



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERGEN OBEZİTESİNDE ESMER YAĞ DOKUSUNUN ROLÜ: LEPTİN,
UCP 1 VE FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 21
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GİZEM PAMUK

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. OYA ERCAN

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizi akademik bir hayata hazırlamak ve tam donanımlı birer çocuk hekimi olarak yetişmemiz için gereken tüm özveriyi her fırsatta gösteren, engin tecrübelerini her an bir espri ile bağdaştırıp sunarak öğretmekte ustalığı ile hatırlayacağım anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Ahmet ARVAS'a,

Tez çalışmam süresince engin bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, katkı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, son gücüm tükendiğinde beni ve tezimi sırtlayan değerli tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Oya ERCAN'a,

Tezimin planlanması ve gerçekleşmesinde büyük emeği olan Sn. Prof. Dr. Müjgan ALİKAŞİFOĞLU'na,

Her zaman bizi bilimselliğe teşvik eden, klinik tecrübeleri ve bilgileri ile zenginleştiğim, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum Sn. Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR ve tüm saygıdeğer anabilim dalı hocalarıma,

Laboratuar çalışmaları sırasındaki özverili katkı ve yardımlarının yanı sıra, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörüden dolayı değerli Sn. Prof. Dr. Mine KUCUR ve Sn. Prof. Dr. Zeynep Banu GÜNGÖR'e,

Çalışmam süresince gerek verilerin saklanmasıdaki yardımıyla gerekse güler yüzüyle desteğini asla esirgemeyen Sn. Uzm.Bio. Nihan BURTECENE'ye,

Uykusuz nöbetlerde beraber sabahladığımız, aynı ortamda çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum başta Uzm. Dr. Nilay Güneş olmak üzere tüm değerli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Hastalarımızın bakım, tedavi ve izlemlerini bu zorlu fiziki şartlarda beraberce omuzladığımız değerli hemşirelerimize, sağlık personelimiz ve tüm klinik sekreterlerimize,

Her konuda destek ve yardımlarını bizden esirgemeyen kürsü sekreterlerimiz canım ablalarım Bircan Abul NEMBRUT ve Türkan AKARÇAY'a

Uzmanlık eğitimim boyunca acı, tatlı birçok şey paylaştığımız, meslektaşlarım ve ömürlük dostlarım Dr. Gözde APAYDIN, Dr. Çiğdem ORUÇ, Dr. Duhan Hopurcuoğlu, Dr Gözde YÜCEL, Dr. Ada Bulut SİNOPLU, Dr. Esra PEHLİVAN ve Dr. Övgü KUL ÇINAR'a,

Bu zor ve özverili meslek için yola çıkarken hem hekimliğini hem de insanlığı örnek aldığım, hep yanımda olan canım teyzem Uzm.Dr. Funda DOĞULU'ya,

Hayatım boyunca ve eğitimimin her aşamasında sevgi ve sabırlarıyla desteklerini benden esirgemeyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ve iyi niyetle büyütüp yetiştiren sevgili aileme

en içten teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Gizem Pamuk
İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
ÖZET.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Şişmanlık.....	5
2.1.1. Şişmanlığın Tanımı.....	5
2.1.2. Şişmanlığın sınıflandırılması.....	5
2.1.3. Dünya'da Şişmanlık Yaygınlığı.....	6
2.1.4. Ülkemizde Şişmanlık Yaygınlığı.....	7
2.1.5. Şişmanlık Nedenleri.....	8
2.1.6. Şişmanlığın Yol Açtığı Sorunlar.....	9
2.1.6.1. Kalp Damar Hastalıkları ve Kan Basıncı Yüksekliği.....	9
2.1.6.1.1. Kan Basıncı Yüksekliği.....	10
2.1.6.1.2. Dislipidemi.....	10
2.1.6.1.3. Endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz.....	12
2.1.6.2. Sindirim Sistemi Komplikasyonları.....	12
2.1.6.3. Solunum Sistemi Komplikasyonları.....	14
2.1.6.4. Nörolojik Komplikasyonlar.....	14
2.1.6.5. Ortopedik Komplikasyonlar.....	14
2.1.6.6. Dermatolojik Komplikasyonlar.....	14
2.1.6.7. Psikososyal Komplikasyonlar.....	14
2.1.6.8. Endokrin ve Metabolik Sorunlar.....	14
2.1.6.8.1 Hiperinsulinemi ve İnsulin Direnci.....	14
2.1.6.8.2. Tip 2 Diyabet.....	18
2.1.6.8.3. Metabolik Sendrom.....	20
2.1.6.8.4. Diğer Endokrin Sorunlar.....	22
2.2. Şişmanlıkta Yağ Dokusunun Rolü.....	23

2.2.1. Beyaz Yağ Dokusu	23
2.2.1.1. Leptin	27
2.2.2. Esmer Yağ Dokusu	32
2.2.2.1. Uncoupling Protein 1 (UCP 1)	39
2.2.2.2. Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF 21)	41
3. GEREÇ & YÖNTEMLER	47
3.1. Gereç	47
3.2. Yöntem	47
3.2.1 Fizik bakı, klinik ve antropometrik ölçümler	47
3.2.2. Beden kompozisyonu ölçümü	49
3.2.3. Laboratuvar ölçümleri	49
3.2.4. Oral glukoz tolerans testi	53
3.2.5. Radyolojik görüntüleme	55
3.2.6. İstatistiksel Çözümleme	55
4. BULGULAR	56
4.1. Demografik Özellikler	56
4.2. Laboratuvar Değerleri	62
4.3. Ultrasonografi Sonuçları	72
4.4. Leptin Düzeyleri ile İlişkili Etmenler	75
4.5. FGF 21, UCP 1 Düzeyleri ile İlişkili Etmenler	87
4.TARTIŞMA	103
5. SONUÇLAR	119
KAYNAKLAR	122

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Yaşa ve cinsiyete uygun BKİ persentillerine göre beden ağırlıklarının sınıflandırılması	5
Tablo 2: Amerikan Diyabet Birliği'nin bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı tanı ölçütleri	18
Tablo 3: Amerikan Diyabet Birliği'nin diyabet tanı ölçütleri	19
Tablo 4: Çocuk ve ergenlerde lipoproteinler için düşük, kabul edilebilir, sınırda, yüksek serum düzeyleri	51
Tablo 5: Dislipidemi tanımı	51
Tablo 6: Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun ergenlerde metabolik sendrom tanımı (IDF 2007 tanı kriterleri)	53
Tablo 7: Oral glukoz tolerans testinde kan şekerinin değerlendirilmesi	54
Tablo 8: Çalışma grubunun demografik özelliklerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	56
Tablo 9: Kız ve erkeklerin puberte evrelerine göre dağılımı	57
Tablo 10: Çalışma grubunun antropometrik özelliklerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	59
Tablo 11: Çalışma grubunun kan basıncı yüksekliğinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	60
Tablo 12: Çalışma grubunun glukoz metabolizması ölçütlerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	62
Tablo 13: Çalışma grubunun insülin direnci durumunun normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	62
Tablo 14: Şişman kız ve erkeklerin OGTT gruplarına göre dağılımı	63
Tablo 15: Çalışma grubunun AST, ALT, ürik asit düzeylerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	64
Tablo 16: Çalışma grubunun lipid metabolizması ölçümleri yüksekliklerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	65
Tablo 17: Çalışma grubunun lipid metabolizması ölçümleri düzeylerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	66
Tablo 18: Çalışma grubunun dislipidemi durumunun normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	68

Tablo 19: Çalışma grubunun lipid metabolizması ölçümlerinin insulin direnci ile ilişkisi ..	68
Tablo 20: Şişman kız ve erkeklerin metabolik sendrom durumuna göre dağılımı	69
Tablo 21: Çalışma grubunun insulin direnci durumunun metabolik sendrom durumuna göre dağılımı	70
Tablo 22: Çalışma grubunun glukoz metabolizması ölçütlerinin metabolik sendrom durumuna göre dağılımı	70
Tablo 23: Çalışma grubunun enflamasyon belirteçlerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	71
Tablo 24: Çalışma grubunun cinsiyetlerinin batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumuna göre dağılımı	72
Tablo 25: Çalışma grubunun karaciğer işlev testlerinin batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumuna göre dağılımı	72
Tablo 26: Şişman ergenlerin lipid metabolizmasının ölçümleri batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumuna göre dağılımı	74
Tablo 27: Çalışma grubunun leptin düzeylerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması	75
Tablo 28: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile yaşları arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)	75
Tablo 29: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile cinsiyetleri arasındaki ilişki	76
Tablo 30: Çalışma grubunun puberte evrelerine göre leptin düzeylerinin değerlendirilmesi	76
Tablo 31: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)	77
Tablo 32: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile beden kompozisyonu ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)	78
Tablo 33: Çalışma grubunun kan basıncı durumuna göre leptin düzeyleri	79
Tablo 34: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile glukoz metabolizması ölçütleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)	80
Tablo 35: Çalışma grubunun insulin direnci durumuna göre leptin düzeyleri	81
Tablo 36: Çalışma grubunun OGTT gruplarına göre leptin düzeyleri	81
Tablo 37: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile karaciğer işlev testleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)	82

Tablo 38: Çalışma grubunun ALT, AST düzeylerine göre leptin düzeyleri	83
Tablo 39: Çalışma grubunun batin ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumlarına göre leptin düzeyleri	83
Tablo 40: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile lipid metabolizması ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi).....	84
Tablo 41: Şişman ergenlerde dislipidemi varlığı durumuna göre leptin düzeyleri	84
Tablo 42: Şişman ergenlerde metabolik sendrom varlığı durumuna göre leptin düzeyleri ..	85
Tablo 43: Şişman ergenlerde metabolik sendrom ölçütleri varlığı durumuna göre leptin düzeyleri	85
Tablo 44: Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi).....	86
Tablo 45. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi).....	87
Tablo 46: Şişman olma durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri	87
Tablo 47: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyi ile yaşları arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)	88
Tablo 48: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile cinsiyetleri arasındaki ilişki ..	88
Tablo 49: Çalışma grubunun puberte evrelerine göre FGF 21 ve UCP 1 düzeylerinin değerlendirilmesi	89
Tablo 50: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi).....	90
Tablo 51: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile kan basıncı düzeyleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi).....	91
Tablo 52: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 ile beden kompozisyonu ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi).....	91
Tablo 53: Çalışma grubunun kan basıncı durumlarına göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ..	92
Tablo 54: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile glukoz metabolizması ölçütleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)	93
Tablo 55: Çalışma grubunun insulin direnci varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri	94
Tablo 56: Çalışma grubunun OGTT gruplarına göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri	94

Tablo 57: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile karaciğer işlev testleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi).....	95
Tablo 58: Çalışma grubunun ALT, AST düzeylerine göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri.....	96
Tablo 59: Çalışma grubunun ultrasonografik görüntülemeye göre karaciğer yağlanma durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri.....	97
Tablo 60: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 ile lipid metabolizması ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)	98
Tablo 61. Çalışma grubunun dislipidemi varlığı durumuna göre FGF ve UCP 1 düzeyleri	99
Tablo 62: Çalışma grubunda metabolik sendrom varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri	99
Tablo 63: Çalışma grubunda metabolik sendrom ölçütleri varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri	100
Tablo 64: Şişman kızlarda PCOS varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri	101
Tablo 65: Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi).....	102

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İnsulinin fizyolojik etkileri	15
Şekil 2: Yağ dokusundan sentezlenen bazı adipositokinler ve glukoz metabolizması üzerine etkileri	24
Şekil 3: Adipositokinlerin yağ dokusu ve hedef organlardaki bazı işlevleri	25
Şekil 4: Beyaz yağ dokusu ve insulin direnci ilişkisi.....	26
Şekil 5: Esmer yağ dokusu işlevinin endokrin ve sempatik uyarılarla düzenlenmesi	36
Şekil 6: FGF 21 'in metabolik işlevleri.....	43



KISALTMALAR

ABD	: Anabilim Dalı
ABOYKH	: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği / American Diabetes Association
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Apo C-II	: Apolipoprotein C-II
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FGF 21	: Fibroblast Büyüme Faktörü 21
GIP	: Gastrik İnhibitör Polipeptid
GLP	: Glukagon Like Peptid
GLUT 1	: Glukoz Taşıyıcı tip 1
GLUT 4	: Glukoz Taşıyıcı tip 4
Hb	: Hemoglobin

HBSC	: Okul Çağındaki Çocuklarda Sağlık Davranışı Araştırması / Health Behaviour In School- Aged Children Survey
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein / High Density Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment İnsülin Rezistansı
IDL	: Orta Yoğunluklu Lipoprotein / Intermediate Density Lipoprotein
IDF	: Uluslararası Diyabet Birliği / International Diabetes Federation
IL	: İnterlökin
LDL	: Düşük yoğunluklu Lipoprotein / Low Density Lipoprotein
Ln	: Logaritmik dönüşüm alınan değişken
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi / Mean Corpuscular Volume
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı RiboNukleik Asit / Messenger Ribonucleic Acid
NASPGSHAN	: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Derneği, Hepatoloji ve Beslenme / North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NGSP	: Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı / National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması Anketi /National Health and Nutrition Examination Survey
ob	: Human obese geni
OGIS	: Oral Glukoz İnsulin Duyarlılık / Oral Glucose Insulin Sensivity
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI	: Plazminojen Aktivatör Inhibitörü
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PEPCK	: Fosfoenolpiruvat Karboksikinaz
F18-FDG	: Flor18/deoksiglukoz
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PGC1 α	: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma koaktivatör alfa
PPAR α	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Alfa
PPAR Gamma	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gamma
PRDM16	: 16 içeren PR bölgesi / PR Domain Containing 16
RBP 4	: Retinol Bağlayan Protein 4
SDS	: Standart Sapma Skoru
SGA	: Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı / Small for Gestational Age
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart Sapma
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TNF- α	: Tumor Nekroz Faktör-alfa
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
UCP 1	: Uncoupling Protein 1
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu / The United Nations Children's Fund

VEGF : Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü

VLDL : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein / Very Low Density Lipoprotein



ÖZET

Ergen Obezitesinde Esmer Yağ Dokusunun Rolü: Leptin, UCP-1 ve Fibroblast Büyüme Faktörü 21 Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Tüm dünyada kilolu ve şişman çocuk ve ergenlerin sıklığı giderek artmaktadır. Yağ dokusu; enerji dengesinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahip olup beyaz ve esmer yağ dokusu olarak ikiye ayrılmaktadır. Beyaz yağ dokusu, en iyi araştırılmış olanı leptin olan "adipositokin" adı verilen ve şişmanlığın komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayan birçok molekül salgılayan endokrin bir organdır. Çocuklarda yüksek leptin düzeylerinin şişmanlık ile direkt olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uncoupling Protein 1 (UCP 1) esmer yağ dokusunun termogenez işlevinde başrole sahiptir. Uncoupling Protein 1 ekspresyonunu artırarak esmerleşmeyi uyaran bir etmen olan FGF 21 (Fibroblast Büyüme Faktörü 21)'in metabolik düzenleyici bir molekül olduğu gösterilmiştir. Biz şişman ergenlerimizde leptin ile esmer yağ dokusu belirteçleri olan UCP 1 ve FGF 21 serum düzeylerini ve bunların şişmanlık, şişmanlığın derecesi ve komplikasyonları ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Metod: Cole kriterine göre 64 şişman ergen ile yaş, cinsiyet ve puberte evreleri uyumlu 86 normal ağırlıklı ergen kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Beden kompozisyonları Tanita yöntemi ile incelendi. Metabolik belirteçler, leptin, UCP 1, FGF 21 serum düzeyleri ölçüldü. Şişman ergenlere batin USG yapıldı.

Bulgular: Şişmanlarda kan basıncı, açlık insülin, HOMA-IR, total kolesterol, LDL, trigliserid değerleri daha yüksek, HDL düzeyi daha düşük saptandı. Leptin düzeyleri şişman ergenlerde kontrol grubuna göre daha yüksek ve beden yağ miktarı miktarı ile pozitif yönde ilişkili saptandı. Serbest yağ asitleri ile UCP1 düzeyleri pozitif yönde ilişkili saptandı. FGF 21 BKİ, bel çevresi ile negatif yönde ilişkili bulundu.

Sonuç: Bulgularımız şişman ergenlerimizde leptinin, UCP 1'in ve FGF 21'in şişmanlıkla ilişkisini ve/ya da şişmanlıktaki rolünü düşündürür özelliindedir.

Anahtar kelimeler: Şişmanlık, ergen, esmer yağ dokusu, leptin, UCP 1, FGF 21

ABSTRACT

The Role of Brown Adipose Tissue in Adolescent Obesity: Evaluation of Leptin, UCP 1 and Fibroblast Growth Factor 21

Introduction and Aim : The prevalence of overweight and obese children and adolescents is increasing all over the world. Adipose tissue has a main role in the regulation of energy balance and is consisted of two types, namely white adipose tissue and brown adipose tissue. White adipose tissue is an endocrine organ that secretes a number of molecules called "adipocytokines,"the most well researched leptin, that play a role in the development of complications of obesity. It has been shown that high leptin levels are directly related to obesity in children. Uncoupling Protein 1 (UCP 1) has a leading role in the thermogenesis function of brown adipose tissue. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF 21), a factor that stimulates browning by increasing UCP 1 expression, has been shown to be a metabolic regulator. We aimed to detect the serum levels of leptin, as well as UCP 1 and FGF 21 which are indicators of brown adipose tissue function in our obese adolescents, and investigate their relation to obesity, degree of obesity and its complications.

Methods: 64 obese adolescents according to Cole criteria and a control group consisting of 86 lean adolescents with similar age, sex and stage of puberty were included in our study. Their body composition were analysed by Tanita method. Metabolic parameters, serum levels of leptin, UCP 1 and FGF 21 were measured. Obese adolescents were assessed with abdominal ultrasonography.

Results: Obese adolescents showed higher blood pressure, fasting insulin levels, HOMA-IR, total cholesterol, LDL, triglyceride and lower HDL levels. Leptin levels were greater in obese adolescents compared with lean ones and were positively correlated with body fat content. Free fatty acid and UCP 1 levels were positively correlated. FGF 21 were negatively correlated to BMI and waist circumference.

Conclusion: Our findings suggest the presence of a relationship and/or the role of leptin, UCP 1 and FGF 21 in adolescent obesity.

Key words: obesity, adolescent, brown adipose tissue, leptin, UCP 1, FGF 21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan şişmanlık, 21.yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır. Beslenme noksanlığı ve infeksiyon hastalıklarına bağlı sağlık sorunları yerini aşırı beslenme ve şişmanlığın getirdiği sağlık sorunlarına bırakmıştır. Şişmanlık, başlangıçta gelişmiş ülkelerin sorunu olarak kabul edilirken, gelişmekte olan ülkelerde de gelir düzeylerinin artması, batı tipi yaşam tarzının benimsenmesi, enerji alımı artarken enerji harcanmasının azalması ve kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte kaçınılmaz olmuştur (1, 2).

Tüm dünyada kilolu ve şişman çocuk ve ergenlerin sıklığı giderek artmaktadır (3-5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde şişmanlığın sıklığı 1975'ten beri neredeyse üçe katlanmıştır (6). Yine DSÖ verilerine göre; 2016'da dünyada 1,9 milyardan fazla kilolu ve 650 milyon şişman erişkin, 41 milyon beş yaş altında kilolu ya da şişman çocuk, 5-19 yaş arası ise 340 milyondan fazla kilolu ya da şişman çocuk ve ergen bulunmaktadır (6). İngiltere'de 11-15 yaş arasındaki ergenlerde şişmanlığın dört yıllık sıklığı %1,4, Amerika'da ise yıllık sıklığı %1,7 olarak bildirilmiştir (7, 8).

Dünya Sağlık Örgütü 1998 Deklarasyonu'nda modernizasyon ve ekonomik büyümenin, yaşam standartlarında iyileşmeye yol açarak şişmanlığı küresel bir epidemiy haline getirdiğini, 2002 yılındaki Dünya Sağlık Raporu'nda ise şişmanlığın 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir (9, 10). Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi 2007 raporunda şişmanlık epidemisinin dünyanın en önemli halk sağlığı mücadelelerinden birisi olduğuna, eğilimin özellikle çocuklar ve gençler için alarm düzeyine ulaştığına ve gelecek nesiller için daha çok sağlık yükü yarattığına dikkat çekilmektedir (11). Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi 2017 raporunda 5-17 yaş arası yaklaşık her 10 çocuk ve ergenden birinin kilolu ya da şişman olduğu bildirilmiştir (12). Tüm dünyada bir pandemi haline gelmiş olan şişmanlık ve klinik sonuçları, önemli bir sorun oluşturmaktadır (13).

Şişmanlık; insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilendirilmektedir (14, 15). Bu metabolik bozukluklar çoğu zaman tip 2 diyabet ve kalp hastalığı gibi ciddi hastalıklara neden olmaktadır (15). Çocukluk çağı şişmanlığının artan yaygınlığı ile tip 2 diyabet başlangıcı ortalama yaşı düşme eğilimindedir (16).

Basit tip (eksojen) şişmanlık, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır (17). Yağ dokusu; enerji dengesinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. İnsanlarda yağ dokusu beyaz ve esmer yağ dokusu olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Bu iki yağ dokusu tipi; morfoloji, görev ve bedende bulunma yerleri bakımından farklılık göstermektedir (18). Beyaz yağ dokusu enerji depolanmasından sorumlu pasif bir organ olarak kabul edilirken 1990'lı yılların başında *ob* geni ve bu genin ürünü olan leptin proteinin keşfi ile aktif endokrin bir organ olduğu anlaşılmıştır (19). Günümüzde yağ dokusundan salınan 600'den fazla molekül keşfedilmiş bulunmaktadır (20). "Adipokinler" ya da "Adipositokinler" olarak da adlandırılan; beyaz yağ dokusu kaynaklı bu moleküllerin, şişmanlığın klinik (yüksek kan basıncı, dislipidemi, tip 2 diyabetes mellitus) ve subklinik (inflamasyon, insulin direnci) komplikasyonlarının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (18).

Esmer yağ dokusu fazla enerjiyi yakma kapasitesi nedeniyle son zamanlarda bilimsel önem kazanmıştır (21, 22). Esmer yağ dokusunun ısı üretiminde önemli bir rol oynadığı ve yenidoğanları hipotermiden koruduğu bilinmektedir. Önceki yıllarda insanlarda yapılmış postmortem çalışmalardan esmer yağ dokusunun beşinci gestasyon haftasında olduğu, doğum zamanında tepe yaptığı ancak yaşamın ilk yıllarında gerileyerek erişkin dönemde kaybolduğu bildirilmektedir (23-25).

Yapılan son çalışmalarla esmer yağ dokusunun hem çocuk hem de erişkin insanlarda aktif olduğu gösterilmiştir (21, 22, 26-30). Bu "yeniden keşif" ile insanlarda esmer yağ dokusunun enerji metabolizması üzerine etkileri ilgi odağı olmuştur.

Hücrelerimizin fırını olan mitokondriler enerji harcamasında önemli bir rol oynamaktadır. Esmer yağ dokusu mitokondriden zengindir ve mitokondrilerin iç zarlarında proton taşıyıcı bir transmembran proteini olan Uncoupling Protein 1 (UCP 1) içermektedir (31). Beyaz yağ dokusu toklukta trigliserid olarak enerji depolanması, açlıkta lipoliz ile yağ asitleri salınımından sorumlu iken, esmer yağ dokusunun birincil görevi ısı üretimidir ve bunu da UCP 1 aracılığıyla yapmaktadır. UCP 1, diğer ismiyle termogenin, solunum zincirinde oksidasyon ile fosforilasyon eşleşmesini bozarak ATP oluşumu yerine ısı üretimine yol açar (31). Bu özelliği ile UCP 1 esmer yağ dokusundaki titreme olmaksızın termogenezden sorumludur (31). İşlevsel esmer yağ dokusunun beden kitle indeksi ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (21, 26, 32, 33). Esmer yağ dokusu işlevinde az bir artışın bile bazal enerji harcamasında anlamlı bir artışa ve kilo kaybına yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle tip 2

diyabet ve kalp damar hastalıkları gibi şişmanlıkla ilişkili komorbiditeleri de azaltabileceği öne sürülmüştür (34, 35). Esmer yağ dokusu bu yönüyle, şişmanlığın tedavisinde ilerleyen yıllarda kullanılabilir olası bir tedavi seçeneği olarak gösterilmektedir (33, 36-38).

Yapılan çalışmalarda esmer yağ dokusunun endokrin işlevi gösterilmiş, ancak bunun şişmanlık ve komplikasyonları ile ilişkisinin aydınlatılması için ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (34, 35, 39, 40).

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılmış çalışmalar esmer yağ dokusu işlevinin birçok etmen ile uyarıldığını göstermektedir. Soğuk maruziyeti, fiziksel etkinlik, beta 3 adrenerjik reseptör agonistleri ile sempatik sinir sisteminin uyarılması ve Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF 21) gibi diğer kanda dolaşan faktörler bunlar arasında sayılabilir (41). Büyük oranda karaciğerden salınmakla beraber; iskelet kası, timus, pankreas, beyaz ve esmer yağ dokusundan da salınan ve FGF ailesine ait bir protein olan FGF 21, son zamanlarda oldukça dikkat çekmektedir. Glukoz/lipid metabolizması, insulin duyarlılığı ve enerji dengesinde yararlı etkileri hem hayvan hem de şişman ve tip 2 diyabetli hastalarla yapılan insan çalışmalarında gösterilmiştir (42, 43). Fibroblast Büyüme Faktörü 21; lipoliz, ketogenez ve trigliserid klirensinde rol oynayan bir metabolizma düzenleyicisi olup, insulin salınım sinyal yolağını uyarırken, insuline zıt işlev gören leptinin salınımını azalttığı bildirilmiştir (44). Trigliserid ve LDL kolesterol düzeyini düşürürken, HDL kolesterol düzeyini yükselterek dislipidemi düzeltmektedir (45). Fibroblast Büyüme Faktörü 21, termogenezde görev alan UCP 1 proteininin ekspresyonunu uyararak esmer yağ dokusunu uyardığı bildirilmiştir (46). Serum FGF 21 düzeyleri insanlarda esmer yağ dokusu aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Anti-hiperglisemik, lipolitik etkilerinin yanı sıra, FGF 21 aracılığı ile esmer yağ dokusu işlevinin uyarılması ve bu sayede enerji harcamasının artırılması nedeniyle FGF 21'nin; şişmanlık, hiperglisemi, insulin direnci ve hiperlipidemi tedavisinde kullanılabilirliği öne sürülmektedir (47-49). Fibroblast Büyüme Faktörü 21 analoglarının kullanımının şişmanlık ilişkili metabolik bozuklukların tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (43). Ayrıca, tüm bu metabolik açıdan faydalı ve koruyucu özelliklerine karşın, erişkinlerde yapılan birçok çalışmada artmış FGF 21 düzeylerinin artmış şişmanlık, metabolik sendrom, anormal glukoz metabolizması, insulin direnci ve tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (50-54). Çocuklarda yapılmış yeterince çalışma olmamakla birlikte, bu çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir (55-62). Şişman çocuk ve ergenlerde FGF 21 düzeylerinin normal ağırlıklılara göre daha yüksek ya da daha düşük saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (55, 62, 63). Birçok

çalışmada beden kitle indeksi (BKİ) ve beden yağ oranı ile FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunurken, bazılarında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (55, 57, 59, 61-63).

Öte yandan, FGF 21 ile leptin ve diğer adipositokinler arasındaki ilişki araştırılan bir konudur. Sıçanlarda leptinin serum FGF 21 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (64). Farelerde yapılan bir çalışmada, dışardan verilen FGF 21'in karaciğerde ve ciltaltında yağlanmayı azalttığı, leptin salınımını down regüle ettiği saptanmıştır (44). Çocuklarda yapılan çalışmalarda FGF 21 düzeyleri leptin ve serbest yağ asidi (SYA) düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (55). Ancak FGF 21 ile adipositokinler arasında bu tür ilişkiler, insanlarda henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Bu literatür bilgileri ışığında, bu çalışmanın sonucunda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Adolesan polikliniğine başvuran ergenlerde:

- beyaz yağ dokusundan salınan bir adipokin olan leptinin serum düzeylerini saptamak
- esmer yağ dokusu belirteçlerinin (UCP 1, FGF 21) serum düzeylerini saptamak
- normal ağırlıklı ve şişman ergenler arasında bu değerler açısından farklılık olup olmadığını saptamak
- şişmanlık ve metabolik sendrom parametreleri ile esmer yağ dokusu belirteçlerinin ilişkili olup olmadığını araştırmak
- şişmanlığın komplikasyonları (insulin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, alkolik olmayan karaciğer yağlanması, dislipidemi, kan basıncı yüksekliği) ile esmer yağ dokusu belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmak
- böylece şişmanlık ve şişmanlığın metabolik komplikasyonlarına karşı savaşta esmer yağ dokusu ve işlevlerinin şişmanlığın yönetiminde yol gösterici olup olmayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şişmanlık

2.1.1. Şişmanlığın Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü tarafından şişmanlık beden yağ dokusunun sağlığı bozacak kadar anormal ya da aşırı birikimi olarak tanımlanmış olup kilolu ve şişman tanımı beden kitle indeksine [BKİ = Ağırlık (kg) / Boy (m²)] dayanarak yapılmaktadır (6). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2006 yılında 0-5 yaş çocukları için büyüme referans değerleri, 2007 yılında ise 5-19 yaş grubu çocuklar ve ergenler için büyüme referans değerleri yayımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü önerisine göre, 5-19 yaş grubu bireyler BKİ değerlerine göre çok zayıf [< -3 standart sapma (SS)], zayıf (< -2 SS), kilolu ($> +1$ SS) ve şişman ($> +2$ SS) olarak tanımlanmıştır (65).

Tablo 1: Yaşa ve cinsiyete uygun BKİ persentillerine göre beden ağırlıklarının sınıflandırılması

BKİ persentili	Durum
<%3	Zayıf
%3-85	Normal
%85-95	Kilolu
>%95	Şişman

Cole ve ark. çocuk ve ergenlerde yaşa ve cinsiyete göre BKİ değerlerinin persantillerini ve BKİ değerlerine göre kiloluluk ve şişmanlık için dünya üzerindeki altı farklı ülkede elde edilen büyüme eğrilerinden geliştirilmiş uluslararası kabul edilen kesme noktaları belirlemişlerdir (66).

2.1.2. Şişmanlığın sınıflandırılması

Şişmanlık birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir;

1. Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre,

- Hiperplastik ya da hiperselüler şişmanlık: yağ hücrelerinin sayısı artmıştır.
- Hipertrofik tip şişmanlık: yağ hücrelerinin büyüklüğü ve yağ içeriği artmıştır, yağ hücre sayısı normaldir.

2. Yağ dokusu birikiminin bedendeki yerleşimine göre,

- Santral tip şişmanlık (abdominal/android tip): Yağ dokusu karın ve göğüste toplanmıştır.
- Periferik tip şişmanlık (gluteal/ jinekoid tip): Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır.

3. Şişmanlığın başlama yaşına göre,

- Çocukluk yaş grubunda başlayan şişmanlık
- Erişkin dönemde başlayan şişmanlık

4. Etiolojide rol oynayan etmenlere göre,

- Basit şişmanlık (dış etkenlere bağlı şişmanlık) : eşlik eden bir patoloji olmadan aşırı yemeye bağlı şişmanlık
- Metabolik ve hormonal bozukluklara ikincil şişmanlık
- Genetik sendromlar ile birlikte olan şişmanlık

Şişman çocukların büyük kısmında basit (eksojen) şişmanlık görülür. Altta yatan tıbbi bir sorun yoktur (17).

2.1.3. Dünya'da Şişmanlık Yaygınlığı

Şişmanlık, hemen hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü belirlemelerine göre; dünya genelinde şişmanlık, 1975 yılından günümüze üç kat artmıştır. Beş-19 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerde kilolu ya da şişman olma yaygınlığı 1975 yılında %4 iken 2016 yılında %18'in üzerine çıkmıştır. Bu artış kız ve erkeklerde eşit olarak gerçekleşmiş olup; 2016'da kızların %18'i, erkeklerin %19'u kilolu olarak saptanmıştır (6).

Günümüzde kilolu ve şişman çocukların çoğu gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (2). Şişmanlık dahil aşırı kiloluluğun yaygınlığının, gelişmiş ülkelerde erkeklerde yaklaşık %23,8, kızlarda %22,6 'ya; gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde yaklaşık %12,9, kızlarda %13,8 'e ulaşmış olduğu gösterilmiştir (5)

Dünya Sağlık Örgütü verileri kilolu ya da şişman olma yaygınlığının 2010-2014 yılları arasında Avrupa'da neredeyse her ülkede artmış olduğunu göstermektedir (67). Avrupa'da 41 ülkede; 11, 13 ve 15 yaş grubunda yürütülmüş olan Okul Çağındaki Çocuklarda Sağlık Davranışı Araştırması (Health Behaviour in School-Aged Children Survey-HBSC) çalışması

ile; 2013-2014 yıllarında 11 yaş grubunda kızların %17 ve erkeklerin %27'sinin, 13 yaş grubunda kızların %15 ve erkeklerin %24'ünün; 15 yaş grubunda ise kızların % 13 ve erkeklerin %22'sinin kilolu ya da şişman olduğu saptanmıştır (68).

Amerika'da 2011-2014 yılları arasında 2-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde şişmanlık yaygınlığı %17 olarak saptanmış olup; 2-5 yaş arası çocuklarda %8,9, 6-11 yaş arasında çocuklarda %17,5, ve 12-19 yaş arası ergenlerde %20,5 olarak bildirilmiştir (69). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES) 1999-2016 verileri kullanılarak yakın zamanda yayınlanmış olan bir çalışmaya göre Amerika'da 2-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde şişmanlık yaygınlığının her yaş grubunda artmaya devam ettiği bildirilmiştir (70).

2.1.4. Ülkemizde Şişmanlık Yaygınlığı

Türkiye'de çeşitli illerde yapılan ve yerel yaygınlığı bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ankara'da 9-16 yaş grubu 6462 ergen ve çocukta şişmanlık yaygınlığı % 2,3 olarak saptanmıştır (71). Kocaeli'de 2009 yılında 10-19 yaş grubu 2491 çocuk ve ergende şişmanlık yaygınlığı %6,8 saptanmıştır (72). Edirne'de 12-17 yaş arasında 989 çocukta şişmanlık yaygınlığı kızlarda % 2,1, erkeklerde ise % 1,6 olarak saptanmıştır (73). İstanbul, Ankara ve İzmir illerinde 2005 yılında, 12-13 yaş grubu 1044 ergen üzerinde yapılan bir çalışmada çocukların %2'si şişman olarak saptanmıştır (74). Muğla'da, 6-15 yaş arasında 4260 çocuk şişmanlık açısından değerlendirilmiş ve kızların %7,6'sının, erkeklerin %9,1'inin şişman olduğu saptanmıştır (75). Şimşek ve arkadaşlarının (76) Ankara'da bir ilk öğretim okulunda 6-17 yaş grubundaki 1510 çocuk ve ergende yaptıkları araştırmada, şişmanlık sıklığı 6-12 yaş arasındaki çocuklarda %4,4, 12-17 yaş arasındaki ergenlerde %5,4 olarak saptanmıştır. Antalya'da 6-17 yaş grubu 2465 çocuk ve ergende şişmanlık yaygınlığı %3,6 , Aydın'da 6-16 yaş grubu 924 çocuk ve ergende şişmanlık yaygınlığı %3,7 saptanmıştır (77, 78). Batı Karadeniz bölgesinde 6-17 yaş arası 6924 çocuk ve ergende kilolu ve şişman olma yaygınlığı sırasıyla %10,3 ve %6,1, Van'da 6-18 yaş grubu 9048 çocuk ve ergende kilolu ve şişman olma yaygınlığı sırasıyla %11,1 ve %2,2 olarak saptanmıştır (79, 80). Ankara'da ergenlerde yapılmış olan diğer bir çalışmada ise şişmanlık yaygınlığı kızlarda %8,4, erkeklerde %7 ve toplumda %7,7 saptanmıştır (4). Kütahya'da yapılan başka bir çalışmada 5-19 yaş arası öğrencilerde kilolu ve şişman olma yaygınlığı sırasıyla %7,8 ve %6,5 olarak saptanmıştır (81). Sakarya'da yaşayan 6-15 yaş arası 2166 okul çağında çocuk ve ergende yapılan bir çalışmada şişmanlık yaygınlığı %18 olarak bildirilmiştir (82). Eskişehir'de 14-18

yaş arası ergenlerde yapılan bir çalışmada kilolu ve şişman olma yaygınlığı sırasıyla %11,7 ve %10,4 olarak bildirilmiştir. Kilolu ve şişman olma yaygınlığı kırsal kesimde yaşayan ergenlerde sırasıyla %10,4 ve %7,9 iken, kentsel kesimde yaşayan ergenlerde %12,2 ve %11,3 olarak saptanmıştır (83).

Türkiye'nin de içinde yer aldığı 43 ülkede 2009-2010 yıllarında 11, 13 ve 15 yaşındaki çocuk ve ergenlerle yapılan Okul Çağındaki Çocuklarda Sağlık Davranışı Araştırması (Health Behaviour in School-Aged Children Survey-HBSC) çalışmasında Türkiye'de kilolu ve şişman ergen yaygınlığı 11 yaş grubunda kızlarda %11, erkeklerde %16; 13 yaş grubunda kızlarda %10, erkeklerde %18; 15 yaş grubunda kızlarda %6, erkeklerde %17 olarak saptanmıştır (84).

2.1.5. Şişmanlık Nedenleri

Şişmanlık, enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengenin enerji alımı lehine bozulması sonucu ortaya çıkar. Şişmanlık pek çok değişkene bağlı bir durum olup şişmanlığın gelişmesinde birçok çevresel, psikolojik ve genetik etmen rol oynar (14, 85-87).

Çevresel etmenlerin etkisi ile, genetik yatkınlığı olan bireylerde şişmanlık gelişimi kolaylaşmaktadır (17). Tüketilen enerjiden daha fazla enerjinin alınması şişmanlık etiolojisinde önemli rol oynamaktadır (17). Şişmanlık yaygınlığında görülen artışın nedenleri; artan teknoloji ile beraber özellikle ulaşım, üretim ve tarım alanlarında değişen yaşam biçimine bağlı fiziksel etkinlikte azalma ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimdir. Ayaküstü (fast-food), hızlı yenen sağlıksız besinlerle, karbonhidrattan ve rafine şekerden zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı beslenme şekli şişmanlığa yol açan önemli etmenlerden birisidir. Ayrıca, boş zamanlarımızı kolaylıkla dolduran ileri teknoloji ürünü araçların (cep telefonu, televizyon, bilgisayar, ev sineması vb.) kullanımının yaygınlaşması, şişmanlığın sıklığının artmasına önemli ölçüde yol açmaktadır (1). Hareketsiz yaşam ve uzun süreli televizyon izlemek şişmanlığın temel nedenlerindedir (88). Yapılan çalışmalar, fiziksel etkinliğe az zaman ayıran, bir günde beş saatten fazla tv seyreden, bilgisayar kullanan çocukların şişman olma açısından daha riskli olduklarını göstermiştir (89-91).

