yıkama/aspire işlemi yapıldı. Her yıkama arasında 1 dk yıkama solüsyonu ile bekletildi.
4. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B eklendi sonrasında yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'da 30 dk inkübe edildi.
5. Beş kere yıkama/aspire işlemi yapıldı.
6. Kuyucuklara 90 µl TMB substrat solüsyonu eklenir ve üstü yapışkan bant ile kapatılıp 10-20 dk 37°C'da karanlık bir ortamda inkübasyona bırakıldı ve 30 dk'dan fazla bekletilmemelidir.
7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklendi.
8. Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbası 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak analiz edildi.

3.2.3.4. Leptin'in Analizi

Serum LEP düzeyleri Wuhan USCN Business Co. Ltd. marka (Katalog Numarası: SEA084Hu) ELISA kiti ile ölçüldü. Bu kitte uygulanan test prensibi Sandwich enzim immunoassay'dir. Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan LEP'e bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki LEP miktarı ile doğru orantılıdır. Numunelerdeki LEP konsantrasyonu daha sonra numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir. Elisa kitinin LEP için detection range aralığı 0,156- 10 ng/mL.

Kit Bileşenleri:

1. 96'lık well Plate
2. Standart Çözeltisi 10 (ng/mL)
3. Detection Reagent A
4. Detection Reagent B
5. TMB Substrat
6. Yıkama Çözeltisi
7. Standart Dilüenti (1*20 mL)
8. Assay Dilüent A
9. Assay Dilüent B
10. Stop Çözeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Serum numuneleri ependorflara konarak 20 dk, 2000x g, 2-8 °C' de santrifüjlendi. Numuneler fosfat tamponlu salin (PBS) ile 2 kat dilüsyon (100 µL serum + 100 µL PBS). Stok standart, standart dilüenti ile çözülüp, ardışık dilüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan 7 standart seri hazırlandı (10; 5; 2.5; 1.25; 0.625; 0.312 ve 0.156 ng/mL). Standart dilüenti blank olarak kullanıldı (0 ng/mL).

1. Standart seri ve blank kuyucuklara 100'er µL konuldu. Kuyucukları örneklemek için 100 µl numune eklendi yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
2. Numune kuyucukları ve standart kuyucukları inkübasyon sonrası yıkanmadan 100 µl Detection Reagent A eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
3. Üç kere yıkama/aspire işlemi yapıldı. Her yıkama arasında 1 dk yıkama solüsyonu ile bekletildi.
4. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B eklendi sonrasında yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'da 30 dk inkübe edildi.

5. Beş kere yıkama/aspire işlemi yapıldı.
6. Kuyucuklara 90 µl TMB substrat solüsyonu eklenir ve üstü yapışkan bant ile kapatılıp 10-20 dk 37°C'da karanlık bir ortamda inkübasyona bırakıldı ve 30 dk'dan fazla bekletilmemelidir.
7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklendi.
8. Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbası 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak analiz edildi.

3.2.3.5. Adiponektin'in Analizi

Serum ADİPO düzeyleri Wuhan USCN Business Co. Ltd. marka (Katalog Numarası: SEA605Hu) ELISA kiti ile ölçüldü. Bu kitte uygulanan test prensibi Sandwich enzim immunoassay'dir. Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan ADİPO'ya bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki ADİPO miktarı ile doğru orantılıdır. Numunelerdeki ADİPO konsantrasyonu daha sonra numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir. Elisa kitinin ADİPO için detection range aralığı 0,156- 10 ng/mL.

Kit Bileşenleri:

1. 96'lık well Plate
2. Standart Çözeltisi 10 (ng/mL)
3. Detection Reagent A
4. Detection Reagent B
5. TMB Substrat
6. Yıkama Çözeltisi
7. Standart Dilüenti (1*20 mL)
8. Assay Dilüent A
9. Assay Dilüent B
10. Stop Çözeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Serum numuneleri ependorflara konarak 20 dk, 2000x g, 2-8 °C' de santrifüjlendi. Numuneler fosfat tamponlu salin (PBS) ile 5000 kat dilüsyon edilir (ön dilüsyon işlemi 10 µL serum + 990 µL PBS- ön dilüsyonlu numuneden 20 µL serum + 980 µL PBS ön dilüsyon). Stok standart, standart dilüenti ile çözülüp, ardışık dilüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan 7 standart seri hazırlandı (10; 5; 2.5; 1.25; 0.625; 0.312 ve 0.156 ng/mL). Standart dilüenti blank olarak kullanıldı (0 ng/mL).

1. Standart seri ve blank kuyucuklara 100'er µL konuldu. Kuyucukları örneklemek için 100 µl numune eklendi yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
2. Numune kuyucukları ve standart kuyucukları inkübasyon sonrası yıkanmadan 100 µl Detection Reagent A eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edildi.
3. Üç kere yıkama/aspire işlemi yapıldı. Her yıkama arasında 1 dk yıkama solüsyonu ile bekletildi.
4. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B eklendi sonrasında yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'da 30 dk inkübe edildi.
5. Beş kere yıkama/aspire işlemi yapıldı.
6. Kuyucuklara 90 µl TMB substrat solüsyonu eklenir ve üstü yapışkan bant ile kapatılıp 10-20 dk 37°C'da karanlık bir ortamda inkübasyona bırakıldı ve 30 dk'dan fazla bekletilmemelidir.
7. Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklendi.
8. Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbası 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak analiz edildi

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen IBM- SPSS Statistics 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirme yapıldı. Gruplarda yer alan katılımcı sayısı tablolarda "n" olarak gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak değerlendirildi. Normal dağılan parametrelere Mean değeri±standart sapma ($\pm$ SD), normal dağılmayan parametreler median (min-max) şeklinde gösterildi. Katagorik değişkenler ise % olarak ifade edilip, ki-kare testi ile karşılaştırılma yapıldı.

Normal dağılıma uyan parametrelere Independent Samples T Testi ve Paired T Testi normal dağılıma uymayan parametrelere ise Mann- Witney U ve Wilcoxon Signed testleri uygulandı. Korelasyona ise Spearman testi ile bakıldı. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji bölümüne tedavi amacı ile gelen 52 obez tanısı almış olan çocuklar ile 33 sağlıklı obez olmayan gönüllü çocuklardan oluşmaktadır.

Gruplardaki tanımlayıcı istatistikler, tablolarda Mean $\pm$ SD, Median (min- max) ve % (n) olarak belirtildi. Kontrol ve hasta grubu sayısı n olarak ifade edildi. Çalışmadaki veriler; demografik, antropometrik, biyokimyasal ve araştırma parametreleri olarak düzenlendi.

4.1.Kontrol Grubu ve Obez Çocukların Antropometrik Ölçümleri

Çalışmada obez çocukların 21 erkek, 31'si kız, sağlıklı ve obez olmayan çocuklarının ise 14'ü erkek, 19'u kız idi (Tablo 4.1). Obez çocukların yaşları 9 ile 18 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması (13,93 $\pm$ 2,13) saptanırken, obez olmayan çocukların yaşları 8 ile 17 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması (13 $\pm$ 2,61) saptandı, istatistiksel olarak yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi (p= 0,07) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Kontrol ve Obez Grubunun Cinsiyet Dağılımı

*: Pearson ki kare testi

		Kontrol		Obez		Total	p
		n	%	n	%	n (%)	
Cinsiyet*	Kız	19	57,6	31	60,4	51 (59,3)	0,852
	Erkek	14	42,4	21	39,6	35 (40,7)	
Toplam		33	100	52	100	85	

Kontrol grubunun ortalama kilosu 49,08 $\pm$ 11,09 kg iken VKİ 19,63 $\pm$ 2,16 (kg/m²) idi. Obez grubun ise ortalama kilosu 89,05 $\pm$ 20,11 kg, VKİ 33,34 $\pm$ 5,09 (kg

Antropometrik ölçümlerden bel, kol, boyun çevresi ortalama ölçümleri sırasıyla kontrol grubunda 73,27±9,39, 24,72±3,76, 30,93±3,41 cm, obez grubunda ise 102,70±11,88, 33,47±3,94 37,15±4,12 cm idi (Tablo 4).

İstatiksel olarak bakıldığında kontrol ve obez grubun kilo, VKİ ve diğer antropometrik ölçümleri arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$). Grupların boy ve boy-SDS değerleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p = 0,149$, $p = 0,877$).

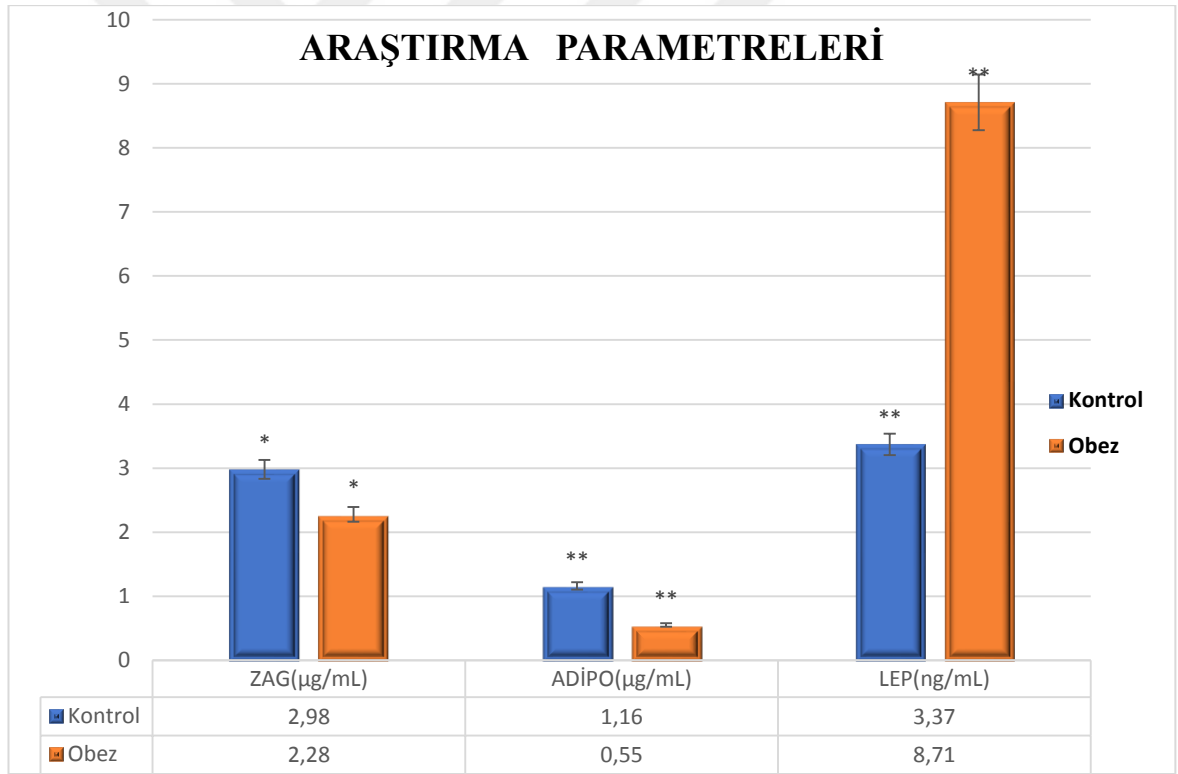
Tablo 4.2. Kontrol ve Obez Grubunun Demografik ve Antropometrik Özelliklerine Ait Tanımlayıcı Değerler

Grup	Kontrol (n=33)		Obez (n=52)		p
	Mean ±SD	Median (min-max)	Mean ±SD	Median (min-max)	
Yaş	13±2,61	13,42 (8,58-17,58)	13,93±2,13	14,13 (9,67-17,67)	0,07
Kilo ** (kg)	49,08±11,09	51,50 (27,20- 64)	89,05±20,11	84 (58,70-149,60)	<0,001
Kilo SDS **	0,23±0,79	0,41 (-1,22-1,65)	3,31±1,09	2,99 (1,92-6,57)	<0,001
Boy (m)	1,57±0,13	1,61 (1,32-1,70)	1,62±0,09	1,63 (1,41-1,88)	0,169
Boy SDS	0,50±0,76	0,51 (-1,44-1,92)	0,56±0,96	0,46 (-2,17-2,86)	0,877
VKİ ** (kg/m ²)	19,63±2,16	19,54 (14,71-23,80)	33,34±5,09	32,59 (26,8-51,16)	<0,001
VKİ SDS *	-0,01±1,71	0,08 (-1,20-1,31)	2,88±0,6	2,68 (2,08-4,26)	<0,001
Bel çevresi ** (cm)	73,27±9,39	75 (57-97)	102,89±11,92	100,5 (82,50-152)	<0,001
Kol çevresi * (cm)	24,72±3,76	25 (17-32)	33,51±3,96	33 (27-43)	<0,001
Boyun çevresi ** (cm)	30,93±3,41	31 (23-37)	37,19±4,14	37 (24-47)	<0,001
Tansiyon değerleri					
SKB (mmHg)	11,27±1,35	11 (8-13)	11,55±1,67	11 (8-16)	0,427
DKB (mmHg)	6,80±1,25	7 (6- 10)	7,28±1,06	7 (6-10)	0,698
SDS= Standart Deviasyon Skoru VKİ= Vücut Kütle İndeksi SKB=Sistolik Kan Basıncı DKB=Diyastolik Kan Basıncı					
* : İndependet t testi					
** : Mann Whitney U testi					

4.2. Kontrol Grubu ile Obez Çocukların Biyokimyasal ve Araştırma Parametre Değerleri

Çalışmamızda bakılan biyokimyasal parametrelerden glukoz, insülin, HOMA-IR, ALT, AST Kolesterol, LDL-C, HDL-C ve TG ortalaması obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken, HDL-C ortalaması ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,05$). (Tablo 5).

Araştırma parametrelerimizden ZAG, ADİPO ortalamaları obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Leptin hormonu ise obez grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Diğer araştırma parametrelerimizden PPAR γ ve Zn kontrol ve obez grubun arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (sırasıyla $p=0,821$; $p=0,135$) (Grafik 1, Tablo 4.3).



Grafik 4.1. Kontrol ve obez grubunda ZAG, ADİPO ve LEP düzeyleri

Tablo 4.3. Kontrol ve Obez Gruplarda Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerinin Düzeyleri

Grup	Kontrol n=33		Obez n=52		p
	Mean±SD	Median (Min- Max)	Mean±SD	Median (Min- Max)	
Biyokimyasal parametreler					
Glukoz ^{**} (mg/dL)	86±8,11	86 (60- 101)	92,51±14,49	90,5 (70-167)	0,01
İnsülin ^{**} (µU/mL)	9,56±1,92	8,75 (4,39-14)	26,69±13,68	22,75 (5,52- 69,90)	0,001
HOMA-IR ^{**}	2,02±0,41	2,11 (0,9-3,09)	6,09±3,23	5,16 (1,09-15,88)	0,001
ALT ^{**} (U/L)	12,33±4,17	12 (6-27)	19,32±12,15	16 (6-73)	0,001
AST ^{**} (U/L)	18,90±5,32	19 (9-32)	22,05±7,73	21 (11-52)	0,04
Kolesterol ^{**} (mg/dL)	139,12±30,85	135 (89-225)	154,88±37,44	147,5 (94-313)	0,02
LDL-C ^{**} (mg/dL)	71,36±24,35	68,40 (27,30- 144,20)	84,19±35,02	74,4 (37-262,50)	0,03
HDL-C [*] (mg/dL)	47,91±10,49	45,20 (35,10- 90,30)	41,24±8,31	40,65 (21,70- 62,50)	0,002
TG [*] (mg/dL)	104,42±41,02	105 (28-190)	133,1±48,6	131,5 (61-239)	0,002
Araştırma parametreleri					
Zn (µg/dL)	90,36±27,7	82,20 (55,20- 181)	96,64±24,71	92,40 (51,40- 178,40)	0,09
ZAG [*] (µg/mL)	2,98±0,52	2,97 (1,93-4,26)	2,27±0,59	2,20 (1,46-3,39)	<0,001
PPARγ (ng/mL)	1,36±0,94	1,12 (0,45-3,93)	1,44±1,10	1,03 (0,2-5,23)	0,766
LEP ^{**} (ng/mL)	3,37±3,03	3,67 (0,11-11,31)	8,69±2,02	9,07 (2,77-12,51)	<0,001
ADİPO ^{**} (µg/mL)	1,16±0,38	1,06 (0,5-2,15)	0,56±0,25	0,51 (0,23-1,48)	<0,001
ADİPO/LEP ^{**} (µg/mL)	2,5±3,64	0,4 (0,06-11)	0,073±0,049	0,055 (0,023- 0,27)	<0,001
HOMA-IR= Homeostatik model insülin direnci ALT=Alanin aminotransferaz AST=Aspartat aminotransferaz LDL-C= Düşük yoğunluklu lipoprotein HDL-C=Yüksek yoğunluklu lipoprotein TG=Trigliserit Zn=Çinko ZAG=Çinko α-2 glikoprotein PPARγ=Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör γ LEP=Leptin ADİPO=Adiponektin					
* : İndependet t testi					
** : Mann Whitney U testi					

Kontrol ve obez grubunda VKİ-SDS insülin ile yüksek düzeyde pozitif ($r=0,702$ $p=0,001$) ve araştırma parametrelerimizden ZAG ile orta düzeyde negatif, ADİPO yüksek düzeyde negatif, LEP ise yüksek düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=-0,435$ $p=0,001$; $r=-0,623$ $p=0,001$; $r=0,796$ $p=0,001$) (Tablo 4.4).

HOMA-IR ile araştırma parametrelerimiz arasındaki korelasyon ilişkisine bakıldığında ZAG ile orta düzeyde negatif, ADİPO yüksek düzeyde negatif, LEP ise yüksek düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=-0,446$ $p=0,001$; $r=-0,626$ $p=0,001$; $r=0,648$ $p=0,001$). İnsülin ile korelasyonlarına baktığımızda aynı şekilde ZAG orta düzeyde negatif, ADİPO yüksek düzeyde negatif, LEP ise yüksek düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=-0,411$ $p<0,001$; $r=-0,615$ $p<0,001$; $r=0,641$ $p<0,001$).

Tablo 4.4. Kontrol ve Obez Grubun VKİ-SDS, HOMA-IR, İnsülin Değerlerinin ve Araştırma Parametreleri ile Korelasyonu

Parametre	VKİ-SDS		HOMA-IR		İNSÜLİN	
	R	p	R	p	R	p
ZAG ($\mu\text{g/mL}$)	-0,435	<0,001	-0,446	<0,001	-0,411	<0,001
ADİPO ($\mu\text{g/mL}$)	-0,623	<0,001	-0,626	<0,001	-0,615	<0,001
LEP (ng/mL)	0,796	<0,001	0,648	<0,001	0,641	<0,001

R=Sperman Rho

4.3. Obez Çocukların Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümleri

Obez grubunun tedavi öncesi ve sonrası (3.ay) antropometrik ölçümleri kayıt altına alındı. Biyokimyasal ve araştırma parametrelerinin de tedavi öncesi ve sonrası olarak serum düzeylerine bakıldı.

Obez grubunda tedavi başlangıç kilo ortalamaları $85,36 \pm 20,61$ kg, VKİ ise $32,02 \pm 5,24$ (kg/m^2) idi. Tedavi sonrası kilo ortalamaları $84,33 \pm 20,14$ kg iken VKİ ise $32,55 \pm 5,10$ (kg/m^2). İstatiksel olarak kilo ve VKİ değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 7). Antropometrik ölçümlerden bel, kol ve boyun çevresi ölçülerinde de tedavi sonrası anlamlı düzeyde azalmış bulundu ($p=0,001$). Tedavi sonrası antropometrik değişimlerin VKİ değişimi ile korelasyon ilişkisine bakıldığında bel çevresindeki değişim ile yüksek düzeyde pozitif ($r=0,698$, $p<0,001$),

kol ve boyun çevresindeki değişim ile orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,306$, $p=0,02$; $r=0,393$, $p=0,004$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Metformin tedavisinin başlangıç ve 3 ay sonrası antropometrik ölçüm değerleri.

Grup	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası (3.ay)		p
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)	
Kilo [*] (kg)	89,05±20,11	84 (58,70–149,60)	87,85±19,88	83,45 (58,74–145,6)	0,01
Kilo SDS [*]	3,31±1,09	2,99 (1,92-6,57)	3,15±1,17	2,87 (1,51-6,51)	0,001
Boy ^{**} (m)	1,62±0,09	1,63 (1,41-1,88)	1,63±0,08	1,64 (1,42-1,88)	<0,001
Boy SDS	0,56±0,96	0,46 (-2,17-2,86)	0,53±0,95	0,49 (-2,0- 2,66)	0,45
VKİ [*] (kg/m ²)	33,34±5,09	32,59 (26,8-51,16)	32,55±5,10	31,35 (25,27-49,79)	<0,001
VKİ SDS [*]	2,88±0,6	2,68 (2,08-4,26)	2,75±0,66	2,57 (1,64-4,23)	<0,001
Bel çevresi ^{**} (cm)	102,89±11,92	100,5 (82,50-152)	100,84±11,65	99 (81-149)	0,001
Kol çevresi ^{**} (cm)	33,51±3,96	33 (27-43)	32,28±3,65	32 (25-41)	0,001
Boyun çevresi ^{**} (cm)	37,19±4,14	37 (24-47)	36,44±4,20	36 (23-47)	0,001
Tansiyon değerleri					
SKB (mmHg)	11,55±1,67	11 (8-16)	11,54±1,41	11 (8-14)	0,361
DKB (mmHg)	7,28±1,06	7 (6-10)	7,23±0,93	7 (6-9)	0,909
SDS= Standart deviasyon skoru VKİ= Vücut Kütle İndeksi SKB=Sistolik Kan Basıncı DKB=Diyastolik Kan Basıncı *: paired t testi **:wilcoxon					

Tablo 4.6. Tedavi sonrası VKİ değişiminin antropometrik ölçümler ile korelasyonu

Antropometrik değişim	VKİ değişimi	
	R	P
Bel çevresi (cm)	0,698	<0,001
Kol çevresi (cm)	0,306	0,02
Boyun çevresi (cm)	0,393	0,004

R=Sperman rho

4.4. Obez Çocukların Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal ve Araştırma Parametre Değerleri

Tedavi sonrası biyokimyasal parametre değişikliklerinden glukoz, insülin, HOMA-IR miktarları anlamlı düzeyde düşmüş ($p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,001$), HDL miktarı anlamlı düzeyde artmış olarak tespit edildi ($p=0,006$).

Araştırma parametrelerimizden metformin tedavisinin 3. ayında ZAG, ADİPO, LEP ve Zn miktarları anlamlı düzeyde artarken (sırasıyla $p=0,03$; $p=0,001$; $p=0,02$; $p=0,04$). Bir diğer araştırma parametremiz olan PPAR γ tedavi sonrası anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,337$). (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Tedavi Sonrası Biyokimyasal ve Araştırma Parametreleri Düzeylerindeki Değişim

Grup	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası (3.ay)		P
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)	
Glukoz** (mg/dL)	92,51±14,49	90,5 (70-167)	87,56±7,97	86 (77-120)	0,001
İnsülin* (µU/mL)	26,69±13,68	22,75 (5,52-69,90)	21,69±9,38	20,60 (4,95-48,20)	0,004
HOMA-IR*	6,09±3,23	5,16 (1,09-15,88)	4,68±2,03	4,31 (1,01-9,52)	0,001
ALT (U/L)	19,32±12,15	16 (6-73)	20,79±13,95	16 (7-73)	0,56
AST (U/L)	22,05±7,73	21 (11-52)	21,52±7,95	18 (11-46)	0,553
Kolesterol (mg/dL)	154,88±37,44	147,5 (94-313)	155,69±34,16	156 (94-288)	0,974
LDL-C (mg/dL)	84,19±35,02	74,4 (37-262,50)	84,09±31,61	82,20 (44,60-231,20)	0,882
HDL-C** (mg/dL)	41,24±8,31	40,65 (21,70-62,50)	43,50±8,66	42,70 (26,10-60,90)	0,02
TG (mg/dL)	133,1±48,6	131,5 (61-239)	137,39±60,30	120 (59-272)	0,843
Araştırma Parametreleri					
Zn* (µg/dL)	96,64±24,71	92,40 (51,40-178,40)	110,35±30,93	105,3 (46,2-173,20)	0,04
ZAG* (µg/mL)	2,27±0,59	2,20 (1,46-3,39)	2,54±0,74	2,66 (0,99-3,73)	0,03
PPARγ (ng/mL)	1,44±1,10	1,03 (0,2-5,23)	1,24±1,05	0,78 (0,39-5,57)	0,334
LEP** (ng/mL)	8,69±2,02	9,07 (2,77-12,51)	9,30±2,33	9,87 (3,38-13,31)	0,02
ADİPO* (µg/mL)	0,56±0,25	0,51 (0,23-1,48)	0,76±0,31	0,74 (0,05-1,68)	0,001
ADİPO/LEP* (ng/mL)	73,33±50,26	53,73 (23,3-275,5)	91,26±55,61	82,74 (7,34-353,3)	0,05
HOMA-IR= Homeostatik model insülin direnci ALT=Alanin aminotransferaz AST=Aspartat aminotransferaz LDL-C= Düşük yoğunluklu lipoprotein HDL-C=Yüksek yoğunluklu lipoprotein TG=Trigliserit Zn=Çinko ZAG=Çinko α-2 glikoprotein PPARγ=Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör γ LEP=Leptin ADİPO=Adiponektin * = paired t testi ** = wilcoxon					