Diyabetik anne çocuğu olmak, annenin gebelikte sigara içmesi, annenin gebelik öncesinde kilolu olması, annenin eğitim düzeyinin düşük, babanın yaşının küçük olması şişmanlık için ailesel risk etmenlerindedir (4, 92). Ayrıca ebeveynlerinden biri şişman olan çocukların şişman olmaya eğilimleri fazladır (92). Şişman ergenlerin ailelerinde şişmanlık görülme yaygınlığı %56,5 olarak bildirilmiştir (4). Doğum ağırlığının düşük olması, süt

çocukluğu döneminde hızlı ağırlık artışı, zamanından önce ek gıdaya başlanması, kısa uyku süresi ve hipotiroidi, hiperkortizolizm, insulinoma, büyüme hormonu eksikliği gibi endokrinolojik bozukluklar da şişmanlık etiolojisinde sorumlu tutulan etmenlerdendir (4, 17, 92-94).

Yapılan çalışmalarda, şişmanlık görülme sıklığının anne sütü ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranlarda olduğu, anne sütü verme süresinin, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve başlama zamanlarının şişmanlık oluşumunu etkilediği bildirilmektedir (89). Dünya Sağlık Örgütü ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) tarafından yayımlanan çeşitli dökümanlarda 6 ay tek başına anne sütü verilmesinin, 6. aydan sonra emzirmenin sürdürülmesi ile birlikte güvenilir ve uygun kalite ve miktarda tamamlayıcı besinlere başlanılmasının ve en az 2 yıl emzirmenin devam ettirilmesinin kısa ve uzun dönemde şişmanlık ve kronik hastalık riskini azaltabileceği bildirilmiştir (95).

Şişmanlık oluşumunda psikososyal etmenler de rol almaktadır. Anne baba ve çocuk arasındaki ilişkiler, ev ortamındaki sorunlar, arkadaş grupları tarafından kabul edilmeme, derslerdeki başarısızlıklar bireyin ruhsal yapısını etkileyerek bozulmuş beslenme tutumlarına neden olmaktadır. Şişman çocuklarda özellikle ergenlik döneminde arkadaş edinememe, grup etkinliklerine katılmama gibi psikososyal sorunlar ortaya çıkmakta ve bu sorunlar çocuğun şişmanlık derecesini daha da arttırmaktadır (96, 97).

2.1.6. Şişmanlığın Yol Açtığı Sorunlar

Şişmanlığın akut ve kronik birçok soruna yol açtığı bilinmektedir (14, 15, 17, 87, 98). Şişman çocuk ve ergenler, geleceğin şişman erişkinleri olmanın yanı sıra çocukluk ve ergenlik döneminde de ciddi komplikasyonlarla karşılaşabilirler (85). Yaşla birlikte şişmanlığın yol açtığı endokrin ve metabolik bozuklukların sıklığı artar. Yağ dokusu miktarındaki artış glukoz toleransında bozulma, tip 2 diyabet, kalp damar hastalıkları gibi birçok komplikasyonlara yol açar. Bu nedenle şişman ergenlerin yaş, pubertal durum ve cinsiyetleri göz önüne alınarak, dikkatli ve ayrıntılı fizik bakı ile şişmanlığa eşlik edebilecek olası bu bozuklukların varlığı açısından taranması gerekmektedir (99).

2.1.6.1. Kalp Damar Hastalıkları ve Kan Basıncı Yüksekliği

Çocuk ve ergenlik döneminde şişmanlığın kan basıncı yüksekliği, dislipidemi, aterom plaklarının erken gelişimi ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkisi gösterilmiştir (100).

2.1.6.1.1. Kan Basıncı Yüksekliği

Tüm dünyada şişmanlık sıklığındaki artışla birlikte kan basıncı yüksekliği sıklığı da artmaktadır (101). Şişmanlıkla ilişkili kan basıncı yüksekliği, ergenlerde görülen kan basıncı yüksekliğinin en sık nedenini oluşturmaktadır. Çocuk ve ergenlerde kan basıncı yüksekliği ve şişmanlık ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır (102-108). Ergenlerde yapılan bir çalışmada, tekrarlayan ölçümlerle klinik olarak saptanan prehipertansiyon yaygınlığı %15,7, hipertansiyon yaygınlığı %3,2 olarak saptanmış, şişman ergenlerde bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmiştir: prehipertansiyon ve hipertansiyon dahil toplam kan basıncı yüksekliği yaygınlığı şişman ergen erkeklerde %30'un üzerinde, şişman ergen kızlarda ise etnik kökene göre değişmekle birlikte %23-%30 arasında saptanmış ve beden kitle indeksi arttıkça kan basıncı yüksekliğinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca ergenlerde ağırlık artışının ırk ve cinsiyet gibi etmenlerden bağımsız olarak kan basıncı yüksekliğine neden olduğu bildirilmiştir (109). Türkiye'de yapılan bir çalışmada şişman çocuk ve ergenlerin %16,6 'sında kan basıncı yüksekliği saptanmıştır (110).

2.1.6.1.2. Dislipidemi

Trigliseridler ve kolesterol suda çok az çözüldüğünden plazmada serbest olarak bulunamazlar. Bunun için lipoproteinlerin aracılığı gerekmektedir. Lipoproteinler kolesterol, trigliserid yada yağda çözünen vitaminlerin transportu için gerekli olan lipid-protein kompleksleridir. Bu lipoproteinler kolesterol esterleri ve trigliseridlerden oluşan bir nötral lipid merkezi ve vücut sıvılarıyla temastaki hidrofilik lipidlerden (esterleşmemiş kolesterol ve fosfolipidler) ve apoproteinlerden oluşan bir yüzey kılıfı içerirler. Yoğunluklarına göre şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (*very low density lipoprotein*, VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (*intermediate density lipoprotein*, IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (*low density lipoprotein*, LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (*high density lipoprotein*, HDL) olarak beş ana sınıfa ayrılırlar.

Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan bir kavramdır. Birincil dislipidemiler lipoprotein metabolizmasındaki genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkarken, ikincil dislipidemiler altta yatan başka nedenlerle oluşan lipid metabolizması bozukluklarıdır. Çocukluk ve ergenlik döneminde dislipidemi, şişmanlığa bağlı olarak gelişebilir. Şişmanlarda serum total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri yükselirken, HDL kolesterol azalır (111, 112).

Şişmanlığa bağlı görülen dislipideminin merkezinde insulin direnci yer alır (113). İnsulin normalde yağ dokusunda hormon duyarlı lipazı inhibe ederek lipolizi engeller ve dolayısıyla yağ dokusundan gliserol ve SYA çıkışını azaltır, plazma SYA düzeyini düşürür (113). Buna karşın kas ve yağ dokusu kapiller endotelinde bulunan, kofaktörü Apolipoprotein C-II (Apo C-II) olan lipoprotein lipaz (LPL)'ı aktifleştirerek dolaşımda bulunan şilomikron ve VLDL'deki trigliseridleri hidrolize eder, kas ve yağ dokusu tarafından alınacak serbest yağ asitleri haline çevirir, serbest yağ asitlerinin kas ve yağ dokusuna girişi artar. İnsulin direncinde dolaşımdaki şilomikron ve VLDL trigliseridlerinin yıkımı azalır, serum trigliserid düzeyleri yükselir. Ayrıca insülin direnci varlığında, hormon duyarlı lipazın inhibisyonunun azalması sonucunda lipoliz artar. Lipoliz sonucu oluşan SYA'lar dolaşıma salınır, karaciğere SYA akışı artar. Karaciğere fazla miktarda gelen SYA beta oksidasyonun kapasitesini aştığında, karaciğerde trigliserid sentezinde artışa yol açmakta, trigliserid miktarının artması da karaciğer yağlanmasına neden olmaktadır. Dolaşımda artan SYA etkisiyle karaciğerde sentezi artan trigliserid dolaşımda VLDL ile taşınarak, periferik dokularda VLDL, IDL, sonra LDL kolesterole dönüşmektedir.

Ayrıca dolaşımda artan SYA'lar kas dokusu gibi periferik dokularda hücre içine glukoz alımını inhibe ederek ve karaciğerden glukoz çıkışını arttırarak insülin karşıtı etkiler sergileyerek insulin direncini daha arttırır ve bunun sonucunda serbest yağ asitleri fazlalığı ve insulin direnci arasında bir kısır döngü oluşur (114).

Çocukluk çağı şişmanlığıyla ilişkili en sık görülen lipid metabolizması bozuklukları trigliserid artışı ve HDL düşüklüğüdür. Ateroskleroz oluşumunu hızlandırma potansiyeli nedeniyle bu durum, aterojenik dislipidemi olarak adlandırılır (15). Şişman çocuk ve ergenlerde trigliserid yüksekliğinin ateroskleroz gelişimi açısından risk etmeni olduğu gösterilmiştir (115). Diğer bir aterojen kolesterol olan HDL-dışı kolesterol; total kolesterol düzeyinden HDL kolesterolün çıkartılması ile hesaplanmaktadır. Oniki-19 yaş arası ergenlerde metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). HDL-dışı kolesterol düzeyinin çocuk ve ergenlik dönemi şişmanlığında kardiyovasküler risklerin iyi bir belirteci olduğu bildirilmiş ve şişman çocuklarda HDL-dışı kolesterol düzeyleri ölçümü önerilmiştir (117). Total kolesterol değerinin HDL'ye bölünmesi ile hesaplanan oran aterojenik indeks olarak adlandırılmakta ve bu oranın 4'ün üzerinde olması kardiyovasküler risk olarak kabul edilmektedir (86).

Şişmanlığın ateroskleroza arttırıcı etkisi dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon kombinasyonu ile birlikte artmaktadır. Çocukluk çağı şişmanlığına ikincil gelişen plazma lipid anormallikleri ileride gelişebilecek kardiyovasküler olay açısından izlenmeli ve tedavi edilmelidir (118).

2.1.6.1.3. Endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz

Aterosklerozun başlangıç lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin çocukluk çağında dahi görülebildiği gösterilmiştir. Metabolik sendrom durumunda ateroskleroz riski daha da artmaktadır (112). Şişman ergenlerde karotis intima media kalınlığı belirgin artmış, karotis arter kompliansı ise azalmış saptanmıştır (115). Dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı gibi koroner arter hastalığı için risk etmeni olan durumlar şişman çocuk ve ergenlerde görülebilen durumlardır. Bu etmenlere erken dönemde maruziyet erişkin yaşta kalp damar hastalıkları riskini arttırmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde kilolu ya da şişman olmanın erişkin yaşta koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir (119, 120). Günümüzde artan şişman ergen yaygınlığı nedeniyle 2035 yılında koroner arter hastalıkları yaygınlığının 100,000'den fazla yeni olgu ile %5-16 oranında artacağı öngörülmektedir (120).

Şişmanlığın düşük düzey kronik bir enflamasyon durumu olduğu gösterilmiştir ve ateroskleroz gelişimi enflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir (121).

Şişman çocuk ve ergenlerde kalp damar hastalıkları açısından C-reaktif protein, dislipidemi açısından trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri bakılmalıdır.

2.1.6.2. Sindirim Sistemi Komplikasyonları

Şişmanlıkta karaciğer yağlanması, safra kesesi taşları, kabızlık ve gastroözofageal reflü sık karşılaşılan sorunlar arasında yer alır.

Karaciğerdeki yağ miktarı; bağırsaklardan emilerek vena porta yolu ile ve büyük dolaşım ile karaciğere gelen lipidlerle, karaciğerin karbonhidrat ve proteinlerden yaptığı lipidlerle, ya da; yağ depolarından karaciğere gönderilen yağ asitleri ile artar. Diğer taraftan trigliseridlerin karaciğerden kana, yağ dokularına lipoprotein şeklinde gönderilmesi ve yağ asitlerinin karaciğerde yıkılmasıyla karaciğerdeki toplam yağ miktarı azalır. Karaciğerin normal yağ düzeyi bu etmenler arasında bir dengenin sağlanması ile devam ettirilir. Trigliseridler normalde bu denge bozulmadığı sürece karaciğerde birikir. Bu etmenlerin herhangi birindeki bozulma karaciğerde trigliserid birikmesine neden olur. Bu duruma karaciğer yağlanması denir.

Şişmanlığa bağlı önemli sorunlardan biri karaciğer yağlanmasıdır. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (ABOYKH) çocuk ve ergenlerde en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Bu durum şişmanlık ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Şişmanlarda kolesterol dönüşümünde ve safra yoğunluğunda artış alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığını arttırmaktadır. Üç şişman çocuktan birinde karaciğer yağlanması vardır (122).

İnsülin normalde yağ dokusunda hormon duyarlı lipazı baskılayarak lipogenezi uyarır. Normal sağlıklı bireylerde açlıkta yağ dokusundan SYA salınırken, yemek sonrası insülin ile birlikte bu SYA'lar trigliseride dönüşerek depolanır. İnsülin direncinde yemek sonrasında da SYA salınımı devam eder ve karaciğere gelen fazla SYA karaciğer yağlanmasına neden olur. Bu durumun ileri aşamalarda hepatite, hatta önlem alınmaz ise siroza kadar ilerlediği gösterilmiştir. Genellikle belirti vermemekle birlikte ender olarak karın ağrısına neden olabilmektedir. Fizik bakıda karaciğerde büyüme, sağ üst kadranda hassasiyet saptanabilir. Şişmanlıkta transaminaz yüksekliği ise hepatositlerde biriken yağ damlalarının hücreye hasar vermesinden dolayıdır. Karaciğer yağlanmasında ALT düzeyi AST düzeyine göre daha anlamlı olarak yüksek saptanır. Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) tarafından 9-11 yaşlarından başlayarak tüm şişman çocuk ve ergenlerin ve santral şişmanlık, insülin direnci, prediyabet ya da diyabeti, dislipidemisi, uyku apnesi ya da aile öyküsünde ABOYKH olan kilolu ergenlerin ABOYKH açısından taranması önerilmektedir. En iyi tarama testi ALT olarak kabul edilmektedir. Kızlarda 22 U/L üzeri, erkeklerde 26 U/L üzeri yüksek olarak yorumlanmaktadır. Çocuklarda yüksek ürik asit düzeyleri de ABOYKH ile ilişkili saptanmış, hastalık öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilineceği bildirilmiştir (123). Günümüzde ultrasonografi yöntemi, ucuz, non-invaziv, kolay ulaşılabilir olması ve tedavi izleminde etkin olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmakla beraber, özgünlüğü ve duyarlılığı düşük olması nedeniyle NASPGHAN tarafından rutin tarama testi olarak önerilmemektedir. Hastalığın kesin tanısı için karaciğer biyopsisi altın standart yöntemdir, ancak girişimsel bir yöntem olması nedeniyle günlük uygulamada ilk aşamada tercih edilmemektedir. Hastaya biyopsi yapmadan, noninvaziv yöntemler ile tanı konulup, tedavi izlemi yapılabilmektedir (124).

Şişmanlarda kolesterolün safra ile atılımının artması safra taşı oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Ergenlik döneminde şişmanlığın erişkin yaşta kolorektal kanser gelişim riskini de artırdığı görülmektedir (125).

2.1.6.3. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obstrüktif uyku apnesi ve astım da şişmanlığa bağlı komplikasyonlardandır (17). Obstrüktif uyku apnesi yaşamsal tehlike oluşturabilecek bir komplikasyondur. Gece uykunun bozulması nedeniyle gün içinde uyuklama, okul başarısında düşme ve hafıza kusurlarına yol açabilmektedir. Uzun dönemde sağ ventrikül hipertrofisine neden olabilir. Şişmanlarda astımın daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (126). Ayrıca şişman çocuk ve ergenlerde özellikle egzersiz sırasında akciğer işlev testlerinin bozulduğu gösterilmiştir (127).

2.1.6.4. Nörolojik Komplikasyonlar

Şişmanlıkta artmış karın içi basınç plevral ve kardiyak dolum basıncında artışa, bu da serebral venlerde karşı dirence bağlı psödotümör serebriye neden olabilir. Bu nedenle şişmanlarda psödotümör serebri sıklığı artmıştır (17).

2.1.6.5. Ortopedik Komplikasyonlar

Epifiz kayması, osteoartrit, düz tabanlık, lordoz-skolyoz ve sırt ağrısı şişmanlığın ortopedik komplikasyonlarından (17, 128, 129).

2.1.6.6. Dermatolojik Komplikasyonlar

Stria ve akantozis nigrikans şişmanlıkta görülen cilt bulgularındandır (17).

2.1.6.7. Psikososyal Komplikasyonlar

Şişman ergenler sosyal çevreden kendini soyutlama eğiliminde olmakta ve bu ergenlerde içe kapanma, özgüven eksikliği, yeme bozuklukları, kaygı bozukluğu ve depresyon görülebilmektedir (130). Günümüzdeki rehberler şişman çocuk ve ergenler için ruh sağlığı taramasını da önermektedir (131).

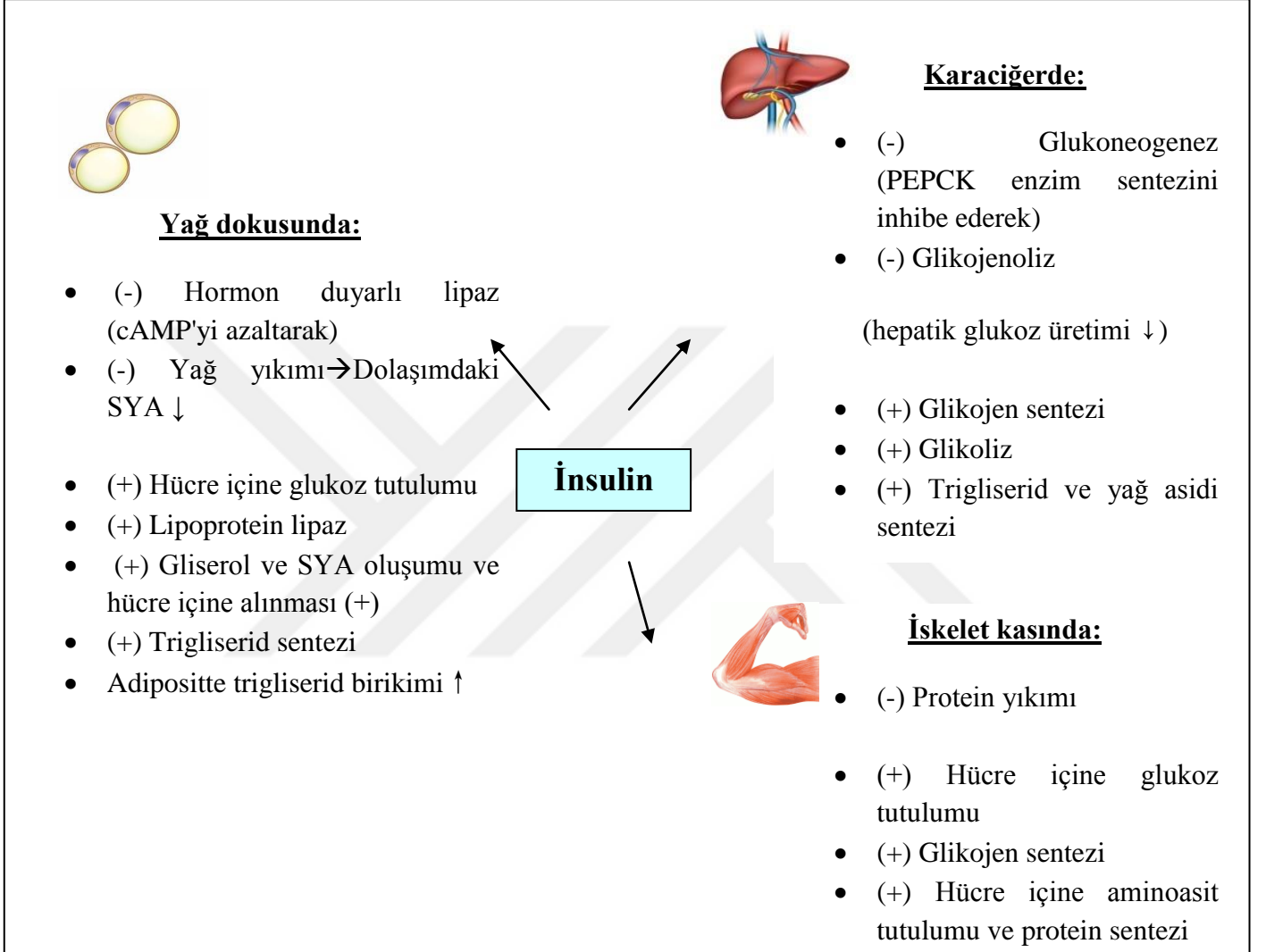
2.1.6.8. Endokrin ve Metabolik Sorunlar

2.1.6.8.1 Hiperinsulinemi ve İnsulin Direnci

İnsülin direnci genetik ve çevresel etmenlerin etiolojisinde yer aldığı kompleks bir durumdur. Şişmanlık, etnisite, cinsiyet, perinatal etmenler, puberte, sedanter yaşam ve diyet gibi çevresel etmenler insülin duyarlılığını etkilemektedir. Şişmanlık, çocukluk ve ergenlik döneminde insülin direnci gelişiminde önemli etmenlerden biridir (132, 133). Hiperinsulinemi ve insülin direnci şişmanlığın yol açtığı pek çok sorunun ortaya çıkmasına zemin hazırlar, şişmanlığın derecesi ve süresi ile orantılıdır (17). İnsülin; karaciğer, yağ dokusu, kas ve kan

damarları gibi birçok dokuda bulunan reseptörlerine bağlanarak etkilerini göstermektedir. Pankreas beta hücrelerinden salınan insulin, portal sistem ile karaciğere gelerek, karaciğerin glukoz yapımını azaltmaktadır.

Şekil 1: İnsulinin fizyolojik etkileri:



Şişmanlıkta yağ dokusundan salgılanan bazı metabolitler, hormonlar ve adipositokinler insulin reseptör ve postreseptör sinyal ileti sisteminde bozulmaya, periferik dokularda glukozu hücre içine taşıyan glukoz taşıyıcısı tip 4 (GLUT 4) proteininin azalmasına neden olarak insulinin etkinliğini azaltır ve insulin direncine yol açarlar. Serbest yağ asitleri, TNF-alfa, Il-6, leptin ve rezistin bunlar arasında sayılabilir (17). Şişmanlık düşük dereceli kronik bir inflamasyon durumudur ve bu inflamasyon durumu insulin direnci gelişiminde rol oynamaktadır. Mezenterik yağ dokusu artışı durumunda; buradaki adipositlerden salgılanan TNF alfa ve interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin salgılanması, otokrin ve parakrin yollar ile

makrofajları uyarmakta, böylece diğer beden bölgelerine giden bu sitokinler ile insülin direnci ortaya çıkmaktadır. Santral şişmanlık durumunda, yağ dokusundan salınan adipokin ve inflamasyon belirteçleri salgılanmasında dengesizlik olduğu; bu nedenle de insülin direnci ile bel çevresi arasındaki ilişkinin, insülin direnci ile beden kitle indeksi arasındaki ilişkiden daha güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir (134). İnsülin, yağ dokusunda anti-lipolitik bir etkiye sahiptir, yağ yıkımını engeller ve adipositte trigliserid sentezini uyarır. Ayrıca glukozun yağ hücresi içine alınmasını uyarır (135, 136). Yağ dokusunda insülin direnci durumunda yağ dokusundan SYA salınmakta ve dolaşımdaki SYA'lar, insülin duyarlılığını daha da azaltmaktadır (137-139). Hepatik insülin direnci sonucunda dolaşıma salınan SYA; dislipidemiye ve ektopik yağ depolanmasına yol açmaktadır. Ayrıca dolaşımda artan SYA, insülinin kullanımını bozarak insülin direncini arttırmakta ve böylece kısır bir döngü oluşmaktadır. İnsülin direncinin bir diğer etkisi de yağ dokusunda işlev bozukluğuna yol açmasıdır. Şişmanlıkta genişleyen ve hipertrofiye uğrayan yağ dokusu hücreleri, insülin reseptörü sayılarının azalması nedeniyle, insülinin lipoliz etkisine daha çok dirençli hale gelmektedir. Bu durum "adipozopati" ("hasta yağ dokusu") olarak tanımlanmaktadır (140).

Beden yağ oranı ve dağılımı, insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Kilo kaybı ve fiziksel etkinlikte artış, insülin direncini ve metabolik sendromu iyileştirmektedir (141, 142). Beden yağ oranı, fiziksel etkinlik ve insülin direnci arasındaki bu ilişkide; leptin, adiponektin gibi adipositokinler, FGF 21 gibi hepatokinler, seks hormon bağlayıcı globulin ve irisin gibi kastan salınan hormonlar rol almaktadır (40, 143, 144). Ayrıca bel çevresinin ergenlerde insülin direncinin iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir (145).

Sonuç olarak insülin direnci şişmanlığın yol açtığı pek çok komplikasyonun ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. İnsülin direnci şişmanlığın derecesi ve süresiyle orantılıdır (17). Şişman ergenler, insülin direnci belirtileri açısından değerlendirilmeli, santral şişmanlık ve akantozis nigrikans gibi klinik bulguların varlığı incelenmelidir. Metabolik sendrom belirtilerinden biri olan santral şişmanlık bel çevresi ölçümü ile değerlendirilir. Akantozis nigrikans deride koyulaşma ve kalınlaşma ile tipik bir lezyondur. Derinin herhangi bir bölgesinde görülebilmekle beraber, boyun, koltuk altları ve kasık bölgesi gibi kıvrım bölgelerinde siktir. Akantozis nigrikans, Amerikan Diyabet Birliği tarafından insülin direncinin klinik bir bulgusu ve tip 2 diyabet gelişimi için bir risk etmeni olarak kabul etmektedir (146).

İnsulin duyarlılığını değerlendirmek için pek çok yöntem vardır (147). Tüm beden insulin duyarlılığının ölçülmesi için öglisemik hiperinsulinemik klemp tekniği referans yöntemdir (148). Hiperglisemik klemp tekniği ise insülin direncinin beta hücre işlevleri üzerine etkisini değerlendirmek üzere kullanılmaktadır. Klemp teknikleri girişimsel olması nedeniyle uygulamada pek kullanılmamakta, bunun yerine açlık kan şekeri ve insülin değerleri ile insulin direnci değerlendirilmektedir. Bu amaçla sıklıkla Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin rezistansı (IR) indeksi kullanılmaktadır ve bu yöntemin öglisemik/hiperglisemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (149). HOMA-IR; Açlık kan şekeri (mg/dl) x Açlık insülin (μ IU/ml)/405 formülüyle hesaplanmaktadır. Ergenlerde bu oranın 3,16'nın üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edilir (150). İnsulin direnci varlığını göstermenin diğer bir yöntemi de oral glukoz tolerans testi (OGTT) yaparak glukoz ve insülin düzeyleri bakmaktır. OGTT sırasında, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ml üzerinde veya pik insülin düzeyinin >150 mIU/ml olması hiperinsülinizmi göstermektedir. Gutt indeksi ve oral glukoz insulin duyarlılık (OGIS) indeksleri OGTT ile insulin duyarlılığını değerlendirmek için kullanılan indekslerdir (147). Gutt indeksi, OGTT sırasında 0. ve 120. dakika insulin ve glukoz konsantrasyonları değerleri kullanılarak özel formülüyle hesaplanmaktadır (151).

Gutt indeksi = $[(75.000 + (\text{glukoz } 0' - \text{glukoz } 120') \times 0,19 \times \text{Ağırlık}) / 120] / ((\text{glukoz } 0' + \text{glukoz } 120') / 2) / \log((\text{insulin } 0' + \text{insulin } 120') / 2)$

Oral glukoz insulin duyarlılık indeksi ise; insulin duyarlılığını göstermekte glukoz klemp testine denk bir ölçüt olup, 2 saatlik ya da 3 saatlik OGTT ile elde edilebilir. 3 saatlik OGTT'nin 0, 120. ve 180. dakikalarındaki glukoz konsantrasyonu değerleri ile 0. ve 120. dakika insulin konsantrasyonları değerleri ile hesaplanır (152, 153). Bu indeks değerleri arttıkça insulin duyarlılığı artmaktadır.

Çocuk ve ergenlerde de glukoz intoleransının yorumlanması genellikle Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ölçütlerine göre yapılmaktadır (154). Amerikan Diyabet Birliği' nin bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı tanı ölçütleri Tablo 2'de bildirilmiştir (154).

Tablo 2: Amerikan Diyabet Birliđi'nin bozulmuş ağlık glukožu, bozulmuş glukoz toleransı tanı ölçütleri

ADA 2018 Diyabet için artmış risk kategorileri (Prediyabet)* :
Ađlık plazma glukožu 100 mg/dl - 125 mg/dl arası olması (BAG)
ya da
OGTT (75 gr) 2.saat plazma glukožu 140 mg/dl - 199 mg/dl arası olması (BGT)
ya da
HbA1c %5,7 - %6,4 arasında olması

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BAG: Bozulmuş Ađlık Glukožu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

*Her 3 test için de aralıkların üst sınırına yaklaştıkça risk artmaktadır.

2.1.6.8.2. Tip 2 Diyabet

Çocuk ve ergenlerde tip 2 diyabet yaygınlığı artmaktadır (155). Şişmanlık ile tip 2 diyabet ilişkisi bilinmektedir (17, 112). Şişmanlığın yol açtığı kronik inflamasyon durumu, pek çok şişmanlık komplikasyonunun olduğu gibi tip 2 diyabetinde patogenezinde de rol oynamaktadır (156). Amerikan Diyabet Birliği' nin diyabet tanı ölçütleri Tablo 3'de bildirilmiştir (154).

Tablo 3: Amerikan Diyabet Birliği'nin diyabet tanı ölçütleri

ADA 2018 **Diyabet** Tanı Kriterleri:

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (en az 8 saatlik açlık)

ya da

OGTT 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (Test; DSÖ tarafından tanımlanan şekilde, suda çözülen 75 gram glukoz kullanılarak yapılmalıdır)

ya da

HbA1c \geq %6,5 (NGSP tarafından sertifikaya edilmiş bir yöntemle ölçülmelidir)

ya da

Klasik hiperglisemi bulguları olan bir hastada rastgele bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

Amerikan Diyabet Birliği; kilolu (yaş ve cinse göre BKİ >85.persentil, ağırlık >boya göre ideal ağırlığın %120'si, ya da boya göre ağırlık >85.persentil) ya da şişman (BKİ >95.persentil) çocuk ve ergenlerin, ek olarak aşağıda belirtilen risk etmenlerinden bir ya da daha fazlasını taşımaları durumunda prediyabet ve tip 2 diyabet açısından taranmalarını önermektedir. Bu risk etmenleri;

- Birinci ya da ikinci derece akrabalarda tip 2 diyabet öyküsü olması,
- Irk/etnisite (Kızılderili, siyah Amerikalı, Latin Amerikalı, Asya kökenli Amerikalı ya da Pasifik adalı olmak)
- Akantozis nigrikans, kan basıncı yüksekliği, dislipidemi, polikistik over sendromu gibi insulin direnci belirtilerinin ya da SGA doğum ağırlığı gibi insulin direnci ile ilişkili durumların varlığı,
- Annede çocuga gebeliği sırasında diyabet/gestasyonel diyabet öyküsü olması olarak bildirilmiştir.

Tip 2 diyabet için risk altında olan ergenlerin on yaşından başlayarak ya da puberte daha erken başlamış ise puberte başlangıcından başlayarak üç yıl ara ile açlık kan şekeri izleminin yapılması önerilmektedir. Eğer BKİ artış göstermekte ise daha erken de yapılabileceği önerilmektedir (157).

2.1.6.8.3. Metabolik Sendrom

Şişmanlık, kan basıncı yüksekliği, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı birlikteliği ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ve erişkin dönemde mortalite artışı ile ilişkili saptanmıştır. Bu gözleme dayanılarak "metabolik sendrom" kavramı doğmuştur (158). Kardiyovasküler risk etmeni olmayan şişmanlar metabolik olarak sağlıklı şişmanlar olarak sınıflandırılmıştır (134, 159, 160). Çocuk ve ergen dönemde saptanan metabolik sendrom erişkin dönemde de devam etme eğilimindedir. Bu nedenle metabolik sendrom tanısını erken dönemde koymak, erişkin yaşta kalp damar hastalıkları ve metabolik bozukların gelişiminin önüne geçecektir.

Günümüzde çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom tanı ölçütleri hala tartışılan bir konudur. Çocukluk dönemi için yapılmış olan pek çok tanımlama, erişkin tanımlamalarına dayanılarak yapılmıştır. Bu tanımlamaların hepsi temel bileşenlere (şişmanlık, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glukoz metabolizması) dayanmakta ancak; ölçütler ve eşik değerleri tanımlamalar arası değişiklik göstermektedir. Toplumlar arası genetik ve kültürel farklılıkların olması, şişmanlık bulgularının yaş ve etnik kökene göre farklılık gösterebilmesi metabolik sendrom tanımı ve yaygınlığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır (161). Yapılan farklı çalışmalarda şişman çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom yaygınlığı Şili'de %26,3, Tayland'da %16,9, Lübnan'da %24, Sırbistan'da %31,2, Hindistanda'da %30,7, Çin'de %17,3 saptanmıştır (162-167). Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan pek çok çalışmada şişman çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom yaygınlığının %27,2-%41,8 arasında değiştiği saptanmıştır (72, 168-170). Literatürden 2003-2011 arasında yayınlanmış 85 farklı çalışmanın alındığı sistematik bir derlemede şişman çocuk ve ergenlerde ortalama metabolik sendrom yaygınlığı %29.2 (%10-%66) olarak bildirilmiştir (171). Yaygınlık aralığının bu kadar geniş olması, çocuk ve ergenlerde detaylarda farklılık gösteren pek çok farklı metabolik sendrom tanımlaması olması ya da farklı toplumlarda genetik ve çevresel etmenlerin etkisi ile açıklanabilir. Dört-16 yaş arası fazla kilolu ve şişman 1205 çocuk ve ergen ile yapılan bir çalışmada 8 farklı tanımlamaya göre metabolik sendrom yaygınlığı araştırılmıştır. Tanımlamaya göre metabolik sendrom yaygınlığının %6 ile %39 arasında değiştiği saptanmıştır. Sonuç olarak, farklı çalışmaları karşılaştırmak için uluslararası kabul gören tek bir metabolik sendrom tanımlamasının gerektiğinin önemi vurgulanmıştır (172). Günümüzde en çok kullanılan tanımlama, IDF (International Diabetes Federation - Uluslararası Diyabet Birliği) tanımıdır (98). Türkiye'de yapılan ilk toplum temelli epidemiyolojik çalışmada okul

çağında çocuk ve ergenlerde IDF tanımına göre metabolik sendrom yaygınlığı %2,3 saptanmış, şişmanlarda metabolik sendrom yaygınlığı %28,1 olarak bildirilmiştir (72). Kurtoğlu ve ark. (173) Türkiye'de IDF tanımı kullanarak yaptıkları çalışmada 10-16 yaş arasında şişman çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom yaygınlığını %34,6 olarak saptamışlardır. Amerikalı ergenlerde metabolik sendrom yaygınlığı %4,5 , Finli ergenlerde %2,4 olarak saptanmıştır (173, 174).

Uluslararası Diyabet Birliği'nin ergenlerde metabolik sendrom tanımı (98):

10 - 16 yaş için:

• Abdominal şişmanlık (Bel çevresinin yaş ve cinsiyete göre 90. persentilin üzerinde ya da kızlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm olması) ve ;

Aşağıdakilerden en az ikisi

• Trigliserid ≥ 150 mg/dl

• HDL < 40 mg/dl

• Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

• Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya bilinen tip 2 diyabet varlığı

≥ 16 yaş için:

• Abdominal şişmanlık (Bel çevresinin kızlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm olması) ve ;

Aşağıdakilerden en az ikisi

• Trigliserid ≥ 150 mg/dl

• HDL: erkeklerde < 40 mg/dl, kızlarda < 50 mg/dl ya da hiperlipidemi tedavisi

• Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg ya da antihipertansif tedavi

• Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl ya da bilinen tip 2 diyabet varlığı olarak tanımlanmıştır.

Artan şişmanlık yaygınlığı sonucunda metabolik sendrom yaygınlığı da artma eğilimindedir. Çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu haline gelmektedir (175).

İnsulin direnci, inflamasyon ve ektopik yağ birikimi, metabolik sendrom patofizyolojisinin temel yapı taşlarıdır. İnsulin direnci; metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynamakta ve dislipidemi gibi metabolik sendrom tanı ölçütlerinden olan kardiyovasküler risk etmenleri ile ilişkilendirilmektedir (176). Puberte evresi de; başta insulin direnci olmak üzere metabolik sendrom bileşenlerini oluşturan kardiyovasküler risk etmenlerini etkileyen önemli bir etmenddir. 2015 yılında 2000'den fazla çocuk ve ergen ile yapılmış olan boylamsal bir çalışmada, pre-pubertal çocuklara göre pubertal çocuklarda yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri gibi kardiyovasküler risklerde artış olduğu gösterilmiştir. Bir yıl boyunca izlenen hastalardan çalışma başında pre-pubertal evrede olup izlemde puberteye girmiş olanlarda kan şekeri, lipid profili ve kan basıncı değerlerinde bozulma, insulin direncinde artış gözlenmiştir. Öte yandan orta evre puberteden geç evre puberteye geçmiş olan ergenlerde ise, kilo değişimi durumundan bağımsız olarak bu etmenlerde iyileşme olduğu gözlenmiştir (177). Puberte döneminde metabolik sendrom sıklığında artışın nedeni puberte sırasında gözlenen insulin direncinde artış ile ilişkilendirilmiş olup, puberte sırasında insulin direncindeki bu artışın şişman ergenlerde normal kilolu ergenlere göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (178).

Metabolik sendrom gelişiminde rol oynayan diğer önemli bir etken de genetik altyapıdır. Aile öyküsünde diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı öyküsü olan çocuklarda metabolik sendrom riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (170, 179, 180). Annenin gebelikteki diyabeti, düşük doğum ağırlığı, sosyoekonomik etmenler ve ailesel şişmanlık da metabolik sendrom açısından risk etmenlerindendir (98).

Kardiyovasküler risk etmenleri ile ilişkili olması nedeniyle şişman ergenlerde metabolik sendrom varlığının araştırılması ve erken önlem ve tedavisi önem taşımaktadır.

2.1.6.8.4. Diğer Endokrin Sorunlar

a) Sürrenal Bezin İşlev Bozukluğu

Şişmanlarda artmış olan yağ dokusu miktarı nedeniyle kortizolün yıkımı artar ve hipotalamus- hipofiz- adrenal aksın aşırı işlevi sonucu serum kortizolü normal ya da artmış olarak ölçülür (17).

b) Gonad İşlevleri

Şişmanlıkta miktarı artmış olan yağ dokusunda, aromataz aktivitesi ile androjenden östrojene dönüşüm artar, sonuç olarak serum östrojen düzeyi artar. Total testosteron ve seks

hormonu bağlayıcı globulin azalır. Şişman erkeklerde jinekomasti, hipogonadizm, mikropenis, pubik yağ dokusunda artış nedeniyle gömülü penis görülebilir. Şişman kızlarda polikistik over sendromu ile birlikte amenore, oligomenore, hirsutizm ve kısırılık görülebilir. Artan cinsiyet steroidlerinin etkisi ile kemik yaşı ilerler ve erken ergenlik görülebilir (17).

c) Tiroid İşlevleri

Tiroid işlevleri, bazal metabolizma ve termogenezin düzenlenmesinde görev almaları nedeniyle yağ ve glukoz metabolizmasında önemli rol oynar ve şişmanlık ile yakın ilişkilidir. Şişmanlarda tiroid işlevleri genelde normaldir (17). Şişman çocuk ve ergenlerde en sık görülen tiroid işlev bozukluğu hipertirotropinemidir (181-184). Şişmanlardaki tiroid işlev bozukluklarının nedeni tam olarak bilinmemekte olup, pek çok teori öne sürülmüştür (185). Bunlardan biri şişmanlığın yol açtığı inflamasyon durumu ve salgılanan sitokinler ile sodyum/iyod kanalı mRNA ekspresyonunun azalmasıdır. Pubertesi başlamış ergenlerde yapılan bir çalışmada, olguların %13,5'inde subklinik hipotiroidi saptanmış ve bu grubun bel çevreleri ötiroid ergenlere göre daha geniş saptanmıştır. Şişman ergenlerde TSH düzeyi, insulin direnci ve kalp damar hastalıkları risk etmenleri ile ilişkili saptanmıştır (186, 187). Bu değişikliklerin kilo kaybı ile geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (188). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ergenlerde şişmanlık derecesi ile TSH düzeyi ya da serbest T3/serbest T4 oranı arasında anlamlı ilişki olmadığı, ancak şişman ergenlerde TSH yüksekliğinin metabolik sendrom için bir risk etmeni oluşturduğu bildirilmiştir (189).

2.2. Şişmanlıkta Yağ Dokusunun Rolü

Yağ dokusu, enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. İnsanlarda yağ dokusu beyaz ve esmer yağ dokusu olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Bu iki yağ dokusu tipi; morfoloji, görev ve bedende bulunma yerleri bakımından farklılık göstermektedir (18).

2.2.1. Beyaz Yağ Dokusu

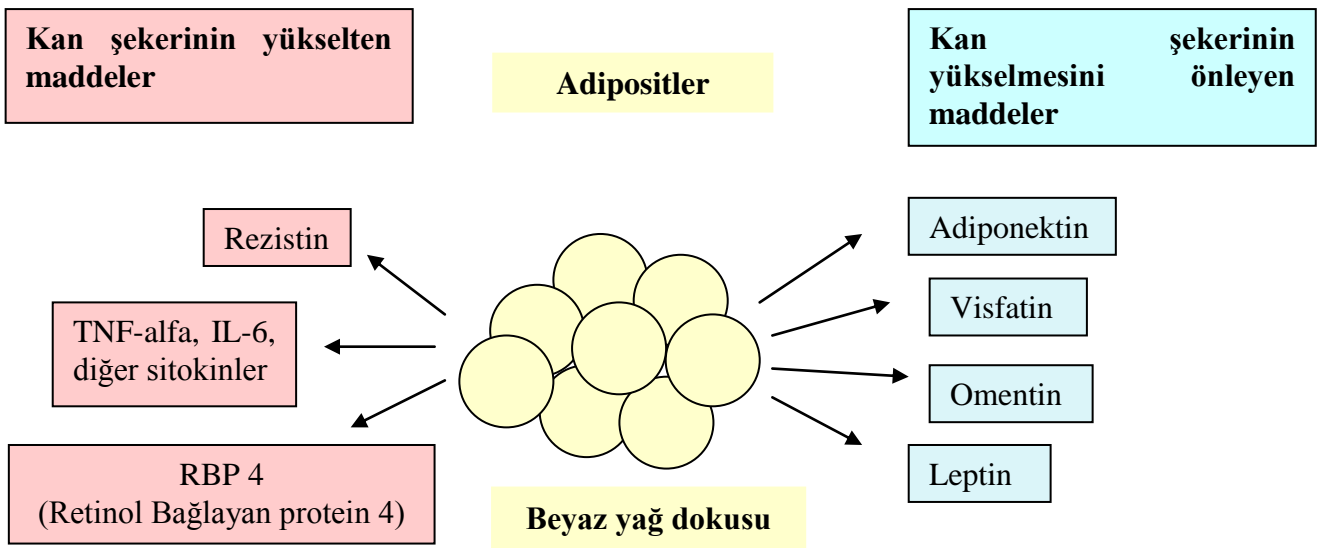
Beyaz yağ dokusu enerji depolanmasından sorumludur. Olgun beyaz adipositler trigliserid sentezi, hücre içine glukoz alımı, lipogenez ve lipolizden sorumludur. Bedenin gereksiniminden fazla enerji alımı olduğunda ya da yeterli enerji harcaması gerçekleşmediğinde fazla enerji trigliserid olarak beyaz yağ dokusunda depolanır. Enerji açığı durumunda ise; lipoliz ile beyaz yağ dokusundan dolaşıma serbest yağ asidi ve gliserol salınımı gerçekleşir ve bu moleküllerin dokularda okside edilmesi ile enerji elde edilir. Daha sonra kullanılmak üzere depolanan kolesterolün ve retinolun sentezi, seks steroidleri gibi

steroid hormonların inaktif ya da aktif şekle geçişi de beyaz yağ dokusu hücrelerinde gerçekleşir.

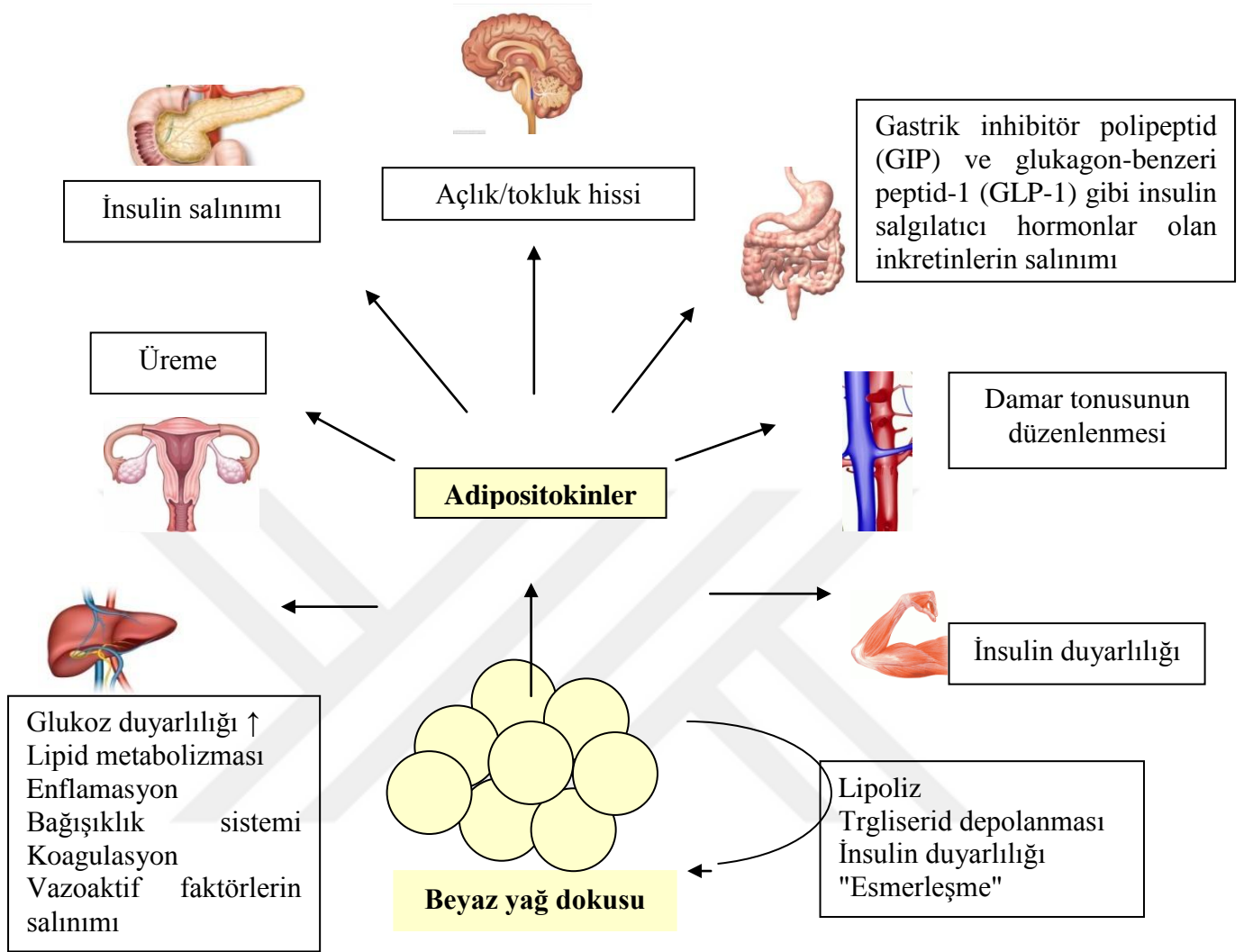
Adipositler; farklı kimyasal yapı ve farklı fizyolojik işlevleri olan birçok protein yapıda molekülün sentezinde de görev almaktadır (18). “Adipositokinler” olarak da adlandırılan beyaz yağ dokusu kaynaklı bu moleküller; bağışıklık sistemi ve enflamasyon (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4 gibi sitokinler), enerji dengesi (leptin), karbonhidrat metabolizması ve insülin duyarlılığı (leptin, adiponektin, rezistin, visfatin), kan basıncının düzenlenmesi (anjiotensinojen), angiogenez (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü [VEGF]) ve lipid metabolizmasında (Retinol Bağlayan Protein-4 [RBP 4]) görev almaktadırlar. Şişmanlık durumunda yağ dokusu işlevi bozulmakta ve adipositokin salınımında dengesizlik oluşmaktadır (190). Adipositokinlerin şişmanlık ve kronik inflamasyon arasındaki yakın ilişkide rol oynadıkları öne sürülmektedir (144). Adipositokinlerin; şişmanlığın klinik (yüksek kan basıncı, dislipidemi, tip 2 diyabetes mellitus) ve subklinik (kronik inflamasyon, insülin direnci) komplikasyonlarının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (18).

İştah/tokluk dengesi ayarı, enerji dengesi, endotelial işlevler, kan basıncı, insülin duyarlılığı, beden yağ dağılımı ve insülin salınımında rol almaları nedeniyle adipositokinler; şişmanlık ve şişmanlığa bağlı metabolik bozuklukların tedavisinde yeni yöntemler geliştirilmesi açısından umut veren moleküller olarak görülmektedir (144).

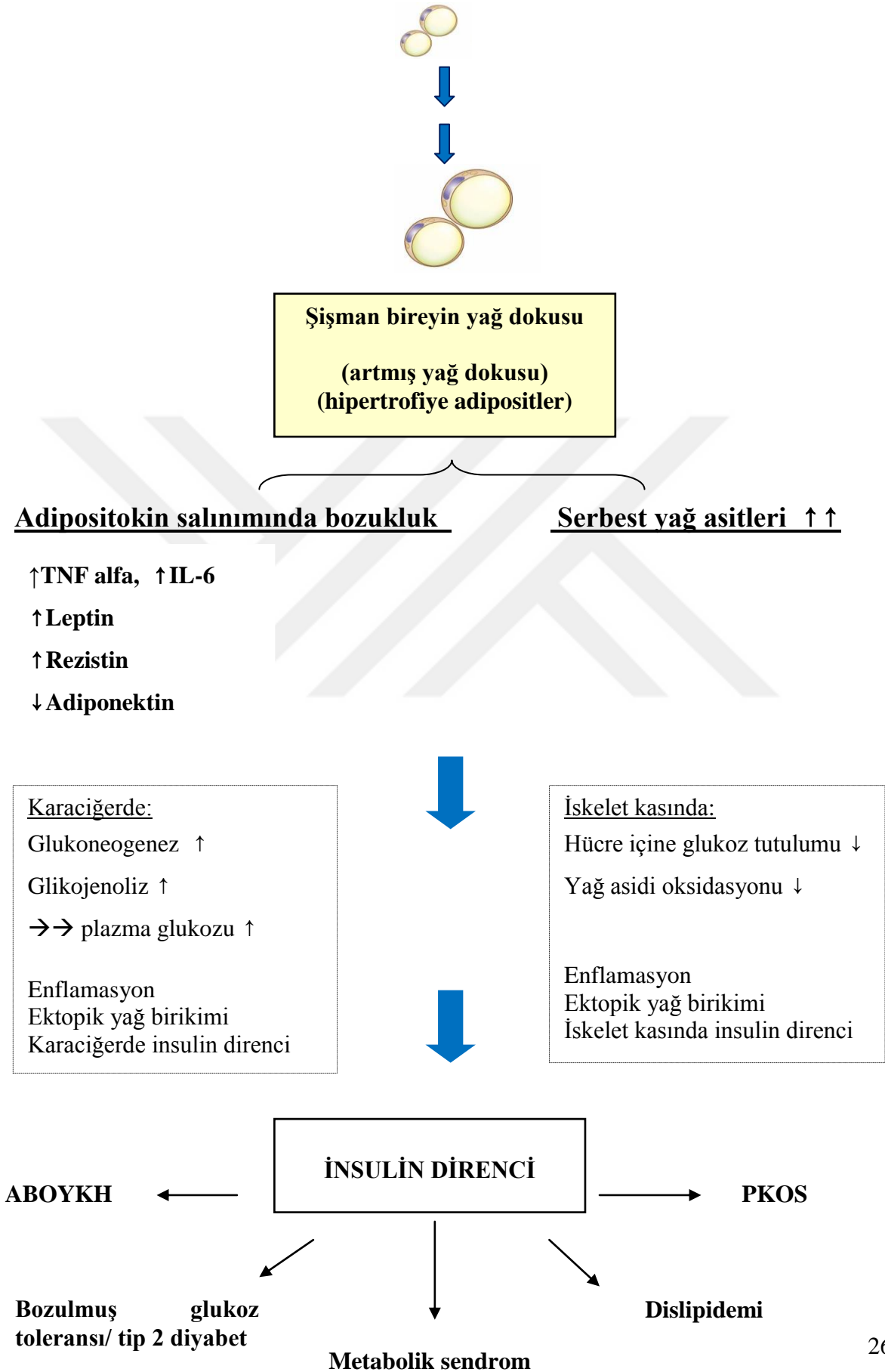
Şekil 2: Yağ dokusundan sentezlenen bazı adipositokinler ve glukoz metabolizması üzerine etkileri



Şekil 3: Adipositokinlerin yağ dokusu ve hedef organlardaki bazı işlevleri



Şekil 4: Beyaz yağ dokusu ve insulin direnci ilişkisi



2.2.1.1. Leptin

Beyaz yağ dokusu endokrin bir organ olup leptin, adiponektin gibi adipositokinler salgılar. *Human obese (OB)* geni ve bu genin ürünü olan leptin proteini, ilk kez 1994'te Zhang ve arkadaşları (19) tarafından tanımlanmıştır. Leptin 167 aminoasitten oluşan ve yağ dokusundan sentezlenen 16 kDa ağırlığında, protein yapısında bir hormondur. Leptin hormonu, temel olarak beyaz yağ dokusundan salınarak merkezi sinir sisteminde özellikle hipotalamusta arkuat çekirdeğe etki eder, yağ dokusu miktarı ve beden enerji depoları hakkında beyne bilgi iletir. İştahı azaltarak enerji dengesinin uzun süreli düzenlenmesinde görev alır (191). Konjenital leptin eksikliği olan şişman fare ve insanlara leptin tedavisi verildiğinde beden ağırlığı ve besin alımında anlamlı azalma saptanmıştır (192, 193). Bu etkileriyle beden ağırlığı kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır.

Leptin çevresel etmenler ve genlerle beraber beden yağ miktarını düzenlemektedir (194). Leptin yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan asetil KoA-karboksilaz enzim işlevini baskılamaktadır. Böylece yağ asitleri ve trigliserid sentezini azaltıp, yağ asitleri oksidasyonunu arttırarak yağ depolanmasını azaltır (195, 196). Üreme sistemi, anjiogenez, hematopoez, bağışıklık sistemi ve kemik metabolizması üzerine de fizyolojik etkileri vardır.

Yağ dokusundan diüurnal leptin salınımı yaş, cinsiyet, fiziksel etkinlik ve beslenme davranışı gibi bir çok etmenden etkilenmektedir (191). İnsülin, glukokortikoidler, prolaktin, enflamasyon durumu leptin salınımını uyarırken, tiroid hormonları, androjenler, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun zaman soğuğa karşı maruziyet ve katekolaminler leptin salınımını inhibe etmektedir (197). Leptin düzeyini belirleyen etmenlerden birisi de cinsiyettir. Prepubertal dönemde kız ve erkekler arasında leptin düzeyleri açısından fark saptanmasa da puberte gelişimi ile kızlarda leptin düzeyleri artmakta, erkeklerde ise azalmaktadır (198). Bu durum, puberte ile kızların beden yağ miktarının erkeklere göre daha fazla artması ve erkeklerde testosteronun leptin seviyesini baskılaması ile açıklanmaktadır (199).

Şişmanlarda leptin düzeyleri artmıştır (200). Dolaşımdaki leptin konsantrasyonları BKİ ile ilişkilidir (200, 201). Yapılan çalışmalarda kilolu ve şişman çocuk ve ergenlerde leptin düzeylerinin normal ağırlıklılardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (202-208). Leptin düzeylerinin, şişmanlığın klinik (bel çevresi, bel/boy oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı) ve laboratuvar (total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HOMA-IR ve insulin) belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143, 204, 205, 207, 208). Ko ve ark. (205) daha önce yapılan bir okul tarama çalışmasına dahil edilmiş olan ve tamamı 9 yaşında 344 çocukla yaptıkları

çalışmada BKİ 85.persentil ve üzerinde olanların tamamını "kilolu" olarak tanımlamış ve BKİ 85. persentil altında olan, normal ağırlıklı grup ile karşılaştırmışlardır. Olguların leptin düzeyleri; beden ağırlığı, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri, insulin ve HOMA-IR değerleri ile pozitif yönde anlamlı ilişkili, HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı ilişkili saptanmıştır. Diğer değişkenlere göre düzeltildiğinde leptin ile BKİ arasındaki anlamlı ilişkinin devam ettiği saptanmıştır. Sonuç olarak, kiloluların normal ağırlıklılara göre daha yüksek leptin düzeylerine sahip olduğu ve erken çocuklukta leptinin şişmanlık ilişkili ölçütlerle korele olduğu bildirilmiş, prepubertal çocuklarda yüksek leptin düzeylerinin şişmanlık ilişkili ölçütlerden bağımsız olarak BKİ yani şişmanlık ile direk olarak ilişkili olduğunun altı çizilmiştir (205). Dubey ve ark. (204) tarafından 1,5-15 yaş arası 36 şişman çocuk ve ergen, 25-69 yaş arası 37 şişman erişkin ile 15'i çocuk ve ergen, 14'ü erişkin toplam 29 kontrol hastasının dahil edildiği kohort çalışmasında hem çocuk ve ergenlerde hem de erişkinlerde serum leptin düzeyleri şişmanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çocuklarda serum leptin düzeyleri yaş, BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı ile pozitif yönde ilişkili saptanmıştır. Leptin ve BKİ arasındaki güçlü korelasyona rağmen benzer BKİ'ne sahip çocuk ve erişkinlerde leptin düzeylerinde değişkenlik gözlenmiş, bunun beden kompozisyonu ve yağ dağılımı farklılıklarına ya da bireyler arası farklı leptin hassasiyetine bağlı olabileceği bildirilmiştir (204). Pires ve ark. (209) 6-17 yaş arası 121 şişman, 40 normal ağırlıklı çocuk ve ergeni aldıkları çalışmada şişmanlarda leptin düzeylerini daha yüksek olduğunu göstermiş, leptin ile BKİ ve yağ oranı arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Kelly ve ark. (206) tarafından yapılan kesitsel çalışmaya yaş ortalaması 13,4 olan 277 çocuk ve ergen dahil edilmiş, olgular BKİ persentillerine göre 4 gruba (normal ağırlıklı, kilolu, şişman, aşırı şişman) ayrılmış, gruplar arası şişmanlık ölçütleri, leptin, adiponektin hormon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Leptin düzeylerinde her 4 grup arasında anlamlı olarak farklılık saptanmış olup, aşırı şişman grubunda en yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır. Şişmanlarda kilolu ve normal ağırlıklılara göre; kilolularda da normal ağırlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır. Sonuç olarak BKİ arttıkça leptin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiş, ancak aşırı şişmanlarda leptin düzeylerinde lineer olmayan bir şekilde artış saptandığı bildirilmiş; leptinin BKİ'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ve aşırı şişmanlardaki bu aşırı artmış leptin düzeylerinin zamanla kilo alımı riskini arttırdığı ve kilo verme girişimlerinin başarısızlıkla sonlanabileceği öne sürülmüştür (206).

Öte yandan diyet ilişkili eksojen şişmanlıkta, leptin eksikliği olmayan şişman fare ve insan çalışmalarında dışardan leptin tedavisi verilmesinin beden ağırlığı ve besin alımında anlamlı azalma sağlamadığı gösterilmiştir (210-212). Şişmanlarda leptin düzeyleri artmakta ancak hiperglisemi düzeltici ya da iştah azaltıcı etkileri görülmemektedir (144). Şişmanlarda artmış olan leptin düzeylerine rağmen iştah azaltıcı bir hormon olan leptinin işlevlerinin gözlenmemesi leptin direnci düşüncesini doğurmuştur (213). Leptin direncinin aşırı yeme ile tetiklenen şişmanlığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir (214). Ancak leptin direncinin altında yatan moleküler mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda birçok hipotez öne sürülmektedir (215). Leptinin kan beyin bariyerini geçememesi, nöronlarda hücre içi leptin sinyal yolağının inhibisyonu ve/ya da leptin reseptörlerinin downregülasyonu leptin direncinin altında yatan mekanizmalar için öne sürülen hipotezler arasındadır (215). Yüksek yağlı beslenmenin yağ kitlesinde artışa neden olarak hiperleptinemiye yol açtığı ve leptin direncini tetiklediği bildirilmiştir (215).

Yapılan çalışmalarda şişman çocuklarda düşük kalorili ya da yağ ve karbonhidrattan kısıtlı diyet sonrası serum leptin düzeylerinde azalma gözlenmiştir (216, 217). Ibarra-Reynoso ve ark. (216) tarafından 6-12 yaş arası 120 şişman olgunun alındığı ileriye dönük çalışmada 2 ay boyunca olguların yarısı yağdan kısıtlı, yarısı da karbonhidrattan kısıtlı beslenme programına alınmış, her iki beslenmenin metabolik ölçütler, leptin ve FGF 21 düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Her iki diyet sonrasında da BKİ, leptin ve FGF 21 düzeylerinde azalma, metabolik ölçütlerde iyileşme (LDL kolesterol de azalma, HDL kolesterolde artış) saptanmıştır. Ayrıca her 2 diyetin de hem öncesinde hem de sonrasında leptin düzeyleri ile BKİ arasında anlamlı olarak ilişki saptanmıştır. Pilcova ve ark. (217) tarafından yapılan çalışmada 99 kilolu ve şişman çocuk 5 haftalık düşük kalorili diyet programına alınmış, diyet programı sonrasında tüm olguların beden ağırlığı, BKİ ve leptin düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Kilolu ve şişman çocukların leptin düzeyleri, her iki cinsiyet için de hem düşük kalorili diyet öncesi hem de sonrasında BKİ ile pozitif yönde anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır (217). Ayrıca her iki cinsiyette de leptin düzeyleri bel ve kalça çevresi, subskapular ve suprailiak deri kıvrım kalınlıkları ile pozitif yönde anlamlı ilişkili saptanmıştır. Sonuç olarak leptinin şişman çocuklarda beden kompozisyonu ve ağırlık kaybı için hassas bir ölçüt olduğu bildirilmiştir (217).

Şişman çocuk ve ergenlerde leptin düzeyinin beden yağ oranı ile pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (202, 203, 208). Bu durumun leptinin yağ dokusundan salınıyor olması ile açıklanmaktadır (203, 207).

Şişman çocuk ve ergenlerde artmış leptin düzeyleri insulin düzeyleri ile ilişkili saptanmıştır (143, 203, 205, 207, 208). Steinberger ve ark. (203), yaş ortalaması 13 yaş olan 342 adet 8. sınıf öğrencilerini dahil ettikleri cohortta, olgulara öglisemik insulin klemp test yaparak insulin duyarlılığını belirlemiş; insulin direnci sendromu ölçütleri (antropometrik ölçümler, kan basıncı, insulin duyarlılığı, açlık insulin düzeyleri ve kan lipidleri) ile leptin arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya alınan olguların leptin düzeyleri ile BKİ'leri arasında pozitif yönde anlamlı ilişkili saptanmış, BKİ değeri medyan değer in altında ve üstünde olanlar olarak olgular 2 gruba ayrıldığında BKİ değeri medyan değer in üzerinde olan grupta leptin düzeylerinin diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Olguların açlık insulin değerleri ile leptin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış, bu ilişki beden yağ oranına göre düzeltildiğinde dahi anlamlı kalmaya devam etmiştir (203). Sonuç olarak insanlarda hiperleptinemi ve hiperinsulinemi birlikteliğinin leptin direnci ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir, çocukluk çağında başlayan insulin direnci ile leptin direnci arasındaki bu bağımsız ilişkinin uzamış şişmanlık süresi ve yaşlanma ile artabileceğini öne sürmüşler, bu nedenle de şişmanlığın erken yaşta yönetiminin önemini vurgulamışlardır (203). Stylianou ve ark. (208) 10,5-16 yaş arası 40 şişman (20'si insulin direnci olan, 20'si insulin direnci olmayan) ergen ile yaşları uyumlu 15 sağlıklı ergeni dahil ettikleri çalışmada, 2 grup arasındaki leptin, ghrelin hormonları düzeylerini karşılaştırmış, bu hormonların insulin direnci ve beden yağ oranı ile ilişkisini araştırmışlardır. Şişman ergenlerde leptin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. İnsulin direnci olan şişman ergenlerin leptin düzeyleri insulin direnci olmayan şişman ergenlere daha yüksek saptanmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çalışmaya alınan olguların leptin düzeyleri; şişmanlık belirteçleri (BKİ ve beden yağ oranı) ve insulin direnci (açlık insulin ve HOMA-IR) ile anlamlı olarak pozitif yönde ilişkili saptanmıştır. BKİ'ne göre düzeltildiğinde leptin düzeyleri ile beden yağ oranı, açlık insulin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamsız bir ilişki saptanmıştır. Leptin düzeyleri bağımsız olarak sadece BKİ ile ilişkili saptanmıştır. Sonuç olarak, elde edilmiş olan sınırdaki istatistiksel anlamlılıktan dolayı, ergenlerde leptinin şişmanlık belirteçlerinden bağımsız olarak insulin direnci ile pozitif yönde korele olabileceğinin dışlanamayacağı bildirilmiştir (208). Bahrami ve ark. (207) daha önce yapılmış bir okul tarama çalışmasına

dahil edilmiş olan 10-18 yaş arası olgu grubundan rastgele seçmiş oldukları 243 kilolu ve şişman, 243 normal ağırlıklı olgu ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, insulin ve leptin değerlerini şişman ergenlerde anlamlı olarak daha yüksek saptamış, bu durumun insulin ve leptin direnci birlikteliğini gösterebileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca abdominal şişmanlığı olan olgularda olmayan olgulara göre leptin ve total kolesterol, trigliserid gibi kardiyometabolik risk etmenleri anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Leptin düzeyleri ile BKİ ve insulin arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamış, leptinin insulin direnci etiolojisinde rol oynuyor olabileceğini bildirmişlerdir (207).

Leptinin inflamatuvar immun yanıtı arttırarak proinflamatuvar bir rol oynadığı ve bu durumun şişmanlığın birçok komplikasyonun patogeneziyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (218). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yüksek leptin düzeylerinin BKİ'den bağımsız olarak metabolik sendrom ile ilişkili olduğu, yüksek leptin düzeylerinin koroner hastalıklar için bağımsız bir risk etmeni olduğu gösterilmiştir (219, 220). Şişman erişkinlerde şişmanlık derecesi arttıkça proinflamatuvar bir belirteç olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve leptin düzeylerinin arttığı gösterilmiş, hiperleptinemi derecesinin; artmış şişmanlık düzeyi ile ilişkili olan proinflamatuvar süreçten önemli oranda sorumlu olduğu bildirilmiştir (221).

Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda da yüksek leptin düzeyleri ile metabolik sendrom ölçütleri arasında ilişki saptanmıştır (143, 222-225). Gonzalez ve ark. (226) 12-17 yaş arası normal ağırlıklı, kilolu ve şişman olarak gruplara ayrılmış toplam 362 ergen ile yaptıkları çalışmada leptin düzeylerini metabolik sendrom ve kan basıncı yüksekliği ile ilişkili saptamıştır. Ko ve ark. (205) çocuklarda leptin düzeylerini total kolesterol, trigliserid ile pozitif yönde, HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı ilişkili saptamıştır. Valle ve ark. (222) 7-9 yaş arası prepubertal 41 şişman, 41 normal ağırlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada leptini sistolik kan basıncı, trigliserid ile pozitif yönde, HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı ilişki saptamıştır. Yine Valle ve ark. (223) tarafından yapılan başka bir çalışmada da 6-9 yaş arası 51 şişman ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu 51 normal ağırlıklı çocuk olgu dahil edilmiş olup şişman çocukların CRP ve leptin düzeyleri normal ağırlıklılarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Şişman çocukların leptin düzeyleri BKİ, insulin, HOMA-IR, trigliserid, PAI-1 değerleri ile pozitif yönde, HDL kolesterol ile negatif yönde anlamlı ilişkili saptanmış, sonuç olarak şişman çocuklarda düşük dereceli inflamasyon, düşük adiponektin ve yüksek leptin düzeylerinin metabolik sendrom ölçütleri ile ilişkili olduğu bildirilmiş, inflamasyon ve adipositokinlerin metabolik sendrom etiolojisinde önemli bir rol

oynayabileceğini öne sürülmüştür (223). Pires ve ark. (202) tarafından 6-17 yaş arası şişman ve normal ağırlıklı çocuk ve ergenle yapılan çalışmada; şişmanlarda leptin, CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, leptin ve CRP arasında pozitif yönde direk ilişki olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ekzojen leptin tedavisi verilen ob/ob farelerde oksidatif stres ve inflamasyonda görev alan genlerin ekspresyonunun, kandaki inflamasyon belirteçleri düzeylerinin belirgin azaldığı gösterilmiştir (227). Madeira ve ark. (224) 2-11 yaş arası 112'i şişman, 36'sı kilolu, 49'u normal ağırlıklı toplam 197 adet prepubertal çocuğu dahil ettikleri kesitsel çalışmada olguları insulin direnci olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayırmış, insulin direnci olan grupta leptin düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Leptin ile insulin direnci arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamış, BKİ dahil diğer değişkenlere göre düzeltildiğinde de bu ilişkinin anlamlı kalmaya devam ettiğini saptamışlardır. Sonuç olarak leptin hormonunun, glukoz metabolizması ve insulin direnci mekanizmalarında şişmanlıktan bağımsız olarak rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Prepubertal çocuklarda leptin düzeyinin metabolik sendrom ve insulin direnci için bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (224). Gonzaga ve ark. (143) tarafından 2-18 yaş arası 200 adet kilolu/şişman çocuk ve ergenin dahil edildiği kesitsel çalışmada leptin ile BKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, trigliserid, insulin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde; HDL kolesterol ile ise negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak şişman çocuk ve ergenlerde leptin düzeyleri ile kardiyovasküler risk etmenleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu ve bu ilişkinin özellikle kızlar ve ergen yaş grubunda daha güçlü olduğu bildirilmiştir; şişman ergenlerde leptin düzeyinin metabolik sendrom ve insulin direnci için bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (143).

2.2.2. Esmer Yağ Dokusu

Yağ dokusunda değişik işlevleri olan üç değişik adiposit tipi bulunmaktadır: beyaz, bej ve kahverengi adipositler (228). Beyaz adipositler fazla enerjiyi depolama ve gerektiğinde diğer dokulara hızlı bir şekilde enerji sağlamaktan sorumlu iken; kahverengi ve bej adipositler ısı üretiminden sorumludur (31). İlk kez interskapular alanda saptanan esmer yağ dokusu, 19. yüzyılın başlarına kadar timusun bir parçası olarak kabul edilmekte iken daha sonra ayrı bir organ olduğu anlaşılmış ve yağ dokusunun farklı bir formu olan endokrin bir organ olarak kabul edilmiştir. Yağ dokusunun ısı üretme (termogenez) özelliği ilk kez 20. yüzyılın ortasında keşfedilmiştir (229). Bu ısı üretimi iskelet kası kasılması gerektirmeden oluşması

nedeniyle "titreme olmaksızın termogenez" ("*Nonshivering thermogenesis*") olarak adlandırılmaktadır (230).

Esmer yağ dokusunda, beyaz yağ dokusuna göre daha çok sinir ucu ve kan damarı bulunur. Olgun kahverengi adipositlerin sitoplazmalarında çok sayıda geniş mitokondriler vardır ve bu nedenle yüksek metabolik aktivite gösterirler. Bir adet büyük yağ damlacığı içeren (uniloküler) beyaz adipositlerin aksine; değişen sayıda yağ damlacığı içeren (multiloküler) hücrelerdir. Genelde hücre çapları, beyaz adipositlere göre daha küçüktür (229, 231).

Beden yüzey alanının beden hacmine oranının fazla olması ve iskelet kası miktarının yetersiz olması nedeniyle hipotermi riski ile karşı karşıya olan yenidoğanlarda esmer yağ dokusu özellikle ana kan damarları ve hayati organların etrafında (boyun, interskapular, supraklaviküler, aksiller, suprarenal bölgeler) bulunmaktadır. Soğuğa maruziyette, esmer yağ dokusu çevrelediği damarlardaki kanı periferik damarlara dolaşıma geçmeden önce ısıtarak yenidoğanlarda beden ısısının sabit kalmasını sağlamaktadır (229). Önceki yıllarda insanlarda yapılmış postmortem histolojik çalışmalardan esmer yağ dokusunun beşinci gestasyon haftasında oluştuğu, doğum zamanında tepe yaptığı ancak, yaşamın ilk yıllarında gerileyerek erişkin dönemde kaybolduğu bildirilmekteydi (23-25). Yapılan son çalışmalarla, hem çocuklarda hem de erişkinlerde işlevsel esmer yağ dokusu varlığı Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) kullanılarak glukoz analogu Flor 18-Florodeoksiglukoz (F18-FDG) tutulumu ile gösterilmiştir (21, 22, 26-29, 232). Çocuklarda işlevsel esmer yağ dokusu varlığı ilk kez onkoloji hastalarının rutin izlemi kapsamında kullanılan PET/BT incelemeleri ile gösterilmiştir (233). İşlevsel esmer yağ dokusu süt çocukluğu döneminden sonra da var olmaya devam etmekte ve özellikle boyun, supraklaviküler, paravertebral ve suprarenal bölgelerde yerleşmektedir (27). İşlevsel esmer yağ dokusu miktarının ergenlik döneminde arttığı, yaşamın sonraki döneminde azaldığı gösterilmiştir (26, 232, 234).

Esmer yağ dokusunun adaptif termojenik etkisi ile enerji harcamasının kısa dönem düzenlenmesindeki önemli rolü göz önünde bulundurularak; enerji dengesinin uzun vadede düzenlenmesi ve dolayısıyla beden yağ içeriği üzerine olası etkileri de araştırılmıştır. Hayvan çalışmalarında bu hipotezi destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; şişman fareler esmer yağ dokularında daha az UCP 1 eksprese ederken, aşırı UCP 1 eksprese eden fareler daha az kilolu saptanmıştır. Ayrıca uzamış soğuk maruziyeti ve/ya da beta 3 adrenerjik agonist

tedavisinin, esmer yağ dokusunda hiperplaziye ve beden yağ miktarında azalmaya neden olduğu saptanmıştır (31, 235).

Birçok hayvan çalışmasında şişman farelerde azalmış esmer yağ dokusu işlevselliği, metabolik bozukluklar ve şişmanlık derecesi artışıyla ilişkili saptanmıştır (236).

İnsanlarda hem klinik hem de deneysel çalışmalar esmer yağ dokusu işlev ve/ya da yaygınlığı ile BKİ, beden yağ içeriği ve viseral yağ depolanması gibi ölçütler arasında ters yönde bir ilişki ortaya koymaktadır. Hem geriye dönük olarak F18-FDG PET/BT sonuçlarının tekrar değerlendirildiği, hem de ileriye dönük olarak yapılan erişkin çalışmalarında BKİ ve beden yağ oranı ile işlevsel esmer yağ dokusu miktarı arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır (21, 22, 28, 237-240). İşlevsel esmer yağ dokusu, normal kilolu erişkinlerde kilolu ve şişmanlara göre 4 kat daha fazla saptanmıştır (21). Esmer yağ dokusu işlevsizliği ile şişmanlık arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (237). Bariatrik cerrahi ile kilo veren şişmanlarda esmer yağ dokusu işlevinin arttığı gösterilmiştir (241). Sonuç olarak işlevsel esmer yağ dokusu daha çok olan insanların şişmanlığa eğiliminin daha az olduğu bildirilmiştir (34, 242).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda da işlevsel esmer yağ dokusu miktarının beden kitle indeksi ile ters orantılı olduğu saptanmış, sonuç olarak çocuklarda esmer yağ dokusunun aktivitesi ile şişmanlık arasında ters yönde bir ilişki olduğu bildirilmiştir (26, 32). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak 9-15 yaş arası, 13'ü normal, 15'i şişman 28 çocuk ve ergen ile yapılan bir çalışmada hepsinin MRG'sinde supraklaviküler yağ dokusu saptanmıştır. Esmer yağ dokusundaki yağ oranı ve T2 gevşeme zamanı (mitokondri demir içeriği ile ters orantılı olan bir MRG parametresi) şişmanlarda daha yüksek saptanmış, bu durumun şişmanların esmer yağ dokusunda daha fazla yağ içeriği miktarı ve daha az vaskülarizasyon, daha az mitokondri varlığını gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak buna bağlı olarak şişmanlarda esmer yağ dokusunun daha az aktif olduğu bildirilmiştir. Ayrıca pubertal ergenlerde prepubertellere kıyasla esmer yağ dokusunun daha aktif olduğu sonucuna varılmıştır (243). Ayrıca çocuk ve ergenlerde işlevsel esmer yağ dokusu ile kas kitlesi ilişkili saptanmıştır (232, 244).