4.5. Kilo alan ve Veren Grubun Antropometrik Değişimleri

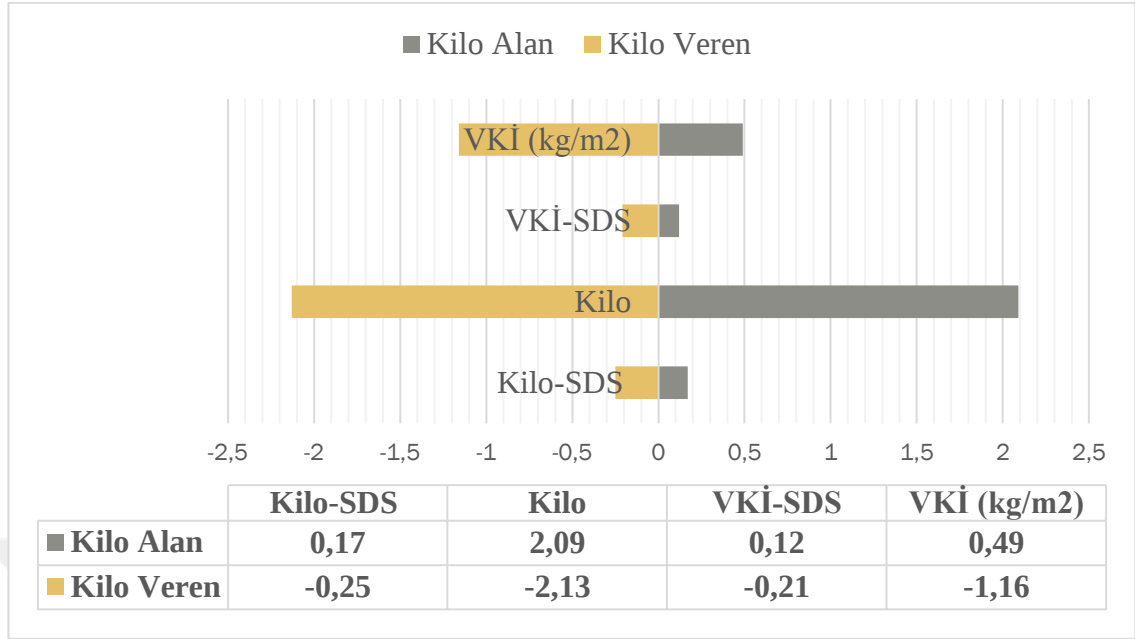
Bakılan parametrelerdeki farkın kilo kaybından mı yoksa metformin etkisinden mi kaynaklandığını söyleyebilmek için çocukları 3 ay sonrasında VKI-SDS değerinde değişimine göre ikiye ayırdık.

Tedavi sonrasında VKI-SDS değerlerindeki değişime göre baktığımızda 38 çocuğun kilo verdiği, 14 çocuğun ise kilo aldığı veya kilolarında herhangi bir değişiminin olmadığı görüldü. Kilo alanların %71,4'ünü kız çocukları oluşturmaktaydı. Kilo veren grubun %55,3'ünü kız çocukları oluşturmaktaydı (Tablo 4.9). Kilo alan grupta kilo değişimi $2,09 \pm 1,6$ kg, VKİ değişimi ise $0,49 \pm 0,50$ iken, kilo veren grupta ise kilo değişimi $-2,13 \pm 2,7$ kg, VKİ değişimi ise $-1,16 \pm 0,95$ idi (Grafik 4.2).

Tablo 4.9 Kilo Değişim Grubun Cinsiyet Dağılımı

	Kilo alan		Kilo veren		Total	P
Cinsiyet*	n	%	n	%	n (%)	
Kız	10	71,4	21	55,3	31 (59,6)	0,292
Erkek	4	28,6	17	44,7	21 (40,4)	
Total	14	100	38	100	52	

* = ki kare testi



Grafik 4.2. Kilo alan ve Veren Grupta Antropometrik Değişimler

4.6. Kilo alan ve Veren Grubun Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerindeki Değişimleri

Üç aylık metformin tedavisi sonrası kilo veren grupta biyokimyasal parametrelerden glukoz, insulin ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı bir azalmayla birlikte HDL-C, Zn, ADİPO ve ADİPO/LEP değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p < 0,05$). Kilo alan grupta ise üç aylık metformin tedavisi sonrası leptin düzeyinde anlamlı artış yanında ADİPO düzeylerinde de anlamlı artış gözlemlendi (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,02$) (Tablo 4.10).

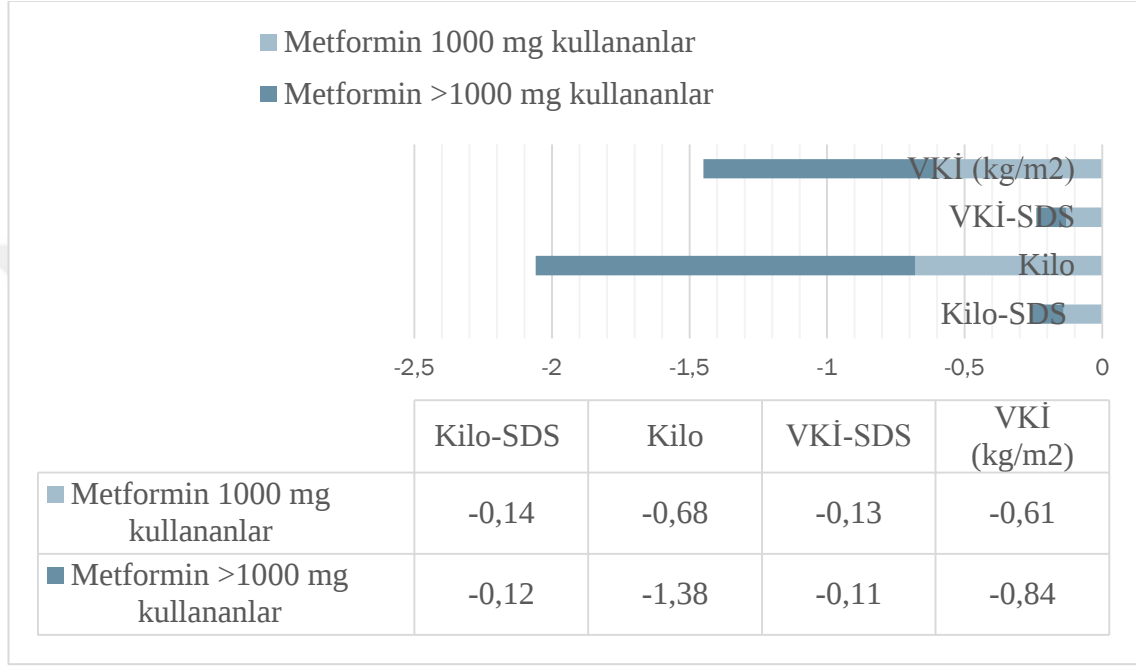
Tablo 4.10. Kilo alan ve veren grupta biyokimyasal ve araştırma parametrelerindeki değişimler

Tedavi Grubu	Kilo Alan n = 14		p	Kilo Veren n = 38		p
Parametre	Mean±SD	Median (min-max)		Mean±SD	Median (min-max)	
Glukoz* (mg/dL)	-3,42±8,67	-3,5 (-21- 15)	0,163	-5,55±11,33	-2,5 (-47- 13)	0,005
İnsülin* (µU/mL)	-0,17±9,23	-0,53 (-16-18,75)	0,944	-6,98±13,15	-6,68 (-55,89-14,2)	0,002
Homa-IR*	-0,21±2,17	-0,39 (-3,73-3,93)	0,720	-1,9±3,25	-1,7 (-13,08-3,46)	0,001
ALT (U/L)	3,28±7,98	2,5 (-6-23)	0,176	0,81±13,59	0,5 (-20- 55)	0,898
AST (U/L)	0,21±7,36	1,5 (-13- 15)	0,915	-1,14±8,03	-1 (-30- 15)	0,385
Kolesterol* (mg/dL)	-4,42±22,14	-3,5 (-67- 33)	0,468	1,71±20,54	3 (-41 -34)	0,611
LDL-C (mg/dL)	-6,16±18,13	-4,3 (-42,1-27,7)	0,116	1,80±18,47	3,75 (-38,5-34,7)	0,413
HDL-C* (mg/dL)	0,96±9,95	1,85 (-26,8-19,5)	0,723	3,02±5,47	4,55 (-9,6-17,7)	0,002
TG (mg/dL)	19,21±50,93	4 (-66- 111)	0,183	-6,34±49,96	-1,5 (-123- 114)	0,439
Araştırma parametreleri						
Zn* (µg/dL)	1,28±52,48	2,8 (-87,2-86,6)	0,934	18,07±35,14	19,5 (-52,8-82,8)	0,009
ZAG (µg/mL)	0,36±0,69	0,3 (-0,64- 1,6)	0,07	0,19±0,93	0,13 (-2,1-1,5)	0,209
PPARγ (ng/mL)	-0,37±1,12	-0,17 (-3,22-1,08)	0,236	-0,15±1,34	-0,11 (-3,54-1,87)	0,489
LEP* (ng/mL)	2,19±1,75	1,49 (0,64-7,44)	<0,001	0,007±2,18	0,69 (-4,65-3,17)	0,982
ADİPO* (µg/mL)	0,29±0,47	0,23 (-0,53-1,08)	0,02	0,18 ±0,44	0,1 (-0,1- 1,27)	0,01
ADİPO/LEP* (ng/mL)	-3,18±57,38	10,28 (-108-89,2)	0,839	26,62±68,65	22,9 (-178-222)	0,02
HOMA-IR= Homeostatik model insülin direnci ALT=Alanin aminotransferaz AST=Aspartat aminotransferaz LDL-C= Düşük yoğunluklu lipoprotein HDL-C=Yüksek yoğunluklu lipoprotein TG=Trigliserit Zn=Çinko ZAG=Çinko α-2 glikoprotein PPARγ=Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör γ LEP=Leptin ADİPO=Adiponektin						
*: paired t testi						

4.7. Kullanılan Metformin Dozuna Göre Antropometrik Ölçümlerdeki Değişimi

Tüm obez çocuklara 14 yaş altında günlük 1000mg (500mgx2), bu yaş üstünde olan çocuklara ise erişkin dozu olan günlük 2000mg (1000mgx2) metformin tedavisi başlandı. Üç aylık metformin tedavisi sırasında hiçbir çocukta ciddi ilaç yan etkisi

gözlenmedi. Bir gram metformin kullanan çocuk sayısı 29 iken 1 g'dan fazla kullananların sayısı 23 idi. Kullanılan metformin dozuna göre kilo değişimlerinde anlamlı farklılık gözlemlenmezken Kilo-SDS değişimi 1000 mg kullananlarda anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p=0,005$). VKİ ve VKİ-SDS değişimi her iki grupta da anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p<0,05$) (Grafik 4.3).



Grafik 4.3. Metformin Kullanım Dozuna Göre Antropometrik Değişimler

4.8. Kullanılan Metformin Dozuna Göre Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerindeki Değişim

Metformin 1000 mg kullananlarda glukoz, insülin ve HOMA-IR de anlamlı olarak bir azalma görülürken HDL-C değerinde anlamlı bir artış görüldü ($p<0,05$). Metformin 1000 mg'dan fazla kullananlarda ise glukoz ve HOMA-IR de anlamlı bir azalma görülürken ADİPO ve ADİPO/LEP değerlerinde anlamlı bir artış görüldü ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 4.11. Kullanılan Metformin Dozuna Göre Biyokimyasal ve Araştırma Parametrelerindeki Değişimler

Tedavi Grubu	Metformin 1000 mg kullananlar n = 29		p	Metformin >1000 mg kullananlar n = 23		p
Parametre	Mean±SD	Median (min-max)		Mean±SD	Median (min-max)	
Glukoz* (mg/dL)	-4,68±11,15	-11 (-47- 13)	0,03	-5,34±10,2	-4 (-31- 15)	0,02
İnsülin* (µU/mL)	-5,8±14,03	-5,7 (-55,9-18,75*)	0,03	-4,33±10,54	-3 (-35,7- 9,84)	0,06
Homa-IR*	-1,56±3,42	-1,47 (-13,08-3,93)	0,02	-1,29±2,63	-0,85 (-8,69-2,06)	0,02
ALT (U/L)	-2±14,8	-2 (-20-55)	0,459	2,36±8,93	4,5 (-18- 23)	0,124
AST (U/L)	-1,27±8,57	-1 (-30- 15)	0,430	-0,15±6,86	1,5 (-17- 15)	0,916
Kolesterol (mg/dL)	1,96±19,65	-3 (-35- 34)	0,697	-2,34±22,68	3 (-67 -28)	0,976
LDL-C (mg/dL)	0,56±17,03	0,4 (-38,5-27,7)	0,861	-1,47±20,6	2,1 (-42,1- 34,7)	0,736
HDL-C* (mg/dL)	3,79±6,31	4,7 (-9,6- 19,5)	0,003	0,79±7,41	1,9 (-26,8- 9,7)	0,611
TG (mg/dL)	2,44±43,43	4 (-84- 114)	0,764	-1,86±60,19	-1 (-123- 1113)	0,883
Araştırma parametreleri						
Zn (µg/dL)	14,81±44,34	12,8 (-63-86,6)	0,123	11,41±37,37	18,6 (-87,2-83,2)	0,2
ZAG (µg/mL)	0,24±1,03	0,36 (-2,1- 1,6)	0,212	0,23±0,63	0,07 (-0,7- 1,5)	0,097
PPARγ (ng/mL)	-0,43±1,23	-0,26 (-3,54-1,87)	0,119	0,07±1,31	0,001 (-3,22-4,04)	0,820
LEP (ng/mL)	0,64±2,39	1 (-4,44- 7,44)	0,101	0,5±2,12	0,95 (-4,65-3,26)	0,121
ADİPO* (µg/mL)	0,16±0,5	0,11 (-1- 1,27)	0,093	0,27 ±0,33	0,18 (-0,2- 1,08)	0,001
ADİPO/LEP* (ng/mL)	13,93±80,49	10,28 (-178-222,7)	0,368	23,93±27,46	27,46 (-88,14-128,36)	0,01
HOMA-IR= Homeostatik model insülin direnci ALT=Alanin aminotransferaz AST=Aspartat aminotransferaz LDL-C= Düşük yoğunluklu lipoprotein HDL-C=Yüksek yoğunluklu lipoprotein TG=Trigliserit Zn=Çinko ZAG=Çinko α-2 glikoprotein PPARγ=Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör γ LEP=Leptin ADİPO=Adiponektin *: paired t testi						

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı obezite durumu ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezitesinin yaygınlığı, düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır ki bu da bu bölgelerin yetersiz ve dengesiz beslenmenin bir sonucu olması dikkat çekmektedir (Abarca-Gómez ve ark., 2017).

Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Bölgesi'nde her dört çocuktan birinin obeziteden etkilendiği ve bu durumun özellikle Güneydoğu Avrupa Bölgesi'nde daha fazla olduğunu bildirmiştir (World Health Organization. Regional Office for Europe, n.d.).

Dünya genelinde 2016 yılında 5-19 yaş arasındaki çocuk ve adölesanların 340 milyondan fazlasının fazla kilolu veya obez olduğu bildirmiştir (World Health Organization, 2016). Türkiye'de ise obezite oranları son yıllarda artış göstermiş ve 2019 yılında 15 yaş ve üstü bireylerde %21,1'e yükselmiştir. Kadınların %24,8'i obez, %30,4'ü fazla kilolu iken erkeklerin %17,3'ü obez, %39,7'si fazla kiloludur (TÜİK, 2020).

Aynı zamanda, 2019 Aralık ayında başlayan COVID-19 kaynaklı pandemisi birçok ülkede artan çocukluk çağı obezitesi seviyelerinin daha da artması ile ilişkilendirilmiştir (Kompaniyets ve ark., 2021). Pediatrik obezitenin bir dizi acil ve uzun vadeli olumsuz sağlık sonuçları, düşük yaşam kalitesi, sağlık hizmetlerine daha fazla başvuru ve toplum için artan ekonomik maliyetlerle ilişkili olması obezitenin ne kadar endişe verici bir durum olduğunu göstermektedir (Marcus ve ark., 2022).

Çocukluk çağı obezitesi, erişkin yaşlardaki aşırı kilo/obezite ile ilişkilidir ve erişkin dönemde ortaya çıkabilecek kronik hastalıkların (metabolik hastalıklar, kas-iskelet, kalp damar hastalıkları ve kanser riski) önlenmesi için çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi büyük önem taşımaktadır (Lanigan, 2018).

Günümüzde obezite tedavisi, yaşam tarzı müdahaleleri ve daha fazla kalori harcamanın önemine odaklanmaktadır. Yaşam tarzı müdahalelerinin işe yaradığı gösterilmiştir, ancak yeterli değildir. Farmakoterapi yetişkin popülasyonda hızla gelişmektedir ve bu ilaçların çocuklar ve gençlerdeki verileri sınırlı olsada, çocukluk çağı obezitesinin yönetiminde değerli bir yardımcı olabilecek potansiyeli vardır (Styne ve ark., 2017).

Metforminin diyabeti olmayan obez yetişkinlerde kullanımında, azalmış gıda alımı ve kilo kaybına neden olduğu, açlık plazma glukozu, kolesterol ve insulin konsantrasyonlarında azalma ile gösterilmiştir. Pediatrik popülasyonda yapılan çalışmaların son noktası diyabet önleme olmasada, metformin kullanımı VKİ, vücut yağ kompozisyonu, açlık glukozu ve insulin, HbA1c, HOMA-IR, kan basıncı ve çocuklarda lipid profili gibi metabolik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Khokhar ve ark., 2017)

Bu tez çalışması obez tanısı almış ve IR olan çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu çocuklardan oluşmaktadır. Obez tanısı almış olan çocuklar daha sonrasında anti-diyabetik tedavi olarak belirli dozlarda (500-1000 mg) metformin kullanmışlardır.

Çalışmada obez ve kontrol grubunda cinsiyet açısından diğer birçok çalışmada olduğu gibi istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı. Ancak, obez grubundaki kızların sayısı erkeklerden daha fazlaydı (%60,4; %39,6). Obezite ve fazla kilonun kız çocukları ve aileleri tarafından ciddiye alınması toplumsal bir gerçektir. Obez ve sağlıklı çocukların boy ve boy-SDS değerleri dışında diğer antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,05$). Obez çocukların biyokimyasal parametreleri referans aralığı içinde bulunurken kontrol grubuyla arasında anlamlı farklılık görüldü ($p=0,05$). Kontrol grubun glukoz ve insülin değerleri sırasıyla $86\pm 8,11$ mg/dL; $9,56\pm 1,92$ μ U/mL iken obez grupta bu değerler $92,51\pm 14,49$ mg/dL; $26,69\pm 13,68$ μ U/mL idi. Lipid profillerine bakıldığında HDL-C değeri hariç diğer parametreler obez grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuşken HDL-C değeri ise kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$).

Obez çocuk ve adölesanlarda, özellikle santral yağ dağılımına ve artmış yağ dokusuna sahip olanlarda dislipidemi görülür. Tipik olarak dislipidemi; LDL-C ve trigliserid konsantrasyonlarında yükselme ve HDL-C konsantrasyonunda azalma şeklindedir. Bu

anormallikler obeziteye bağlı komplikasyon gelişme riskini arttırır (Friedemann ve ark., 2012).

Bu çalışmadaki araştırma parametrelerinden olan ZAG ve ADİPO sağlıklı grupta daha yüksek bulunurken LEP düzeyi obez grupta daha yüksekti ve bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Ancak Zn ve PPAR γ gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Çinko izole yağ hücrelerinde lipogenez ve glukoz alımını uyarmakta ve Zn iyonunun insülin sinyal yolunda doğrudan etkisiyle insülin benzeri bir madde olarak hareket etmektedir. Çinko takviyesinin metabolik sendrom ve diyabeti önlemek için etkili bir yöntem olması beklenmektedir (Maret, 2017). Çalışma popülasyonunun VKİ'sinin kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğu bir çalışmada ve serum Zn içeriğinin kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğunu bildirilmiştir (Fan ve ark., 2017).

Obez bireylerde genellikle eser element düzeylerinde dengesizlikler gözlenmiştir. Obezitenin patogeneğinde ve komplikasyonlarında inflamasyon ile peroksidasyona bağlı eser element değışiklikleri olabilir (Bouglé ve ark., 2009).

Çalışmamızda kontrol ve obez grubun serum Zn düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Serum çinko doku düzeyinden eksikliğinin belirlenmesi için güvenilir bir parametre değildir. Dolayısıyla serum çinko düzeyinin obezlerde farklı olmaması bununla ilişkili olabilir. Bir diğer neden hasta ve kontrol grubunu oluşturan örneklem sayısının azlığı olabilir.

Çinko alfa-2 glikoprotein' in en bilinen biyolojik rolü, özellikle beyaz yağ dokusunda bir lipit mobilize edici faktör olmasıdır. Özellikle kanser kaşeksisinde ZAG aşırı üretiminin kilo kaybına neden olduğunu ve bu protein düzeyinin azalmasının obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Gao ve ark., 2018). ZAG konsantrasyonlarının obez popülasyonda sağlıklı kontrollere göre serum değeri, yağ dokusu ve karaciğer sentezinde azalma olduğu belirtilmiştir (Balaz ve ark., 2014).

Yapılan bir çalışmada çocuklarda ZAG ile IR arasındaki ilişki incelenmiştir. Bulgularına göre, aşırı kilolu ve obez çocuklarda ZAG seviyeleri normal kilolu akranlarına göre önemli ölçüde düşüktür. Ayrıca, ZAG seviyeleri IR, VKİ ve açlık insülini ile ters korelasyon göstermiştir (Barraco ve ark., 2015). Bu sonuçlar, ZAG'ın

IR'nin patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir. Devam eden çalışmaların sonuçları, adipositlerde ZAG ekspresyonunun vücut ağırlığı, VKİ ve yağ dokusu ile negatif korelasyon olduğunu göstermektedir (Banaszak ve ark., 2021b). Bu çalışmaların tersine Kavalakatt ve arkadaşlarının normal, fazla kilolu ve obez çocuklarda yaptığı çalışmada artan VKİ ile ZAG seviyelerinde güçlü bir artış gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada yer alan obez çocuk sayısının diğer gruplardaki çocuk sayısına göre çok daha fazlaydı (Kavalakatt ve ark., 2022).

Çalışmamızda ise ZAG seviyeleri literatürle uyumlu olarak obezlerde kontrollere göre anlamlı olarak düşük olup, IR, VKİ ve açlık insülini ile arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla $r=-0,446$ $p=0,001$; $r=-0,437$ $p=0,001$; $r=-0,308$ $p=0,004$).

Beyaz ve kahverengi yağ dokusunda yüksek düzeyde ifade edilen PPAR γ , adipogenezin "ana düzenleyicisi" olarak kabul edilmektedir. Bu transkripsiyon faktörü, enerji metabolizmasının iyi karakterize edilmiş bir düzenleyicisidir ve obezite ve ilişkili komplikasyonların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Ancak, önceki çalışmalar obez hastaların yağ dokusundaki PPAR γ ifadesi ile ilgili çelişkili sonuçlar göstermiştir (Torres ve ark., 2022).

Yapılan çalışmada obez bireylerin PPAR γ ekspresyon seviyelerinin daha yüksek olduğu ve bunun da yağ hücresi sayılarının artmasına ve kemik yoğunluğunun azalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (McCann ve Ratneswaran, 2019).

Shahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada obez çocuklarda PPAR γ gen ekspresyonunun normal kilolu çocuklara göre önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Bu sonuç, PPAR γ 'nın obezite patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, PPAR γ gen ekspresyonu ile VKİ ve santral obezite arasında negatif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak PPAR γ 'nın yağ dokusunun dağılımını etkilediği düşünülmektedir (Shahin ve ark., 2020).

Türkiyede yapılan bir çalışmada çocukluk obezitesinde PPAR γ konsantrasyonlarını ve bunların VKİ, bel çevresi, bel ve kalça çevresi oranı, kan basıncı seviyeleri, IR ve lipid profili ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Bulgularına göre, PPAR γ konsantrasyonlarının obez çocuklarda daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş. Obez çocuklarda PPAR γ konsantrasyonları ile bel çevresi arasında negatif

bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar PPAR γ 'ın obeziteden daha çok yağ dağılımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Akyürek ve ark., 2013).

Bir diğer çalışmada ise, PPAR γ izoformlarının obezitede farklı roller oynadığını göstermektedir. PPAR γ 1, yağ hücrelerinin büyümesini sınırlayan bir geri bildirim mekanizmasına dahil olabilirken, PPAR γ 2, yağ birikimini artırarak obeziteye katkıda bulunmaktadır. Bu sonuçlar, PPAR γ 'nın obezite tedavisinde potansiyel bir hedef olduğunu düşündürmektedir (Sewter ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda ise obez çocuklarda PPAR γ düzeylerinin kontrol grubumuza göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (p=334).

Yağ hücrelerinden sentezlenen bir adipokin olan LEP, özellikle hipotalamik nöroendokrin hücrelere; periferik dokularda yani yağ doku, kas ve pankreatik adacık hücreleride enerji yeterliliğin sinyalini iletir ve böylece gıda alımı azaltıp, enerji harcamasını artırır (Kershaw ve Flier, 2004). İlginç bir şekilde, obezite plazmada yüksek LEP konsantrasyonu ile karakterize edilir, bu da obez bireylerde LEP direnci olduğunu düşündürür (Lee ve ark., 2001).

Non-alkolik karaciğer yağlanması (NAFLD) olan ve olmayan obez adölesanların LEP seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanan çalışmada serum LEP seviyelerinin hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (12.4 ± 1.1 ve 4.1 ± 3.1 pg/mL sırasıyla; $p < 0.001$). Ancak, LEP, vücut ağırlığı ve HOMA-IR hastalar için NAFLD'nin bağımsız risk faktörleri olmadığı belirtilmiştir (Sayin ve ark., 2014).

Çocuklarda LEP konsantrasyonu, obezite ve plazma non-esterifiye yağ asidi (NEFA) seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, LEP düzeyleri adölesan çocuklarda obezite ve IR arasındaki ilişkide rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (Vales-Villamarín ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda beklendiği gibi LEP düzeyleri obez çocuklarda daha yüksek bulunmuş olup, IR ve VKİ-SDS ile yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon elde edilmiştir (sırasıyla; $r=648$ $p=0,001$; $r=796$ $p=0,001$).

Bir başka adipokin olan ADİPO, karaciğer ve iskelet kası üzerinde etki ederek glukoz üretimini azaltır ve insülin duyarlılığını ve enerji harcamasını artırır yani koruyucu bir özelliktedir. Dolayısıyla LEP'den farklı olarak, ADİPO seviyeleri genellikle obez olan kişilerde düşüktür (Shehzad ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada 20 obez ve 20 normal kilolu adolesanının ADİPO seviyeleri ve intramusküler yağ birikimi ölçülmüştür. Sonuç olarak, obez adolesanlarda ADİPO seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, ADİPO seviyeleri ile intramusküler yağ birikimi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, düşük ADİPO seviyelerinin adolesan obezitede IR'ye katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (Weiss ve ark., 2003).

Yine hem LEP hem de ADİPO'nun değerlendirildiği bir çalışmada normal kilolu çocuklara kıyasla; kilolu/obez çocuklar daha yüksek LEP konsantrasyonları, daha düşük ADİPO konsantrasyonları ve daha yüksek LEP/ADİPO oranlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir (Frithioff-Bøjsøe ve ark., 2020).

Çalışmamızda obez çocukların serum ADİPO düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük olup VKİ-SDS ve IR ile yüksek düzeyde negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla $r=-0,623$ $p=0,001$; $r=-0,626$ $p=0,001$).

Dünya genelinde çocukluk çağı obezitesinin yaygınlığında artış, çocuklar ve gençlerde T2DM ve IR sendromunun artan tanısına yol açmıştır. Her iki durum da obeziteye bağlı IR'nin gelişimi tarafından meydana gelmektedir (Ten ve Maclaren, 2004).

Çocuklar ve gençlerdeki bazı randomize çalışmalar, metformin tedavisinin VKİ, ağırlık, açlık insülini ve glukozu, 120 dakika insülini ve HOMA-IR' de küçük azalmalarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Wiegand ve ark., 2010). Başka çalışmalarda ise 6 aylık yapılandırılmış yaşam tarzı müdahalesiyle birlikte metforminin obez ergenlerde VKİ'ni azaltmada etkili olduğu ancak IR'ni iyileştirmede sonucuna varılmıştır. Metformin kullanımıyla birlikte veya metforminsiz yaşam tarzı müdahalesi plazma lipitleri ve adipositokinleri gibi metabolik risk faktörlerini iyileştirmiştir (Clarson ve ark., 2009).

Kendall ve arkadaşlarının metforminin obez çocuk ve adolesanlarda (MOCA) etkinliğini araştırdığı çalışma bu yaş grubundaki en büyük yayınlanmış çalışmalardan biri olup metforminin hem etkililiği hem de güvenliği ile ilgili verileri ve kanıtları arttırmaktadır (Kendall ve ark., 2013). MOCA çalışmasının temel amacı, hiperinsülinemi ve / veya bozulmuş açlık kan şekeri (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan obez çocuklar ve gençlerde (8-18 yaş) metforminin (6 ay boyunca 1.5 gr/gün) plaseboya göre VKİ-SDS azaltılmasında daha etkili olup olmadığını

belirlemekti. MOCA çalışması, metformin tedavisinin, 3 ayda plaseboya göre VKİ-SDS, açlık kan şekeri, ALT ve ADİPO/LEP oranı açısından olumlu bir etkiye sahip olduğu ve VKİ-SDS'deki değişikliklerin 6 ay boyunca devam ettiği sonucuna varmıştır.

Yanovski ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada metformin tedavisinin obez insülin dirençli çocuklarda vücut ağırlığını ve yağ dokusunu azalttığını ve glukoz homeostazını iyileştirdiğini sonucuna varıldı. Her ne kadar kilo kaybı küçük olsa da metformin tedavisi T2DM gelişimi için yüksek risk altındaki çocuklarda bozulmuş glukoz homeostazının ortaya çıkmasını önlemek veya geciktirmek için umut verici olarak değerlendirildi (Yanovski ve ark., 2011).

Çalışmamızda yaşam tarzı değişikliğine ek olarak metformin ile tedavi sonrası 3. ay kontrollerinde bir kısmı kilo alsada obez çocukların geneline bakıldığında antropometrik ölçümlerinde ve VKİ-SDS de anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Çalışmada obez çocukların tedavisi sonrası kilo alımında pandemi koşullarının etkili olabileceği düşünülmektedir (sosyal yaşamın kısıtlanması). Diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde tedavi sonrası glukoz homeostazında, HDL de iyileşme olduğu, HOMA-IR değerinde anlamlı bir düşüş olduğu görüldü.

Çinko ve oral antidiyabetik ilaçlar arasındaki etkileşimin tam olarak ne olduğu belirsizdir. Oral antidiyabetik ilaçlar alan hastalarda çinkonun rolü ve glisemik durumla ilişkisi konusundaki bilgi eksikliği, oral antidiyabetik ilaçlar alan hastalarda serum çinko düzeyleri ile HbA1C arasındaki ilişkiyi incelemeye yöneltmiştir (Naik ve ark., 2019). Yapılan çalışmada sadece metformin alan T2DM hastalarda serum çinko seviyesi glisemik parametrelerle anlamsız ters bir korelasyon gösterirken, metformin+glimeperid kombinasyon grubunda HbA1c ile anlamsız pozitif bir korelasyon göstermiştir. Oral antidiyabetik ilaçlarla etkili bir tedavi glisemik durumu iyileştirmeli ve bunun sonucunda serum çinko düzeyleri de artmalıdır. Bu tez çalışmasında literatürle uyumlu olarak çinko düzeyi metforminle tedavi sonrası anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir ($p=0,004$). Metforminle düzelen insülin duyarlılığında çinko düzeyindeki artış da rol almış olabilir. Çalışmamız bu yönüyle çocukluk çağı obezitesinde metformin tedavisinin çinko düzeyleri üzerine etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma olma olasılığı dikkat çekmektedir.

Önceki çalışmalar, yağ dokusundan elde edilen ZAG'ın obezitenin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığını, konsantrasyonunun kilo kaybı derecesiyle orantılı olarak arttığını ve azalmış ZAG'a sahip olmanın obez bireylerin yağ mobilizasyonunu azaltıcı bir etken olduğunu göstermiştir (Mracek, Ding, ve ark., 2010). PCOS genellikle obezite ve IR içeren heterojen bir hastalık olarak bilinir. Yapılan bir çalışmada PCOS'lu kadınlarda dolaşımdaki çinko- α 2-glikoprotein azaldığını, ancak exenatide veya metformin tedavisiyle arttırılabileceği bulunmuştur (Zheng ve ark., 2019).

Morbid obez hastalarda laparoskopik sleeve gastrektomi uygulamasının ZAG seviyelerini arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca, ZAG seviyelerindeki değişimlerin aşırı kilo kaybı yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Ergun ve ark., 2022).

Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarla uyumlu bir şekilde obez çocuklarda metformin tedavisi sonrası ZAG seviyesinin arttığı bulunmuştur. Bu sonuç çocukluk çağı obezitesinde metformin tedavisinin ZAG seviyelerini artırarak kilo kaybına yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör γ adipogenez ve adiposit farklılaşmasında esastır. Bu reseptör, lipitlerin karaciğer ve iskelet kası da dahil olmak üzere metabolik organlardan beyaz yağ dokusuna taşınmasını sağlayan lipit sinyalleme sürecinde rol oynar. Ayrıca, özellikle ADIPO ekspresyonunu artırarak ve LEP ekspresyonunu azaltarak adiposit farklılaşmasını teşvik etmek için adipokinlerin ekspresyonunu modüle eder (Teixeira ve ark., 2022).

Jiang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada metforminin, yağ dokusundan elde edilen kök hücreler, kemik iliği kök hücreleri ve diş eti kök hücreleri gibi farklı kök hücre tiplerinin yağ hücresine dönüşmesini inhibe ettiği ve bu durumun kök hücrelerin çoğalmasını, yağ birikmesini ve yağ hücresi özelliği gösteren genlerin çalışmasını azalttığı görülmüştür. Bu genler arasında PPAR γ , CCAAT / enhancer bağlayıcı protein α ve adiposit lipid bağlayıcı protein vardır (Jiang ve Liu, 2020).

Yapılan başka bir çalışma yüksek yağlı bir diyetle beslenen tip 1 diyabetik farelerde skopoletini metformin ile karşılaştırılarak karaciğer steatozu ve inflamasyon üzerindeki etkilerini araştırdı. Skopoletin veya metformin, diyabetik kontrol grubuna kıyasla kan şekeri ve HbA1c, serum ALT, TNF- α ve IL-6 seviyelerini, glukoz intoleransını ve

karaciğer lipid birikimini azaltmıştır. Karaciğer PPAR γ ve DGAT2 protein seviyeleri de kontrol grubuna kıyasla skopoletin veya metformin grubunda down-regüle edilmiştir (Choi ve ark., 2017).

Bu tez çalışmasında da obez ve IR olan çocukların metforminle tedavi sonrası literatürle uyumlu bir şekilde PPAR γ düzeylerinde bir azalma olduğu tespit edilmiş ancak tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun nedeni olgu sayısının azlığı veya tedavi süresinin bu değişimi göstermek için yetersiz olması olabilir.

Metformin kullanımının LEP hormonu üzerindeki etkileri hakkında yapılan araştırmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bazı araştırmalar metformin kullanımının LEP hormonu seviyelerini azalttığını gösterirken bazı araştırmalar ise LEP hormonu seviyelerinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Metformin kullanımının LEP hormonu üzerindeki etkileri hakkında yapılan bir çalışmada, metforminin LEP hormonu seviyelerini azalttığı ve LEP direncini azaltarak kilo kaybına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Metformin kullanımının anorektik etkilerinin merkezi duyarlılığı artırarak LEP'e bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Baruah ve ark., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada, plaseboya kıyasla 12 aylık metformin tedavisi uygulanan çocuklarda kilo-SDS, VKİ-SDS, LEP, LEP-yüksek molekül ağırlıklı (HMW) ADİPO oranı, hsCRP, karotis intima media kalınlığı (Cımt), yağ kütlesi ve karaciğer yağında azalma görülmüştür. Metforminin VKİ-SDS, LEP, LEP-HMW ADİPO oranı, hsCRP ve karaciğer yağının azaltılmasındaki etkisi tedavinin 24 ayı tamamlandıktan sonra da devam etmiştir (Bassols ve ark., 2019).

Goldberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, obez prepubertal çocuklarda metformin tedavisinin VKİ-Z skorunu azalttığı, inflamatuvar ve kardiyovaskülerle ilgili obezite parametrelerini iyileştirdiği, ADİPO-LEP oranında önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Pubertal çocuklarda etkili olmadığı görülmüş olup ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Puberteye göre farklı yanıtın metformin dozunun kilogram başına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Pastor-Villaescusa ve ark., 2017).

Bu tez çalışmasında metforminle tedavi sonrası LEP düzeylerinde anlamlı bir şekilde artış gözlemlenmiştir. Bu durum 3 aylık metformin tedavi süresinin LEP düzeylerini azaltmada yetersiz kalabileceği gibi, kullanılan metformin dozuna da bağlı olabilir. Bir

diğer neden obezite grubundaki çocukların yaklaşık üçte birinin tedavi altındayken kilo almış olması olabilir. Yağ dokusunu artması LEP artışına neden olmuş olabilir.

Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını artıran bir hormondur. PCOS olan kadınlarda metformin tedavisinin ADİPO seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için 14 çalışmayı inceleyen bir derlemede, metformin tedavisinin PCOS'lu kadınlarda ADİPO seviyelerini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür. Bu etki, metformin dozu, tedavi süresi ve VKİ ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, metformin tedavisinin PCOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığını ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirmek için ADİPO seviyelerini artırabileceğini öne sürmektedirler (Duan ve ark., 2021).

Yüksek yağlı bir diyetin yol açtığı obezitede astaksantin ve metforminin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, astaksantin ile metforminin anti-obezite ve antioksidan etkilere sahip olup vücudun ağırlığını, glukozu, insülini, TG'leri, toplam kolesterolü ve LEP'i önemli ölçüde azaltırken, HDL-C ve ADİPO'yu arttırdığı görülmüştür (Boshra SA., 2022).

Metforminin T2DM tedavisinde serum ADİPO seviyelerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmeyi amaçlayan bir meta-analiz çalışmasında, metforminin T2DM hastalarında serum ADİPO seviyelerini anlamlı olarak arttırdığı ve bu artışın insülin duyarlılığı, inflamasyon, lipid metabolizması ve ateroskleroz üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (Su ve ark., 2016).

Bu tez çalışmasında önceki yapılan çalışmalarla uyumlu olacak şekilde obez çocukların metforminle tedavi sonrası ADİPO seviyeleri anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Tedavi verilen hastaların bir kısmında takibin üçüncü ayında kilo artışının gözlenmesi nedeniyle son olarak çocuklar VKİ-SDS değerinde azalma olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve buna göre değerlendirmeler tekrar yapılmıştır. Böylece obezite patogenezinde rol oynadığı düşünülen parametrelerin kilo kaybının bir sonucu olarak mı yoksa metforminin salt etkisinin bir sonucu mu olduğu değerlendirilmek istenmiştir.