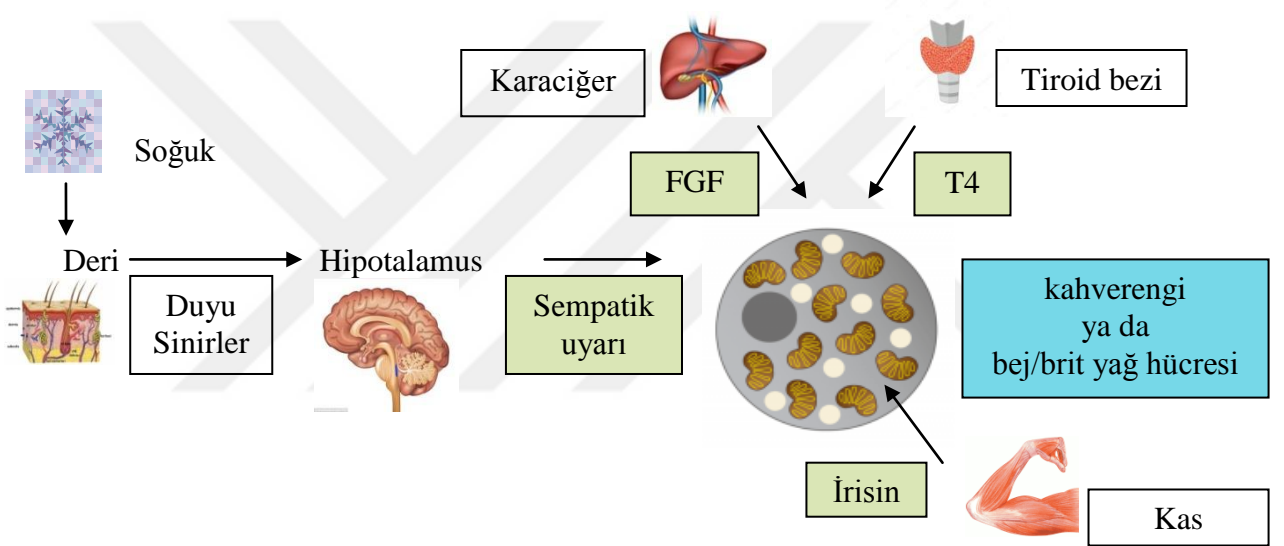
Kahverengi adipositlerin sitoplazması mitokondriden zengindir ve mitokondrileri iç zarlarında proton taşıyıcı bir transmembran proteini olan uncoupling protein 1 (UCP 1) içermektedir (31). Esmer yağ dokusu titreme olmaksızın ısı üretimi işlevini UCP 1 aracılığıyla yapmaktadır. UCP 1, diğer ismiyle termogenin, protonların mitokondri matriksine

geri girmesine izin vererek elektrokimyasal gradienti bozar. Mitokondriyal yağ asidlerinin oksidasyonu artar ve sonuç olarak, UCP 1 solunum zincirinde oksidasyon ile fosforilasyon eşleşmesini bozarak ATP oluşumu yerine ısı üretimine yol açar (31). Bu özellikleriyle kahverengi adipositler kısa ve uzun dönem soğuk maruziyetinde beden ısısının dengede kalmasını sağlamaktadır (231). Uzun yıllar bu olayın yalnızca kahverengi adipositler aracılığıyla gerçekleştirilebildiği düşünülüyordu; ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda, beyaz yağ dokusu içinde de UCP 1 proteini içeren ve esmer yağ dokusu hücrelerine benzer morfolojide hücreler olduğu bildirilmiştir (245, 246). Bu kahverengi-benzeri adipositler (brown-like adipocytes); esmer ve beyaz yağ dokusu hücreleri arası işlevlerinden dolayı "bej" ("beige") ya da "brite" (brown in white) olarak isimlendirilmiştir. Bu hücrelerin, soğuğa maruziyet ya da beta-adrenerjik uyarı gibi farklı çevresel etmenlerle uyarıldıklarında termojenik özellik kazandıkları gösterilmiştir. Bej hücreler, bazal şartlarda klasik beyaz adipositlere benzer moleküller eksprese ederken; uyarıldıklarında yüksek UCP 1 ekspresyonu özelliği kazanıp, kahverengi adipositler gibi ısı üretimi ile enerji harcaması yeteneği kazanmaktadırlar (245, 247, 248). Bu olay "esmerleşme" olarak adlandırılmaktadır. En iyi bilinen ve en önemli bej hücre deposu inguinal yağ depolarıdır. Kahverengi ve bej adipositler bazı farklı özelliklere sahiptir. Bej adipositler beyaz yağ dokusu içinde; özellikle de derialtı beyaz yağ dokusu depolarında bulunurken, klasik kahverengi adipositler genelde interskapular alanda yerleşim gösteren esmer yağ dokusu içinde bulunmaktadır. Klasik kahverengi adipositler, iskelet kası hücreleri gibi *myogenic factor 5* (*myf5*) eksprese eden prekürsör hücrelerden köken almaktadır (249). Myogenic factor 5 -pozitif olan bu prekürsör hücrelerden iskelet kası ya da esmer yağ dokusu hücresi yönüne farklılaşmayı sağlayan *PR domain containing 16* (*PRDM16*) transkripsiyon kofaktörü olduğu bildirilmiştir (249). Bej adipositlerin ise kökeni henüz net olarak bilinmemektedir. Soğuk maruziyetinde beyaz adipositlerin kaybolduğu ve yeni kahverengi-benzeri adipositlerin oluştuğu hipotezi öne sürülmüş, ancak ölü yağ hücresi kalıntısı ya da hücre ölümüne bağlı reaktif inflamasyon belirtisi saptanmaması, prekürsör hücre proliferasyonuna yönelik kanıt olmaması nedeniyle bu hipotez dışlanmıştır (250). Bazı çalışmalarda bej adipositlerin olgun beyaz adipositlerin farklılaşması ile oluştuğunu bildirilmiştir (250, 251). Farklı bir progenitör hücre topluluğundan *de novo* farklılaşma ile oluştuklarını belirten çalışmalar da vardır (252). Bej hücreler, çevresel uyaranlara göre klasik esmer ya da beyaz yağ dokusu hücreleri işlevlerini gösterebilmektedirler. Bu da, prekürsör hücrelerden yeni bir hücre farklılaşmasına gerek duyulmadan, çevresel uyaranlar aracılığıyla bu hücreler üzerine etki ederek, yağ

depolayan/yağ yakan hücre oranının ayarlanabileceği anlamına gelmektedir (253, 254). Genetik deneyler beyaz yağ dokusunda kahverengi-benzeri adipositlerin ortaya çıkmasının, metabolik işlevleri iyileştirmede klasik kahverengi adipositlerin uyarılması kadar etkili olduğunu göstermiştir (255).

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılmış çalışmalar "esmerleşme"nin birçok etmen ile uyarıldığını göstermektedir. Soğuk maruziyeti, tiroid hormonları, beta 3 adrenerejik agonistler ile sempatik sinir sisteminin uyarılması, Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF 21) ve irisin gibi diğer kanda dolaşan moleküller bunlar arasında sayılabilir (41, 256-259).

Şekil 5: Esmer yağ dokusu işlevinin endokrin ve sempatik uyarımlarla düzenlenmesi



Erişkin insanlarda yapılan çalışmalarda soğuğa maruz kalındığında işlevsel esmer yağ dokusu miktarının arttığı gösterilmiştir (21, 22, 27, 28). Soğuğa maruz kalındığında insan esmer yağ dokusunun, uyarılıp, ısı ürettiği ve böylece toplam enerji harcamasına katkısı olduğu gösterilmiştir (237, 260-262). Öte yandan, soğuk ile uyarılan esmer yağ dokusu miktarı şişman erişkinlerde normal ağırlıklılara göre azalmış saptanmıştır (263, 264). Yakın zamanda Leitner ve ark. (263) tarafından yapılan, 20 normal ağırlıklı, 8 şişman erişkin hastanın alındığı çalışmada 13 gün boyunca, günde 5 saat soğuk maruziyeti sonrası, F18-FDG PET/BT kullanılarak olguların esmer yağ dokusu anatomik dağılımı belirlenmiş, hacim ve işlevselliği ölçülmüştür. Şişmanlarda soğuk maruziyeti ile uyarılan esmer yağ dokusu miktarının normal ağırlıklılara göre daha az olduğu saptanmıştır (263). Ayrıca, hem normal kilolu hem de şişmanlarda soğuk ile uyarılan esmer yağ dokusu miktarının önceki

çalışmalarda gösterilene kıyasla çok daha fazla olduğunu bildirilmiş, özellikle şişman bireylerde esmer yağ dokusunun uyarılması ile daha fazla işlevsel esmer yağ dokusu hacmi elde edilebileceğinin altı çizilmiştir (263). Orava ve ark. (264) tarafından yapılan çalışmaya 36 şişman 27 normal ağırlıklı erişkin dahil edilmiş, şişman olguların 20'si 5 aylık zayıflama programına alınmıştır. Tüm olgulara rutin laboratuvar testleri, 2 saatlik OGTT yapılmış, soğuk maruziyeti sonrası PET/BT çekilmiş; F18-FDG kullanılarak glukoz tutulumu, 15O-Oksijenle işaretli H₂O ile esmer yağ dokusundaki kan akımı ölçülmüştür. Soğuk ile uyarılan esmer yağ dokusu glukoz tutulumu ile BKİ, beden yağ oranı, bel ve kalça çevresi arasında ters yönde anlamlı ilişki saptanmış, şişmanlarda soğuk maruziyeti ile uyarılan esmer yağ dokusu miktarı ve glukoz tutulumunun normal ağırlıklılara göre daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca, soğuk maruziyeti sırasında esmer yağ dokusu kan akımı normal ağırlıklı bireylerde şişmanlara kıyasla 2 kat fazla saptanmıştır. Öte yandan, şişman olgularda kilo kaybı öncesi ve sonrası arasında soğuk ile uyarılan esmer yağ dokusu miktarı ve glukoz tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İnsan esmer yağ dokusunun soğuk maruziyeti ile aktivasyonunun şişman bireylerde ciddi anlamda bozulmuş olduğu; soğuk ile uyarılarak saptanabilen esmer yağ dokusuna sahip olmanın sağlıklı bir metabolizmaya sahip olmak ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (264).

Şişman insanlarda esmer yağ dokusunun sempatik uyarıya cevabında da azalma olduğu bildirilmiştir (265). Carey ve ark. (265) tarafından yapılan, 9 normal ağırlıklı ve 9 şişman erişkin hastanın dahil edildiği çalışmada, olgulara semptomimetik bir ilaç olan efedrin ve plasebo verilerek F18-FDG PET/BT ile esmer yağ dokusu tarafından glukoz tutulumu ölçülmüştür. Plasebo ile kıyaslandığında tek doz efedrin uygulaması sonrası esmer yağ dokusu işlevselliğinin arttığı ancak bu artışın sadece normal kilolu olgularda gözlemlendiği saptanmıştır. Sonuç olarak semptomimetik bir ilaç olan efedrinin normal ağırlıklı erişkin bireylerde esmer yağ dokusu işlevini uyarılırken, şişmanlarda bu uyarılmanın bozulmuş olduğu sonucuna varılmıştır (265).

Tüm bu sonuçlar, esmer yağ dokusu miktar ve işlevseliği üzerine değişiklikler ile beden ağırlığı kontrolünün yapılabilineceği düşüncesini doğurmuş, kahverengi adipositlerin ve beyaz yağ dokusunda "esmerleşme"nin uyarılması ile adaptif termogenezi ve dolayısıyla enerji harcamasını arttırarak şişmanlık tedavisinde yeni yöntemler geliştirebilme fikri öne sürülmüştür (266, 267). Şişmanlarda esmer yağ dokusu aktivitesinin az saptanması nedeniyle beyaz yağ dokusundan esmer yağ dokusuna farklılaşmanın bu hastalarda terapötik bir yöntem

olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (268). Farelerde yapılan çalışmalarda esmer yağ dokusu işlevinde az bir artışın bile bazal enerji harcamasında anlamlı bir artışa ve dolayısıyla kilo kaybına yol açtığı saptanmıştır (231). İnsanlarda yapılan ilk çalışmalar da esmer yağ dokusunun oksidatif metabolizmasının total enerji harcamasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (260-262). İnsanlarda esmer yağ dokusunun enerji dengesi ve beden ağırlığının düzenlenmesinde indirekt olarak rol oynayabileceği düşüncesi, feokromositomalı hasta çalışmaları sonucunda doğmuştur (269-271). Lean ve ark. (269, 270) feokromositomalı erişkin hastalarda görülen yüksek noradrenalin konsantrasyonlarının esmer yağ dokusunu uyarak hastalıkla ilişkili kilo kaybına neden olduğunu öne sürmüştür. Yoneshiro ve ark. (242) sağlıklı erişkinlerde soğuk maruziyeti sonrası işlevsel esmer yağ dokusu varlığını araştırmış, uyarılan esmer yağ dokusu varlığına ya da yokluğuna göre olguları 2 gruba ayırmış ve indirekt kalorimetri ile bu olguların enerji tüketimini incelemişlerdir. Soğuk maruziyetinde esmer yağ dokusu aktivasyonu olan hasta grubunda enerji tüketiminde anlamlı (%28) artış saptanırken, esmer yağ dokusu uyarılmayan hasta grubunda ise sadece %3 değişiklik saptamışlardır (242). Sonuç olarak esmer yağ dokusunun, sağlıklı erişkinlerde soğuk maruziyeti ile tetiklenen termogenezden sorumlu olduğu gösterilmiş, ve dolayısıyla tüm beden enerji harcamasına katkı sağlayarak enerji dengesi ve beden yağ miktarı düzenlenmesinde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (242).

Esmer yağ dokusunun enerji dengesi üzerine düzenleyici etkisinin yanı sıra, bazı metabolik bozukluklarda da rol oynayabileceği bildirilmiştir (41). Ouellet ve ark. (239) tarafından yapılan çalışmada 4842 çocuk ve erişkin hastaya ait 6652 F18-FDG PET/BT retrospektif olarak incelenmiş, esmer yağ dokusu miktar ve işlevselliğinin erişkin diyabet hastalarında azalmış olduğunu bildirmiştir. Hanssen ve ark. (272) tip 2 diyabetli erişkinlerde 10 gün boyunca soğuk maruziyeti sonrası esmer yağ dokusu aktivitesinde anlamlı artışla beraber periferik insulin duyarlılığında %43 düzelme saptamıştır. Tüm bu sonuçlar esmer yağ dokusunun şişmanlık ve şişmanlıkla ilişkili bozuklukların etiolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüş, bu nedenle esmer yağ dokusunun şişmanlık ve tip 2 diyabet, kalp damar hastalıkları, metabolik sendrom gibi şişmanlıkla ilişkili hastalıkların tedavisinde bir hedef olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (33-35, 237, 273-278). Ancak, insanlarda esmer yağ dokusunun uyarılmasının kilo kaybı ile ilişkisi hakkında henüz yeterince kanıt bulunmamaktadır, bu nedenle şişmanlık ve şişmanlıkla ilişkili bozuklukların tedavisinde yeni ufuklar açabilecek yeni keşifler için bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına gereksinim vardır (41).

2.2.2.1. Uncoupling Protein 1 (UCP 1)

Uncoupling protein 1, 32 kilodalton ağırlığında, mitokondri iç zarında bulunan proton taşıyıcı bir transmembran proteinidir (31, 279). Protonların tekrar mitokondri matriksine girmesine izin vererek elektrokimyasal gradienti bozar.

Normal şartlarda elektron transportu protonların mitokondri matriksinden zarlar arası boşluğa taşınması ile gerçekleşir ve elektron transfer enerjisinin çoğu matriks dışına proton pompalamak için kullanılır. Bu zar boyunca bir proton gradientinin oluşmasına neden olur. Böylece elektron transfer enerjisi zar boyunca proton gradienti şeklinde korunur, depolanır. Proton gradienti şeklinde depolanan enerji ATP sentezi için gereken enerjiyi sağlar. Bu olay oksidatif fosforilasyon olarak tanımlanır. Uncoupling protein 1, mitokondri iç zarında bir "delik" oluşturarak mitokondri matriksine proton kaçışına neden olmakta, elektrokimyasal gradienti bozmakta, sonuç olarak daha az ATP üretimine neden olmaktadır (280).

Bu durum solunum zincirinde oksidasyon ile fosforilasyon eşleşmesini bozarak ATP oluşumu yerine ısı üretimine yol açar (31). Enerji tüketiminde rol oynaması nedeniyle şişmanlık ile ilişkisi açısından dikkat çekmektedir. Uncoupling protein 1 proteinini kodlayan gen esmer yağ dokusu için bir marker genidir. Başlıca esmer yağ dokusunda eksprese olmakla beraber, memelilerin pankreas hücreleri, insan iskelet kası, beyaz yağ dokusu, fare ve sıçan timus hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir (281).

İlk kez 1994 yılında bir kısım hastada UCP1 geninde polimorfizm saptanmış ve bu durum yıllar içinde kilo almaya eğilimde artış ile ilişkili bulunmuştur (282). Yakın zamanda Türkiye'de 268 şişman and 185 kontrol grubu çocuk ve ergen ile yapılan bir çalışmada, UCP1-3826A/G polimorfizminin çocukluk çağı şişmanlığı gelişiminde rol oynayan etmenlerden biri olduğu bildirilmiştir (283). Carey ve ark. çalışmasında (284) 9 normal ağırlıklı ve 8 şişman erişkin hastalarının derialtı beyaz yağ dokusundan alınan biyopsi örneklerinden adipojenik öncül hücreler elde edilerek kültüre konmuş, bej adipositlere farklılaşmaları sağlanmıştır. Her iki olgu grubunda da adipojenik öncül hücrelerde farklılaşma öncesinde UCP 1 gen ekspresyonu ve proteini saptanmazken, kültüre konulan hücrelerde farklılaşma sonrası hem UCP 1 ekspresyonu hem de UCP 1 proteini saptanmıştır ve western blot yöntemi ile saptanan UCP 1 proteini miktarı normal ağırlıklılarda şişmanlara göre 9 kat daha fazla saptanmıştır. Sonuç olarak insan beyaz yağ dokusu hücrelerinin esmer yağ dokusu hücreleri özelliklerini kazanabileceği ve bu kapasitenin şişmanlarda daha az olduğu bildirilmiştir (284).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, feokromositomalı hastalarda tümör çıkartılması ameliyatı sırasında yağ dokusu biyopsi örnekleri alınmış, her kahverengi adiposit içeren insan yağ dokusunun FGF 21 ekspresyonu gösterilmiştir. Ayrıca FGF 21 ekspresyonunun; yağ dokusundaki kahverengi adiposit miktar ve işlevinin göstergesi olan UCP 1'in ekspresyonu ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (285). Rockstroh ve ark. yapmış olduğu, 131 çocuk ve ergen (87 normal ağırlıklı, 16 kilolu, 28 şişman), 23 erişkin (9 normal ağırlıklı, 9 kilolu, 5 şişman) hastanın dahil edildiği çalışmada, hastalardan elektif cerrahi sırasında yağ dokusu biyopsi örnekleri alınmış, 0-18 yaş arasında çocuk ve ergenlerde kahverengi benzeri yağ hücreleri varlığı araştırılmış ve yaş, yağ dokusu yerleşim yeri ve şişmanlık ile ilişkisi incelenmiştir (286). Normal ağırlıklı 87 çocuğun %10,3'ünde ve bir kilolu süt çocuğunda kahverengi-benzeri, UCP 1 pozitif adiposit saptanırken; şişman çocuk ve erişkinlerin biyopsi örneklerinde kahverengi adiposit saptanmamıştır. Bu sonucun, daha önce yapılmış olan, esmer yağ dokusu varlığı ve beden ağırlığı arasında negatif yönde ilişkinin saptandığı PET/BT çalışmaları sonuçları ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Biyopsi örneklerinde saptanan kahverengi-benzeri adipositler, perirenal, viseral ve deri altı beyaz yağ dokusu içinde dağılmış olarak saptanmış ve kahverengi-benzeri adipositlerde artmış UCP 1 ekspresyonu gözlemlendiği bildirilmiştir. Sonuç olarak kahverengi-benzeri adipositlerin süt çocukluğu döneminden sonra da var olduğu sonucunun altı çizilmiştir (286).

Uncoupling protein 1 gen ekspresyonu soğuk, adrenerjik uyarı, beta3 agonistler ve tiroid hormonları ile uyarılmaktadır. Lipoliz ve serbest yağ asitleri salınımı da UCP1 'i uyarır. Serbest yağ asitleri ile UCP 1'in mitokondri iç zarından proton transportu işlevi uyarılmaktadır (280). Serbest yağ asitlerinin UCP 1'in proton transportu işlevini düzenleme mekanizmaları tartışma konusu olup hala tam olarak aydınlatılmamıştır (280). Fedorenko ve ark. (287) tarafından UCP 1'in proton transportu işlevinin uzun zincirli serbest yağ asitleri bağımlı olduğu gösterilmiştir. Uzun zincirli yağ asitleri anyonları direkt olarak hidrojen iyonlarına bağlanarak UCP 1 tarafından mitokondri iç zarının bir tarafından diğer tarafına taşınmaktadır (287). Uzun zincirli serbest yağ asitlerinin UCP 1 transmembran taşıyıcı proteinine sürekli bağlı kalan bir substrat görevi görerek, hidrojen iyonlarının UCP 1 içinden taşınmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (287). Yakın zamanda Mao ve ark. (288) bir kısma yaşamın 4. haftasından itibaren uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri verdikleri fareleri 12. haftalarından itibaren yüksek yağ içerikli diyet ile beslemiş, bu süreçte farelerin UCP1 protein miktarı ve gen ekspresyonunu, enflamatuvar ve metabolik belirteçlerini incelemişlerdir. Farelere çoklu doymamış yağ asitleri verilmesinin yüksek yağ içerikli

beslenmenin neden olduğu beden ağırlığı ve yağlanma miktarındaki artışı azalttığını, insulin direncini ve glukoz toleransını iyileştirdiğini göstermişlerdir. Bu farelere doymamış yağ asitleri verilmesinin hem esmer yağ dokusu hem de beyaz yağ dokusunda *UCP 1* gen ekspresyonunu uyardığını ve UCP 1 protein seviyelerini arttırdığını *in vivo* olarak göstermişlerdir. Ayrıca esmerleşme ilişkili diğer iki gen olan Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma koaktivatör 1-alfa (*PGC1 α*) ve 16 içeren PR bölgesi (*PRDM16*) gen ekspresyonlarının da UCP 1 ile saptanan gözlemlerle uyumlu olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu farelerde, çoklu doymamış yağ asitleri takviyesi almayanlara göre sistemik ve yağ dokusu enflamasyonunun (TNF- α , IL-6, IL-1 β) ve trigliserid, total kolesterol, serbest yağ asitleri, insulin, AST ve ALT serum düzeyleri gibi metabolik risk belirteçlerinin daha dşuk saptandığı gösterilmiştir (288). Gözlenen bu sonuçların altında yatan mekanizmanın esmerleşmenin uyarılması olduğunu öne sürmüşlerdir (288).

2.2.2.2. Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF 21)

Fibroblast Büyüme Faktörü 21; FGF ailesine ait, insanlarda prekürsör şekli 209, olgun şekli 181 aminoasitten oluşan bir endokrin proteindir (289). Büyük oranda karaciğerden salınmakla beraber; iskelet kası, timus, pankreas, beyaz ve esmer yağ dokusundan da salınmaktadır (256). Hücre yüzeyindeki tirozin kinaz FGF reseptörü ile kofaktörü beta-Klotho kompleksi üzerinden etki etmektedir (290). FGF 21 sentezi karaciğerde PPAR alfa(Peroksizon Proliferatör Aktive Reseptör alfa), adipositlerde PPAR gamma(Peroksizon Proliferatör Aktive Reseptör alfa) ile kontrol edilir (291).

Fibroblast Büyüme Faktörü 21 karbonhidrat, lipid metabolizması ve enerji dengesi düzenlenmesindeki önemli rolü, oksidatif strese karşı koruyucu özelliği ve beyaz yağ dokusunun "esmerleşme"si ile enerji harcamasında artış ve kilo kaybı ile ilişkilendirilirdilmesi nedeniyle dikkat çekmektedir (46, 48, 51, 292).

Fibroblast Büyüme Faktörü 21 glukoz metabolizması, lipoliz, ketogenez ve trigliserid klerensinde rol oynayan bir metabolizma düzenleyicidir (256). Metabolizmanın düzenlenmesinde rol alan bir endokrin etmen olup, yağ dokusu hücrelerine glukoz girişini uyardığı, kan şekeri ve trigliserid düzeylerini düşürdüğü ve şişmanlıktan koruduğu gösterilmiştir (44).

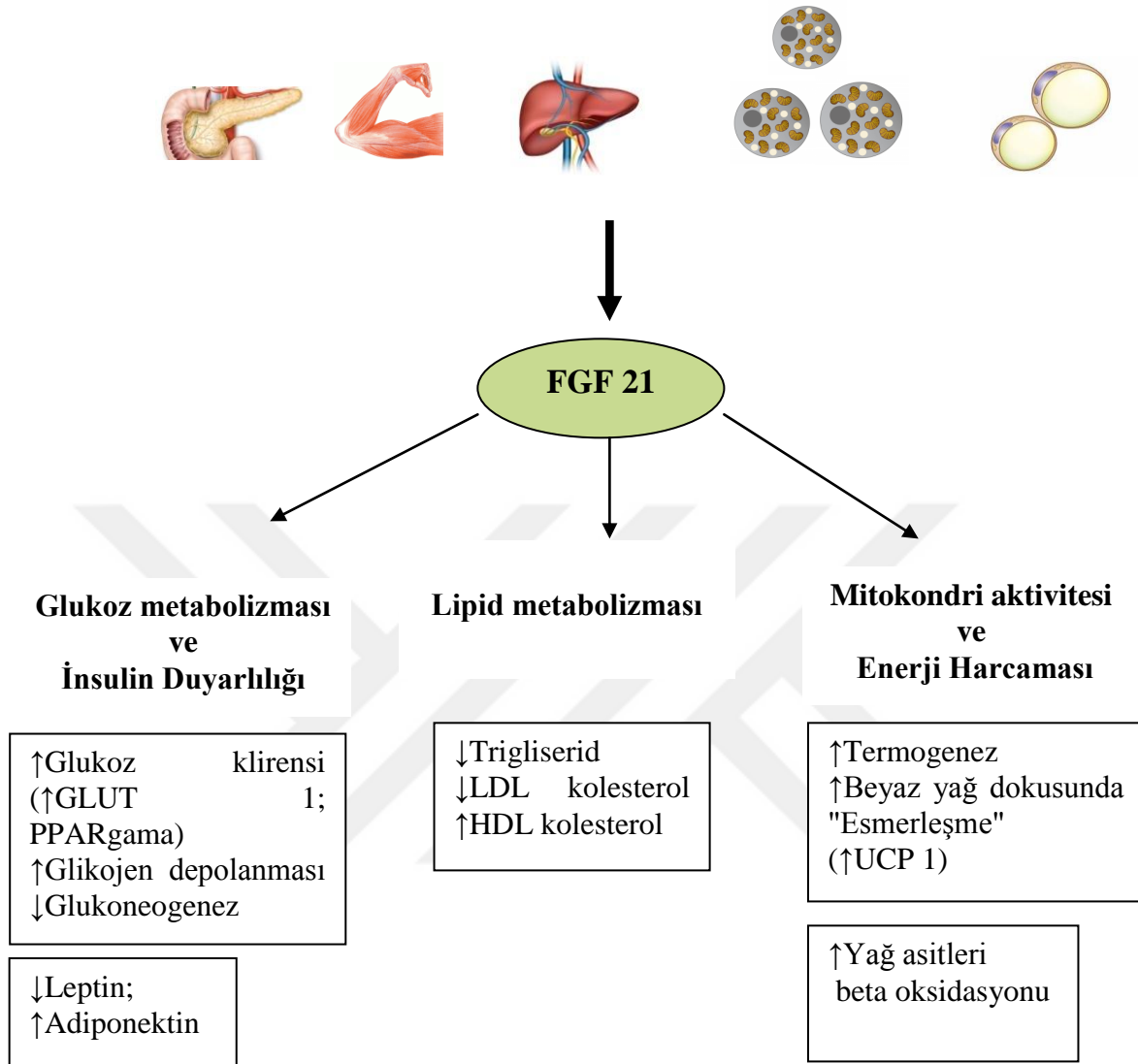
Fibroblast Büyüme Faktörü 21 direkt etki ile hedef hücredeki glukoz taşıyıcı protein 1 (GLUT 1) ekspresyonunu uyararak hücre içine glukoz girişini arttırdığı *in vitro in vivo* olarak

gösterilmiştir (44). Karaciğerde ketogenezi uyardığı ve glikojen depolanmasını arttırıp, glukoneogenezi azalttığı, insulin direncini düzelttiği bildirilmiştir (256). Uzun dönem FGF 21 tedavisi verilen diyabetik rhesus maymunlarda glukoz düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (293). Aksine FGF 21 eksikliği olan farede ketojenik diyet ile beslendiğinde şişmanlık, karaciğer yağlanması ve insulin direnci geliştiği gösterilmiştir (291).

Karaciğerden salınan FGF 21 trigliserid ve LDL kolesterol düzeyini düşürürken, HDL kolesterol düzeyini yükselterek dislipidemi düzeltmektedir (294). Beyne etki ederek sistemik glukokortikoid düzeyini arttırmaktadır (40).

FGF 21, beyaz yağ dokusunda termogenezde görev alan UCP 1 proteininin ekspresyonunu arttırarak esmerleşmeyi uyarmaktadır (40). Yenidoğanlarda visceral ve interskapüler esmer yağ dokusunda FGF 21 ve UCP 1 ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca, FGF 21 mRNA seviyeleri ile UCP 1 mRNA seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak; yenidoğanlarda yağ dokusundaki kahverengi adipositlerin miktarının ve işlevselliğinin bir belirteci olan UCP 1'in gen ekspresyonu arttıkça (yani esmer yağ dokusu olgunlaştıkça ve farklılaştıkça); FGF 21 gen ekspresyonunun da arttığı gösterilmiştir (285).

Şekil 6: FGF 21 'in metabolik işlevleri



FGF 21, kahverengi adipositerin soğuk maruziyetine yanıt olarak uyarılmalarını sağlamaktadır. Ayrıca adiponektinin ekspresyonunu ve salınımını arttırdığı, leptinin salınımını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (40, 44).

Fibroblast Büyüme Faktörü 21 ile "esmerleşme" ve kilo kaybı arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmıştır (47, 295). Serum FGF 21 düzeyleri insanlarda esmer yağ dokusu aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. FGF 21; anti hiperglisemik, anti hiperlipidemik, termojenik bir ilaç olarak şişmanlık, hiperglisemi, insulin direnci ve hiperlipidemi tedavisinde kullanılabilineceği öne sürülmektedir (47, 296). Gaich ve ark.'nın (43) yapmış olduğu randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, şişman ve tip 2 diyabetli hastalara ekzojen

yolla FGF 21 analogu verilmesi ile beden ağırlığı, açlık insulin seviyelerinde anlamlı azalma, dislipidemide düzelme (LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri azalmış, HDL kolesterol düzeyi artmış) saptanmıştır. Sonuç olarak FGF 21 analoglarının, şişmanlık ilişkili metabolik bozuklukların tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (43).

Erişkinlerde yapılan çalışmaların çoğunda şişman bireylerde FGF 21 düzeyi yüksek saptanmış ve bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet ile ilişkili saptanmıştır (50, 51, 53). Şişman çocuk ve ergenlerde yapılan bazı çalışmalarda FGF 21 düzeyleri yüksek saptanmıştır (55, 57, 63). Pediatrik çalışmalarda, serum FGF 21 düzeyleri ile; BKİ ve BKİ-SDS , ağırlık-SDS , bel çevresi ve bel çevresi persentili arasında pozitif yönde ilişkili saptanmıştır (55-57, 63). Ayrıca şişman çocuklarda yapılan diyet kısıtlaması sonrası metabolik ölçütlerde düzelme ile beraber FGF 21 ve leptin düzeylerinde azalma saptanmıştır (216, 297). Bu sonuçlar ışığında şişmanlıkta FGF 21 direnci olabileceği fikri öne sürülmüştür. Nitekim yağdan zengin beslenen şişman farelerde beyaz yağ dokusunda ve karaciğerde FGF 21 reseptörünü ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (298). Öte yandan; erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda FGF 21 düzeyleri ile ağırlık ve BKİ arasında anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (299-301). Ayrıca; Li ve ark. (62) tarafından 6-18 yaş arası 3231 çocuk ve ergenin dahil edildiği çalışmada, FGF 21 düzeyleri şişmanlarda daha düşük saptanmış; BKİ ve bel çevresi ile negatif yönde ilişkili saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada FGF 21 düzeylerinin; insulin, HOMA-IR ve leptin değerleri ile ters yönde ilişkili olduğu saptanmış, düşük FGF 21 düzeyli çocuk ve ergenlerde insulin direnci ve metabolik sendrom riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, çocuk ve ergenlerde insulin direncinin şişmanlıktan bağımsız olarak FGF 21 eksikliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62). Öte yandan; Reinehr ve ark. (297) birbiriyle benzer yaş, cinsiyet ve puberte evresinde toplam 60 şişman çocuk ve ergeni bir yıllık yaşam tarzı değişikliği programına dahil etmiş, olguların ne başlangıç FGF 21 düzeyleri ile ağırlık, BKİ ve z-skorları arasında, ne de bir yılın sonundaki ağırlık, BKİ ve z-skorlarındaki değişiklikler ile FGF 21 düzeylerindeki değişiklikler arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Ancak BKİ z skorunda anlamlı azalma saptanan olguların FGF 21, leptin, insulin ve HOMA-IR düzeylerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma saptanmıştır (297). Hanks ve ark. (302) 7-12 yaş arası, 31'i şişman toplam 69 çocuk ve ergen hastayı dahil ettikleri kesitsel çalışmada FGF 21 düzeyleri ile BKİ-SDS arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Ayrıca FGF düzeyleri ile beden kompozisyonu ölçütleri arasındaki ilişkiyi araştırmış, beden yağ oranı ile FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Kızlarda ve şişmanlarda, yağ ağırlığından bağımsız olarak, yağsız beden ağırlığı ile FGF 21

düzeýi arasında ters yönde anlamlı ilişki saptamışlardır. Benzer şekilde Reinehr ve ark. (55), Korwutthikulrangsri ve ark. (63), Li ve ark. (62) tarafından yapılan çalışmalarda da beden yağ oranı ile FGF 21 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Öte yandan; Giannini ve ark. (57), 186 şişman, 31 normal ağırlıklı toplam 217 ergeni dahil ettikleri; şişmanlık, karaciğer yağlanması ve beden içeriği ölçütleri ile FGF 21 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, viseral yağ miktarı ile plazma FGF 21 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamışlardır.

Erişkinlerde yüksek FGF 21 düzeyleri alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili saptanmıştır (303). Giannini ve ark (57), şişman ergenlerde özellikle de karaciğer yağlanması olanlarda FGF 21 düzeylerini artmış saptamış, şişman ergenlerde plazma FGF 21 düzeylerinin, BKİ ve insülin direncinden bağımsız olarak; serum ALT değerleri, hepatik apoptozis belirteci olan sitokeratin 18 ve karaciğer yağ miktarı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (57). Öte yandan, Reinehr ve ark. (55) 60 şişman, 40 normal ağırlıklı çocuk ve ergen hasta ile yaptıkları çalışmada, FGF 21 düzeylerinin şişmanlık, metabolik sendrom ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisini araştırmış, serum FGF 21 konsantrasyonları ile metabolik sendrom parametreleri, insülin direnci, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve serum ALT değerleri arasında anlamlı ilişki saptamamıştır.

Erişkinlerde FGF 21 düzeyleri ile metabolik sendrom varlığı arasında ilişki saptandığı gösterilmiştir (51, 54). Çocuklarda FGF 21 düzeyleri ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştırmış olan sadece üç çalışma bulunmaktadır. Li ve ark. (62) FGF 21 düzeyleri düşüklüğü ile çocuk ve ergenlerde insülin direnci ve metabolik sendrom riski yüksekliğinin ilişkili olduğunu saptamış iken; Reinehr ve ark. (55) ile Ko ve ark. (56) dolaşımdaki FGF 21 düzeyleri ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki saptamamıştır.

Erişkin çalışmalarında yüksek FGF 21 düzeylerinin şişmanlık ilişkili insülin direnci ve artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ve bu nedenle de FGF 21 direncinin hastalık patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (54). Cheng ve ark. (304) tip 2 diyabet hastalarında normallere göre FGF 21 düzeylerinin daha yüksek olduğu göstermiştir. Berti ve ark. (305) cinsiyet, yaş ve beden yağ oranı açısından birbiriyle uyumlu 20 aşırı şişman erişkini dahil ettikleri çalışmada, olguları insülin duyarlılık indeksi değerlerine göre iki gruba ayırdıklarında düşük insülin duyarlılığı indeksi olanların FGF 21 düzeylerinin iki kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Çocuk ve ergenlerde FGF 21 düzeyinin insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir (55-57, 62, 63, 302). Korwutthikulrangsri ve ark. (63), 9-15 yaş arası 47'si kilolu 254'ü şişman toplam 301 çocuk ve ergende yaptıkları kesitsel çalışmada serum FGF 21 düzeyleri ile HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamış, şişman olup insülin direnci ya da anormal glukoz toleransı olanlarda FGF 21 düzeylerinin şişman olup insülin direnci olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu bulgu ışığında FGF 21'in insülin direncinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Reinehr ve ark. (60) tarafından 12-18 yaş arası, toplam 148 şişman ergenlerde yapılan çalışmada da, tip 2 diyabetli şişman ergenlerde FGF 21 düzeylerinin tip 2 diyabeti olmayan şişman ergenlere göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde Ko ve ark. (56) da FGF 21 düzeyleri ile açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı ilişkili saptamıştır. Ancak tersine; Li ve ark. (62) FGF 21 ile insülin düzeyleri ve HOMA-IR arasında ters yönde anlamlı ilişki saptamış, düşük FGF 21 düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu bulgu sonucunda FGF 21 direncinden çok FGF 21 eksikliğinin insülin direnci patogenezinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Öte yandan; Reinehr ve ark. (55) FGF 21 düzeyleri ile insülin direnci belirteci HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Tüm bu bulgular ışığında bu alanda araştırmaların devam etmesi ve FGF 21'in şişmanlık ve şişmanlık ilişkili komplikasyonlar üzerine nasıl bir etkisi olduğunun araştırılması gerekmektedir.

3. GEREÇ & YÖNTEMLER

3.1. Gereç

Mayıs 2016 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adolesan Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 11-18 yaşları arasında, pubertesi başlamış 64 şişman ile; yaş, cinsiyet ve puberte evreleri hasta grubu ile uyumlu 86 gönüllü, sağlıklı ergen alındı. Şişman hastaların seçiminde Cole ve arkadaşları (66) tarafından, dünya üzerindeki altı farklı ülkede elde edilen büyüme eğrilerinden geliştirilmiş, yaş ve cinsiyete göre BKİ (kg/m²) ölçütleri kullanıldı. Cole kriterlerine göre kilolu olan olgular çalışmamıza alınmadı. Endokrin, genetik, ilaç alımı ve diğer nedenlerin yol açtığı ikincil şişmanlığa neden olabilecek sorunlar (Turner sendromu, steroid hormonlar, cushing sendromu, hipotiroidi vs.), kronik hastalığı, kronik enfeksiyon öyküsü, madde bağımlılığı ya da çalışmaya uyumu engelleyebilecek başka bir psikiyatrik ya da nörolojik bozukluğu olan, son altı ay içinde zayıflamak için herhangi bir yöntem kullanmış olan ya da yakın zamanda fazla miktarda ağırlık kaybetmiş olan şişman ergenler çalışma dışı bırakıldı. Adolesan polikliniğine başvuran tüm şişman hastalar hipertansiyon, dislipidemi, karaciğer yağlanması, insulin direnci, polikistik over sendromu, endokrin nedenlere bağlı ağırlık artışı açısından değerlendirilmekte ve gerekli görülmesi halinde yan dal polikliniklerine başvuruları sağlanmaktadır. Bu değerlendirmeler sonucunda çalışma ölçütlerini dolduran ve araştırmaya katılmayı kabul eden 64 şişman ergenlerle araştırma yürütüldü.

3.2. Yöntem

Etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 05.05.2016 , sayı:164225) alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara, sağlıklılara ve ailelerine çalışma öncesi ayrıntılı bilgi verilerek, yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve Türk Pediatri Kurumu Derneği tarafından finansal olarak desteklendi (Proje no: 22796).

3.2.1 Fizik bakı, klinik ve antropometrik ölçümler

Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri kaydedildi. Her olgunun sistemik fizik bakısı yapıldı. Olguların antropometrik ölçümleri yapıldı. Beden ağırlığı; biyoelektrik

impedans analizi cihazı kullanılarak, olgular cihazın metal ayak plakları üzerinde yalınayak, ayakta duracak şekilde ölçüldü. Boy uzunluğu; Seca (Hamburg, Almanya) marka boy ölçerli terazinin 1 mm'ye duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergesi ile ölçüldü. Boy ölçümü öncesi her olgunun; ayakları çıplak, omuzlarını dikleştirip, ellerini yanlarda tutup, dizlerini kırmadan, ağırlığını her iki ayağında dağılacak şekilde, baş dik ve karşıya bakar şekilde dik durması istendi. Baş arkası, sırt, ayak topuklarının arka kısmı ve kalçanın boy ölçerinin dikey parçası ile temas ediyor olmasına dikkat edildi. Amaçlanan duruş elde edildikten sonra, boy ölçerinin baş parçası aşağıya doğru yavaşça hareket ettirilerek çocuğun başı ile temas etmesi sağlandı. Dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamlara göre belirlenen "cm" değerinden sonuçlar kaydedildi. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

Beden kitle indeksi = tartı (kg)/ boy (m²) formülü ile hesaplandı. Ağırlık, boy, beden kitle indeksi standart sapma skorları (SDS) hesaplandı (306).