Kilo kaybı olan grupta tedavinin 3. ayında kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerlerinde belirgin düzelme ile beklendiği gibi Zn ve ADİPO düzeyinde anlamlı artış bulunmuş ZAG, PPAR γ ve LEP düzeyinde değişiklik olmakla birlikte istatistiksel

anlamlılık göstermemiştir. Üçüncü ay sonunda metformin tedavisi, diyet ve egzersiz uygulanmasına rağmen VKİ-SDS değerinde değişme olmayan hatta artış gösteren çocuklarda ise kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerlerinde değişiklik olmamıştır. Beklendiği şekilde kilo artışına paralel olarak bu grupta LEP artışı anlamlı olarak bulunmuştur. Bu grupta asıl sürpriz verici durum kilo artışına ve insülin duyarlılığı parametrelerinde düzelme olmamasına rağmen ADİPO düzeyinde istatistiksel olarak artış gözlenmesidir. Bu artış metforminin tedavisinin kilo artışı ve yağ dağılımı değişiminden bağımsız olarak olumlu etkisinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak konu ile ilgili kesin yorum yapılabilmesi için daha fazla çocukta daha uzun süreli çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda çocukluk çağı obezitesinde uygulanan metformin tedavisinin 3 ay sonrası kontrollerinde kilo kaybıyla bel, kol ve boyun bölgesinde incelme tespit edilirken glukoz homeostazında ve HDL-C düzeylerinde bir iyileşme görülmüştür.

Araştırma parametrelerimizden tedavi sonrası Zn, ZAG ve ADİPO düzeylerindeki anlamlı artış, metforminin kilo ve yağ dokusundaki azalmayı desteklediğini göstermektedir. Aynı zamanda bu parametrelerin insülin duyarlılığında aktif bir role sahip olduğu da bilinmektedir, ki bu parameterlerde de üçüncü ayın sonunda anlamlı düzelmeler gözlenmiştir. Çalışmamızda diğer bir adipokin olan LEP'in tedavi sonrası anlamlı artışının obezite durumunda sık görülen LEP direncini iyileştiremediği, tedavi süresi ve kullanılan metformin dozunun kişi bazlı olarak yetersiz kaldığını da gösterebilir. Bir diğer neden ise tedavi almasına rağmen muhtemelen diyet ve egzersize uymayan çocuklardaki kilo artışı olabilir. 3 Aylık tedavi alan çocuklarda hem kilo kaybı olan hem de olmayan çocuklarda ADİPO düzeylerinde anlamlı artış gözlenmesi metforminin salt etkisi olarak düşünüldü.

Bu bulgular çocukluk çağı obezitesinde metformin tedavisinin yağ asit metabolizması, enerji dengesi, insülin duyarlılığı ve glukoz düzeylerini regüle ettiğini göstermektedir. Sonuç olarak metformin tedavisi obezitede komorbidite ve komplikasyonların fizyopatogenezinde anlamlı düzelmelere yol açtı. Bu sonuçlara dayanarak metforminin obez çocuklarda endikasyonu olduğu T2DM dışında insülin duyarlılığını arttırma ve inflamasyonu azaltmak için güvenle kullanılabileceğini öneriyoruz. Ancak bu sonuçları destekleyecek daha fazla sayıda hasta, hastaların daha uzun dönem takip edildikleri ve farklı ilaç kombinasyonlarıyla kıyaslama yapıldığı kapsamlı klinik araştırmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, ve ark., Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017;390 (10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736 (17)32129-3
- Abrams SA. Zinc Deficiency and Supplementation in Children.; 2023. www.uptodate.com
- Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18 (6). doi:10.3390/ijms18061321
- Akyürek N, Aycan Z, Çetinkaya S, Akyürek Ö, Yılmaz Aǧladioǧlu S, Ertan Ü. Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)-gamma concentrations in childhood obesity. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73 (4):355-360. doi:10.3109/00365513.2013.786121
- Al Suwaidi J. STAMPEDE: Bariatric surgery gains more evidence based support. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014 (1):8. doi:10.5339/gcsp.2014.8
- Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull*. 2017;123 (1):159-173. doi:10.1093/bmb/ldx022
- Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci*. 2013; (7 APR). doi:10.3389/fnins.2013.00051
- Andrew M. Freeman NP. Insulin Resistance - StatPearls - NCBI Bookshelf.; 2022.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online 2016:101: - 1754.
- Augimeri G, Giordano C, Gelsomino L, ve ark., The role of pparγ ligands in breast cancer: From basic research to clinical studies. *Cancers (Basel)*. 2020;12 (9):1-28. doi:10.3390/cancers12092623
- Avan A, Członkowska A, Gaskin S, Granzotto A, Sensi SL, Hoogenraad TU. The Role of Zinc in the Treatment of Wilson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23 (16). doi:10.3390/ijms23169316

- Balasundaram P, Sunil ;, Affiliations K. Obesity Effects on Child Health Continuing Education Activity.; 2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570613/?report=prntable>
- Balaz M, Vician M, Janakova Z, ve ark., Subcutaneous adipose tissue zinc- α 2-glycoprotein is associated with adipose tissue and whole-body insulin sensitivity. *Obesity*. 2014;22 (8):1821-1829. doi:10.1002/oby.20764
- Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Zinc and the innovative zinc- α 2-glycoprotein adipokine play an important role in lipid metabolism: A critical review. *Nutrients*. 2021;13 (6). doi:10.3390/nu13062023
- Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Zinc and the innovative zinc- α 2-glycoprotein adipokine play an important role in lipid metabolism: A critical review. *Nutrients*. 2021;13 (6). doi:10.3390/nu13062023
- Bao Y, Bing C, Hunter L, Jenkins JR, Wabitsch M, Trayhurn P. Zinc- α 2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes. *FEBS Lett*. 2005;579 (1):41-47. doi:10.1016/j.febslet.2004.11.042
- Barraco GM, Luciano R, Manco M. Zinc- α 2-glycoprotein is associated with insulin resistance in children. *Obesity*. 2015;23 (1):5-6. doi:10.1002/oby.20948
- Baruah M, Kalra S, Ranabir S. Metformin; A character actor in the leptin story! *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 (9):532. doi:10.4103/2230-8210.105569
- Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Osiniri I, ve ark., Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: A pilot study. *PLoS One*. 2019;14 (12). doi:10.1371/journal.pone.0226303
- Bell DSH. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency Presenting as a Peripheral Neuropathy.; 2010.
- Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, ve ark., Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017;390 (10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736 (17)32129-3
- Bing C, Mracek T, Gao D, Trayhurn P. Zinc- α 2-glycoprotein: An adipokine modulator of body fat mass. *Int J Obes*. 2010;34 (11):1559-1565. doi:10.1038/ijo.2010.105
- Bouglé D, Bouhallab S, Bureau F, Zunquin G, Bouhallab S. Effects of trace elements and calcium on diabetes and obesity, and their complications: Protective effect of dairy products-A mini-review Effects of trace elements and calcium on diabetes and obesity, and their complications: Protective effect of dairy products-A mini-review. *Dairy Science ve Effects of trace elements and calcium on diabetes and obesity, and their complications: Protective effect of dairy products-A mini-review*. *Dairy Sci Technol*. 2009;89:213-218. doi:10.1051/dst/2009010i

- Bray GA, Edelstein SL, Crandall JP, ve ark., Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*. 2012;35 (4):731-737. doi:10.2337/dc11-1299
- Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochemical Journal*. 2014;462 (3):475-487. doi:10.1042/BJ20140620
- Briet C, Saraval-Gross M, Kajbaf F, Fournier A, Hary L, Lalau JD. Erythrocyte metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying severity of chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2012;5 (1):65-67. doi:10.1093/ndtplus/sfr134
- Bülbül S. Exercise in the treatment of childhood obesity. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020;55 (1):2-10. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2019.60430
- Cai W, Yang T, Liu H, ve ark., Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): A master gatekeeper in CNS injury and repair. *Prog Neurobiol*. 2018;163-164:27-58. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.10.002
- Calbet JAL, Ponce-González JG, Pérez-Suárez I, de la Calle Herrero J, Holmberg HC. A time-efficient reduction of fat mass in 4 days with exercise and caloric restriction. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 (2):223-233. doi:10.1111/sms.12194
- Catoira N, Nagel M, Di Girolamo G, Gonzalez CD. Pharmacological treatment of obesity in children and adolescents: Current status and perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11 (18):2973-2983. doi:10.1517/14656566.2010.512005
- Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, ve ark., Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20 (11):687-699. doi:10.1097/FPC.0b013e32833fe789
- Cheng HL, Griffin HJ, Bryant CE, Rooney KB, Steinbeck KS, O'Connor HT. Impact of diet and weight loss on iron and zinc status in overweight and obese young women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22 (4):574-582. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.08
- Cheng Y, Chen H. Aberrance of zinc metalloenzymes-induced human diseases and its potential mechanisms. *Nutrients*. 2021;13 (12). doi:10.3390/nu13124456
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7 (APR). doi:10.3389/fendo.2016.00030
- Choi RY, Ham JR, Lee HI, ve ark., Scopoletin Supplementation Ameliorates Steatosis and Inflammation in Diabetic Mice. *Phytotherapy Research*. 2017;31 (11):1795-1804. doi:10.1002/ptr.5925
- Chung YL, Rhie YJ. Severe Obesity in Children and Adolescents: Metabolic Effects, Assessment, and Treatment. *J Obes Metab Syndr*. 2021;30 (4):326-335. doi:10.7570/JOMES21063

- Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, ve ark., Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocrine*. 2009;36 (1):141-146. doi:10.1007/s12020-009-9196-9
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 2013;9 (2):191-200. doi:10.5114/aoms.2013.33181
- Cruz KJC, De Oliveira ARS, Morais JBS, ve ark., Zinc and insulin resistance: biochemical and molecular aspects. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186 (2):407-412. doi:10.1007/s12011-018-1308-z
- Darendeliler F. Boy Kısıtlılıkları. *Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği*. Published online January 18, 2019.
- Della-Morte D, Palmirotta R, Rehni AK, ve ark., Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: Role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics*. 2014;15 (16):2063-2082. doi:10.2217/pgs.14.162
- Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, ve ark., The epidemiological burden of obesity in childhood: A worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019;17 (1). doi:10.1186/s12916-019-1449-8
- Duan X, Zhou M, Zhou G, Zhu Q, Li W. Effect of metformin on adiponectin in PCOS: A meta-analysis and a systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;267:61-67. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.10.022
- Eknoyan Garabed LN. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease kidney I N T E R N A T I O N A L. Official Journal of The International Society of Nephrology. 2022;102 (55):1-127. www.kidney-international.org
- Elattar S, Dimri M, Satyanarayana A. The tumor secretory factor ZAG promotes white adipose tissue browning and energy wasting. *FASEB Journal*. 2018;32 (9):4727-4743. doi:10.1096/fj.201701465RR
- Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, ve ark., Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One*. 2018;13 (9). doi:10.1371/journal.pone.0204317
- Ellies LG, Johnson A, Olefsky JM. Obesity, inflammation, and insulin resistance. In: *Obesity, Inflammation and Cancer*. Springer New York; 2013:1-23. doi:10.1007/978-1-4614-6819-6_1
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity ve inflammation: The linking mechanism ve the complications. *Archives of Medical Science*. 2017;13 (4):851-863. doi:10.5114/aoms.2016.58928
- Ergun S, Ergun DD, Akinci O, ve ark., The role of laparoscopic sleeve gastrectomy on inflammatory parameters in morbidly obese patients. *J Visc Surg*. 2022;159 (1):31-38. doi:10.1016/j.jviscsurg.2020.11.009

- Erkuran H, Karadeniz H. Childhood Obesity Çocukluk Çağında Obezite DERLEME / Review.; 2019.
- Fan Y, Zhang C, Bu J. Relationship between selected serum metallic elements and obesity in children and adolescent in the U.S. *Nutrients*. 2017;9 (2). doi:10.3390/nu9020104
- Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* . 2015;22 (5):353-359. doi:10.1097/MED
- Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22 (5):353-359. doi:10.1097/MED
- Feroz Ali DrM, Hosein DrM, Butt DrS, Siddiqui DrR. Zinc-alpha 2 glycoprotein a diagnostic Biomarker for early stage oral Squamous Cell Carcinoma. *Pak J Med Sci*. 2023;39 (2). doi:10.12669/pjms.39.2.6488
- Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab*. 2017;26 (1):24-26. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.013
- Forny-Germano L, De Felice FG, Do Nascimento Vieira MN. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2019;13 (JAN). doi:10.3389/fnins.2018.01027
- Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance - StatPearls - NCBI Bookshelf. StatPearls Publishing. Published online 2022:PMID:-29939616.
- Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2012;345 (7876). doi:10.1136/bmj.e4759
- Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, ve ark., Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21 (2):194-202. doi:10.1111/pedi.12964
- Gadde KM, Allison DB. Combination therapy for obesity and metabolic disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16 (5):353-358. doi:10.1097/MED.0b013e3283304f90
- Gao SX, Guo J, Fan GQ, Qiao Y, Zhao RQ, Yang XJ. ZAG alleviates HFD-induced insulin resistance accompanied with decreased lipid depot in skeletal muscle in mice. *J Lipid Res*. 2018;59 (12):2277-2286. doi:10.1194/jlr.M082180
- Garrido-Sánchez L, García-Fuentes E, Fernández-García D, ve ark., Zinc-alpha 2-glycoprotein gene expression in adipose tissue is related with insulin resistance and lipolytic genes in morbidly obese patients. *PLoS One*. 2012;7 (3). doi:10.1371/journal.pone.0033264