Bel ve kalça çevresi, olgu ayakta dik bir şekilde dururken, esnemeyen mezura ile aynı araştırmacı tarafından ölçülüp, "cm" olarak kaydedildi. Bel çevresi arkus kosta ile spina iliaca anterior superior arası mesafenin orta noktasından geçecek şekilde mezura kullanılarak ölçülüp cm olarak kaydedildi. Kalça çevresi ise kalça bölgesinin en geniş bölümünden ölçülerek cm olarak kaydedildi. Bel çevresi SDS'leri Hatipoğlu ve ark. (307) tarafından 7 yaş ve üzeri Türk çocuk ve ergenleri için yaş ve cinsiyete göre oluşturulmuş referans değerlere göre Türk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği tarafından hazırlanmış olan yazılım programı (<http://www.ceddcozum.com/Home/Change?LanguageAbbreviation=tr>) kullanılarak hesaplandı (307). Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile bel/kalça oranı hesaplandı. Kalça çevresi ve bel/kalça çevresi SDS'leri Fredriks ve ark. (308) tarafından Hollandalı çocuk ve ergenler için oluşturulmuş referans değerlere göre hesaplandı .

Sistolik ve diyastolik kan basınçları 15 dakika oturur durumda dinlendikten sonra aynı araştırmacı tarafından ve aynı sfigomanometre ile, kolun 2/3'ünü kaplayan uygun boyutta manşon kullanılarak (ERKA Kallmeyer Medizintechnik GmbH & Co. KG, Germany) ölçüldü. Systolik basınç, sesin ilk başladığı andaki değer, diyastolik basınç ise 5. Korotkoff fazı olarak alındı. Değerler mmHg olarak kaydedildi. Yaş, cinsiyet ve boya göre kan basıncı persentillerini belirlemek için 2004 Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu'nun; Çocuk ve Ergenlerde Yüksek Kan Basıncı Tanı, Değerlendirme ve Tedavi Üzerine Dördüncü Raporu ("The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents") 'nda sağlıklı çocuklardan oluşturulmuş

persentiller rehber olarak kullanıldı (309). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 11-16 yaş arasındaki olgularda kan basıncı persentili 90-95. persentil arası olanlar; 16 yaş ve üzerinde kan basıncı değerleri 130-139/85-89 mmHg olanlar prehipertansiyon olarak kabul edildi. 11-16 yaş arasındaki olgularda yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik ya da diyastolik kan basıncı persentili 95. persentil üzeri; 16 yaş ve üzerindeki olgularda ise kan basıncı değeri 140/90 mmHg ve üzerinde olanlar hipertansiyon olarak kabul edildi (310). İlk kan basıncı ölçüm değerleri yüksek olan olguların ölçümleri izlendi, 1 hafta boyunca günde 2 kez tekrarlanan kan basıncı ölçümleri yüksek bulunanların 24 saat boyunca kan basıncı ölçümü yapıldı.

Puberte evrelemesi, tanner evrelendirmesi kullanılarak yapıldı (311, 312). Kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde 4 ml testis volümü puberte başlamış olarak kabul edildi (311, 312). Pubertesi başlamamış hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2.2. Beden kompozisyonu ölçümü

Beden yağ oranı biyoelektrik impedans analizi ile değerlendirildi. Beden kompozisyonu analizi için Tanita BC- 420 MA (Tanita, Tokyo, Japonya) ölçüm cihazı kullanıldı. Biyoelektrik impedans analizi cihazı; yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yöntemi olup, 50kHz frekansa sahip 800mA'lık bir elektrik akımı ile vücutta farklı noktalar arasında gerilim oluşturarak duyarlı elektrotlar arasındaki yol üzerinde ortaya çıkan voltajı ölçmektedir. Biyoelektrik impedans analizi için olguların; cihazın ayak elektrodlarına çıplak ayakla çıkararak ayakta dik ve eller bedeninin her iki yanında aşağı doğru sarkıtılmış şekilde durması istenerek, her iki el ve ayak elektrodları arasındaki öz direnç farkı ölçüldü. Ölçüm sırasında üst ekstremitelerin gövdeyle ve her iki bacakların birbiriyle temas etmemesine, ölçüm öncesinde ağır egzersiz yapılmamış, yemek yenilmemiş, fazla sıvı tüketilmemiş olmasına dikkat edildi. Biyoelektrik impedans analizi cihazı ile beden ağırlığı, beden yağ oranı (%), beden yağ kitlesi (kg), yağsız beden ağırlığı (kg), kas kitlesi (kg), toplam beden su miktarı (kg), toplam beden su yüzdesi (%) ve beden kitle indeksi saptandı. Ölçümler, biyoelektrik impedans analizi cihazının çalışma prensipleri dikkate alınarak gerçekleştirildi (313). Biyoelektrik impedans analizi cihazı ile saptanan beden kitle indeksi değerleri; tartı (kg)/ boy (m²) formülü kullanılarak hesaplanarak doğrulandı.

3.2.3. Laboratuvar ölçümleri

Hasta ve kontrol grubunun kan sayımları; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp

Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter LH 780 analyzer (ABD) tam kan cihazı kullanılarak yapıldı. Beyaz küre, nötrofil ve lenfosit değerleri için biyokimya laboratuvarı limit değerleri alındı. Hemoglobin (Hb), hematokrit (hct) ve MCV değerlerinin yaş gruplarına göre alt sınırı Dallman anemi ölçütleri ile değerlendirildi (314).

Polikliniğe başvuran tüm şişman ergenlerden istenmekte olan biyokimya tetkikleri [Glukoz, AST, ALT, serum lipidleri (total kolesterol, LDL ve HDL), C-reaktif protein, ürik asit]; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Biyokimya laboratuvarı'nda, cobas® 6000 c501 (Roche Hitachi, Diagnostics, Mannheim, Almanya) analizör cihazı kullanılarak tayin edildi, sonuçlar kaydedildi. Kontrol grubuna alınan normal ağırlıklı ergenlere de glukoz, AST, ALT, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid, C-reaktif protein, ürik asit bakıldı. HDL-dışı kolesterol total kolesterol değerinden HDL kolesterol değeri çıkartılarak (Total kolesterol - HDL) hesaplandı. Total kolesterol/HDL formülü ile aterojenik indeks değeri hesaplandı (86). Bu oranın 4'ün üzerinde olması aterojenik indeks yüksekliği olarak tanımlandı (86). Total kolesterol/HDL kolesterol (Aterojenik indeks AI) >4 (normal: 2,5) kardiyovasküler risk olarak kabul edildi (86). Dislipidemi tanısında; Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (the National Heart, Lung, and Blood Institute) tarafından önerilen kan lipid profili sınırları alındı (**Tablo 4**) (112, 315). Total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ölçümleri için yüksek değerler; HDL kolesterol için düşük değerler dislipidemi olarak kabul edildi (**Tablo 5**).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı için ilişkiyi değerlendirirken kızlarda 22 IU/L üzeri, erkeklerde 26 IU/L üzeri ALT değerleri yüksek olarak kabul edildi. AST değerleri için 40 IU/L üzeri yüksek olarak kabul edildi. C-reaktif protein düzeyi 0,5 mg/dl üzeri, ürik asit düzeyi 5,5 mg/dl üzeri yüksek olarak kabul edildi (cobas® 6000 c501 (Roche Hitachi, Diagnostics, Mannheim, Almanya)).

Tablo 4: Çocuk ve ergenlerde lipoproteinler için düşük, kabul edilebilir, sınırdan, yüksek serum düzeyleri

	Düşük	Kabul edilebilir	Sınırdan	Yüksek
Total kolesterol (mg/dl)		<170	170-199	≥ 200
LDLkolesterol (mg/dl)		<110	110-129	≥ 130
HDL kolesterol (mg/dl)	<40	>45	40-45	
Trigliserid (mg/dl) 0-9 yaş		<75	75-99	≥ 100
Trigliserid (mg/dl) 10-19 yaş		<90	90-129	≥ 130

Tablo 5. Dislipidemi tanımı

Dislipidemi aşağıdakilerden en az birisinin varlığı ile tanımlanmaktadır:

- Total kolesterol yüksekliği (Total kolesterol ≥ 200 mg/dl),
- LDL yüksekliği (LDL ≥130 mg/dl),
- HDL düşüklüğü (HDL < 40 mg/dl),
- Trigliserid yüksekliği (Trigliserid ≥ 130 mg/dl)

İnsülin, serbest T4, TSH, ferritin, 25 hidroksi D vitamini düzeyleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, cobas® 8000 e602 analizör (Roche, Diagnostics, Mannheim, Almanya) cihazı kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile tayin edildi. Şişmanlarda D vitamini düşüklüğü olabildiğinden polikliniğe başvuran tüm şişman ergenlere D vitamini düzeyi bakılmaktadır. Hastaların kan örneği alınması öncesinde poliklinik başvurularında D vitamini kullanım durumları soruldu ve kaydedildi. 25 hidroksi

D vitamini düzeyi 30 ng/ml ve üzerinde normal, 20- 30 ng/ml arası yetersizlik, 20 ng/ml ve altında eksiklik olarak değerlendirildi (316). Serum serbest T4 düzeyi normal aralığın altında ya da üstünde saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Serum TSH düzeyi yüksek bulunan hastalar anti-TPO antikor, anti-TG antikor düzeyleri ve tiroid ultrasonu ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucunda tiroidit saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı (5 hasta). İnsülin direnci indeksi olarak, Homeostaz modeli değerlendirme (Homeostasis Model Assessment) insülin direnç indeksi (HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of insülin resistance) kullanıldı (149).

HOMA-IR = [(açlık glukoz (mg/dl) x açlık insülin (mIU/L)/405] formülüne göre hesaplandı. Ergenlerde HOMA-IR değerinin 3,16'nın üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edildi (150).

Venöz kan örnekleri en az 10 saat açlıktan sonra sabah 08.00-09.00 saatleri arasında alındı. Kan örnekleri, Zentrifugen Universal 320 (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Almanya) santrifüj cihazı kullanılarak 4000 devirde, 5 dakika boyunca santrifüj edilerek süpernatant kısımları ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri eppendorf tüplerine alınarak çalışma zamanına kadar -80°C'de dondurularak saklandı.

Çalışma günü plazma kan örnekleri derin dondurucudan alınarak oda ısısında çözündürüldü. Serbest yağ asitleri, leptin, FGF 21, UCP 1 tetkikleri; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda BioTek™ ELx800™ Absorbance Microplate Readers cihazıyla "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Bu değerlerin üst sınır değeri yoktu. SYA nmol/ml, FGF 21, UCP 1 ve leptin ng/ml biriminde saptandı. FGF 21 değerleri çok ondalı değerler olması nedeniyle 1000 ile çarpılarak pg/ml birimine çevrildi.

Çalışmamızda DRG® marka leptin ELISA kiti, Assaypro® marka FGF 21 ELISA kiti, Sunred® marka UCP1 ELISA kiti, Cusabio® marka FFA ELISA kiti kullanıldı. Tüm plazma örnekleri bir seferde ve aynı kitler ile çalışıldı.

Şişman ergenlerde metabolik sendrom varlığı, Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2007 ölçütlerine göre değerlendirildi (**Tablo 6**) (98).

Tablo 6. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun ergenlerde metabolik sendrom tanımı (IDF 2007 tanı kriterleri) :

10 - 16 yaş için:

• **Abdominal şişmanlık** (Bel çevresinin yaş ve cinsiyete göre 90. persentilin üzerinde ya da kızlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm olması) **ve** ;

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL < 40 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukoza ≥ 100 mg/dl veya bilinen tip 2 diyabet varlığı

≥ 16 yaş için:

• **Abdominal şişmanlık** (Bel çevresinin kızlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm olması) **ve**;

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: erkeklerde < 40 mg/dl, kızlarda < 50 mg/dl ya da hiperlipidemi tedavisi
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg ya da antihipertansif tedavi
- Açlık kan glukoza ≥ 100 mg/dl ya da bilinen tip 2 diyabet varlığı metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır.

3.2.4. Oral glukoz tolerans testi

Şişman tüm hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Test en az 8-10 saat açlıktan sonra, sabah 08:00-09:00 arası başlatıldı. Test öncesinde hastanın en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmiş olması ve normal aktivite önerildi. Periferik venöz damar yolu açılıp 0.dakika (açlık) kan örneği alındıktan sonra 5 dakika içinde 1.75 g/kg (maksimum 75 g) glukoz içecek şekilde hazırlanmış solüsyon her çocuğa içirildi. Solüsyon içme işlemi tamamlandıktan 0, 30, 60, 90, 120 ve 180. dakikalarda kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde kan glukoz ve insulin tayini yapıldı (0, 30, 60, 90, 120, 180.

dakikalarda glukoz; 0, 120, 180. dakikalarda insulin tayini yapıldı). Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diyabet tanıları için oral glukoz tolerans testinde kan şekerinin değerlendirilmesi **tablo 7**'de verilmiştir (147).

Tablo 7: Oral Glukoz Tolerans Testinde kan şekerinin değerlendirilmesi

		Venöz Plazma (mg/dl)
Normal	Açlık	<110
	2.saat	<140
Bozulmuş Glukoz Toleransı	Açlık	<126
	2.saat	140-199
Bozulmuş Açlık Glukozu	Açlık	110-125
	2.saat	<140
Diabetes Mellitus	Açlık	≥126
	2.saat	≥200

OGTT ile insulin duyarlılığını değerlendirmek için Gutt indeksi ve Oral glukoz insulin duyarlılık (OGIS) indeksi kullanıldı. Gutt indeksi OGTT sırasında ölçülen 0. ve 120. dakika insulin ve glukoz konsantrasyonları değerleri kullanılarak özel formülü ile hesaplandı (151).

$$\text{Gutt indeksi} = [(75.000 + (\text{glukoz } 0' - \text{glukoz } 120') \times 0,19 \times \text{Ağırlık}) / 120] / \text{MPG} / \log(\text{MSI})$$

MPG (*mean plasma glucose*)= ortalama plazma glukozu = (glukoz 0' + glukoz 120')/2 (mg/L), MSI (*mean serum insulin*) = ortalama serum insulini = (insulin 0' + insulin 120') / 2 (mU/L)

Oral glukoz insulin duyarlılık (OGIS) indeksi, insulin duyarlılığı için referans test olan Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi ile karşılaştırılarak erişkinlerde geçerliliği gösterilmiş olan ve sadece 3 kan örneğinin alınmasını gerektirdiği için basit bir yöntem olarak değerlendirilen bir testtir (152). OGIS indeksi; 75 gram glukoz ile yapılan 3 saatlik OGTT'nin 0, 120. ve 180. dakikalarındaki glukoz konsantrasyonları ile 0. ve 120. dakika insulin konsantrasyonları kullanılarak, <http://webmet.pd.cnr.it/ogis/index.php> adresinden internet aracılığı ile indirilen Microsoft Excel elektronik hesap tablosu programı ile hesaplandı (erişim tarihi=20.10.2017) (152, 153). Bu indekslerin değerleri arttıkça insulin duyarlılığı artmaktadır.

3.2.5. Radyolojik görüntüleme

Şişman hastalarda hepatosteatoz varlığını ve hepatosteatoz varlığında derecesini araştırmak için karaciğer ultrasonografisi yapıldı. Tüm ultrasonografik incelemeler tek bir merkezde (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı) Aplio™ 500 (Toshiba, Japonya) marka renkli doppler ultrason cihazı ile yapıldı. Hasta supin veya gerekirse yan yatar pozisyonda iken 4 MHz'lik konveks probe ile optimal frekans kullanılarak parankim ekojenitesi değerlendirildi. Şişman ergen kızlar polikistik over sendromu açısından pelvik ultrasonografi ile değerlendirildi.

3.2.6. İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel çözümler için "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizler için kategorik değişkenler yüzde (%) ve frekans (n), sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ("ortalama \pm SS") ya da ortanca, en düşük ve en yüksek değer ile ifade edildi. Verilerin normallik dağılımı grafiksel ve analitik testlerle incelendi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. İki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım şartları sağlanıyorsa Student t testi, normal dağılım şartları sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bir verinin 3'lü grup karşılaştırması için kruskal wallis testi kullanıldı. Kontenjans tablolarında vaka sayısı çok az olduğu durumlarda satır veya sütun birleştirmelerine gidildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için parametrik dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testi, non-parametrik dağılım gösterenlerde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Doğrusal regresyona alınacak değişkenlerden normal dağılım şartlarını sağlamayanlar için logaritmik (ln) dönüşüm uygulandı. Normal dağılım koşullarını sağlayanlar regresyon modeline alındı, dönüşüm ile de regresyona uygun hale getirilemeyen değişkenler regresyon modellerinin dışında tutuldu. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adölesan Bilim Dalı Polikliniği' ne Mayıs 2016 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında 11-18 yaş aralığında, çalışmaya alınma ölçütlerini dolduran 64 şişman ergen başvurdu.

Ölçütleri dolduran 86 normal ağırlıklı ergen kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen ergenlerin yaş ortalaması $14,30\pm 1,86$ yıl idi. Şişman ergenlerin yaş ortalaması $14,25\pm 1,84$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $14,35\pm 1,883$ idi. Çalışma grubunu oluşturan 64 şişman ergen ile normal ağırlıklı kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,710$) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunun demografik özelliklerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

		Şişman (n=64)		Normal ağırlıklı (n=86)		p değeri
Yaş (yıl) ^a		14,25±1,84		14,35±1,88		0,710*
Cinsiyet	Kız (n = 79) ^β	34	53,1	45	52,3	0,923**
	Erkek (n=71) ^β	30	46,9	41	47,6	
Puberte Evresi	Evre 2 (n=23) ^β	10	15,6	13	15,1	0,824**
	Evre 3 (n=41) ^β	16	25,0	25	29,1	
	Evre 4 (n=55) ^β	26	40,6	29	33,7	
	Evre 5 (n=31) ^β	12	18,8	19	22,1	

*Mann Whitney U

** Ki-kare

^a Ortalama±SS

^β N /%

Araştırmaya alınan ergenlerin 79'u (%52,7) kız, 71'i (%47,3) erkek idi. Şişman ergenlerin 34 (%53,1)'ü kız, 30 (%46,9)'u kızdı. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,923$) (**Tablo 8**). Araştırmaya dahil edilen ergenlerin 23'ü (%15,3) evre iki, 41'i (%27,3) evre üç, 55'i (%36,7) evre dört, 31'i (%20,7) evre beş pubertede idi. Şişman ergenlerin 10 (%15,6) 'u evre iki, 16 (%25)'sı evre üç, 26 (%40,6)'sı evre dört, 12 (%18,8)'si evre beş pubertede idi. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında puberte evreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,824$) (**Tablo 8**).

Şişman kız ve erkeklerin puberte evrelerine göre dağılımı anlamlı olarak farklı idi ($p=0,008$). Kızlar, erkeklere kıyasla daha ileri puberte evresinde idi. Puberte evresi 4 olanlarda kızların, puberte evresi 2 olanlarda erkeklerin oranı daha fazla idi (**Tablo 9**).

Tablo 9. Kız ve erkeklerin puberte evrelerine göre dağılımı

Puberte evresi		Şişman (n=64)		p değeri*	Normal ağırlıklı (n=86)		p değeri*
		n	%		n	%	
Kızlar (n = 79)	Evre 2 (n=8)	2	3,1	0,008	6	6,9	0,082
	Evre 3 (n=19)	6	9,4		13	15,1	
	Evre 4 (n=40)	20	31,2		20	23,2	
	Evre 5 (n=12)	6	9,4		6	6,9	
Erkekler (n=71)	Evre 2 (n=15)	8	12,5		7	8,1	
	Evre 3 (n=22)	10	15,6		12	13,9	
	Evre 4 (n=15)	6	9,4		9	10,5	
	Evre 5 (n=19)	6	9,4		13	15,1	

* Ki-kare

Çalışma ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri **Tablo 10**'da gösterilmiştir. Normal ağırlıklı ergenlerin BKİ ortalaması $19,59 \pm 1,95$ kg/m² (*normal ağırlıklı kızların $19,51 \pm 1,71$ kg/m², normal ağırlıklı erkeklerin $19,68 \pm 2,19$ kg/m²*); şişman ergenlerin BKİ ortalaması $31,97 \pm 3,54$ kg/m² (*şişman kızların $32,02 \pm 3,28$ kg/m², şişman erkeklerin $31,91 \pm 3,87$ kg/m²*) idi. Normal ağırlıklı ergenlerin ağırlık ortalaması $51,09 \pm 9,84$ kg; şişman ergenlerin ağırlık ortalaması $85,77 \pm 16,45$ kg idi. Şişman ergenlerin ağırlık, ağırlık Z-skoru, BKİ ve BKİ Z-skoru normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her bir ilişki için $p < 0,001$).

Normal ağırlıklı ve şişman ergenler arasında boy açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,174$) (**Tablo 10**). Şişman erkeklerin boy ortalaması ($167,01 \pm 11,09$) kızlarınkinden ($159,64 \pm 7,22$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,006$).

Tablo 10. Çalışma grubunun antropometrik özelliklerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Şişman (n=64)		Normal ağırlıklı (n=86)		p değeri*
	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	
Ağırlık (kg)	85,77	16,45	51,09	9,84	<0,001
Boy (cm)	163,10	9,88	160,69	9,83	0,174
BKİ (kg/m ²)	31,97	3,54	19,59	1,95	<0,001
BKİ Z-skoru	2,72	0,68	-0,43	0,65	<0,001
Beden yağ ağırlığı (kg)	31,51	8,61	8,445	3,65	<0,001
Beden yağ oranı (%)	36,76	6,63	16,54	6,62	<0,001
Yağsız beden ağırlığı (kg)	54,03	12,26	42,65	9,12	<0,001
Kas ağırlığı (kg)	51,46	11,44	40,47	8,68	<0,001
Toplam beden sıvısı (kg)	39,66	8,77	31,12	6,78	<0,001
Toplam beden sıvısı oranı (%)	46,29	4,84	61,10	4,86	<0,001

*Mann Whitney U

Şişman ergenlerde beden yağ ağırlığı, beden yağ oranı, yağsız beden ağırlığı, kas ağırlığı, total beden sıvısı normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha fazla saptanırken; normal ağırlıklı ergenlerde total beden sıvısı oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı (her bir ilişki için $p<0,001$) (**Tablo 10**).

Beden yağ ağırlığı ve yağ oranı kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla saptanırken (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$); yağsız beden ağırlığı, kas ağırlığı, toplam beden sıvısı ağırlığı ve toplam beden sıvısı oranı da erkeklerde anlamlı olarak daha fazla saptandı (her bir ilişki için $p<0,001$).

Tablo 11. Çalışma grubunun kan basıncı yüksekliğinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

		Şişman (n=64)		Normal ağırlıklı (n=86)		p değeri*
Arteriyel kan basıncı	Normal (n=117) ^a	40	62,5	77	89,5	<0,001
	Prehipertansiyon (n=25) ^a	16	25	9	10,5	
	Hipertansiyon (n=8) ^a	8	12,5	0		
Sistolik kan basıncı	Normal (n=139) ^a	54	84,4	85	98,8	0,003
	Prehipertansiyon (n=5) ^a	4	6,3	1	1,2	
	Hipertansiyon (n=6) ^a	6	9,4	0		
Sistolik kan basıncı değeri (mmHg) ^β		115,5±10,9		108,3±8,7		<0,001
Diyastolik kan basıncı	Normal (n=121) ^a	43	67,2	78	90,7	0,001
	Prehipertansiyon (n=24) ^a	16	25	8	9,3	
	Hipertansiyon (n=5) ^a	5	7,8	0		
Diyastolik kan basıncı değeri (mmHg) ^β		73,6±7,9		68,4±7,6		<0,001

*Ki-kare

^a N /%

^β Ortalama±SS

Şişman ergenlerin SKB ortalaması (115,5±10,9 mmHg) ve DKB ortalaması (73,6±7,9 mmHg) normal ağırlıklı ergenlerinden SKB (108,3±8,7 mmHg) ve DKB (68,4±7,6 mmHg) ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**Tablo 11**).

Normal ağırlıklı ergenlerde hipertansiyon saptanmadı. Şişman ergenlerin 8 'inde (%12,5) hipertansiyon saptandı. Üçünün hem sistolik hem diyastolik hipertansiyonu, 3'ünün izole sistolik hipertansiyonu, 2'sinin izole diyastolik hipertansiyonu mevcuttu. Hipertansiyon saptanan 8 şişman olgunun 6'sı kız, 2'si erkek idi. Şişman kızlarda hipertansiyon %17,6, şişman erkeklerde %6,7 olarak saptandı. Normal ağırlıklı ergenlerin 9 (%10,5)'unda, şişman ergenlerin 16 (%25)'sında prehipertansiyon saptandı. Şişman ergenlerde prehipertansiyon sıklığı normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (**Tablo 11**). Şişman ergenlerin beden yağ ağırlıkları ile bel çevreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,396$, $p=0,001$). Şişman ergenlerin BKİ ile bel çevreleri arasında da anlamlı ilişki saptandı ($r=0,479$, $p<0,001$).



4.2. Laboratuvar Değerleri

Tablo 12. Çalışma grubunun glukoz metabolizması ölçütlerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Şişman	Normal ağırlıklı	p değeri
	(n=64)	(n=86)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	75,89 ±9,18	75,99 ±6,03	0,937*
Açlık insülin (uU/ml)	21,55 ±15,95	9,91 ±5,46	<0,001**
HOMA-IR	4,18 ±3,49	1,85 ±0,97	<0,001**

* Student T testi

** Mann-Whitney U testi

Şişman ergenlerin açlık insülin, HOMA-IR değerleri normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her bir ilişki için $p < 0,001$). Açlık kan şekeri düzeyleri açısından ise şişman ve normal ağırlıklı ergenler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,937$) (Tablo 12).

Tablo 13. Çalışma grubunun insülin direnci durumunun normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Şişman		Normal ağırlıklı		p değeri*
	(n=64)		(n=86)		
	n	%	n	%	
İnsülin direnci olmayanlar (HOMA-IR ≤ 3,16) (n=118)	35	54,7	83	96,5	<0,001
İnsülin direnci olanlar (HOMA-IR > 3,16) (n=32)	29	45,3	3	3,5	

* Ki Kare

Şişman ergenlerin 29 (%45,3) 'unda, normal ağırlıklı ergenlerin ise 3 (%3,5)'ünde olmak üzere toplamda ergenlerin 32 (%21,3)'sinde insulin direnci saptandı (**Tablo 13**). Şişman ergenlerde insulin direnci normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0,001$) (**Tablo 13**). Şişman ergenlerin HOMA-IR değerleri ile bel çevresi Z skorları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,254$, $p=0,043$).

Tablo 14. Şişman kız ve erkeklerin OGTT gruplarına göre dağılımı

	Normal OGTT (n=57)		Bozulmuş Glukoz Toleransı ya da Diyabetes Mellitus (n=7)		p değeri*
	n	%	n	%	
Kız (n=34)	31	54,38	3	42,85	0,564
Erkek (n=30)	26	45,62	4	57,15	

* Ki kare

Şişman ergenlerden 57 (%89)'sinin OGTT sonucu normal olarak değerlendirildi. OGTT yapılan şişman ergenlerin 6'sında (%9,4) bozulmuş glukoz toleransı, 1'inde (%1,6) ise diyabet saptandı. Bozulmuş glukoz toleransı saptanan 6 olgunun 3'ünde (%50) insulin direnci de mevcuttu. Hiçbir şişman olguda bozulmuş açlık glukozu saptanmadı. İstatistiksel analizler yapılırken diyabet saptanan bir olgu, bozulmuş glukoz toleransı grubuna dahil edildi ve bu grup prediyabet ve diyabet grubu olarak adlandırıldı (**Tablo 14**). Normal OGTT sonucu saptanan şişman ergenler ile prediyabet ya da diyabet saptanan şişman ergenler arasında yaş, cinsiyet, puberte, ağırlık, BKİ, beden yağ oranı açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,675$, $p=0,564$, $p=0,598$, $p=0,100$, $p=0,172$). Prediyabet ya da diyabet saptanan ergenlerin bel çevresi, bel çevre Z skoru, ağırlık Z skoru normal OGTT sonucu saptananlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,039$; $p=0,033$; $p=0,020$).

Prediyabet ya da diyabet saptanan şişman ergenler ile normal OGTT sonucu olan şişman ergenler arasında serbest yağ asidi düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,129).

Tablo 15. Çalışma grubunun AST, ALT, ürik asit düzeylerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Şişman (n =64)		Normal ağırlıklı (n =86)		p değeri*
Normal ALT (n=129) ^a	43	67,2	86	100	<0,001*
Yüksek ALT (n=21) ^a	21	32,8	0	0,0	
Normal AST (n=145) ^a	59	92,2	86	100	0,008*
Yüksek AST (n=5) ^a	5	7,8	0	0,0	
ALT (IU/L) ^β	20 (8-131)		10 (4-24)		<0,001**
AST (IU/L) ^β	21 (13-84)		17 (10-37)		<0,001**
AST/ALT oranı ^β	1,05 (0,58-2,22)		1,59 (0,86-3,6)		<0,001**
Ürik asit (mg/dl) ^β	5,15 (3-8,8)		3,8 (2,2-6)		<0,001**

* Ki Kare

** Mann-Whitney U testi

Normal ağırlıklı ergenlerin tamamının ALT ve AST düzeyleri normal saptandı. Şişman ergenlerin 21'inin (%32,8) ALT düzeyi NASPGHAN rehberi tarafından önerilen limit değerlerin üzerinde saptandı (**Tablo 15**). Bunların 13'ü erkek, 8'si kız idi. Şişman ergenlerin 5'inin (%7,8) AST düzeyi yüksek saptandı (**Tablo 15**). Bunların 3'ü erkek, 2'si kız idi.

Şişman ergenlerde AST, ALT, ürik asit düzeyleri ve AST/ALT oranı normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (her biri için $p < 0,001$) (Tablo 15).

Tablo 16. Çalışma grubunun lipid metabolizması ölçümleri yüksekliklerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

		Şişman (n=64)		Normal ağırlıklı (n=86)		p değeri*
		n	%	n	%	
Total kolesterol	Normal (n=111)	38	59,4	73	84,9	0,001
	Sınırdaki yüksek (n=26)	16	25,0	10	11,6	
	Yüksek (n=13)	10	15,6	3	3,5	
LDL kolesterol	Normal (n=114)	35	54,7	79	91,9	<0,001
	Sınırdaki yüksek (n=22)	17	26,6	5	5,8	
	Yüksek (n=14)	12	18,8	2	2,3	
Trigliserid	Normal (n=88)	19	29,7	69	80,2	<0,001
	Sınırdaki yüksek (n=31)	18	28,1	13	15,1	
	Yüksek (n=31)	27	42,2	4	4,7	
HDL kolesterol	Normal (n=88)	30	46,9	58	67,4	0,021
	Sınırdaki düşük (n=35)	17	26,6	18	20,9	
	Düşük (n=27)	17	26,6	10	11,6	
HDL-dışı kolesterol	Normal (n=109)	32	50	77	89,5	<0,001
	Sınırdaki yüksek (n=26)	20	31,3	6	7,0	
	Yüksek (n=15)	12	18,8	3	3,5	

* Ki kare

Tablo 17. Çalışma grubunun lipid metabolizması ölçümleri düzeylerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Şişman (n=64)	Normal ağırlıklı (n=86)	p değeri
	Ortanca (En düşük-en yüksek)	Ortanca (En düşük-en yüksek)	
Total kolesterol (mg/dl)	165,5 (109-312)	141,5 (78-236)	<0,001*
LDL kolesterol (mg/dl)	104 (48-249)	80,5 (20-154)	<0,001**
Trigliserid (mg/dl)	114 (35-349)	64,5 (34-198)	<0,001**
HDL kolesterol (mg/dl)	44 (27-86)	48 (26-133)	0,006**
HDL-dışı kolesterol (mg/dl)	119 (54-276)	89 (33-194)	<0,001**
Total kolesterol/HDL (Aterojenik indeks)	3,45 (1,84-8,67)	2,79 (1,41-5,62)	<0,001**
Serbest yağ asitleri (nmol/ml)	1222,07 (2,05-21735,96)	1204,825 (3,42-22251,71)	0,875**

* Student T testi

** Mann Whitney U testi

Şişman ergenlerin total kolesterol ($p<0,001$), LDL ($p<0,001$), Triglisericid ($p<0,001$) ve HDL-dışı kolesterol ($p<0,001$) düzeyleri normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek; HDL ($p=0,006$) düzeyleri ise normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (**Tablo 17**). Şişman ve normal ağırlıklı ergenler arasında serbest yağ asitleri düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,875$) (**Tablo 17**). Şişmanların BKİ, BKİ Z-skoru yani şişmanlık derecesi ve beden yağ oranları arttıkça serbest yağ asiti düzeyleri artmakta idi (sırasıyla $r=0,330$, $p=0,008$; $r=0,391$, $p=0,001$; $r=0,365$, $p=0,003$). Şişman ergenlerin serbest yağ asitleri düzeyleri, total kolesterol ve LDL düzeyleri ile anlamlı olarak pozitif yönde ilişkili saptandı (sırasıyla $p=0,026$; $p=0,045$).

Total kolesterol düzeyi, normal ağırlıklı ergenlerin 3 (%3,5)'ünde, şişman ergenlerin 10 (%15,6) 'unda yüksek ; normal ağırlıklı ergenlerin 10 (%11,6)'unda, şişman ergenlerin 16 (%25) 'sında sınırda yüksek saptandı. Normal ağırlıklı ergenlere göre şişman ergenlerde sınırda yüksek total kolesterol ve yüksek total kolesterol anlamlı olarak daha sık saptandı (p=0,001) (**Tablo 16**).

LDL kolesterol düzeyi, normal ağırlıklı ergenlerin 2 (%2,3)'sinde, şişman ergenlerin 12 (%18,7) 'sinde yüksek; normal ağırlıklı ergenlerin 5 (%5,8)'inde, şişman ergenlerin 17 (%26,6) 'sinde sınırda yüksek saptandı. Normal ağırlıklı ergenlere göre şişman ergenlerde sınırda yüksek LDL kolesterol ve yüksek LDL kolesterol anlamlı olarak daha sık saptandı (p<0,001) (**Tablo 16**).

Trigliserid düzeyi, normal ağırlıklı ergenlerin 4 (%4,7)'ünde, şişman ergenlerin 27 (%42,2) 'sinde yüksek; normal ağırlıklı ergenlerin 13 (%15,1)'inde, şişman ergenlerin 18 (%28,1) 'inde sınırda yüksek saptandı. Normal ağırlıklı ergenlere göre şişman ergenlerde sınırda yüksek trigliserid ve yüksek trigliserid anlamlı olarak daha sık saptandı (p<0,001) (**Tablo 16**).

HDL kolesterol düzeyi, normal ağırlıklı ergenlerin 10 (%11,6)'unda, şişman ergenlerin 17 (%26,6) 'sinde düşük; normal ağırlıklı ergenlerin 18 (%20,9)'inde, şişman ergenlerin 17 (%26,6) 'sinde sınırda düşük saptandı (**Tablo 16**).

Düşük HDL kolesterol şişman ergenlerde normal ağırlıklı ergenlere kıyasla daha fazla sıklıkta saptandı. Fakat sınırda düşük HDL kolesterol saptanma durumu sıklığı açısından her iki olgu grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Düşük HDL kolesterol erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,015). HDL-dışı kolesterol, normal ağırlıklı ergenlerin 3 (%3,5)'ünde, şişman ergenlerin 12 (%18,75) 'inde yüksek ; normal ağırlıklı ergenlerin 6 (%7)'sında, şişman ergenlerin 20 (%31,25) 'inde sınırda yüksek saptandı. Sınırda yüksek ve yüksek HDL-dışı kolesterol; şişman ergenlerde normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha sık saptandı (p<0,001) (**Tablo 16**).

Total kolesterol/HDL kolesterol (aterojenik indeks) normal ağırlıklı ergenlerin 6(%7) sında, şişman ergenlerin 19 (%29,7)'unda 4'ün üzerinde saptandı. Aterojenik indeks şişman ergenlerde normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001) (**Tablo 17**).

Tablo 18. Çalışma grubunun dislipidemi durumunun normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Şişman (n=64)		Normal ağırlıklı (n=86)		p değeri*
	n	%	n	%	
Dislipidemisi olmayanlar (n=99)	28	43,8	71	82,6	<0,001
Dislipidemisi olanlar (n=51)	36	56,3	15	17,4	

* Ki Kare

Total kolesterol, LDL, HDL-dışı kolesterol, trigliserid için yüksek değerler, HDL için düşük değerler dislipidemi olarak kabul edildi. Şişman ergenlerin 36'sında (%56,3), normal ağırlıklı ergenlerin 15'inde (%17,4) dislipidemi saptandı (**Tablo 18**). Dislipidemi şişman ergenlerde, normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p<0,001) (**Tablo 18**).

Tablo 19. Çalışma grubunun lipid metabolizması ölçümlerinin insulin direnci ile ilişkisi

	İnsulin direnci olmayan şişmanlar (n=35)	İnsulin direnci olan şişmanlar (n=29)	p değeri
	Ortanca (En düşük-en yüksek)	Ortanca (En düşük-en yüksek)	
Total kolesterol (mg/dl)	165 (109-312)	166 (118-215)	0,346*
LDL kolesterol (mg/dl)	103 (48-249)	111 (62-160)	0,984**
Trigliserid (mg/dl)	107 (35-252)	133 (39-349)	0,068**
HDL kolesterol (mg/dl)	48 (35-86)	42 (27-60)	0,01**
HDL-dışı kolesterol (mg/dl)	118 (54-276)	120 (72-178)	0,69**
Serbest yağ asitleri (nmol/ml)	1255,41 (2,05-21735,96)	1185,34 (112,97-4034,24)	0,407**

* Student T testi

** Mann-Whitney U testi

İnsulin direnci olan şişman ergenlerin HDL düzeyleri insulin direnci olmayan şişmanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,010$) (**Tablo 19**). İnsulin direnci olan ve olmayan şişman ergenler arasında total kolesterol, LDL, trigliserid, HDL dışı kolesterol ve serbest yağ asiti düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 19**). İnsulin direnci olan şişmanlarda dislipidemi sıklığı insulin direnci olmayan şişmanlara göre sınırdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,053$). Şişman ergenlerin HOMA-IR ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde, HDL düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r= 0,293$, $p=0,019$; $r= -0,280$, $p=0,025$).

Tablo 20. Şişman kız ve erkeklerin metabolik sendrom durumuna göre dağılımı

	Metabolik sendrom olmayan şişmanlar (n=49)		Metabolik sendrom olan şişmanlar (n=15)		p değeri*
	n	%	n	%	
Kız (n=34)	26	53,1	8	53,3	0,985
Erkek (n=30)	23	46,9	7	46,7	

* Ki kare test

Şişman ergenlerin 15'inde (%23,4) metabolik sendrom saptandı. Metabolik sendromu olan ergenlerin 8'i (%53,3) kız, 7'i (%46,7) erkek idi. Metabolik sendrom varlığı açısından kız ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,985$) (**Tablo 20**). Metabolik sendrom saptanan ve saptanmayan şişman ergenler arasında yaş, puberte, ağırlık, BKİ, beden yağ oranı açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,247$, $p=0,985$, $p=0,903$, $p=0,511$, $p=0,634$, $p=0,775$).

İnsulin direnci saptanan şişman ergenlerin 11 (%37,9)'inde, saptanmayanların 4 (%11,4)'ünde metabolik sendrom saptandı. Metabolik sendrom saptanan şişmanlarda insulin direnci sıklığı (%73,3) metabolik sendrom saptanmayanlara (%36,7) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,013$) (**Tablo 21**). Metabolik sendromu olan şişman ergenlerin açlık insulin, HOMA-IR değerleri metabolik sendrom saptanmayan şişmanlarınkine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,032$, $p=0,026$) (**Tablo 22**). Ancak açlık kan şekeri

düzeyleri açısından metabolik sendrom saptanan ve saptanmayan şişman ergenler arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 22).

Tablo 21. Çalışma grubunun insülin direnci durumunun metabolik sendrom durumuna göre dağılımı

	Metabolik sendrom olmayan şişmanlar (n=49)		Metabolik sendrom olan şişmanlar (n=15)		p değeri*
	n	%	n	%	
İnsülin direnci olmayanlar (n=35)	31	63,3	4	26,7	0,013*
İnsülin direnci olanlar (n=29)	18	36,7	11	73,3	

*Ki Kare

Tablo 22. Çalışma grubunun glukoz metabolizması ölçütlerinin metabolik sendrom durumuna göre dağılımı

	Metabolik sendrom olmayan şişmanlar (n=49)	Metabolik sendrom olan şişmanlar (n=15)	p değeri
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	74,96 ±8,36	78,93±11,24	0,288*
Açlık insülin (uU/ml)	19,09 ±14,24	29,56 ±18,93	0,032**
HOMA-IR	3,59 ±2,82	6,11 ±4,73	0,026**

* Student T testi

** Mann-Whitney U testi

Tablo 23. Çalışma grubunun enflamasyon belirteçlerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Şişman (n=64)	Normal ağırlıklı (n=86)	p değeri
	Ortanca (En düşük-en yüksek)	Ortanca (En düşük-en yüksek)	
Beyaz küre (/mm ³)	7,700 (4,200-12,700)	6,650 (3,500-12,000)	0,001*
Nötrofil (/mm ³)	4,400 (1,900-8,900)	3,500 (1,600-8,500)	0,002**
Lenfosit (/mm ³)	2,450 (1,300-4,600)	2,200 (600-3,900)	0,023**
Nötrofil / lenfosit oranı	1,6887 (0,77-4,5)	1,6893 (0,70-7,83)	0,271**
C-reaktif protein (mg/dl)	0,265 (0,03-3,48)	0,05 (0,01-0,82)	<0,001**

*Student T testi

** Mann Whitney U testi

Şişman ergenlerde normal ağırlıklı ergenlere göre beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayısı ve serum C-reaktif protein düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,002, p=0,023, p<0,001) (**Tablo 23**). Nötrofil/lenfosit oranı açısından ise normal ağırlıklı ve şişman ergenler arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,271) (**Tablo 23**).

İnsulin direnci saptanan şişman ergenlerin enflamasyon belirteçleri düzeyleri (beyaz küre, nötrofil, lenfosit, CRP) insulin direnci olmayan şişmanlarınkine göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,012; p=0,032; p=0,043; p=0,022). Şişman ergenlerin HOMA-IR değerleri ile beyaz küre ve lenfosit sayıları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırayla r=0,258, p=0,039; r=0,260, p=0,038).

Beden yağ oranı beyaz küre, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ile pozitif yönde anlamlı ilişkili saptandı (sırayla r=0,277, p=0,027; r=0,356, p=0,004; r=0,293, p=0,019). Beden yağ ağırlığı beyaz küre ve nötrofil sayısı ile pozitif yönde anlamlı ilişkili saptandı (sırayla r=0,252, p=0,045; r=0,279, p=0,025).

4.3. Ultrasonografi Sonuçları

Tablo 24. Çalışma grubunun cinsiyetlerinin batin ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumuna göre dağılımı

Ultrasonografide karaciğer görünümü	Normal karaciğer görünümü (n=25)		Evre 1 yağlanma (n=27)		Evre 2 ya da Evre 3 yağlanma (n=12)		p değeri*
	n	%	n	%	n	%	
Kız (n=34)	16	64	15	55,56	3	25	0,021
Erkek (n=30)	9	36	12	44,44	9	75	

* Ki kare

Tablo 25. Çalışma grubunun karaciğer işlev testlerinin batin ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumuna göre dağılımı

	Karaciğer yağlanması olmayan şişmanlar (n=25)	Evre 1 karaciğer yağlanması (n=27)	Evre 2 ya da Evre 3 karaciğer yağlanması (n=12)	p değeri*
	Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ortanca (en düşük- en yüksek)	
ALT (IU/L)	16 (9-53)	19 (8-78)	39,5 (22-131)	<0,001
AST (IU/L)	20 (13-84)	20 (13-49)	31 (23-82)	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	5,1 (3-7,1)	5,1 (3,6-7,8)	6,1 (4,4-8,8)	0,033

*Kruskal Wallis

Şişman ergenlerin 39'unda (%60,9) karın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması saptandı. Bunların 27'si (%69,2) evre 1; 9'u (%23,1) evre 2; 3'ü (%7,7) evre 3 yağlanma idi. (**Tablo 24**). Karaciğer yağlanması olan ve olmayan şişman ergenler arasında yaş, cinsiyet, puberte, ağırlık, BKİ, beden yağ oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,421$, $p=0,163$, $p=0,856$, $p=0,248$, $p=0,487$, $p=0,234$). Ancak evre 3 karaciğer yağlanması olanların hepsi erkekti. İstatistiksel analiz yapılırken evre 2 ve evre 3 karaciğer yağlanması olan şişman olgular bir grupta birleştirildi. Şişman kızlara kıyasla şişman erkeklerde evre 2 ya da evre 3 karaciğer yağlanması anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta saptandı ($p=0,021$).

Karaciğer yağlanması saptanan şişman ergenlerin ALT düzeyleri karaciğer yağlanması saptanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek, AST/ALT oranları da anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,003$). Karaciğer yağlanması saptanan ve saptanmayan şişman ergenler arasında AST ve ürik asit düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak evre 2 ya da 3 karaciğer yağlanması olan ergenlerin hem ALT hem de AST ve ürik asit düzeyleri evre 1 yağlanması olanlara (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,028$) ve hiç yağlanması olmayanlara (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,008$) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Evre 1 karaciğer yağlanması olan şişman ergenler ile karaciğer yağlanması olmayan ergenler arasında ALT, AST, ürik asit düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 25**).

Karaciğer yağlanması saptanan şişman ergenlerin 17 (%43,6)'sinde, karaciğer yağlanması saptanmayan ergenlerin 12 (%48)'sinde insulin direnci saptandı, gruplar arasında insulin direnci sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,729$).

Karaciğer yağlanması olan ve olmayan şişman ergenler arasında açlık kan şekeri ve insulin, HOMA-IR, OGIS ve Gutt insulin duyarlılık indeksleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,758$, $p=0,995$, $p=0,995$, $p=0,887$, $p=0,847$).

Tablo 26. Şişman ergenlerin lipid metabolizmasının ölçümleri batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumuna göre dağılımı

	Karaciğer yağlanması olmayan şişmanlar (n=25)	Karaciğer yağlanması olan şişmanlar (n=39)	p değeri
	Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ortanca (en düşük- en yüksek)	
Total kolesterol (mg/dl)	164 (109-237)	166 (118-312)	0,440*
LDL kolesterol (mg/dl)	91 (48-190)	111 (62-249)	0,231**
Trigliserid (mg/dl)	122 (35-188)	111 (39-349)	0,918**
HDL kolesterol (mg/dl)	49 (33-86)	43 (27-73)	0,195**
Serbest yağ asitleri (nmol/ml)	973,1 (66,41 - 19568,05)	1258,80 (2,05- 21735,96)	0,052**

* Student T testi

** Mann-Whitney U testi

Karaciğer yağlanması olan şişman ergenler ile karaciğer yağlanması olmayan şişman ergenler arasında total kolesterol, LDL, trigliserid, HDL açısından anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 26**).

Karaciğer yağlanması saptanan şişman ergenlerin 22 (%56,4)'sinde dislipidemi saptandı. 6 (%15,4)'sında total kolesterol, 7 (%17,9)'sinde LDL, 16 (%41)'sında trigliserid, 15 (%38,5)'inde aterosjenik indeks yüksekliği, 13 (%33,3)'ünde HDL düşüklüğü saptandı. Karaciğer yağlanması olan ve olmayan şişmanlar arasında dislipidemi sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,974).

Karaciğer yağlanması olan şişmanların serbest yağ asitleri düzeyleri karaciğer yağlanması olmayanlara göre anlamlılık sınırında yüksekti (**Tablo 26**).

Şişman ergen kızların 4'ünde pelvik ultrasonografide polikistik over görünümü saptandı.

4.4. Leptin Düzeyleri ile İlişkili Etmenler

Tablo 27. Çalışma grubunun leptin düzeylerinin normal ağırlıklı ergenlerle karşılaştırılması

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Şişman olgular (n=64)	15,15 (2,73-44,12)	<0,001
Normal ağırlıklı olgular (n=86)	2,62 (0,26-13,65)	

*Mann-Whitney U testi

Şişman ergenlerin leptin değerleri normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). (Tablo 27)

Tablo 28. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile yaşları arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)

		Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)
Yaş (yıl)	r değeri	0,047
	p değeri	0,712

Şişman ergenlerin yaşı ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=0,047$, $p=0,712$) (Tablo 28).

Tablo 29. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile cinsiyetleri arasındaki ilişki

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Kız (n=34)	17,24 (5,61-44,12)	<0,001
Erkek (n=30)	12,34 (2,73-36,2)	

*Mann Whitney U testi

Şişman kızların leptin düzeyi erkeklerinkinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001) (Tablo 29).

Tablo 30. Çalışma grubunun puberte evrelerine göre leptin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ki Kare	p değeri*
Evre 2 puberte (n=10)	12 (4,95-19,2)	5,982	0,113
Evre 3 puberte (n=16)	14,92 (5,97-44,12)		
Evre 4 puberte (n=26)	16,44 (3,54-31,44)		
Evre 5 puberte (n=12)	12,09 (2,72-27,09)		

* Kruskal-Wallis Testi

Şişman ergenlerin puberte evreleri ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,113$) (Tablo 30).

Tablo 31. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)
Ağırlık (kg)	r değeri	0.462
	p değeri	0,094
Ağırlık Z-skoru	r değeri	0.418
	p değeri	0,001
Boy (cm)	r değeri	-0.122
	p değeri	0,338
Boy Z-skoru	r değeri	-0.061
	p değeri	0,630
BKI (kg/m ²)	r değeri	0.346
	p değeri	0,005
BKI Z-skoru	r değeri	0.540
	p değeri	<0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r değeri	-0,015
	p değeri	0,907
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	r değeri	-0.176
	p değeri	0,165

Tablo 32. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile beden kompozisyonu ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)
Beden yağ ağırlığı (kg)	r değeri	0,502
	p değeri	<0,001
Beden yağ oranı (%)	r değeri	0,579
	p değeri	<0,001
Yağsız beden ağırlığı (kg)	r değeri	-0.163
	p değeri	0,197
Beden kas ağırlığı (kg)	r değeri	-0.167
	p değeri	0,187
Toplam beden sıvısı ağırlığı (kg)	r değeri	-0.167
	p değeri	0,188
Toplam beden sıvısı oranı (%)	r değeri	-0,580
	p değeri	<0,001

Şişman ergenlerin leptin düzeyi ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiler Tablo 31 ve 32'de verilmiştir. Şişman ergenlerin ağırlık Z-skoru, BKİ ve BKİ Z-skoru ile leptin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,418$, $p<0,001$; $r=0,346$, $p<0,001$; $r=0,540$, $p<0,001$) (**Tablo 31**). Şişman ergenlerin sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 31**).

Şişman ergenlerin leptin düzeyleri ile beden yağ ağırlığı ve beden yağ oranı arasında pozitif yönde, toplam beden sıvısı oranı ile negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,502$, $p<0,001$; $r=0,579$, $p<0,001$; $r=-0,580$, $p<0,001$). Şişman ergenlerin serum leptin düzeyleri ile yağsız beden ağırlığı, beden kas ağırlığı, toplam beden sıvısı ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 32**).

Tablo 33. Çalışma grubunun kan basıncı durumuna göre leptin düzeyleri

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)	p değeri*
	Ortanca (en düşük- en yüksek)	
Hipertansiyon olmayanlar (n=56)	14,87 (2,73-36,2)	0,516
Hipertansiyon olanlar (n=8)	16,44 (4,95-44,12)	

*Mann-Whitney U testi

Hipertansiyonu olan ve olmayan şişman ergenler arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,516$) (**Tablo 33**).

Tablo 34. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile glukoz metabolizması ölçütleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	r değeri	-0,026
	p değeri	0,838
Açlık insulin (mU/L)	r değeri	0,274
	p değeri	0,028
2. saat kan şekeri (mg/dl)	r değeri	-0,074
	p değeri	0,559
HOMA-IR	r değeri	0,250
	p değeri	0,047
Gutt indeksi	r değeri	0,006
	p değeri	0,961
OGİS indeksi	r değeri	- 0,160
	p değeri	0,207

Şişman ergenlerin serum leptin düzeyleri ile glukoz metabolizması ölçütleri arasındaki ilişkiler Tablo 31, 32, 33'de verilmiştir. Şişman ergenlerin serum leptin düzeyleri ile açlık insulin ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,279$, $p<0,001$; $r=0,250$, $p<0,001$) (**Tablo 34**). Leptin düzeyleri ile açlık kan şekeri, Gutt ve OGİS insulin duyarlılık indeksleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 34**).

Tablo 35. Çalışma grubunun insülin direnci durumuna göre leptin düzeyleri

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
İnsülin direnci olmayanlar (HOMA-IR \leq 3,16) (n=35)	13,44 (2,73- 31,44)	0,011
İnsülin direnci olanlar (HOMA-IR $>$ 3,16) (n=29)	16,78 (8,32-44,12)	

*Mann-Whitney U testi

İnsülin direnci saptanan şişman ergenlerin leptin düzeyleri insülin direnci saptanmayan ergenlerinkine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,011) (**Tablo 35**).

Tablo 36. Çalışma grubunun OGTT gruplarına göre leptin düzeyleri

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Normal OGTT (n=57)	15,21 (2,73-44,12)	0,991
Bozulmuş Glukoz Toleransı ya da Diyabetes Mellitus (n=7)	16,78 (7,39-36,20)	

*Mann-Whitney U testi

Normal OGTT sonucuna sahip şişman ergenler ile bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabeti olan ergenler arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,991) (**Tablo 36**).

Tablo 37. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile karaciğer işlev testleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)

		Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)
ALT (IU/L)	r değeri	-0,194
	p değeri	0,125
AST (IU/L)	r değeri	-0,240
	p değeri	0,057
AST/ ALT	r değeri	0,109
	p değeri	0,390
Ürik asit (mg/dl)	r değeri	-0,143
	p değeri	0,259

Şişman ergenlerin AST, ALT, ürik asit değerleri ve AST/ALT oranı ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 37**). AST yüksekliği saptanan şişman ergenlerin leptin düzeyleri AST düzeyi normal saptanan ergenlere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,018$) (**Tablo 38**). ALT yüksekliği saptanan şişman ergenler ile ALT normal saptanan ergenler arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,233$) (**Tablo 37**).

Tablo 38. Çalışma grubunun ALT, AST düzeylerine göre leptin düzeyleri

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
ALT yüksekliği olmayanlar (n=43)	15,59 (2,73-36,2)	0,233
ALT yüksekliği olanlar (n=21)	13,97 (3,54-44,12)	
AST yüksekliği olmayanlar (n=59)	15,59 (2,73-44,12)	0,018
AST yüksekliği olanlar (n=5)	6,67 (3,54-16,78)	

* Mann-Whitney U testi

Batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması olan şişman ergenler ile karaciğer yağlanması olmayan şişman ergenler arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,068). Ultrasonografik bulguları farklı olan şişman ergenler arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,170) (**Tablo 38**).

Tablo 39. Çalışma grubunun batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması durumlarına göre leptin düzeyleri

Ultrasonografide karaciğer görünümü	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ki Kare	p değeri*
Normal karaciğer (n=25)	17,98 ±8,30	3,545	0,170
Evre 1 karaciğer yağlanması (n=27)	14,94 ±6,86		
Evre 2 ya da Evre 3 karaciğer yağlanması (n=12)	13,70 ±9,16		

*Kruskal Wallis

Tablo 40. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile lipid metabolizması ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)
Total kolesterol (mg/dl)	r değeri	-0,075
	p değeri	0,558
LDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	-0,086
	p değeri	0,501
Trigliserid (mg/dl)	r değeri	-0,055
	p değeri	0,667
HDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	0,235
	p değeri	0,061
HDL-dışı kolesterol (mg/dl)	r değeri	-0,112
	p değeri	0,379
Total kolesterol/HDL (Aterojenik indeks)	r değeri	-0,207
	p değeri	0,100
Serbest yağ asitleri (nmol/ml)	r değeri	-0,175
	p değeri	0,165

Şişman ergenlerin leptin düzeyleri ile total kolesterol, LDL, trigliserid, HDL, HDL-dışı kolesterol düzeyleri, total kolesterol/HDL oranı ve serbest yağ asiti düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 40**).

Tablo 41. Şişman ergenlerde dislipidemi varlığı durumuna göre leptin düzeyleri

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Dislipidemisi olmayan şişmanlar (n=28)	15,98 (2,73-44,12)	0,273
Dislipidemisi olan şişmanlar (n=36)	14,87 (3,61-27,09)	

*Mann-Whitney U testi

Dislipidemi saptanan şişman ergenlerin leptin düzeyleri ile dislipidemi saptanmayan şişman ergenlerin leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,273) (**Tablo 41**).

Tablo 42. Şişman ergenlerde metabolik sendrom varlığı durumuna göre leptin düzeyleri

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Metabolik sendromu olmayan şişmanlar (n=49)	70,13 (2,73-44,12)	0,330
Metabolik sendromu olan şişmanlar (n=15)	13,97 (4,95-23,47)	

* Mann-Whitney U testi

Metabolik sendromu olan ve olmayan şişman ergenler arasında leptin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,330) (**Tablo 42**). IDF metabolik sendrom kriterlerine göre trigliserid yüksekliği olanlarda trigliserid yüksekliği olmayanlara göre leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,003) (**Tablo 43**).

Tablo 43. Şişman ergenlerde metabolik sendrom ölçütleri varlığı durumuna göre leptin düzeyleri

	Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
HDL düşüklüğü olmayanlar (n=44)	15,98 (2,78- 44,12)	0,625
HDL düşüklüğü olanlar (n=20)	13,69 (3,61-31,44)	
Trigliserid yüksekliği olmayanlar (n=46)	15,60 (2,73- 44,12)	0,003
Trigliserid yüksekliği olanlar (n=18)	14,25 (4,95- 21,57)	
Kan basıncı yüksekliği olmayanlar (n=54)	14,87 (2,73- 36,20)	0,001
Kan basıncı yüksekliği olanlar (n=10)	16,44 (4,95- 44,12)	

* Mann-Whitney U testi

Tablo 44. Çalışma grubunun leptin düzeyleri ile enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)

		Serum [Leptin] düzeyi (ng/ml)
Beyaz küre (/mm ³)	r değeri	0,260
	p değeri	0,038
Nötrofil (/mm ³)	r değeri	0,260
	p değeri	0,038
Lenfosit (/mm ³)	r değeri	0,083
	p değeri	0,514
Nötrofil /lenfosit oranı	r değeri	0,200
	p değeri	0,113
C-reaktif protein (mg/dl)	r değeri	0,273
	p değeri	0,029

Şişman ergenlerin leptin düzeyleri ile enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki Tablo 44 'de verilmiştir. Şişman ergenlerin leptin düzeyleri ile beyaz küre, nötrofil, C-reaktif protein düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,260$, $p<0,001$; $r=0,260$, $p<0,001$; $r=0,273$, $p<0,001$) (**Tablo 44**)

4.5. FGF 21, UCP 1 Düzeyleri ile İlişkili Etmenler

Tablo 45. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)
Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)	r değeri	0,113
	p değeri	0,373

Şişman ergenlerin serum UCP 1 düzeyleri ile FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 45**).

Tablo 46. Şişman olma durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Normal ağırlıklı olgular (n=86)	71 (0,96- 6136)	0,702	10,99 (0,006- 76,180)	0,812
Şişman olgular (n=64)	70 (2- 1010)		8,82 (0,4- 77,2)	

* Mann Whitney U testi

Şişman ve normal ağırlıklı ergenler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,702; p=0,812) (**Tablo 46**).

Tablo 47. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyi ile yaşları arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
Yaş (yıl)	r değeri	-0,215	-0,031
	p değeri	0,089	0,810

Şişman ergenlerin yaşı ile FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $r = -0,215$, $p = 0,089$; $r = -0,031$, $p = 0,810$) (**Tablo 47**).

Tablo 48. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile cinsiyetleri arasındaki ilişki

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Kız (n=34)	72,5 (6-1010)	0,276	11,62 (0,4-77,02)	0,137
Erkek (n=30)	45 (2-952)		6,72 (0,62-65,56)	

*Mann Whitney U testi

Şişman kız ve erkekler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0,276$, $p = 0,137$) (**Tablo 48**).

Tablo 49. Çalışma grubunun puberte evrelerine göre FGF 21 ve UCP 1 düzeylerinin değerlendirilmesi

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ki Kare	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ki Kare	p değeri*
Evre 2 puberte (n=10)	141 (12-1010)	5,465	0,141	8,01 (1,04-55,95)	1,884	0,597
Evre 3 puberte (n=16)	67 (4-168)			4,55 (1,08-65,56)		
Evre 4 puberte (n=26)	85,5 (6-324)			8,68 (0,4-74,06)		
Evre 5 puberte (n=12)	28 (2-952)			12,89 (0,62-77,02)		

* Kruskal-Wallis Testi

Şişman ergenlerin puberte evreleri ile FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,141$; $p=0,597$) (**Tablo 49**).

Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiler **Tablo 50, 51, 52**'de verilmiştir. Şişman ergenlerin ağırlık ve ağırlık Z-skoru, boy, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve kalça çevresi Z -skoru, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arttıkça FGF 21 düzeyleri anlamlı olarak azalmakta idi (sırasıyla $r= -0,420$, $p=0,001$; $r= -0,273$, $p=0,029$; $r= -0,380$, $p=0,002$; $r= -0,332$, $p=0,007$; $r= -0,280$, $p=0,025$; $r= -0,248$, $p=0,048$; $r= -0,257$, $p=0,041$; $r= -0,287$, $p=0,021$; $r= -0,411$, $p=0,001$) (**Tablo 50, 51**). Şişman ergenlerin ağırlık, boy, beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve bunların Z skorları, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile UCP 1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 50, 51**).

Tablo 50. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
Ağırlık (kg)	r değeri	-0,420	0,085
	p değeri	0,001	0,502
Ağırlık Z-skoru	r değeri	- 0,273	0,171
	p değeri	0,029	0,176
Boy (cm)	r değeri	- 0,380	0,064
	p değeri	0,002	0,616
Boy Z-skoru	r değeri	-0,187	0,141
	p değeri	0,139	0,266
BKI (kg/m ²)	r değeri	- 0,332	0,092
	p değeri	0,007	0,469
BKI Z-skoru	r değeri	-0,192	0,165
	p değeri	0,128	0,194
Bel çevresi (cm)	r değeri	-0,280	0,048
	p değeri	0,025	0,704
Bel çevresi Z-skoru	r değeri	-0,182	0,037
	p değeri	0,151	0,769
Kalça çevresi (cm)	r değeri	-0,248	0,095
	p değeri	0,048	0,456
Kalça çevresi Z-skoru	r değeri	-0,257	0,045
	p değeri	0,041	0,722

Tablo 51. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile kan basıncı düzeyleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r değeri	- 0,287	0,021
	p değeri	0,021	0,869
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	r değeri	- 0,411	- 0,043
	p değeri	0,001	0,737

Tablo 52. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 ile beden kompozisyonu ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
Beden yağ ağırlığı (kg)	r değeri	-0,230	0,140
	p değeri	0,068	0,269
Beden yağ oranı (%)	r değeri	0,015	0,084
	p değeri	0,903	0,511
Yağsız beden ağırlığı (kg)	r değeri	-0,431	0,019
	p değeri	<0,001	0,082
Beden kas ağırlığı (kg)	r değeri	-0,429	0,015
	p değeri	<0,001	0,909
Toplam beden sıvısı ağırlığı (kg)	r değeri	-0,431	0,013
	p değeri	<0,001	0,918
Toplam beden sıvısı oranı (%)	r değeri	-0,015	-0,083
	p değeri	0,905	0,513

Şişman ergenlerin yağsız beden ağırlığı, kas ağırlığı ve toplam beden sıvısı ağırlığı ile FGF 21 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r = -0,431$, $p < 0,001$; $r = -0,429$, $p < 0,001$; $r = -0,431$, $p < 0,001$). Beden yağ ağırlığı, beden yağ oranı, toplam beden sıvısı oranı ile FGF 21 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Şişman ergenlerin beden yağ ağırlığı ve yağ oranı, yağsız beden ağırlığı, beden kas ağırlığı, toplam beden sıvısı ağırlığı ve oranı ile UCP 1 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 52**).

Tablo 53. Çalışma grubunun kan basıncı durumlarına göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Hipertansiyon olmayanlar (n=56)	72,5 (2- 1010)	0,428	8,65 (0,62-77,02)	0,855
Hipertansiyon olanlar (n=8)	55 (8- 264)		9,64 (0,40-69,5)	

*Mann-Whitney U testi

Hipertansiyonu olan ve olmayan şişman ergenler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0,428$; $p = 0,855$) (**Tablo 53**).

Tablo 54. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile glukoz metabolizması ölçütleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	r değeri	0,100	0,073
	p değeri	0,433	0,564
Açlık insulin (mU/L)	r değeri	0,146	-0,103
	p değeri	0,251	0,418
2. saat kan şekeri (mg/dl)	r değeri	0,166	0,077
	p değeri	0,190	0,546
HOMA-IR	r değeri	0,147	-0,061
	p değeri	0,248	0,632
Gutt indeksi	r değeri	-0,162	-0,074
	p değeri	0,201	0,559
OGİS indeksi	r değeri	- 0,087	- 0,072
	p değeri	0,494	0,573
Leptin (ng/ml)	r değeri	0,066	0,124
	p değeri	0,606	0,328

FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile glukoz metabolizması ölçütleri arasındaki ilişkiler Tablo 54, 55, 56'da verilmiştir. Açlık kan şekeri, açlık insulin, HOMA-IR, OGTT 2. saat glukoz ve insulin değerleri, Gutt ve OGİS insulin duyarlılık indeksleri ve leptin düzeyleri ile FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 54**).

İnsulin direnci olan şışman ergenler (n=29) ile insulin direnci olmayan şışman ergenler (n=35) arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,462; p=0,184) (**Tablo 55**).

Tablo 55. Çalışma grubunun insulin direnci varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
İnsulin direnci olmayanlar (HOMA-IR ≤3,16) (n=35)	75 (2-1010)	0,462	10,81 (0,62-77,02)	0,184
İnsulin direnci olanlar (HOMA-IR >3,16) (n=29)	70 (6-620)		6,21 (0,40-65,56)	

*Mann-Whitney U testi

Tablo 56. Çalışma grubunun OGTT gruplarına göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Normal OGTT (n=57)	82 (2-1010)	0,322	8,85 (0,40-77,02)	0,259
Bozulmuş Glukoz Toleransı ya da Diyabetes Mellitus (n=7)	50 (10-108)		7,89 (3,41-69,5)	

*Mann-Whitney U testi

İstatistiksel analizler yapılırken diyabet saptanan bir olgu, bozulmuş glukoz toleransı grubuna dahil edildi. Normal OGTT sonucuna sahip şışman ergenler ile bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabeti olan ergenler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,322; p=0,259) (**Tablo 56**).

Tablo 57. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile karaciğer işlev testleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
ALT (IU/L)	r değeri	-0,121	-0,030
	p değeri	0,340	0,811
AST (IU/L)	r değeri	-0,224	0,009
	p değeri	0,076	0,946
AST/ ALT	r değeri	-0,039	0,067
	p değeri	0,760	0,600
Ürik asit (mg/dl)	r değeri	-0,095	-0,176
	p değeri	0,458	0,164

Şişman ergenlerin AST, ALT, ürik asit değerleri ve AST/ALT oranı ile FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 57**).

ALT yüksekliği olan Şişman ergenler (n=21) ile ALT yüksekliği olmayan Şişman ergenler (n=43) arasında FGF 21 ve UCP 1 d¼zeyi aĥısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,161; p=0,759) (**Tablo 58**). AST yüksekliği olan Şişman ergenler (n=5) ile AST yüksekliği olmayan Şişman ergenler (n=59) arasında FGF 21 ve UCP 1 d¼zeyi aĥısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,881; p=0,158) (**Tablo 58**).

Tablo 58. ĆalıŐma grubunun ALT, AST d¼zeylerine g¼re FGF 21 ve UCP 1 d¼zeyleri

	Serum [FGF 21] d¼zeyi (pg/ml) Ortanca (en d¼Ő¼k- en y¼ksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] d¼zeyi (ng/ml) Ortanca (en d¼Ő¼k- en y¼ksek)	p değeri*
ALT y¼ksekliđi olmayanlar (n=43)	85 (4-952)	0,161	8,85 (0,4-77,02)	0,759
ALT y¼ksekliđi olanlar (n=21)	60 (2-1010)		7,46 (0,62-55,95)	
AST y¼ksekliđi olmayanlar (n=59)	70 (2-952)	0,881	10,43 (0,4-77,02)	0,158
AST y¼ksekliđi olanlar (n=5)	14 (8-1010)		1,69 (1,04-55,95)	

* Mann-Whitney U testi

Batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması olan şişman ergenler ile karaciğer yağlanması olmayan şişman ergenler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,169$; $p=0,951$). Ultrasonografik bulguları farklı olan şişman ergenler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,384$; $p=0,486$) (**Tablo 59**).

Tablo 59. Çalışma grubunun ultrasonografik görüntüleme karaciğer yağlanma durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

Ultrasonografide karaciğer görünümü	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ki Kare	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	Ki Kare	p değeri*
Normal karaciğer (n=25)	96 (4- 952)	1,913	0,384	10,46 (0,4-69,5)	1,443	0,486
Evre 1 karaciğer yağlanması (n=27)	64 (6-468)			10,43 (1,08-77,02)		
Evre 2 ya da Evre 3 karaciğer yağlanması (n=12)	49 (2-1010)			5,94 (0,62-55,95)		

*Kruskal Wallis

Tablo 60. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 ile lipid metabolizması ölçümleri arasındaki ilişkiler (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
Total kolesterol (mg/dl)	r değeri	-0,092	-0,152
	p değeri	0,469	0,231
LDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	0,011	-0,139
	p değeri	0,934	0,272
Trigliserid (mg/dl)	r değeri	0,080	-0,030
	p değeri	0,532	0,816
HDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	-0,088	0,058
	p değeri	0,488	0,647
HDL-dışı kolesterol (mg/dl)	r değeri	0,030	-0,125
	p değeri	0,815	0,326
Total kolesterol/HDL (Aterojenik indeks)	r değeri	0,010	-0,095
	p değeri	0,938	0,457
Serbest yağ asitleri (nmol/ml)	r değeri	-0,075	0,453
	p değeri	0,553	<0,001

Ergenlerin FGF 21 ve UCP 1 düzeyi ile total kolesterol, LDL, HDL, HDL-dışı kolesterol, trigliserid düzeyleri ve total kolesterol/HDL oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Şişman ergenlerin serbest yağ asitleri ile UCP 1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,453$, $p<0,001$) (**Tablo 60**). Ergenlerin serbest yağ asitleri arttıkça UCP düzeyleri artıyordu. Serbest yağ asitleri ile FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,553$) (**Tablo 60**).

Tablo 61. Çalışma grubunun dislipidemi varlığı durumuna göre FGF ve UCP 1 düzeyleri

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Dislipidemisi olmayanlar (n=99)	63 (4-952)	0,350	10,44 (1,08- 77,02)	0,930
Dislipidemisi olanlar (n=51)	80 (2- 1010)		8,65 (0,4- 74,06)	

*Mann-Whitney U testi

Dislipidemisi olan ergenler ile dislipidemisi olmayan ergenler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,350$, $p=0,930$) (**Tablo 61**).

Tablo 62. Çalışma grubunda metabolik sendrom varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
Metabolik sendromu olmayan şişmanlar (n=49)	75 (2-1010)	0,516	10,43 (0,62- 77,02)	0,757
Metabolik sendromu olan şişmanlar (n=15)	36 (6- 510)		7,46 (0,40- 42,72)	

* Mann-Whitney U testi

Metabolik sendromu olan ve olmayan şişman ergenler arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,516$, $p=0,757$) (**Tablo 62**).

Tablo 63. Çalışma grubunda metabolik sendrom ölçütleri varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
HDL düşüklüğü olmayanlar (n=44)	78,5 (2 - 1010)	0,931	9,64 (0,4 - 74,06)	0,948
HDL düşüklüğü olanlar (n=20)	50 (6 - 620)		8,65 (0,62 - 77,02)	
Trigliserid yüksekliği olmayanlar (n=46)	70 (2 - 1010)	0,714	9,64 (0,62 - 77,02)	0,535
Trigliserid yüksekliği olanlar (n=18)	74,5 (6 - 510)		6,58 (0,40 - 65,56)	
Kan basıncı yüksekliği olmayanlar (n=54)	71 (96 - 6136)	0,332	8,65 (0,62 - 77,02)	0,567
Kan basıncı yüksekliği olanlar (n=10)	55 (8 - 264)		9,64 (0,4 - 69,5)	

* Mann-Whitney U testi

Tüm şışman ergenler en az bir metabolik sendrom ölçütünü doldurmakta idi. Tüm şışman ergenlerin abdominal şışmanlığı vardı. Şışman ergenlerin 21'i (%32,8) iki ölçütü, 8'i (%12,5) üç ölçütü, 4'ü (%6,3) dört ölçütü doldurmakta idi. Beş ölçütü birden dolduran şışman ergen yoktu. Uluslararası Diyabet Birliği (International Diabetes Federation - IDF) 2007 metabolik sendrom ölçütlerine göre açlık kan şekeri yüksekliği olan yalnızca bir şışman olgu (%1,6) saptandı, bu nedenle bu ölçüt için istatistiksel analiz yapılamadı. Uluslararası Diyabet Birliği metabolik sendrom ölçütlerine göre HDL düşükliğü olan 20 (%31,2), trigliserid yüksekliği olan 18 (%28,1), kan basıncı yüksekliği olan 10 (%15,6) şışman ergen vardı. Şışman ergenlerde metabolik sendrom ölçütleri varlığı ile FGF 21 ve UCP 1 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 63**). Ayrıca şışman ergenlerin doldurdukları metabolik sendrom ölçütleri sayısı ile FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=0,005$, $p=0,966$; $r=0,022$, $p=0,866$).

Tablo 64. Şışman kızlarda PKOS varlığı durumuna göre FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri

Şışman kız ergenler	Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml) Ortanca (en düşük- en yüksek)	p değeri*
PKOS saptanmayanlar (n=30)	75 (6-1010)	0,223	10,43 (0,4 - 74,06)	0,055
PKOS saptananlar (n=4)	21 (8-324)		33,23 (8,85- 77,02)	

* Mann-Whitney U testi

Şışman kızlarda PKOS saptanan ve saptanmayanlar arasında FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,223$, $p=0,055$) (**Tablo 64**).

Tablo 65. Çalışma grubunun FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki (Spearman korelasyon testi)

		Serum [FGF 21] düzeyi (pg/ml)	Serum [UCP 1] düzeyi (ng/ml)
Beyaz küre (/mm ³)	r değeri	0,018	0,002
	p değeri	0,887	0,989
Nötrofil (/mm ³)	r değeri	-0,016	0,005
	p değeri	0,901	0,971
Lenfosit (/mm ³)	r değeri	0,076	-0,086
	p değeri	0,553	0,500
Nötrofil /lenfosit oranı	r değeri	-0,026	0,096
	p değeri	0,837	0,449
C-reaktif protein (mg/dl)	r değeri	0,011	-0,058
	p değeri	0,930	0,650

Şişman ergenlerin FGF 21 ve UCP 1 düzeyleri ile enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki **Tablo 65**'de verilmiştir. Ergenlerin FGF 21 düzeyi ile beyaz küre, nötrofil, lenfosit, C-reaktif protein düzeyleri, nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

4.TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde beklenildiği gibi; şişmanlarda kan basıncı yüksekliği, kan lipid değerlerinde bozukluklar ve açlık insulin düzeyleri kontrollere göre daha yüksek, insulin duyarlılıkları ise daha düşüktü. Şişmanlıkla ilişkili birçok komplikasyondan sorumlu tutulan insulin direnci şişman ergenlerde de önemli oranda mevcuttu ve metabolik sendromu olan şişman ergenlerde insulin direnci görülme sıklığı daha yüksekti. Beyaz yağ dokusundan salınan adipositokinlerden biri olan ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli role sahip olan leptin hormonunun serum düzeyleri de şişmanlarda normal ağırlıklılara göre daha yüksekti ve bireylerin beden yağ oranı, beden yağ ağırlığı ve BKİ'leri ile pozitif yönde korelasyon göstermekteydi. Öte yandan esmer yağ dokusunun termogenez işlevinde, dolayısıyla da enerji harcamasında başrole sahip olan UCP 1 proteini serum düzeyleri ile ergenlerin şişmanlık parametreleri ve metabolik komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Ancak, UCP 1'in bilinen fizyolojik bir uyarıcısı olan serbest yağ asitleri ile ilişkisi önemli bir bulgu olarak bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. FGF 21 ise UCP 1 'in ekspresyonunu uyaran diğer bir etmen olup çalışmamızda şişman ergenlerin BKİ değerleri ile ters yönde ilişkili saptanmıştır.

İnsulin direnci şişmanlığa bağlı görülen en sık metabolik bozukluk olup şişmanlığa bağlı diğer metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile yakından ilişkilidir (173). İnsulin direnci ve glukoz intoleransı şişman çocuk ve ergenlerde sık görülen ve hipertansiyon, kalp damar hastalıkları ve tip 2 diyabet için risk etmeni oluşturan bir durumdur (317). Bizim çalışmamızda açlık insulin düzeyi ve insulin direnci sıklığı şişman ergenlerde normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Şişman ergenlerin bel çevresi z skorları arttıkça insulin duyarlılığı da anlamlı olarak azalmaktaydı. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu idi (222, 318-320). Ayrıca insulin direnci olan şişman ergenlerin BKİ Z skoru; yani şişmanlık derecesi; insulin direnci olmayan şişman ergenlerinkine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diğer taraftan normal ağırlıklı ergenlerde de insulin direnci saptanan olgular mevcut olup sıklığı %3,5 olarak saptandı.