- Ge S, Ryan AS. Zinc- α 2-Glycoprotein expression in adipose tissue of obese postmenopausal women before and after weight loss and exercise + weight loss. *Metabolism*. 2014;63 (8):995-999. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.013
- Ghafoorimehr F, Moghtaderi M, Bazargani B, Fahimi D, Abbasi A. Influence of zinc deficiency on one year recurrence in children with nephrotic syndrome. *J Renal Inj Prev*. 2019;8 (3):243-246. doi:10.15171/jrip.2019.46
- Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.00178
- Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, ve ark., Obesity—an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules*. 2021;11 (10). doi:10.3390/biom11101426
- Golden NH, Schneider M, Wood C, ve ark., Preventing obesity and eating disorders in adolescents. *Pediatrics*. 2016;138 (3). doi:10.1542/peds.2016-1649
- González Bagnes MF, González C, Hirschler V, Di Girolamo G. Pharmacotherapeutic options in pediatric obesity: an urgent call for further research. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23 (8):869-872. doi:10.1080/14656566.2022.2050212
- Gower-Winter SD, Levenson CW. Zinc in the central nervous system: From molecules to behavior. *BioFactors*. 2012;38 (3):186-193. doi:10.1002/biof.1012
- Graham GG, Punt J, Arora M, ve ark., Clinical Pharmacokinetics of Metformin.; 2011. www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
- Greco M, De Santo M, Comandè A, ve ark., Leptin-activity modulators and their potential pharmaceutical applications. *Biomolecules*. 2021;11 (7). doi:10.3390/biom11071045
- Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, ve ark., Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. Published online February 1, 2023. doi:10.1542/peds.2022-060640
- He X, Wu D, Hu C, ve ark., Role of Metformin in the Treatment of Patients with Thyroid Nodules and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2019;29 (3):359-367. doi:10.1089/thy.2017.0707
- Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, ve ark., Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open*. 2014;2 (3):E162-E175. doi:10.9778/cmajo.20130073
- Hernández-Camacho JD, Vicente-García C, Parsons DS, Navas-Enamorado I. Zinc at the crossroads of exercise and proteostasis. *Redox Biol*. 2020;35. doi:10.1016/j.redox.2020.101529
- Hong F, Xu P, Zhai Y. The opportunities and challenges of peroxisome proliferator-activated receptors ligands in clinical drug discovery and development. *Int J Mol Sci*. 2018;19 (8). doi:10.3390/ijms19082189

- Hou WL, Yin J, Alimujiang M, ve ark., Inhibition of mitochondrial complex I improves glucose metabolism independently of AMPK activation. *J Cell Mol Med.* 2018;22 (2):1316-1328. doi:10.1111/jcmm.13432
- Jais A, Brüning JC. Arcuate Nucleus-Dependent Regulation of Metabolism-Pathways to Obesity and Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2022;43 (2):314-328. doi:10.1210/endrev/bnab025
- Jiang LL, Liu L. Effect of metformin on stem cells: Molecular mechanism and clinical prospect. *World J Stem Cells.* 2020;12 (12):1455-1473. doi:10.4252/wjsc.v12.i12.1455
- Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014;2 (6). doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15
- Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin Resistance and Its Association with the Components of the Metabolic Syndrome among Obese Children and Adolescents. Vol 10.; 2010. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/318>
- Judith Rios-Lugo M, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, Hernández-Mendoza H, Teresita Romero-Guzmán E. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity. *Biological Trace Element Research* . 2020;198:51-56. doi:10.1007/s12011-020-02060-8/Published
- Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res.* 2013;36 (2):201-207. doi:10.1007/s12272-013-0020-y
- Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: A new form of malnutrition? Part A: Vitamins. *Obes Surg.* 2008;18 (7):870-876. doi:10.1007/s11695-007-9349-y
- Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev.* 2015;95:749-784. doi:10.1152/physrev.00035.2104.-Zinc
- Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Front Pediatr.* 2021;8. doi:10.3389/fped.2020.581461
- Karchynskaya V, Kopcakova J, Klein D, ve ark., Is BMI a valid indicator of overweight and obesity for adolescents? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17 (13):1-10. doi:10.3390/ijerph17134815
- Kavalakatt S, Khadir A, Madhu D, ve ark., Circulating levels of urocortin neuropeptides are impaired in children with overweight. *Obesity.* 2022;30 (2):472-481. doi:10.1002/oby.23356
- Kendall D, Vail A, Amin R, ve ark., Metformin in obese children and adolescents: The MOCA trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98 (1):322-329. doi:10.1210/jc.2012-2710
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* Vol 89. ; 2004:2548-2556. doi:10.1210/jc.2004-0395

- Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL, Perez-Colon S. Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64 (6):1341-1353. doi:10.1016/j.pcl.2017.08.010
- Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, ve ark., Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13 (4). doi:10.3390/nu13041180
- Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, ve ark., Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13 (4). doi:10.3390/nu13041180
- Kim J, Ahn J. Effect of zinc supplementation on inflammatory markers and adipokines in young obese women. *Biol Trace Elem Res.* 2014;157 (2):101-106. doi:10.1007/s12011-013-9885-3
- Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Volume 1, 20edition. Overweight and Obesity. Published online 2020:1876-1878.
- Kliegman Robert, Nelson WE (Waldo E. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Elsevier/Saunders; 2011.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obesity Reviews.* 2007;8 (1):21-34. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x
- Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, ve ark., Underlying Medical Conditions Associated with Severe COVID-19 Illness among Children. *JAMA Netw Open.* Published online 2021. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11182
- Krishnaswami A, Ravi-Kumar S, Lewis JM. Thiazolidinediones: A 2010 Perspective. Vol 14.; 2010.
- Kvandová M, Majzúnová M, Dvořáková I. The role of PPAR γ in cardiovascular diseases. *Physiol Res.* 2016;65:S343-S363. doi:10.33549/physiolres.933439
- Lanigan J. Prevention of overweight and obesity in early life. In: *Proceedings of the Nutrition Society.* Vol 77. Cambridge University Press; 2018:247-256. doi:10.1017/S0029665118000411
- Lazarus B, Wu A, Shin JI. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function. *JAMA Intern Med.* Published online 2018:178: - 903.
- Lee J, Reed D, Price R. Leptin Resistance Is Associated with Extreme Obesity and Aggregates in Families. Vol 25.; 2001. <http://www.sfbr.org/sfbr/public/>
- Lee JE, Ge K. Transcriptional and epigenetic regulation of PPAR γ expression during adipogenesis. Published online 2014. doi:10.1621/datasets.02001
- Lefterova MI, Haakonsson AK, Lazar MA, Mandrup S. PPAR γ and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2014;25 (6):293-302. doi:10.1016/j.tem.2014.04.001

- Li J, Cao D, Huang Y, ve ark., Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Front Nutr.* 2022;9. doi:10.3389/fnut.2022.798078
- Liss KHH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie.* 2017;136:65-74. doi:10.1016/j.biochi.2016.11.009
- Liu Y, Wang T, Liu X, ve ark., Overexpression of zinc- α 2-glycoprotein suppressed seizures and seizure-related neuroinflammation in pentylenetetrazol-kindled rats. *J Neuroinflammation.* 2018;15 (1). doi:10.1186/s12974-018-1132-6
- Maares M, Haase H. A guide to human zinc absorption: General overview and recent advances of in vitro intestinal models. *Nutrients.* 2020;12 (3). doi:10.3390/nu12030762
- Madiraju AK, Qiu Y, Perry RJ, ve ark., Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nat Med.* 2018;24 (9):1384-1394. doi:10.1038/s41591-018-0125-4
- Mandal P, Pritchard MT, Nagy LE. Anti-inflammatory pathways and alcoholic liver disease: Role of an adiponectin/interleukin-10/heme oxygenase-1 pathway. *World J Gastroenterol.* 2010;16 (11):1330-1336. doi:10.3748/wjg.v16.i11.1330
- Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity—Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med.* 2022;292 (6):870-891. doi:10.1111/joim.13547
- Maret W. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Advances in Nutrition.* 2013;4 (1):82-91. doi:10.3945/an.112.003038
- Maret W. Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes. *Prev Nutr Food Sci.* 2017;22 (1):1-8. doi:10.3746/pnf.2017.22.1.1
- Marlene Busko. New APP Guidelines for Pediatric Obesity a ' ' Sea Change ' '. *Medscape Medical News.* Published online November 10, 2022.
- Mastrofrancesco A, Kovacs D, Sarra M, ve ark., Preclinical studies of a specific PPAR γ modulator in the control of skin inflammation. *Journal of Investigative Dermatology.* 2014;134 (4):1001-1011. doi:10.1038/jid.2013.448
- Mathur P, Pillai R. Overnutrition: Current scenario ve combat strategies. *Indian Journal of Medical Research.* 2019;149 (6):695-705. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1703_18
- Matsuraba M MSKS. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal weight and obese women. *Euro J Endocrinol.* 2002;147 (2):173-180.
- McCann MR, Ratneswaran A. The role of PPAR γ in childhood obesity-inc fractures. *Genes Nutr.* 2019;14 (1). doi:10.1186/s12263-019-0653-7
- McCreight LJ, Stage TB, Connelly P, ve ark., Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20 (7):1593-1601. doi:10.1111/dom.13264

- Mead E, Atkinson G, Richter B, ve ark., Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2016 (11). doi:10.1002/14651858.CD012436
- Millers Point NSW. Highlights Of Prescribing Information.; 2012. www.fda.gov/medwatch
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443 (7109):289-295. doi:10.1038/nature05026
- Motamed S, Ebrahimi M, Safarian M, ve ark., Micronutrient intake and the presence of the metabolic syndrome. *N Am J Med Sci*. 2013;5 (6):377-385. doi:10.4103/1947-2714.114171
- Mracek T, Ding Q, Tzanavari T, ve ark., The adipokine zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) is downregulated with fat mass expansion in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72 (3):334-341. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03658.x
- Mracek T, Ding Q, Tzanavari T, ve ark., The adipokine zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) is downregulated with fat mass expansion in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72 (3):334-341. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03658.x
- Mracek T, Ding Q, Tzanavari T, ve ark., The adipokine zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) is downregulated with fat mass expansion in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72 (3):334-341. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03658.x
- Naik S, Ramanand S, Ramanand J. A medley correlation of serum zinc with glycemic parameters in T2DM patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23 (2):188. doi:10.4103/ijem.ijem_7_19
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, ve ark., Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.585887
- Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *Journal of Physiological Sciences*. 2018;68 (1):19-31. doi:10.1007/s12576-017-0571-7
- Ozcebe H, Bosi Bağcı T, Yardım N, Yardım S M, Gogen S. TURKEY CHILDHOOD (PRIMARY SCHOOL 2 GRADE STUDENTS).; 2019. www.beslenmehareket.hsgm.gov.tr
- Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, obesity, and cancer: Clash of the bigwigs in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20 (10). doi:10.3390/ijms20102519
- Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, obesity, and cancer: Clash of the bigwigs in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20 (10). doi:10.3390/ijms20102519
- Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep*. 2014;6. doi:10.12703/P6-73

- Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64 (1):24-34. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.004
- Park S, Kim DS, Kwon DY, Yang HJ. Long-term central infusion of adiponectin improves energy and glucose homeostasis by decreasing fat storage and suppressing hepatic gluconeogenesis without changing food intake. *J Neuroendocrinol*. 2011;23 (8):687-698. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02165.x
- Pastor-Villaescusa B, Dolores Cañete M, Caballero-Villarraso J, ve ark., Metformin for Obesity in Prepubertal and Pubertal Children: A Randomized Controlled Trial. Vol 140.; 2017.
- Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasser M, ve ark., Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults. *Adv Pharm Bull*. 2013;3 (1):161-165. doi:10.5681/apb.2013.027
- Peelman F, Zabeau L, Moharana K, Savvides SN, Tavernier J. Insights into signaling assemblies of the leptin receptor. *Journal of Endocrinology*. 2014;223 (1):T9-T23. doi:10.1530/JOE-14-0264
- Peng YJ, Shen TL, Chen YS, Mersmann HJ, Liu BH, Ding ST. Adiponectin and adiponectin receptor 1 overexpression enhance inflammatory bowel disease. *J Biomed Sci*. 2018;25 (1). doi:10.1186/s12929-018-0419-3
- Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev*. 2021;42 (1):1-28. doi:10.1210/endrev/bnaa027/5956316
- Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int J Mol Sci*. 2020;21 (16):1-24. doi:10.3390/ijms21165887
- Pratama KG, Tandarto K, Hengky A. Weight Loss Effect Of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (Sglt2) Inhibitors In Patients With Obesity Without Diabetes: A Systematic Review. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2022;18 (2):216-224. doi:10.4183/aeb.2022.216
- Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: Epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14 (8). doi:10.1007/s11892-014-0508-y
- Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, ve ark., Treatment of pediatric obesity: An umbrella systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102 (3):763-775. doi:10.1210/jc.2016-2574
- Ravussin Y, LeDuc CA, Watanabe K, ve ark., Effects of chronic leptin infusion on subsequent body weight and composition in mice: Can body weight set point be reset? *Mol Metab*. 2014;3 (4):432-440. doi:10.1016/j.molmet.2014.02.003
- Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016;23 (1). doi:10.1186/s12929-016-0303-y

- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60 (9):1577-1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60 (9):1577-1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z
- Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*. 2021;192. doi:10.1016/j.bcp.2021.114723
- Romauch M. Zinc- α 2-glycoprotein is an inhibitor of amine oxidase copper-containing 3. *Open Biol*. 2019;10 (7). doi:10.1098/rsob.190035
- Romieu I, Dossus L, Barquera S, ve ark., Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes and Control*. 2017;28 (3):247-258. doi:10.1007/s10552-017-0869-z
- Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and Its Importance for Human Health: An Integrative Review.; 2013.
- Sanyaolu A, Okorie C, Qi X, Locke J, Rehman S. Childhood and Adolescent Obesity in the United States: A Public Health Concern. *Glob Pediatr Health*. 2019;6. doi:10.1177/2333794X19891305
- Sayin O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27 (5-6):479-484. doi:10.1515/jpem-2013-0296
- Schlott NC, Hood RC, Corrigan SM, Panek RL, Heise T. Concentrated insulins in current clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:93-101. doi:10.1016/j.diabres.2018.12.007
- Seo JA, Song SW, Han K, Lee KJ, Kim HN. The associations between serum zinc levels and metabolic syndrome in the Korean population: Findings from the 2010 Korean national health and nutrition examination survey. *PLoS One*. 2014;9 (8). doi:10.1371/journal.pone.0105990
- Severo JS, Morais JBS, Beserra JB, ve ark., Role of Zinc in Zinc- α 2-Glycoprotein Metabolism in Obesity: a Review of Literature. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193 (1):81-88. doi:10.1007/s12011-019-01702-w
- Sewter C, Blows F, Considine R, Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Differential effects of adiposity on peroxisomal proliferator-activated receptor γ 1 and γ 2 messenger ribonucleic acid expression in human adipocytes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87 (9):4203-4207. doi:10.1210/jc.2002-011511
- Shaban Mohamed MA, AbouKhatwa MM, Saifullah AA, ve ark., Risk Factors, Clinical Consequences, Prevention, and Treatment of Childhood Obesity. *Children*. 2022;9 (12). doi:10.3390/children9121975

- Shahin NN, Abd-Elwahab GT, Tawfiq AA, Abdelgawad HM. Potential role of aryl hydrocarbon receptor signaling in childhood obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865 (8). doi:10.1016/j.bbalip.2020.158714
- Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: Regulation of Its Production and Its Role in Human Diseases. Vol 2012.; 2012.
- Siavash M, Tabbakhian M, Sabzghabae A, Razavi N. Severity of gastrointestinal side effects of metformin tablet compared to metformin capsule in type 2 diabetes mellitus patients. *J Res Pharm Pract*. 2017;6 (2):73. doi:10.4103/jrpp.jrpp_17_2
- Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol*. 2020;16:351-378. doi:10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201
- Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol*. 2020;16:351-378. doi:10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201
- Soliman A, Yasin M, Kassem A. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 (9):577. doi:10.4103/2230-8210.105575
- Stejskal D, Karpíšek M, Reutová H, Stejskal P, Kotolová H, Kollár P. Determination of serum zinc-alpha-2-glycoprotein in patients with metabolic syndrome by a new ELISA. *Clin Biochem*. 2008;41 (4-5):313-316. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.11.010
- Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Res*. Published online 2007. doi:10.1155/2007/95974
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al., Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102 (3):709-757. doi:10.1210/jc.2016-2573
- Su JR, Lu ZH, Su Y, et al., Relationship of Serum Adiponectin Levels and Metformin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2016;48 (2):92-98. doi:10.1055/s-0035-1569287
- Sun H, Zhu X, Cai W, Qiu L. Hypaphorine attenuates lipopolysaccharide-induced endothelial inflammation via regulation of TLR4 and PPAR- γ dependent on PI3K/Akt/mTOR signal pathway. *Int J Mol Sci*. 2017;18 (4). doi:10.3390/ijms18040844
- Sun L, Li H, Tai LW, Gu P, Cheung CW. Adiponectin regulates thermal nociception in a mouse model of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2018;120 (6):1356-1367. doi:10.1016/j.bja.2018.01.016
- Suzuki S, Mori Y, Nagano A, et al., Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist, suppresses rat prostate carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17 (12). doi:10.3390/ijms17122071

- Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, ve ark., The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *The Lancet*. 2019;393 (10173):791-846. doi:10.1016/S0140-6736 (18)32822-8
- Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10 (JUN). doi:10.3389/fendo.2019.00342
- Takanashi M, Taira Y, Okazaki S, ve ark., Role of hormone-sensitive lipase in leptin-promoted fat loss and glucose lowering. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24 (11):1105-1116. doi:10.5551/jat.39552
- Teixeira C, Sousa AP, Santos I, ve ark., Enhanced 3T3-L1 Differentiation into Adipocytes by Pioglitazone Pharmacological Activation of Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ). *Biology (Basel)*. 2022;11 (6). doi:10.3390/biology11060806
- Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol 89. ; 2004:2526-2539. doi:10.1210/jc.2004-0276
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52 (5):1836-1846. doi:10.1002/hep.24001
- TODAY Study Group. A Clinical Trial to Maintain Glycemic Control in Youth with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012;366 (24):2247-2256. doi:10.1056/NEJMoa1109333
- Torres JL, Usategui-Martín R, Hernández-Cosido L, ve ark., PPAR- γ Gene Expression in Human Adipose Tissue Is Associated with Weight Loss After Sleeve Gastrectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2022;26 (2):286-297. doi:10.1007/s11605-021-05216-6
- Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Nutrigenomics as a Tool in the Prevention of Lipotoxicity: The Case of Soy Protein. *Revista de Investigacion Clinica*. 2019;71 (3):157-167. doi:10.24875/RIC.18002843
- Tunçer E, Keser A, Ünsal EN, Odabaşı Güneş S, Akin O. Evaluation of the Correlation Between Vitamin D Level and Insulin Resistance in Children with Overweight and Obesity. *Duzce Medical Journal*. 2023;25 (1):38-44. doi:10.18678/dtfd.1197615
- Turner RT, Kalra SP, Wong CP, ve ark., Peripheral leptin regulates bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28 (1):22-34. doi:10.1002/jbmr.1734
- TÜİK. Türkiye sağlık araştırması 2019. TÜİK. 2020;33661.
- Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37 (8):2168-2176. doi:10.2337/dc13-2759
- Underwood EJ. Book Review Trace Elements In Human and Animal Nutrition.; 1986.

- Vales-Villamarín C, Ortega-Senovilla H, Dios O de, ve ark., Leptin Concentration, Obesity, and Plasma Non-esterified Fatty Acid Levels in Children. *Front Pediatr.* 2022;9. doi:10.3389/fped.2021.812779
- Van Der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A De, Van Der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: A systematic review and call for consensus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2017;30 (2):123-131. doi:10.1515/jpem-2016-0242
- Veit M, van Asten R, Olie A, Prinz P. The role of dietary sugars, overweight, and obesity in type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76 (11):1497-1501. doi:10.1038/s41430-022-01114-5
- Wang F, Liu Y, Bi Z. Pioglitazone inhibits growth of human retinoblastoma cells via regulation of NF- κ B inflammation signals. *Journal of Receptors and Signal Transduction.* 2017;37 (1):94-99. doi:10.3109/10799893.2016.1171341
- Wang L, Liu M, Ning D, ve ark., Low Serum ZAG Levels Correlate With Determinants of the Metabolic Syndrome in Chinese Subjects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.00154
- Wang QA, Zhang F, Jiang L, ve ark., Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and Its Role in Adipocyte Homeostasis and Thiazolidinedione-Mediated Insulin Sensitization . *Mol Cell Biol.* 2018;38 (10). doi:10.1128/mcb.00677-17
- Wei X, Liu X, Tan C, ve ark., Expression and Function of Zinc- α 2-Glycoprotein. *Neurosci Bull.* 2019;35 (3):540-550. doi:10.1007/s12264-018-00332-x
- Wei X, Liu X, Tan C, ve ark., Expression and Function of Zinc- α 2-Glycoprotein. *Neurosci Bull.* 2019;35 (3):540-550. doi:10.1007/s12264-018-00332-x
- Weiss R, Dufour S, Groszmann A, ve ark., Low adiponectin levels in adolescent obesity: A marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88 (5):2014-2018. doi:10.1210/jc.2002-021711
- Wiegand S, L'Allemand D, Hübel H, ve ark., Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: A prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2010;163 (4):585-592. doi:10.1530/EJE-10-0570
- Williams Asif Nawaz Marc Evans DM, Williams DM, Nawaz Á M Evans ÁA. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Therapy.* Published online 2020:1199-1216. doi:10.6084/m9.figshare.12063873
- Wójtowicz S, Strosznajder AK, Jeżyna M, Strosznajder JB. The Novel Role of PPAR Alpha in the Brain: Promising Target in Therapy of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *Neurochem Res.* 2020;45 (5):972-988. doi:10.1007/s11064-020-02993-5
- World Health Organization. Ending Childhood Obesity Report of The Commission on.; 2016.

- World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity : Report 2022.
- Wróbel MP, Marek B, Kajdaniuk D, Rokicka D, Szymborska-Kajane A, Strojek K. Metformina - nowy stary lek. *Endokrynol Pol.* 2017;68 (4):482-496. doi:10.5603/EP.2017.0050
- WU H, LI X, SHEN C. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in White and Brown Adipocyte Regulation and Differentiation. *Physiol Res.* 2020;69 (5):759-773. doi:10.33549/physiolres.934411
- Xiao XH, Qi XY, Wang Y Di, ve ark., Zinc alpha2 glycoprotein promotes browning in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;496 (2):287-293. doi:10.1016/j.bbrc.2018.01.039
- Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20 (5). doi:10.3390/ijms20051190
- Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, ve ark., Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: A randomized clinical trial. *Diabetes.* 2011;60 (2):477-485. doi:10.2337/db10-1185
- Yasmin S, Jayaprakash V. Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present. *Eur J Med Chem.* 2017;126:879-893. doi:10.1016/j.ejmech.2016.12.020
- Yau SW, Henry BA, Russo VC, ve ark., Leptin enhances insulin sensitivity by direct and sympathetic nervous system regulation of muscle IGFBP-2 expression: Evidence from nonrodent models. *Endocrinology.* 2014;155 (6):2133-2143. doi:10.1210/en.2013-2099
- Yau SY, Lia A, Hooc RLC, ve ark., Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111 (44):15810-15815. doi:10.1073/pnas.1415219111
- Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, ve ark., The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021;48. doi:10.1016/j.molmet.2021.101206
- Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep.* 2019;8 (2):156-164. doi:10.1007/s13679-019-00335-3
- Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016;92 (1084):63-69. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133281
- Zhang X, Shao H, Zheng X. Amino acids at the intersection of nutrition and insulin sensitivity. *Drug Discov Today.* 2019;24 (4):1038-1043. doi:10.1016/j.drudis.2019.02.008
- Zhao X, Wang M, Wen Z, ve ark., GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.721135

Zheng S, Liu E, Zhang Y, ve ark., Circulating Zinc-A2-Glycoprotein Is Reduced in Women with Polycystic Ovary Syndrome, but Can Be Increased by Exenatide or Metformin Treatment. Vol 66.; 2019.

Zhou L, Deepa SS, Etzler JC, ve ark., Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. Journal of Biological Chemistry. 2009;284 (33):22426-22435. doi:10.1074/jbc.M109.028357



Çocukluk Çağı Obezitesinde Uygulanan Antidiyabetik Tedavinin
Çinko, çinko alfa2, glikoprotein ve Peroksizom
proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör-gama düzeylerine etkisi

ORJİNALLİK RAPORU

% 19	% 11	% 1	% 15
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 5
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
3	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 4
4	Submitted to Gaziantep Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 2
5	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 1
6	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	% 1
7	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
8	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Hümeysra ACIKAN

Uyruğu: Türkiye (TC)

EĞİTİM

DERECE	KURUM	MEZUNİYET
Doktora	Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2023
Yüksek Lisans	Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2015
Lisans	Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2013

İŞ DENEYİMLERİ

YIL	KURUM	GÖREV
2015- 2016	Adıyaman Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi
2016- Halen	Erciyes Ünivesitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi

YABACI DİL

İngilizce