Şişman ergenlerin %45,3'ünde insulin direnci, %9,4'ünde bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Bozulmuş glukoz toleransı saptanan 6 olgunun 3 (%50)'ünde insulin direnci de mevcuttu. Sadece bir olguda tip 2 diyabet saptandı. Hiçbir şişman olguda bozulmuş açlık

glukozu saptanmadı. Gülmez ve ark. (321) 642 şişman çocuk ve ergen ile yaptıkları çalışmada pubertal dönemde insulin direnci, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı sıklıkları %55,3, %4,8 ve %11,4 olarak saptamıştır. Atabek ve ark. (168) 7-18 yaş arası, 100'ü prepubertal, 69'u pubertal 169 şişman çocuk ve ergeni aldıkları çalışmada pubertal dönemde bu sıklıkları %56,5, %14,4 ve %27,5 olarak saptamıştır. Romualdo ve ark. (322) 10-14 yaş arası şişman ergenlerde insulin direnci sıklığını %65,8 saptamıştır. Kurtoğlu ve ark. (317) 5-18 yaş arası şişman çocuk ve ergeni aldıkları çalışmada pubertal erkeklerde insulin direnci sıklığını %61,7, kızlarda %66,7 saptamışlardır. Sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarına en çok benzeyen, Yi ve ark. (323) tarafından yapılmış olan çalışmada insulin direnci sıklığı normal ağırlıklı ergenlerde %4,7, şişmanlarda %47,1 saptanmıştır.

Çocuk ve ergenlik döneminde şişmanlığın kan basıncı yüksekliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir (100). Çalışmamızda şişman ergenlerin SKB ortalaması ($115,5 \pm 10,9$ mmHg) ve DKB ortalaması ($73,6 \pm 7,9$ mmHg) normal ağırlıklı ergenlerin SKB ($108,3 \pm 8,7$ mmHg) ve DKB ($68,4 \pm 7,6$ mmHg) ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Normal ağırlıklı ergenlerde hipertansiyon yoktu: şişmanlarda hipertansiyon sıklığı anlamlı olarak yüksekti; bu hem sistolik hem diyastolik hipertansiyon için geçerliydi. Bu durum daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu saptanarak, şişmanlık ile kan basıncı yüksekliği arasındaki bilinen ilişkiye bağlandı (14, 82, 83, 104, 106, 108, 324-326). Diğer taraftan normal ağırlıklı ergenlerin arasında da kan basıncının yüksek olduğu (prehipertansiyon) olgular vardı. Prehipertansiyon sıklığı şişman ergenlerde kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Şişman Çinli ergenlerde hipertansiyon yaygınlığı kızlarda %11,5, şişman erkeklerde %21,7 olarak saptanmıştır (106). Bizim şişman olgularımızın %12,5'inde hipertansiyon saptandı. Türkiye'de Düzova ve ark. (326) tarafından yapılan çalışmada şişman çocuk ve ergenlerde hipertansiyon yaygınlığı %11,4 olarak saptanmıştır. Yine ülkemizde 5-18 yaş arası 187 şişman çocuk ve ergen ile yapılan bir çalışmada şişman çocuk ve ergenlerde hipertansiyon yaygınlığı %16,6 saptanmıştır (110).

Çocuk ve ergenlik döneminde şişmanlığın dislipidemi ile ilişkisi bilinmektedir (100). Dislipidemi şişmanlıkla ilişkili kardiyovasküler risk etmenidir (209). Çalışmamızda 11-18 yaş arası şişman ergenlerin total kolesterol, LDL, Trigliserid, HDL-dışı kolesterol düzeyleri ve aterojenik indeks (total kolesterol/trigliserid) değerleri normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek; HDL düzeyleri ise normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha

düşük saptandı. Bu sonuçlar daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumlu idi (327, 328). Total kolesterol, LDL, trigliserid, HDL-dışı kolesterol yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü şişman ergenlerde normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak sık saptandı. Normal ağırlıklı ergenlerin %3,5'inde, şişman ergenlerin %15,6'sında total kolesterol yüksekliği; normal ağırlıklı ergenlerin %11,6'sında, şişman ergenlerin ise %26,6'sında HDL kolesterol düşüklüğü saptandı. Amerika'da 8-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde 2011-2012 yılları arasında total kolesterol yüksekliği yaygınlığı normal ağırlıklılarda %7,7, şişmanlarda %9,8; HDL kolesterol düşüklüğü yaygınlığı ise normal ağırlıklılarda %6,7, şişmanlarda %31,5 olarak bildirilmiştir (329).

Çalışmamızda şişman ergenlerde dislipidemi sıklığı %56,3 saptandı. Atabek ve ark. (330) tarafından 7-18 yaş arası şişman çocuk ve ergen ile yapılan çalışmada pubertal olgularda dislipidemi sıklığı %55 olarak saptanmıştır. Özer ve ark (110). 5-18 yaş arası şişman çocuk ve ergenlerde dislipidemi sıklığını %45,7; Casavalle ve ark. (328) 8-14 yaş arası 30'u kilolu ve 109'u şişman 139 çocuk ve ergende dislipidemi sıklığını %50,3 olarak saptamıştır (330).

Biz normal ağırlıklı ergenlerin %3,5'inde, şişman ergenlerin ise %18,7'sinde HDL-dışı kolesterol yüksekliği saptadık. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi verisine göre Amerika'da 2005-2010 yılları arasında HDL-dışı kolesterol yüksekliği yaygınlığı 12-16 yaş arası normal ağırlıklı ergenlerde %4,9; kilolu ve şişman ergenlerde %14,4; 17-19 yaş arası normal ağırlıklı ergenlerde %9,7; kilolu ve şişman ergenlerde %24,2 olarak saptanmıştır (331). Beklenildiği gibi çalışmamızda metabolik sendromun olan şişman ergenlerin HDL-dışı kolesterol (total kolesterol-HDL) düzeyleri metabolik sendromu olmayan ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Bu sonuç Li ve ark.(116)'nın sonucu ile uyumlu olup metabolik sendromun HDL'nin düşük olma kriterine işaret etmekteydi.

Çalışmamızda şişman ergenlerin serbest yağ asitleri düzeyleri total kolesterol ve LDL düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkili saptandı. Reinehr ve ark.(332) 6-16 yaş arası 124 şişman çocuk ve ergende LDL ve trigliserid düzeylerini serbest yağ asitleri ile ilişkili saptamıştır. Çalışmamızda normal ağırlıklı ve şişman ergenler arasında serbest yağ asitleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Fakat şişman ergenlerin ağırlık Z skoru, BKİ, BKİ Z skoru ve beden yağ oranları arttıkça serbest yağ asit düzeyleri de artmakta idi. Bu durum serbest yağ asitleri düzeylerinin şişmanlığın derecesi ve yağlanma ile ilişkili olduğunu, şişmanlık derecesi ya da

yağlanma arttıkça serbest yağ asitlerinin arttığını göstermektedir. Bu sonuç literatür bilgileri ile uyumlu saptandı (140). Aşırı yeme ile tetiklenen şişmanlıkta adipositler fazla kalori alımıyla hücre içinde artan trigliserid depoları nedeniyle genişlemektedir. Yüksek kalori alımının erken evrelerinde adipositler, trigliserid sentezinde görevli enzimlerin ekspresyonunu arttırarak fazla trigliseridleri etkin bir şekilde depolamaya ve lipoliz miktarını normale yakın tutmaya devam edebilmektedir. Ancak yağlanma giderek arttıkça adipositlerin bu yetenekleri etkilenmektedir. Hipertrofiye olmuş adipositler MCP-1, TNF alfa gibi adipositokinleri fazla miktarda salgılamakta, bu adipositokinler ise makrofajlar için kemoatraktan görevi görerek yağ dokusunda enflamatuvar bir durum oluşturmaktadır. Nitekim; şişmanlık düşük dereceli bir enflamasyon durumu olarak kabul edilmektedir (333). Adipositokinlerin artışının serum CRP düzeyini arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda şişman ergenlerde serum C-reaktif protein düzeyleri normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup bu sonuç daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (334, 335). Ayrıca şişman ergenlerin beden yağ ağırlığı ve beden yağ oranı ile mutlak nötrofil sayısı değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuç da daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu idi (336). Şişmanlarda enflamatuvar durum yağ dokusunda lipolizin artması ve trigliserid sentezinin azalması ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak dolaşımda serbest yağ asitleri miktarı artmakta ve karaciğer, iskelet kası gibi yağ dokusu dışındaki dokularda trigliserid birikmektedir. Bu da bu dokularda insuline cevabı azaltmaktadır (140). Bu nedenle de yüksek serbest yağ asiti düzeyleri insulin direnci ile ilişkilendirilmektedir (140).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serbest yağ asitleri ile tip 2 diyabet ilişkili olduğu bildirilmiştir (337). Yüksek serbest yağ asitleri düzeylerinin tip 2 diyabete ilerlemede bağımsız bir risk etmeni olduğu gösterilmiştir (338). Ancak çocuk ve ergenlerde bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma mevcut değildir. Toledo ve ark. (339) prediyabetik kilolu ve şişman ergenlerde serbest yağ asitleri düzeylerini normal glukoz toleransı olan ergenlere göre daha yüksek saptamıştır (339). Çalışmamızda prediyabet ya da diyabet saptanan şişman ergenler ile normal OGTT sonucu olan şişman ergenler arasında serbest yağ asidi düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,129$). Benzer şekilde Mihalik ve ark.(340) erişkinlerde yaptıkları çalışmada olguları normal ağırlıklılar, normal glukoz toleransı olan şişmanlar ve tip 2 diyabeti olan şişmanlar olarak 3 gruba ayırmış ve serbest yağ asitleri açısından bu gruplar arasında anlamlı fark saptamamıştır.

İnsulin direncinde dolaşımda serbest yağ asitleri artmaktadır. Karaciğere fazla

miktarda gelen serbest yağ asitleri, karaciğerde beta oksidasyonun kapasitesini aştığında trigliserid sentezinde artışa yol açmaktadır. Bilindiği gibi trigliseridler suda çok az çözüldüğünden plazmada serbest olarak bulunamaz ve bunun için LDL gibi lipid-protein kompleksleri olan lipoproteinlerin aracılığı gerekmektedir. Dolayısıyla insulin direncinde artan trigliserid sentezi sonucunda dolaşıma verilen LDL kolesterol miktarı da arttırmaktadır (322).

Şişman olgularımızdan insulin direnci olanlarda dislipidemi sıklığını insulin direnci olmayanlara göre sınırdan anlamlı olarak daha yüksek saptadık ($p=0,053$): İnsulin direnci olan şişman ergenlerin mutlak HDL düzeylerini ise insulin direnci olmayan şişmanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptadık. Bu sonuç daha önce çocuklarda yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi. (322). Total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol açısından insulin direnci olan ve olmayan şişmanlar arasında anlamlı fark saptamadık. Şişman ergenlerin HOMA IR düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde, HDL düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptadık.

Çalışmamızda IDF tanı ölçütleri kullanılarak 11-18 yaş arası şişman ergenlerin %23,4'ünde metabolik sendrom saptandı. Aynı ölçütlerle Sangun ve ark. (170) 7-18 yaş arası 614 şişman çocuk ve ergende metabolik sendrom sıklığını %33, Kurtoğlu ve ark. (173) ise 10-16 yaş arası şişman çocuk ve ergenlerde bu sıklığı %34,6 olarak saptamıştır. Özer ve ark (110) tarafından 5-18 yaş arası 187 şişman çocuk ve ergende DSÖ ölçütlerini kullanarak bakılan metabolik sendrom sıklığı ise %45,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan şişman ergenler arasında yaş, cinsiyet, puberte ve BKİ açısından anlamlı fark saptanmadı. Metabolik sendromu olan şişmanlarda insulin direnci sıklığı (%73,3) metabolik sendromu olmayan şişmanlarınkine (%36,7) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,013$). Bu bulgu daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu idi (110).

Karaciğer, serbest yağ asitlerinin alınması ve lipid metabolitlerinin depolanması, taşınmasında görev almaktadır, bu nedenle yağ metabolizması yolağında önemli bir role sahiptir (341). Hepatositlerde trigliserid birikimi alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı patogenezinin temelini oluşturmaktadır. Zhang ve ark. (342) 840 alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan erişkin ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu 331 sağlıklı erişkin olgu ile yaptıkları çalışmada, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin serbest yağ asitleri düzeyini daha yüksek saptamıştır. Ayrıca bu serbest yağ asidi düzeylerini metabolik sendrom ölçütleri (BKİ, trigliserid, total kolesterol, açlık kan şekeri), enflamasyon belirteçleri

(siyalik asit, CRP, beyaz küre sayısı) ve karaciğer hasarı göstergeleri (AST, ALT, GGT) ile ilişkili saptamıştır. Çalışmamızda da karaciğer yağlanması saptanan şişman ergenlerin serbest yağ asidi düzeyleri karaciğer yağlanması olmayanlara göre anlamlılık sınırında yüksekti (p=0,052).

Çalışmamızda 64 şişman ergenin 39'unda (%60,9) karın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması saptandı. Bunların 27'si (%69,2) evre 1; 9'u (%23,1) evre 2; 3'ü (%7,7) evre 3 yağlanma idi. Karaciğerinde yağlanma olanlarla olmayanlar arasında yaş ve puberte evreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Şişman olgulardan karaciğer yağlanması olanların olmayanlara göre ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksek, AST/ALT değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGSHAN) tarafından da kilolu ergenlerin ABOYKH açısından taranmasında en iyi test ALT olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda karaciğer yağlanması olan ve olmayan şişmanlar arasında AST değerleri açısından fark saptanmadı. Ayrıca iki grup arasında şişmanlık, insulin direnci ve metabolik sendrom ilişkili ölçütleri (BKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, HOMA-IR, açlık kan şekeri, kan lipidleri) ya da enflamasyon belirteçleri (beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranı, CRP) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Leptin iştahı azaltarak enerji dengesinin uzun süreli düzenlenmesinde görev almaktadır (191). Çocuklarda yüksek leptin düzeylerinin şişmanlık ile direkt olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (205, 343). Hem erişkinlerde hem de çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda kilolu ve şişmanlarda leptin düzeylerinin normal ağırlıklılardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (200, 202-208, 222, 223, 344, 345). Çalışmamızda da şişman ergenlerin leptin düzeyleri normal ağırlıklı ergenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Şişman ergenlerin BKİ ve z-skorları arttıkça leptin düzeyleri anlamlı olarak artmakta idi. Beden yağ kitlesi ve beden yağ oranı arttıkça da leptin düzeyleri anlamlı olarak artmakta idi. Benzer sonuçlar daha önce çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (202, 203, 208, 209). Bu durum leptinin büyük oranda yağ dokusundan salınması ile açıklanabilir.

Büyük oranda yağ dokusundan salınan leptinin serum düzeylerinin ile beden yağ miktarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Leptin, iştahı azaltma ve enerji dengesindeki rolünün yanı sıra IL-6 gibi sitokinlerin salınımını da uyararak bağışıklık sistemi düzenlenmesinde de görev almaktadır (202). Şişman çocuk ve ergenlerde leptin düzeyleri ve enflamasyon belirteçleri ilişkili saptanmıştır (202). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da şişman

ergenlerin serum leptin düzeyleri ile beyaz küre, nötrofil ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızda olguların leptin düzeyleri ile açlık insülin düzeyleri arasında pozitif yönde, HOMA-IR ile negatif yönde anlamlı ilişki saptandı. İnsülin direnci saptanan ergenlerin leptin düzeyleri insülin direnci saptanmayan ergenlerinkine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bulgular daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu saptandı (143, 203, 205, 207, 208, 224). Bu bulgular insülin duyarlılığının azaldığı durumda beraberinde leptine karşı da bir direnç gelişebileceğini akla getirmektedir.

Şişmanlıkta yüksek leptin düzeylerine rağmen merkezi sinir sisteminde hipotalamusta arkuat çekirdekte leptine cevap azalırken (leptin direnci); leptinin sempatik sinir sistemini uyarma yeteneğini kaybetmediği ve bu durumun şişmanlıkla ilişkili kan basıncı yüksekliği gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (346). Ancak bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan şişmanlar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda yüksek leptin düzeyleri ile metabolik sendrom ölçütleri arasında ilişki saptanmıştır (222, 223, 225). Ancak bizim çalışmamızda dislipidemi saptanan ve saptanmayan şişmanlar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Metabolik sendrom saptanan ve saptanmayan şişmanlar arasında da leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Uncoupling protein 1, mitokondri iç zarında bir "delik" oluşturarak mitokondri matriksine proton kaçağına neden olmakta, elektrokimyasal gradienti bozmakta, sonuç olarak daha az ATP üretimine neden olmaktadır (280). Enerji dengesindeki yeri nedeniyle son yıllarda UCP 1 ve esmer yağ dokusu ile şişmanlık arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Şişman fareler esmer yağ dokularında daha az *UCP 1* eksprese ederken, aşırı *UCP 1* eksprese eden fareler daha az kilolu saptanmıştır. Daha önce ülkemizde yapılan bir çalışmada *UCP 1* gen polimorfizminin çocukluk çağı şişmanlığı gelişiminde rol oynayan etmenlerden biri olduğu bildirilmiştir (283). Ancak, Brondani ve ark. (347) tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında *UCP 1* gen polimorfizmi ile şişmanlık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Carey ve ark.(284) şişman erişkinlerde serum UCP 1 düzeylerinin normal ağırlıklılara göre anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise şişman ve normal ağırlıklı ergenler arasında esmer yağ dokusu miktarını ve işlevini yansıttığı kabul edilen UCP 1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak belirttiğimiz gibi çalışmamızda dokulardaki UCP 1 ekspresyonuna değil serum düzeylerine bakıldı.

Ayrıca bilindiği gibi esmer yağ dokusu miktarı yenidoğan döneminden sonra azalmaktadır. Çalışmamızda UCP 1 düzeyleri ölçümü öncesinde olgulara herhangi bir uyarın uygulanmadı. Oysa ki insan ve hayvanlar üzerinde yapılmış çalışmalar "esmerleşme"nin ve *UCP 1* ekspresyonunun birçok etmen ile uyarıldığını göstermektedir. Örneğin fiziksel aktivitenin beyaz yağ dokusunda "esmerleşme"yi ve *UCP 1* ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (348, 349). Uzamış soğuk maruziyeti ve/ya da beta 3 adrenerjik agonist tedavisinin, esmer yağ dokusunda hiperplaziye ve beden yağ miktarında azalmaya neden olduğu saptanmıştır (31, 235). Erişkin insanlarda yapılan çalışmalarda soğuğa maruz kalındığında işlevsel esmer yağ dokusu miktarının arttığı gösterilmiştir (21, 22, 27, 28). Soğuğa maruz kalındığında insan esmer yağ dokusunun, uyarılıp, ısı ürettiği ve böylece toplam enerji harcamasına katkısı olduğu gösterilmiştir (237, 260-262).

Öte yandan, bu uyarınlarla esmer yağ dokusu miktar ve işlevinde, *UCP 1* gen ekspresyonunda gözlenen artışın şişman bireylerde normal ağırlıklılara göre azalmış, hatta kaybolmuş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (263-265, 284).

Sonuç olarak; soğuk maruziyeti, egzersiz, beta adrenerjik agonistler gibi uyarınlarla hem esmer yağ dokusunun fonksiyonunun artırılması hem de bu uyarınlarla beyaz adipositlerin bej adipositlere dönüşmesi (esmerleşme) mümkün görünmektedir. Bu şekilde *UCP 1* miktarının normal ağırlıklı bireylerde ve şişmanlarda karşılaştırıldığı çalışmalar daha anlamlı sonuçlar verebilir. Ancak bu tür girişimler pediatrik çalışmalar için etik açıdan sorun oluşturmaktadır.

Çalışmamızda şişman ergenlerde serum *UCP 1* düzeyleri ile beden yağ ağırlığı ya da yağsız beden ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptamadık. *UCP 1* mitokondri iç zarında bulunan ve büyük oranda esmer yağ dokusunda eksprese edilen bir transmembran proteindir ve büyük oranda esmer yağ dokusunda eksprese edilmektedir. Bizim çalışmamızda daha az pahalı, daha kolay uygulanabilir ve daha az girişimsel olması nedeniyle doku örneklerinde *UCP 1* miktarına ya da ekspresyonuna değil, ELİSA yöntemiyle serumdaki *UCP 1* protein miktarına bakılmıştır. Dolayısıyla serum ve doku *UCP 1* düzeylerinin korelasyonuna bakılamamıştır.

Ayrıca insanlarda esmer yağ dokusu miktarının beyaz yağ dokusu miktarına oranının düşük olduğu bilinmektedir. Biz çalışmamızda biyoempedans ölçüm cihazı kullanarak beden yağ ağırlığı ve oranı, yağsız beden ağırlığı, kas ağırlığı ve yağsız beden ağırlığı ölçümlerini gerçekleştirdik. Bu yöntem beyaz ve esmer yağ dokusu miktarı ayırımını yapamamaktaydı. Çocuk ve ergenlerde beyaz ve esmer yağ dokusunun miktarlarının ayrı ayrı ölçümünün

kimyasal kayma adı verilen özel bir magnetik rezonans görüntüleme yöntemi ile belirlenebildiği gösterilmiştir (243, 350).

Sonuç olarak UCP 1 ile yağ dokusu arasındaki ilişkinin daha güvenilir bir şekilde incelenebilmesi için biyopsi ile elde edilen yağ dokusu örneklerinin histokimyasal yöntemlerle değerlendirilebildiği, Flor-18 Florodeoksiglikoz (F18-FDG)-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografisi (PET/BT) ya da magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler kullanılarak işlevsel esmer yağ dokusu miktarının belirlenebildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bu çalışmaların maliyetleri yüksektir.

Esmer yağ dokusu işlevi ve UCP 1 ile glukoz metabolizması dengesi arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (260, 351-353). Ancak bu ilişkinin mekanizmaları henüz aydınlatılmamıştır.

Bir antidiyabetik olan tiyazolidindion tedavisi alan insanlarda *UCP 1* ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (351). Esmer yağ dokusunun enerji harcamasındaki rolü göz önünde bulundurulduğunda tiyazolidindion tedavisinin insulin direnci iyileştirici etkisinin *UCP 1* ekspresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (351). Farelere yapılan bir çalışmada bir başka oral anti-diyabetik ilaç olan ve son yıllarda şişmanlığa karşı etkinliği bildirilmekte olan miglitol tedavisinin esmer yağ dokusunda beta3 adrenerjik aktiviteyi ve *UCP 1* ekspresyonunu arttırdığı, bu vasıtayla yağlı diyet ile beslenmenin neden olduğu kilo alımını azalttığı ve insulin direncini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu etkilerinin *UCP 1* ekspresyonunu arttırmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (354). Erişkin insanlarda soğuk maruziyetinde esmer yağ dokusunda glukoz tutulumunun arttığı saptanmış, bu etki diğer organlarda saptanmamıştır (260, 264). Bu sonuç uyarılan esmer yağ dokusunun dolaşımdaki glukozu temizlediğini göstermektedir. Ancak bu durumun kliniğe yansımaları tartışmalıdır çünkü esmer yağ dokusu tarafından glukoz tutulumu saptanan ve saptanmayan olgular arasında tüm beden insulin duyarlılığı açısından anlamlı fark saptanmamışlardır (264). Pan ve ark. (355) ise düşük serum *UCP 1* düzeylerini yüksek HOMA-IR değerleri ile ilişkili saptamıştır. Çalışmamızda olguların *UCP 1* düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı fark saptamadık. İnsulin direnci olan ve olmayan ergenler arasında da *UCP 1* açısından fark saptamadık. Yapılmış olan çalışmalar esmer yağ dokusunun glukoz homeostazı ve insulin duyarlılığında rol oynuyor olabileceğini göstermekte olsa da bu ilişkiyi araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsulin direnci durumunda yağ dokusundan serbest yağ asitleri salınmakta ve dolaşımdaki serbest yağ asiti miktarı artmaktadır. Serbest yağ asitlerinin *UCP 1*'in fizyolojik

bir uyarıcısı olduğu bilinmektedir (280, 287, 288). Yakın zamanda Mao ve ark. (288) tarafından yapılan çalışmada farelere çoklu doymamış yağ asitleri verilmesinin hem esmer yağ dokusu hem de beyaz yağ dokusunda *UCP 1* gen ekspresyonunu uyardığı ve *UCP 1* protein seviyelerini arttırdığı *in vivo* olarak gösterilmiştir (288). Bu bilgiyle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da serbest yağ asitleri ile *UCP 1* düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Diğer bir deyişle olguların serbest yağ asitleri arttıkça *UCP 1* düzeyleri artmaktaydı. Ancak olguların *UCP 1* düzeyi ile total kolesterol, LDL, HDL, HDL-dışı kolesterol, trigliserid düzeyleri ve total kolesterol/HDL oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF 21) de yağ dokusunda *UCP 1* proteininin ekspresyonunu arttırarak esmerleşmeyi uyaran diğer bir faktördür (40, 41). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada *FGF 21* ekspresyonunun; *UCP 1*'in ekspresyonu ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (285). Dışardan verilen rekombinant FGF 21'in kahverengi adipositlerde *UCP 1* ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (356). Serum FGF 21 düzeyleri insanlarda esmer yağ dokusu aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Her kahverengi adiposit içeren insan yağ dokusunun *FGF 21* eksprese ettiği gösterilmiştir (285). Bizim çalışmamızda FGF 21 ve *UCP 1* düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Hayvan deneylerinde FGF21 eksikliğinin beden ağırlığında artışa yol açtığı gösterilmiştir (357). FGF 21 aşırı ekspresyonunun ise fareyi aşırı yeme ilişkili şişmanlıktan koruduğu gösterilmiştir (44). Dışardan FGF 21 tedavisi uygulanması rhesus maymunlarda ve şişman farelerde kilo kaybına yol açtığı gözlenmiştir (42, 44, 356, 358). Bu etkisini *UCP 1* ekspresyonunu ve enerji harcamasını arttırarak gerçekleştirdiği bildirilmiştir (356).

İnsanlarda yapılan çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Şişman erişkinlerde FGF 21 düzeyinin normal ağırlıklılara göre daha yüksek saptandığı gösterilmiş ve şişmanlarda bir "FGF 21 direnci" olabileceği öne sürülmüştür (50, 51, 53, 298, 359, 360). Öte yandan, FGF 21 ile ağırlık ve BKİ arasında anlamlı ilişki saptanmadığı erişkin çalışmaları da mevcuttur (299-301, 361). Mai ve ark.(299) erişkinlerde altı aylık bir zayıflama programı ile kilo kaybı öncesi ve sonrasında bakılan FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamıştır. Ayrıca ne kilo kaybı öncesinde ne de sonrasında serum FGF 21 düzeyleri ile ağırlık, BKİ, bel ve kalça çevresi arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Tyynismaa ve ark. (301) tarafından 22-33 yaş arası, 46 monozigot ve 75 dizigot toplam 242 erişkin ikiz ile yapılan çalışmada normal ağırlıklı, kilolu ve şişmanlar arasında FGF 21 açısından anlamlı

fark saptanmamıştır.

Benzer şekilde çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmaların sonuçları da oldukça değişkendir. Şişman çocuk ve ergenlerde FGF 21 düzeylerinin normal ağırlıklılara göre daha yüksek ya da daha düşük saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (55, 62, 63). Bizim çalışmamızda da şişman ve normal ağırlıklı ergenler arasında FGF 21 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Çocuklarda yapılmış olan çalışmaların bir kısmında, serum FGF 21 düzeyleri ile BKİ, BKİ Z-skoru, ağırlık Z-skoru, bel çevresi ve bel çevresi persentili gibi şişmanlık belirteçleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişkili saptanmıştır (55-57, 63). Öte yandan FGF 21 ile BKİ arasında anlamlı ilişki saptanmayan çocuk çalışmaları da mevcuttur (297, 302). Bizim çalışmamızda ise şişman ergenlerin ağırlık ve ağırlık Z-skoru, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve kalça çevresi Z -skoru arttıkça FGF 21 düzeyleri anlamlı olarak azalmakta idi. Bu sonuca benzer şekilde Li ve ark. (62) da çocuk ve ergenlerin BKİ ve bel çevresi arttıkça FGF 21 düzeylerinin daha düşük saptandığını göstermiştir. Sonuç olarak FGF 21 ile şişmanlık parametreleri arasındaki bulguların değişik çalışmalarda farklılık göstermesi bu ilişkinin sebep sonuç ilişkisi bağlamında değerlendirilmesini gerektirmektedir Diğer yandan leptin direncinde olduğu gibi bir "FGF 21 direnci"nin bazı şişmanlar olgularda bulunabileceğini akla getirmekte ve şişmanlarda FGF 21 duyarlılığı açısından bir spektrumun söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Beden yağ oranı ve dağılımı, insulin direnci ile ilişkilendirilmekte, kilo kaybı ve fiziksel etkinlikte artış, insulin direncini ve metabolik sendromu iyileştirmektedir (141, 142). Beden yağ oranı, fiziksel etkinlik ve insulin direnci arasındaki bu ilişkide rol oynayan moleküllerden birisi de FGF 21 'dir (40).

Fibroblast Büyüme Faktörü 21'in metabolik düzenleyici, koruyucu bir molekül olarak işlev gördüğü hayvan çalışmalarında gösterilmiş olmasına rağmen erişkinlerde yapılan çalışmaların bir çoğunda şişman erişkinlerde FGF 21 düzeyinin daha yüksek saptandığı gösterilmiş, FGF 21 bozulmuş glukoz toleransı, insulin direnci, dislipidemi gibi metabolik bozukluklar ve tip 2 diyabet ile ilişkili saptanmıştır (50, 51, 53, 359, 360).

Fibroblast Büyüme Faktörü 21 karaciğerde ketogenezi uyardığı ve glikojen depolanmasını arttırıp, glukoneogenezi azalttığı, insulin direncini düzettiği bildirilmiştir (256). Yeni bir metabolik düzenleyici olduğu düşünülen FGF 21; glukoz taşıyıcı protein sentezini arttırarak yağ hücresine glukoz alımını arttırdığının in vitro in vivo olarak gösterilmesi ile dikkat çekmiştir (44). Kas hücresinde insulin direncini düzeltmektedir (40). Uzun dönem

FGF 21 tedavisi verilen diyabetik rhesus maymunlarda glukoz düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (45). Aksine FGF 21 eksikliği olan farede ketojenik diyet ile beslendiğinde şişmanlık, karaciğer yağlanması ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir (362). Sonuç olarak hayvan deneylerinden elde edilen bu sonuçlarla FGF 21; olası anti diyabetik işlevleri nedeniyle hiperglisemi, insülin direnci tedavisinde kullanılabilinecek yeni bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür.

Ancak insan çalışmalarında elde edilen sonuçlar farklılık göstermektedir. Erişkin çalışmalarının çoğunda yüksek FGF 21 düzeylerinin insülin direnci ve artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54, 304, 305). Tip 2 diyabetik hastalarda daha önceden metformin tedavisi alanlara rosiglitazon veya pioglitazon ve exenatid eklenmesi ya da yeni tanı tip 2 diyabetik hastalarda kısa süreli insülin infüzyonu ile FGF 21 düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bu da insülin duyarlılığı artınca FGF 21'in azaldığını göstermektedir (363, 364). FGF 21, insülin dirençli durumlarda ve tip 2 diyabet komplikasyonlarında kompensatuar olarak salınımı artan yeni bir hormon olarak bildirilmiştir (296).

FGF 21 düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptamayan erişkin çalışmaları da mevcuttur (299, 359, 365, 366). Li ve ark. (359) 353 erişkin olguyu dahil ettikleri çalışmada FGF 21 düzeyleri ile açlık insülin, HOMA IR ve OGTT ile elde ettikleri insülin duyarlılık indeksi arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Benzer şekilde Mai ve ark. (299) da FGF 21 ile açlık insülin, glukoz, HOMA-IR ve hiperinsulinemik öglisemik klemp test ile elde ettikleri insülin duyarlılık indeksi arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Erişkinlerle yapılan bir başka çalışmada ise FGF 21 düzeyleri ile açlık insülin ve HOMA-IR arasında ters yönde ilişki saptanmıştır (367).

Çocuk ve ergenlerde FGF 21 düzeyinin insülin direnci ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları da çelişkilidir (55-57, 60, 62, 63, 302). Ko ve ark. (56) kesitsel okul taraması çalışmasına dahil ettikleri tamamı 9 yaşında 210 çocuğun FGF 21 düzeyleri ile açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamıştır. Ancak; Li ve ark.(62) ise FGF 21 düzeyleri azaldıkça HOMA-IR'nin arttığını göstermiş, şişmanlarda FGF 21 eksikliğinin insülin direncine yol açtığını öne sürmüştür.

Bizim çalışmamızda FGF 21 ve HOMA IR arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Olgular insülin direnci olan ve olmayan ergenler olarak ayrıldığında bu iki grup arasında da FGF 21 açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar daha önce erişkin ve çocuklarda yapılmış olan çalışmalar ile uyumu saptandı (55, 299, 302, 359). Reinehr ve ark. (55) da benzer yaş,

cinsiyet ve puberte evresinde olan 60 şişman 40 normal ağırlıklı toplam 100 çocuk ve ergenle yaptıkları çalışmada FGF 21 düzeyleri ile insulin direnci (HOMA-IR) arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Benzer şekilde Hanks ve ark. (302) da 31'i şişman toplam 69 çocuk ile yaptıkları çalışmada FGF 21 düzeyleri ile HOMA IR arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Bu bulgular FGF 21 ile insulin direnci arasındaki direkt ilişkiyi sorgulatmaktadır.

Ayrıca; çalışmamızda insulin direnci olan ergenlerin ağırlık Z skoru, BKİ ve BKİ Z skoru insulin direnci olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Öte yandan; şişman ergenlerin FGF 21 düzeyleri ağırlık Z skoru ve BKİ arttıkça FGF 21 düzeyleri anlamlı olarak azalmakta idi. Sonuç olarak çalışmamızda şişmanlık derecesi daha fazla olan ergenlerin insulin direncinin de daha fazla olması, FGF 21 düzeylerinin ise daha düşük olması nedeniyle FGF 21'in insulin direncini düzeltici etkilerinin yeterince gözlenememiş olabileceği düşünüldü.

Daha önce yapılmış olan çalışma sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızda glukoz tolerans bozukluğu ya da diyabeti olan şişman ergenler ile normal glukoz toleransı olanlar arasında FGF 21 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (299). Ancak glukoz toleransı ya da diyabeti olan olgu sayısı azdı. Bu nedenle; prediyabet ya da diyabeti olan ve olmayan olgular arasında FGF 21 açısından farklılık olasılığının dışlanamayacağı düşünüldü.

Karaciğerden salınan FGF 21 lipolizi azaltmakta, LDL kolesterol düzeyini düşürürken, HDL kolesterol düzeyini yükselterek dislipidemiye düzeltmektedir (294). Rekombinant FGF 21 tedavisinin ob/ob şişman farelerde ve diyabetik maymunlarda dislipidemiye düzelttiği gösterilmiştir (368, 369). Şişman ve tip 2 diyabetli hastalara ekzojen yolla FGF 21 analogu verilmesi ile beden ağırlığı, açlık insulin seviyelerinde anlamlı azalma, dislipidemide düzelmeye (LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri azalmış, HDL kolesterol düzeyi artmış) saptanmıştır (43).

Şişman erişkinlerde FGF 21 direnci nedeniyle FGF 21 düzeyleri trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur (51). Fibroblast büyüme faktörü 21 düzeylerini trigliserid ile pozitif yönde, HDL ile ise ters yönde anlamlı ilişkili saptamış olan erişkin çalışmaları mevcuttur (50, 51, 359).

Çocuklarda ise FGF 21 ile lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Li ve ark. (62) 6-18 yaş arası 3231 çocuk ve ergen ile yaptıkları çalışmada FGF 21 ile HDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki

saptamıştır. Ko ve ark. (56) herbiri 9 yaşında olan 210 çocuk aldıkları okul tarama çalışmasında ise FGF 21 ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamıştır. Benzer sonuç Bisgaard ve ark. (59) ve Tynismaa ve ark. (301) tarafından da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise olguların FGF 21 düzeyleri ile total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve HDL-dışı kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer şekilde Reinehr ve ark.(55) da şişman ergenlerde LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri ile FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamıştır.

FGF 21 insülin duyarlılığı ve yağ metabolizması üzerine olan etkilerini peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR)-alfa üzerinden gerçekleştirmektedir. Serbest yağ asitlerinin de PPAR-alfa'nın doğal agonisti olması nedeniyle serbest yağ asitlerinin FGF 21 üzerine olası etkileri araştırılmış ve serbest yağ asitlerinin FGF 21 'in fizyolojik bir uyarıcısı olduğu Mai ve ark. (370) tarafından hem hayvan hem de insan deneylerinde gösterilmiştir. Açlıkta dolaşımında serbest yağ asitleri artmaktadır. Dolaşımında artan serbest yağ asitleri ve insülin düzeylerine cevap olarak FGF 21 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (371). Serbest yağ asitleri ile uyarılan FGF 21 düzeylerindeki artışın açlığa uyum cevabı olabileceği bildirilmiştir (370). Reinehr ve ark.(55) 60 şişman, 40 normal ağırlıklı çocuk ve ergenle yaptıkları ileriye dönük çalışmada şişman çocuk ve ergenlerde serbest yağ asitleri ve FGF 21'in hem başlangıç düzeyleri arasında, hem de 1 yıl yaşam değişikliği sonrasındaki düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamıştır. Ancak bizim çalışmamızda serbest yağ asitleri ile FGF 21 düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada FGF 21 ile metabolik sendrom arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (51). Çocuklarda FGF 21 düzeyleri ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştırmış olan sadece üç çalışma bulunmaktadır (55, 56, 62). Li ve ark. (62) FGF 21 düzeyleri düşüklüğü ile çocuk ve ergenlerde insülin direnci ve metabolik sendrom riski yüksekliğinin ilişkili olduğunu saptamış iken; Reinehr ve ark. (55) ile Ko ve ark. (56) dolaşımdaki FGF 21 düzeyleri ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da şişman ergenlerde metabolik sendrom ölçütleri varlığı ya da metabolik sendrom ölçütleri sayısı ile FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Metabolik sendromu olan ve olmayan şişman ergenler arasında FGF 21 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durum metabolik sendromu olan çocuk ve ergenlerde hastalık şiddetinin erişkinlerdekine kıyasla daha ılımlı olması ile açıklanabilir.

Yağlı karaciğer hastalığı sıklıkla şişmanlıkla ilişkilendirilmektedir (372). Öte yandan

şışman farelere dışardan rekombinant FGF 21 verildiğinde hepatosit yağ vakuollerinde ve serum ALT, AST değerlerinde azalma saptanmıştır (356). Erişkinlerde yüksek FGF 21 düzeyleri ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ilişkili saptanmıştır (303, 360, 373, 374).

Bizim çalışmamızda şışman ergenlerin %60,9'unda karın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması saptandı. Olguların batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanma durumu, serum AST, ALT, ürik asit değerleri ve AST/ALT oranları ile FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. FGF 21 ile ALT arasında BKİ ve insulin direncinden bağımsız bir ilişki yoktu. Batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması olan şışman ergenler ile karaciğer yağlanması olmayan şışman ergenler arasında ya da farklı yağlanma evreleri olan şışman ergenler arasında FGF 21 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Reinehr ve ark. (55) çocuk ve ergenlerde FGF 21 ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve serum ALT değerleri arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Öte yandan Giannini ve ark (57), şışman ergenlerde özellikle de karaciğer yağlanması olanlarda FGF 21 düzeylerini artmış saptamış, şışman ergenlerde plazma FGF 21 düzeylerinin, BKİ ve insulin direncinden bağımsız olarak; serum ALT değerleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (57). Ergenlerde yapılan bir başka çalışmada ise FGF 21 ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı belirteci transaminazlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Fibroblast Büyüme Faktörü 21'in karaciğer, kas ve yağ dokusunda çeşitli metabolik etkilerinin olduğu, insulin dirençli hayvan modellerinde insulin duyarlılığını iyileştirdiği bildirilmiştir (299, 375-377). Farelerde karaciğerde *FGF 21* ekspresyonunun açlıkta ve ketojenik durumda arttığı, beslenmeyle azaldığı gösterilmiştir (291). Leptin de iştahı azaltarak enerji dengesinin uzun süreli düzenlenmesinde görev alır (191). Farelere dışardan verilen FGF 21'in karaciğerde ve cilt altında yağlanmayı, leptin salınımını azalttığı gösterilmiştir (44). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda leptin enjeksiyonlarının sıçanlarda serum FGF 21 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (64). Leptinin büyük miktarda yağ dokusundan salınması nedeniyle FGF 21 ile leptin arasındaki bu olası ilişkinin şışmanlık aracılı olduğu düşünülebilir.

İnsanlarda FGF 21 ile leptin arasındaki olası ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Berti ve ark. (305) 20 adet gönüllü aşırı şışman erişkinlerden elde ettikleri batın cilt altı yağ dokusu örneklerini kültüre koyup 18 gün boyunca insan rekombinant FGF 21 tedavisi uyguladıklarında adiponektin salınımında azalma, leptin salınımında artış saptamışlardır. Öte

yandan; kısıtlayıcı tip anoreksiya nervoza tanılı erişkinlerin serum FGF 21 ve leptin düzeyleri normal ağırlıklılara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (365). Ayrıca hem tüm olgular incelendiğinde hem de her iki olgu grubu ayrı ayrı ele alındığında FGF 21 düzeyleri ile BKİ ve serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde, adiponektin ile ise ters yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca; iki aylık beslenme tedavisi sonrasında anoreksiya nervoza olgularının FGF 21 düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış, tedavi öncesi FGF 21 düzeyleri ile tedavi sırasında BKİ'deki artış miktarı ilişkili saptanmıştır (365).

Literatürde leptin ile FGF 21 düzeyleri arasında pozitif ya da ters yönde anlamlı ilişki saptamış, ya da anlamlı ilişki saptamamış olan pediatrik çalışmalar mevcuttur (55, 59, 60, 62, 297). Bizim çalışmamızda da FGF 21 ve leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu idi (59, 60, 297). Bisgaard ve ark. (59) 8,5-16,1 yaş arası normal ağırlıklı ve kilolu toplam 179 çocuk ve ergenle yaptıkları çalışmada FGF 21 ve leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Reinehr ve ark.(60, 297) tip 2 diyabet tanılı ve şişman çocuk ve ergenlerle yaptıkları çalışmalarda benzer sonucu saptamışlardır. Leptin ve FGF 21 arasındaki ilişkinin daha net aydınlatılabilmesi için bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇLAR

- HOMA-IR kriterine göre şişman ergenlerde insülin direnci %45,3 saptanmıştır. Kontrol olgularımızın da %3,5'inde insülin direnci saptanmıştır ($p<0,001$).
- Şişmanların insülin duyarlılığı normal ağırlıklılarınkine göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).
- Şişman ergenlerde bel çevresi Z skoru, diğer bir deyişle abdominal şişmanlık arttıkça insülin duyarlılığı azalmış olarak bulunmuştur.
- Hipertansiyon sıklığı şişman ergenlerde %12,5 saptanmıştır. Normal ağırlıklılarda hipertansiyon olmayıp prehipertansiyon vardır. Prehipertansiyon sıklığı kontrol olgularında %10,5, şişmanlarda %25 olarak saptanmıştır ($p<0,001$).
- Şişman ergenlerde total kolesterol, LDL, trigliserid, HDL dışı kolesterol, total kolesterol/HDL oranı (aterojenik indeks) normal ağırlıklılara göre anlamlı olarak yüksek (her bir ilişki için $p<0,001$), HDL düzeyleri ise normal ağırlıklı ergenlere göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,006$). Aterojenik indeksin yüksek saptandığı normal olgular da vardır.
- Şişmanların enflamasyon belirteçleri (beyaz küre, nötrofil, lenfosit, CRP) normal ağırlıklılara göre anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,023$, $p<0,001$).
- Beden yağ oranı ve beden yağ kitlesi enflamasyon belirteçleri (beyaz küre, nötrofil) ile pozitif yönde anlamlı ilişkilidir.
- Normal ağırlıklı ve şişmanlar arasında serbest yağ asitleri açısından fark saptanmamıştır ancak şişmanların BKİ ve BKİ Z-skoru yani şişmanlık derecesi arttıkça serbest yağ asiti düzeyleri artmaktadır. Şişmanların beden yağ oranı arttıkça da serbest yağ asiti düzeyleri artmaktadır.

- Şişman ergenlerin insulin direnci düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif, HDL düzeyleri ile arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Beden kitle indeksi arttıkça leptin düzeyleri artmaktadır. Şişmanların leptin düzeyleri normal ağırlıklılarınkine göre daha yüksektir ($p<0,001$).
- Beden yağ ağırlığı ve beden yağ oranı arttıkça leptin düzeyleri artmaktadır.
- İnsulin direnci olanların leptin düzeyleri insulin direnci olmayanlarınkine göre daha yüksektir. Ergenlerin HOMA-IR ve enflamasyon belirteçleri (beyaz küre, nötrofil, CRP) ile leptin düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki mevcuttur.
- Metabolik sendrom saptanan ve saptanmayan şişmanlar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Şişman ve normal ağırlıklılar arasında UCP 1 serum düzeyleri açısından anlamlı fark yoktur.
- Serum serbest yağ asidi düzeyleri ile serum UCP 1 düzeyleri ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$).
- FGF 21'in serum düzeyleri ile UCP 1 serum düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Şişman ergenler ile normal ağırlıklı ergenler arasında FGF 21 serum düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak şişman ergenlerin ağırlık, BKİ, bel çevresi ve kalça çevresi arttıkça serum FGF 21 düzeyleri azalmaktadır.

Sonuç olarak, normal ağırlıklı kontrollere göre insulin duyarlılığı azalmış, hipertansiyon ve dislipidemi sıklığı artmış ve enflamasyon belirteçleri yükselmiş olan şişman ergenlerimizde beyaz yağ dokusundan salınan leptin düzeyleri kontrol olgularımıza göre daha yüksek bulunmuştur. Bu olgularda leptin düzeyleri, enflamasyon belirteçleri ve insulin direnci ile

aynı yönde artış göstermektedir. Ayrıca leptin düzeyleri ve serbest yağ asiti düzeyleri, beden yağ miktarı miktarı ile ilişkili olup bu bulgumuz literatürle uyumludur. Bir diğer önemli bulgumuz ise serbest yağ asitleri ile esmer yağ dokusunda termogenezden sorumlu olan UCP 1 arasında anlamlı bir ilişki olmasıdır. Bu bulgu serbest yağ asitlerinin UCP 1'in fizyolojik uyarıcısı olduğu bilgisi ile uyumludur.

Esmerleşmeyi ve UCP 1 ekspresyonunu uyaran FGF 21 ise, olgularımızda toplam beden yağ ağırlığı ve BKİ ile ilişkili bulunan bel çevresi ve de BKİ gibi önemli şişmanlık parametreleri ile negatif yönde ilişkili olup, FGF 21'in UCP 1 üzerinden enerji dengesi üzerine etkisini akla getirmektedir.



KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Available from: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/OBEZITE2017_web.pdf.
2. Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocrine reviews*. 2012;33(1):48-70.
3. de Onis M. Preventing childhood overweight and obesity. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(2):105-7.
4. Ercan S, Dallar YB, Onen S, Engiz O. Prevalence of obesity and associated risk factors among adolescents in Ankara, Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2012;4(4):204-7.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
6. WHO media center. Obesity and overweight, Fact sheet N.311 Updated October 2017. [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>]
7. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med*. 2014;370(5):403-11.
8. Hughes AR, Sherriff A, Lawlor DA, Ness AR, Reilly JJ. Incidence of obesity during childhood and adolescence in a large contemporary cohort. *Prev Med*. 2011;52(5):300-4.
9. WHO. The World Health Report 1998, Life in the 21st century A vision for all. Available from: http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf
10. WHO. The World Health Report 2002, Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Available from: <http://www.who.int/whr/2002/en/>
11. WHO. European Charter on Counteracting Obesity, WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity Report, 2007. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96459/E90143.pdf
12. WHO. Adolescent obesity and related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/339211/WHO_ObesityReport_2017_v3.pdf?ua=1
13. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9793):804-14.

14. Gungor NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2014;6(3):129-43.
15. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33 Suppl 1:S60-5.
16. Tailor AM, Peeters PH, Norat T, Vineis P, Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(3):202-13.
17. Akıncı A. Obezite. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B, Akçay T, editörler. *Çocuk Endokrinolojisi*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2013. p.371-9.
18. Esteve Rafols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2014;61(2):100-12.
19. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
20. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clinical applications*. 2012;6(1-2):91-101.
21. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-8.
22. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17.
23. Merklin RJ. Growth and distribution of human fetal brown fat. *The Anatomical record*. 1974;178(3):637-45.
24. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *Journal of anatomy*. 1972;112(Pt 1):35-9.
25. Emery JL, Dinsdale F. Structure of periadrenal brown fat in childhood in both expected and cot deaths. *Archives of disease in childhood*. 1978;53(2):154-8.
26. Drubach LA, Palmer EL, 3rd, Connolly LP, Baker A, Zurakowski D, Cypess AM. Pediatric brown adipose tissue: detection, epidemiology, and differences from adults. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(6):939-44.
27. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518-25.
28. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009;58(7):1526-31.

29. Lee P, Zhao JT, Swarbrick MM, Gracie G, Bova R, Greenfield JR, et al. High prevalence of brown adipose tissue in adult humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2450-5.
30. Gilsanz V, Hu HH, Kajimura S. Relevance of brown adipose tissue in infancy and adolescence. *Pediatric research.* 2013;73(1):3-9.
31. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews.* 2004;84(1):277-359.
32. Robinson L, Ojha S, Symonds ME, Budge H. Body mass index as a determinant of brown adipose tissue function in healthy children. *The Journal of pediatrics.* 2014;164(2):318-22.e1.
33. Lidell ME, Betz MJ, Enerback S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. *Journal of internal medicine.* 2014;276(4):364-77.
34. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes & metabolism journal.* 2013;37(1):22-9.
35. Virtanen KA, van Marken Lichtenbelt WD, Nuutila P. Brown adipose tissue functions in humans. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(5):1004-8.
36. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3404-8.
37. Saito M. Human brown adipose tissue: regulation and anti-obesity potential. *Endocrine journal.* 2014;61(5):409-16.
38. Porter C, Chondronikola M, Sidossis LS. The Therapeutic Potential of Brown Adipocytes in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:156.
39. Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2013;305(5):E567-72.
40. Pyrzak B, Demkow U, Kucharska AM. Brown Adipose Tissue and Browning Agents: Irisin and FGF21 in the Development of Obesity in Children and Adolescents. *Advances in experimental medicine and biology.* 2015;866:25-34.
41. Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. *Curr Obes Rep.* 2017;6(4):389-96.
42. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell metabolism.* 2007;5(6):415-25.
43. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell metabolism.* 2013;18(3):333-40.

44. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627-35.
45. Kharitononkov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*. 2007;148(2):774-81.
46. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development*. 2012;26(3):271-81.
47. Giralt M, Gavalda-Navarro A, Villarroya F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015;418 Pt 1:66-73.
48. Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Modulation of energy balance by fibroblast growth factor 21. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;30(1).
49. Izaguirre M, Gil MJ, Monreal I, Montecucco F, Fruhbeck G, Catalan V. The Role and Potential Therapeutic Implications of the Fibroblast Growth Factors in Energy Balance and Type 2 Diabetes. *Current diabetes reports*. 2017;17(6):43.
50. Semba RD, Sun K, Egan JM, Crasto C, Carlson OD, Ferrucci L. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1375-82.
51. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246-53.
52. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, Defronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1542-6.
53. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clinical endocrinology*. 2009;71(3):369-75.
54. Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, Pfeiffer AF, Mohlig M, Mai K, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care*. 2013;36(1):145-9.
55. Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, Roth CL. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2143-50.
56. Ko BJ, Kim SM, Park KH, Park HS, Mantzoros CS. Levels of circulating selenoprotein P, fibroblast growth factor (FGF) 21 and FGF23 in relation to the metabolic syndrome in young children. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1497-502.

57. Giannini C, Feldstein AE, Santoro N, Kim G, Kursawe R, Pierpont B, et al. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: associations with liver fat content and markers of liver damage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2993-3000.
58. Kongkiattikul L, Sritippayawan S, Chomtho S, Deerojanawong J, Prapphal N. Relationship between Obesity Indices and Pulmonary Function Parameters in Obese Thai Children and Adolescents. *Indian journal of pediatrics.* 2015;82(12):1112-6.
59. Bisgaard A, Sorensen K, Johannsen TH, Helge JW, Andersson AM, Juul A. Significant gender difference in serum levels of fibroblast growth factor 21 in Danish children and adolescents. *International journal of pediatric endocrinology.* 2014;2014(1):7.
60. Reinehr T, Karges B, Meissner T, Wiegand S, Fritsch M, Holl RW, et al. Fibroblast Growth Factor 21 and Fetuin-A in Obese Adolescents With and Without Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3004-10.
61. Hanks LJ, Gutierrez OM, Bamman MM, Ashraf A, McCormick KL, Casazza K. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *Journal of clinical & translational endocrinology.* 2015;2(2):77-82.
62. Li G, Yin J, Fu J, Li L, Grant SFA, Li C, et al. FGF21 deficiency is associated with childhood obesity, insulin resistance and hypoadiponectinaemia: The BCAMS Study. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):253-60.
63. Korwutthikulrangsri M, Mahachoklertwattana P, Chanprasertyothin S, Pongratanakul S, Poomthavorn P. Serum fibroblast growth factor 21 in overweight and obese Thai children and adolescents: its relation to glucose metabolism and its change after glucose loading. *Clinical endocrinology.* 2015;83(6):820-7.
64. Asrih M, Veyrat-Durebex C, Poher AL, Lyautey J, Rohner-Jeanrenaud F, Jornayvaz FR. Leptin as a Potential Regulator of FGF21. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(3):1218-25.
65. WHO. WHO Growth Reference 5-19 years.
Available from:http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
66. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj.* 2000;320(7244):1240-3.
67. WHO. The European Health Report 2015: Targets and Beyond, Reaching New Frontiers in Evidence.
Available from:http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/288645/European-health-report-2015-full-book-en.pdf?ua=1
68. WHO. Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being, HBSC International Report from the 2013/2014 survey. WHO Regional Office for Europe, Denmark, 2016. Available from:

- http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/303438/HSBC-No.7-Growing-up-unequal-Full-Report.pdf
69. CDC. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. Hyattsville, MD. 2016. Available from:<https://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus15.pdf>
 70. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018.
 71. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *International journal of adolescent medicine and health*. 2002;14(1):61-5.
 72. Cizmecioglu FM, Etiler N, Hamzaoglu O, Hatun S. Prevalence of metabolic syndrome in schoolchildren and adolescents in Turkey: a population-based study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2009;22(8):703-14.
 73. Oner N, Vatansever U, Sari A, Ekuclu E, Guzel A, Karasalioglu S, et al. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss medical weekly*. 2004;134(35-36):529-33.
 74. Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M, Kocaoglu B, Keskin Y, Hayran O, et al. Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey. *Prev Med*. 2005;41(2):614-21.
 75. Süzek H, Arı Z, Uyanık BS. Muğla'da yaşayan 6-15 yaş okul çocuklarında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2005; 30(4): 290-295.
 76. Simsek F, Ulukol B, Berberoglu M, Baskan Gulnar S, Adıyaman P, Ocal G. Ankara'da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58:163-166.
 77. Discigil G, Tekin N, Soylemez A. Obesity in Turkish children and adolescents: prevalence and non-nutritional correlates in an urban sample. *Child Care Health Dev*. 2009;35(2):153-8.
 78. Turkkahraman D, Bircan I, Tosun O, Saka O. Prevalence and risk factors of obesity in school children in Antalya, Turkey. *Saudi Med J*. 2006;27(7):1028-33.
 79. Yuca SA, Yilmaz C, Cesur Y, Dogan M, Kaya A, Basaranoglu M. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in eastern Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(4):159-63.
 80. Simsek E, Akpınar S, Bahcebasi T, Senses DA, Kocabay K. The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. *International journal of clinical practice*. 2008;62(7):1033-8.
 81. Kaya M, Sayan A, Birinci M, Yildiz M, Turkmen K. The obesity prevalence among students between the ages of 5 and 19 in Kutahya. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(1):10-5.

82. Onsuz FM, Demir F. Prevalence of hypertension and its association with obesity among school children aged 6-15 living in Sakarya Province in Turkey. *Turkish journal of medical sciences*. 2015;45(4):907-12.
83. Gokler ME, Bugrul N, Metintas S, Kalyoncu C. Adolescent obesity and associated cardiovascular risk factors of rural and urban life (Eskisehir, Turkey). *Central European journal of public health*. 2015;23(1):20-5.
84. Currie C et al., eds. Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (Health Policy for Children and Adolescents, No. 6)
Available from:http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/163857/Social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.pdf
85. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9727):1737-48.
86. Akıncı A, Kitapçı A.U, Bilir P, Ercan O, Ergür A, Şen Y. et al. Obezite. İçinde: Saka N, Akçay T, editörler. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabetoloji Derneği Uzlaşısı-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.p.173-82.
87. Bundak, R. Obezite ve Metabolik Sendrom. İçinde: Erkan T, Satar M, Kutlu T, Ünüvar E, editörler. *Pediatrinin Esasları*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2016.p.953-59.
88. Seth A, Sharma R. Childhood obesity. *Indian journal of pediatrics*. 2013;80(4):309-17.
89. Imperatore G. Childhood obesity: is it time for action? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(4):235-8.
90. Larsen L, Mandleco B, Williams M, Tiedeman M. Childhood obesity: prevention practices of nurse practitioners. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2006;18(2):70-9.
91. Giammattei J, Blix G, Marshak HH, Wollitzer AO, Pettitt DJ. Television watching and soft drink consumption: associations with obesity in 11- to 13-year-old schoolchildren. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(9):882-6.
92. Birbilis M, Moschonis G, Mougios V, Manios Y. Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):115-21.
93. Shi Y, De Groh M, Morrison H. Perinatal and early childhood factors for overweight and obesity in young Canadian children. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2013;104(1):e69-74.
94. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(2):137-49.

95. World Health Organization (WHO). The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response Summary. Denmark. 2007.
Available from:http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74746/E90711.pdf
96. Fiore H, Travis S, Whalen A, Auinger P, Ryan S. Potentially protective factors associated with healthful body mass index in adolescents with obese and nonobese parents: a secondary data analysis of the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(1):55-64; quiz 76-9.
97. Halliday JA, Palma CL, Mellor D, Green J, Renzaho AM. The relationship between family functioning and child and adolescent overweight and obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(4):480-93.
98. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007;8(5):299-306.
99. Benson LJ, Baer HJ, Kaelber DC. Screening for obesity-related complications among obese children and adolescents: 1999-2008. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):1077-82.
100. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. 2011 Dec. Report No.: 0031-4005.
101. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension*. 2013;62(2):247-54.
102. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout SA, West D, Rappaport EB. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(2):195-200.
103. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2006;73(9):1558-68.
104. Dinc G, Saatli G, Baydur H, Ozcan C. Hypertension and overweight among Turkish adolescents in a city in Aegean region of Turkey: a strong relationship in a population with a relatively low prevalence of overweight. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2009;9(6):450-6.
105. Mazicioglu MM, Yalcin BM, Ozturk A, Ustunbas HB, Kurtoglu S. Anthropometric risk factors for elevated blood pressure in adolescents in Turkey aged 11-17. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(11):2327-34.
106. Cao ZQ, Zhu L, Zhang T, Wu L, Wang Y. Blood pressure and obesity among adolescents: a school-based population study in China. *Am J Hypertens*. 2012;25(5):576-82.
107. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2013;28(7):1059-66.

108. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. Integrated blood pressure control. 2017;10:33-9.
109. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. The Journal of pediatrics. 2007;150(6):640-4, 4.e1.
110. Ozer S, Yilmaz R, Ozlem Kazanci N, Sonmezgoz E, Karaaslan E, Altuntas B, et al. Higher hdl levels are a preventive factor for metabolic syndrome in obese Turkish children. Nutr Hosp. 2014;31(1):307-12.
111. Gupta N, Shah P, Nayyar S, Misra A. Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries. Indian journal of pediatrics. 2013;80 Suppl 1:S28-37.
112. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
113. Mikhail N. The metabolic syndrome: insulin resistance. Curr Hypertens Rep. 2009;11(2):156-8.
114. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. Lipids Health Dis. 2015;14:121.
115. Yilmazer MM, Tavli V, Carti OU, Mese T, Guven B, Aydin B, et al. Cardiovascular risk factors and noninvasive assessment of arterial structure and function in obese Turkish children. Eur J Pediatr. 2010;169(10):1241-8.
116. Li C, Ford ES, McBride PE, Kwiterovich PO, McCrindle BW, Gidding SS. Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration is associated with the metabolic syndrome among US youth aged 12-19 years. The Journal of pediatrics. 2011;158(2):201-7.
117. Chen LH, Zhu WF, Liang L, Fu JF, Wang CL, Fang YL, et al. Non-high-density-cholesterol as a predictor of non-lipid cardiovascular disease risk factors in obese children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2013;15(5):356-60.
118. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. Clinical biochemistry. 2015;48(6):370-6.
119. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med. 2007;357(23):2329-37.
120. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. N Engl J Med. 2007;357(23):2371-9.
121. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.
122. Ludwig DS. Childhood obesity--the shape of things to come. N Engl J Med. 2007;357(23):2325-7.

123. Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical Predictors of Early Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Young Children with Obesity. *J Korean Med Sci.* 2018;33(16):e122.
124. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-34.
125. Zhang X, Wu K, Giovannucci EL, Ma J, Colditz GA, Fuchs CS, et al. Early life body fatness and risk of colorectal cancer in u.s. Women and men-results from two large cohort studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2015;24(4):690-7.
126. Ulger Z, Demir E, Tanac R, Goksen D, Gulen F, Darcan S, et al. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *The Turkish journal of pediatrics.* 2006;48(1):43-50.
127. Ozgen IT, Cakir E, Torun E, Gules A, Hepokur MN, Cesur Y. Relationship Between Functional Exercise Capacity and Lung Functions in Obese Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2015;7(3):217-21.
128. Sabharwal S, Root MZ. Impact of obesity on orthopaedics. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2012;94(11):1045-52.
129. Mihalko WM, Bergin PF, Kelly FB, Canale ST. Obesity, orthopaedics, and outcomes. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2014;22(11):683-90.
130. Erermis S, Cetin N, Tamar M, Bukusoglu N, Akdeniz F, Goksen D. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 2004;46(3):296-301.
131. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
132. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Jr., Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *The Journal of pediatrics.* 2001;138(4):469-73.
133. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008;159 Suppl 1:67-74.
134. Prince RL, Kuk JL, Ambler KA, Dhaliwal J, Ball GD. Predictors of metabolically healthy obesity in children. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1462-8.
135. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2012;32(9):2052-9.

136. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2012;129(3):557-70.
137. Hershkop K, Besor O, Santoro N, Pierpont B, Caprio S, Weiss R. Adipose Insulin Resistance in Obese Adolescents Across the Spectrum of Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2423-31.
138. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996;97(12):2859-65.
139. Burns SF, Kelsey SF, Arslanian SA. Effects of an intravenous lipid challenge and free fatty acid elevation on in vivo insulin sensitivity in African American versus Caucasian adolescents. *Diabetes Care*. 2009;32(2):355-60.
140. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(5):367-77.
141. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics*. 2004;114(6):1569-73.
142. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):174-80.
143. Gonzaga NC, Medeiros CC, de Carvalho DF, Alves JG. Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(9):707-12.
144. Bluher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230-40.
145. de Almeida CA, Pinho AP, Ricco RG, Elias CP. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):181-5.
146. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2000;23(3):381-9.
147. Ercan O., Önal H., Ercan G., Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi: oral ve intravenöz glukoz toleransı testi. Yordam N, Alikeşifoğlu A, Bideci A (Eds). *Çocuk ve Adolesanlarda Endokrin Testler, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları II, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2006: 77-89.*
148. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23.
149. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

150. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-3.
151. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47(3):177-84.
152. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2001;24(3):539-48.
153. Mari A, Pacini G, Brazzale AR, Ahren B. Comparative evaluation of simple insulin sensitivity methods based on the oral glucose tolerance test. *Diabetologia*. 2005;48(4):748-51.
154. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):13-27.
155. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*. 2014;311(17):1778-86.
156. Kohlgruber A, Lynch L. Adipose tissue inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(11):92.
157. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S126-s36.
158. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 2):1283-8.
159. Bluher M. Are there still healthy obese patients? Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2012;19(5):341-6.
160. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Current opinion in lipidology*. 2010;21(1):38-43.
161. Widhalm K. Metabolic syndrome in children: an imperative necessity for a unified definition. *European journal of clinical investigation*. 2010;40(12):1061-2.
162. Burrows RA, Leiva LB, Weisstaub G, Lera LM, Albala CB, Blanco E, et al. High HOMA-IR, adjusted for puberty, relates to the metabolic syndrome in overweight and obese Chilean youths. *Pediatric diabetes*. 2011;12(3 Pt 2):212-8.
163. Iamopas O, Chongviriyaphan N, Suthutvoravut U. Metabolic syndrome in obese Thai children and adolescents. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2011;94 Suppl 3:S126-32.

164. Nasreddine L, Naja F, Tabet M, Habbal MZ, El-Aily A, Haikal C, et al. Obesity is associated with insulin resistance and components of the metabolic syndrome in Lebanese adolescents. *Annals of human biology*. 2012;39(2):122-8.
165. Vukovic R, Zdravkovic D, Mitrovic K, Milenkovic T, Todorovic S, Vukovic A, et al. Metabolic syndrome in obese children and adolescents in Serbia: prevalence and risk factors. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(7-8):903-9.
166. Andrabi SM, Bhat MH, Andrabi SR, Kamili MM, Imran A, Nisar I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in 8-18-year-old school-going children of Srinagar city of Kashmir India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):95-100.
167. Ye P, Yan Y, Ding W, Dong H, Liu Q, Huang G, et al. [Prevalence of metabolic syndrome in Chinese children and adolescents: a Meta-analysis]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36(8):884-8.
168. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(3):315-21.
169. Saglam H, Tarim O. Prevalence and correlates of obesity in schoolchildren from the city of Bursa, Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2008;1(2):80-8.
170. Sangun O, Dundar B, Kosker M, Pirgon O, Dundar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2011;3(2):70-6.
171. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013;11(2):71-80.
172. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(12):1067-72.
173. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F, Mazicioglu M. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr*. 2012;171(9):1331-7.
174. Pirkola J, Tammelin T, Bloigu A, Pouta A, Laitinen J, Ruokonen A, et al. Prevalence of metabolic syndrome at age 16 using the International Diabetes Federation paediatric definition. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(11):945-51.
175. Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2014;21(1):56-63.
176. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9710):181-3.

177. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):301-8.
178. Pilia S, Casini MR, Foschini ML, Minerba L, Musiu MC, Marras V, et al. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *Journal of endocrinological investigation.* 2009;32(5):401-5.
179. Lee WY, Jung CH, Park JS, Rhee EJ, Kim SW. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):70-7.
180. Wada K, Tamakoshi K, Yatsuya H, Otsuka R, Murata C, Zhang H, et al. Association between parental histories of hypertension, diabetes and dyslipidemia and the clustering of these disorders in offspring. *Prev Med.* 2006;42(5):358-63.
181. Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Hormone research in paediatrics.* 2010;73(3):193-7.
182. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3614-7.
183. Aeberli I, Jung A, Murer SB, Wildhaber J, Wildhaber-Brooks J, Knopfli BH, et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5412-8.
184. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Molecular and cellular endocrinology.* 2010;316(2):165-71.
185. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2013;5 Suppl 1:40-4.
186. Souza LL, Guedes EP, Teixeira PF, Moreira RO, Godoy-Matos AF, Vaisman M. Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(5):532-8.
187. Radetti G, Grugni G, Lupi F, Marazzi N, Longhi S, Fanolla A, et al. The relationship between hyperthyrotropinemia and metabolic and cardiovascular risk factors in a large group of overweight and obese children and adolescents. *Journal of endocrinological investigation.* 2017;40(12):1311-9.
188. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3088-91.
189. Ozer S, Butun I, Sonmezgoz E, Yilmaz R, Demir O. Relationships among thyroid hormones and obesity severity, metabolic syndrome and its components in turkish children with obesity. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):645-51.

190. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(6):241-50.
191. 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. *Obes Rev*. 2007;8(1):21-34.
192. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science (New York, NY)*. 1995;269(5223):540-3.
193. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(12):879-84.
194. Friedman JM, Leibel RL. Tackling a weighty problem. *Cell*. 1992;69(2):217-20.
195. Lau R, Blinn WD, Bonen A, Dyck DJ. Stimulatory effects of leptin and muscle contraction on fatty acid metabolism are not additive. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001;281(1):122-9.
196. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature*. 1996;380(6576):677.
197. Küçükkurt İ. Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. *Kocatepe Vet J* 2015;8: 75-83.
198. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):899-905.
199. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1999;36(6):575-655.
200. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5.
201. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1511-25.
202. Pires A, Martins P, Pereira AM, Marinho J, Vaz Silva P, Marques M, et al. Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(11):691-7.
203. Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR, Jr., Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res*. 2003;11(9):1124-30.

204. Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, et al. Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters. *Indian Pediatr.* 2007;44(4):257-62.
205. Ko BJ, Lee M, Park HS, Han K, Cho GJ, Hwang TG, et al. Elevated vaspin and leptin levels are associated with obesity in prepubertal Korean children. *Endocrine journal.* 2013;60(5):609-16.
206. Kelly AS, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, Fox CK, Steinberger J. Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metabolic syndrome and related disorders.* 2012;10(2):123-7.
207. Bahrami E, Mirmoghtadaee P, Ardalan G, Zarkesh-Esfahani H, Tajaddini MH, Haghjooy-Javanmard S, et al. Insulin and leptin levels in overweight and normal-weight Iranian adolescents: The CASPIAN-III study. *J Res Med Sci.* 2014;19(5):387-90.
208. Stylianou C, Galli-Tsinopoulou A, Farmakiotis D, Roussos I, Karamouzis M, Koliakos G, et al. Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones (Athens).* 2007;6(4):295-303.
209. Pires A. Insulin Resistance, Dyslipidemia and Cardiovascular Changes in a Group of. 2015;104(4):266-73.
210. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidathousein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1997;94(16):8878-83.
211. Zelissen PM, Stenlof K, Lean ME, Fogtelloo J, Keulen ET, Wilding J, et al. Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(6):755-61.
212. Liu AG, Smith SR, Fujioka K, Greenway FL. The effect of leptin, caffeine/ephedrine, and their combination upon visceral fat mass and weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(10):1991-6.
213. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual review of physiology.* 2008;70:537-56.
214. Scarpace PJ, Matheny M, Tümer N, Cheng KY, Zhang Y. Leptin resistance exacerbates diet-induced obesity and is associated with diminished maximal leptin signalling capacity in rats. *Diabetologia.* 2005;48(6):1075-83.
215. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life sciences.* 2015;140:57-63.
216. Ibarra-Reynoso Ldel R, Pisarchyk L, Perez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Dietary restriction in obese children and its relation with eating behavior, fibroblast growth factor 21 and leptin: a prospective clinical intervention study. *Nutrition & metabolism.* 2015;12:31.

217. Pilcova R, Sulcova J, Hill M, Blaha P, Lisa L. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res*. 2003;52(1):53-60.
218. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1998;12(1):57-65.
219. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104(25):3052-6.
220. Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism*. 2010;59(3):424-9.
221. Moraes Ados S, Pisani LP, Corgosinho FC, Carvalho LO, Masquio DC, Jamar G, et al. The role of leptinemia state as a mediator of inflammation in obese adults. *Horm Metab Res*. 2013;45(8):605-10.
222. Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(1):13-8.
223. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2005;31(1):55-62.
224. Madeira IR, Bordallo MA, Carvalho CN, Gazolla FM, de Souza FM, de Matos HJ, et al. The role of metabolic syndrome components and adipokines in insulin resistance in prepubertal children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2011;24(5-6):289-95.
225. Hong HR, Cho JK, Lee JY, Park JK, Kang HS. Clustering of metabolic syndrome risk factors associated with lifestyle factors and serum leptin in Korean children. *Pediatr Exerc Sci*. 2011;23(2):270-80.
226. Gonzalez M, del Mar Bibiloni M, Pons A, Llompart I, Tur JA. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(10):1141-5.
227. Fruhbeck G, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Becerril S, Portincasa P, et al. Normalization of adiponectin concentrations by leptin replacement in ob/ob mice is accompanied by reductions in systemic oxidative stress and inflammation. *Sci Rep*. 2017;7(1):2752.
228. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;960:161-96.
229. Tews D, Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue. *Hormone research in paediatrics*. 2011;75(4):231-9.

230. Jansky L. Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*. 1973;48(1):85-132.
231. Rosenwald M, Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte*. 2014;3(1):4-9.
232. Gilsanz V, Smith ML, Goodarzian F, Kim M, Wren TA, Hu HH. Changes in brown adipose tissue in boys and girls during childhood and puberty. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(4):604-9.
233. Gelfand MJ, O'Hara S M, Curtwright LA, Maclean JR. Pre-medication to block [(18)F]FDG uptake in the brown adipose tissue of pediatric and adolescent patients. *Pediatr Radiol*. 2005;35(10):984-90.
234. Rogers NH. Brown adipose tissue during puberty and with aging. *Annals of medicine*. 2015;47(2):142-9.
235. Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*. 2000;404(6778):652-60.
236. van den Berg SM, van Dam AD, Rensen PC, de Winther MP, Lutgens E. Immune Modulation of Brown(ing) Adipose Tissue in Obesity. *Endocrine reviews*. 2017;38(1):46-68.
237. Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Brown adipose tissue in morbidly obese subjects. *PLoS One*. 2011;6(2):17247.
238. Pfannenberg C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A, Schmadl M, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes*. 2010;59(7):1789-93.
239. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhali-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):192-9.
240. Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Fulham MJ. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;299(4):601-6.
241. Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):1229-33.
242. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, et al. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):13-6.
243. Deng J, Schoeneman SE, Zhang H, Kwon S, Rigsby CK, Shore RM, et al. MRI characterization of brown adipose tissue in obese and normal-weight children. *Pediatr Radiol*. 2015;45(11):1682-9.

244. Gilsanz V, Chung SA, Jackson H, Dorey FJ, Hu HH. Functional brown adipose tissue is related to muscle volume in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(5):722-6.
245. Kiefer FW. Browning and thermogenic programming of adipose tissue. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2016;30(4):479-85.
246. Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X, et al. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell metabolism*. 2011;14(3):324-38.
247. Kim SH, Plutzky J. Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes & metabolism journal*. 2016;40(1):12-21.
248. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Guertin DA. Emerging Complexities in Adipocyte Origins and Identity. *Trends in cell biology*. 2016;26(5):313-26.
249. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008;454(7207):961-7.
250. Cinti S. UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity. *Biochimie*. 2017;134:71-6.
251. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;298(6):1244-53.
252. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*. 2013;19(10):1338-44.
253. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(10):7153-64.
254. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(1):96-105.
255. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252-63.
256. Barraco GM, Luciano R, Semeraro M, Prieto-Hontoria PL, Manco M. Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(11):19760-76.
257. Scheideler M, Herzig S, Georgiadi A. Endocrine and autocrine/paracrine modulators of brown adipose tissue mass and activity as novel therapeutic strategies against obesity and type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;31(2).

258. Cui XB, Chen SY. White adipose tissue browning and obesity. *Journal of biomedical research*. 2016;31(1):1-2.
259. Kiefer FW. The significance of beige and brown fat in humans. *Endocrine connections*. 2017;6(5):70-9.
260. Ouellet V, Labbe SM, Blondin DP, Phoenix S, Guerin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 2012;122(2):545-52.
261. Vijgen GH, Sparks LM, Bouvy ND, Schaart G, Hoeks J, van Marken Lichtenbelt WD, et al. Increased oxygen consumption in human adipose tissue from the "brown adipose tissue" region. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):1230-4.
262. Chen KY, Brychta RJ, Linderman JD, Smith S, Courville A, Dieckmann W, et al. Brown fat activation mediates cold-induced thermogenesis in adult humans in response to a mild decrease in ambient temperature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):1218-23.
263. Leitner BP, Huang S, Brychta RJ, Duckworth CJ, Baskin AS, McGehee S, et al. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(32):8649-54.
264. Orava J, Nuutila P, Noponen T, Parkkola R, Viljanen T, Enerback S, et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2279-87.
265. Carey AL, Formosa MF, Van Every B, Bertovic D, Eikelis N, Lambert GW, et al. Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. *Diabetologia*. 2013;56(1):147-55.
266. Langin D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity? *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):372-6.
267. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. *Circulation*. 2012;125(22):2782-91.
268. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(6):405-24.
269. Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma. *International journal of obesity*. 1986;10(3):219-27.
270. Lean ME. Brown adipose tissue in humans. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1989;48(2):243-56.
271. Wang Q, Zhang M, Ning G, Gu W, Su T, Xu M, et al. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS One*. 2011;6(6):e21006.

272. Hanssen MJ, Hoeks J, Brans B, van der Lans AA, Schaart G, van den Driessche JJ, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nat Med.* 2015;21(8):863-5.
273. Yoneshiro T, Saito M. Activation and recruitment of brown adipose tissue as anti-obesity regimens in humans. *Annals of medicine.* 2015;47(2):133-41.
274. Cereijo R, Sanchez-Infantes D. Brown adipose tissue and browning: More than just a heating device. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(4):185-7.
275. Chechi K, Nedergaard J, Richard D. Brown adipose tissue as an anti-obesity tissue in humans. *Obes Rev.* 2014;15(2):92-106.
276. Poekes L, Lanthier N, Leclercq IA. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(11):933-49.
277. Saito M. Brown adipose tissue as a therapeutic target for human obesity. *Obesity research & clinical practice.* 2013;7(6):e432-8.
278. Bargut TCL, Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017;31(1).
279. Jia JJ, Tian YB, Cao ZH, Tao LL, Zhang X, Gao SZ, et al. The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Mol Biol Rep.* 2010;37(3):1513-22.
280. Brondani LA, Assmann TS, Duarte GC, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia.* 2012;56(4):215-25.
281. Cao W, Medvedev AV, Daniel KW, Collins S. beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase. *The Journal of biological chemistry.* 2001;276(29):27077-82.
282. Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard-Doulcier AM, Ricquier D, et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18(8):526-31.
283. Gul A, Ates O, Ozer S, Kasap T, Ensari E, Demir O, et al. Role of the Polymorphisms of Uncoupling Protein Genes in Childhood Obesity and Their Association with Obesity-Related Disturbances. *Genetic testing and molecular biomarkers.* 2017;21(9):531-8.
284. Carey AL, Vorlander C, Reddy-Luthmoodoo M, Natoli AK, Formosa MF, Bertovic DA, et al. Reduced UCP-1 content in in vitro differentiated beige/brite adipocytes derived from preadipocytes of human subcutaneous white adipose tissues in obesity. *PLoS One.* 2014;9(3):e91997.
285. Hondares E, Gallego-Escuredo JM, Flachs P, Frontini A, Cereijo R, Goday A, et al. Fibroblast growth factor-21 is expressed in neonatal and pheochromocytoma-induced adult human brown adipose tissue. *Metabolism.* 2014;63(3):312-7.

286. Rockstroh D, Landgraf K, Wagner IV, Gesing J, Tauscher R, Lakowa N, et al. Direct evidence of brown adipocytes in different fat depots in children. *PloS one*. 2015;10(2):e0117841.
287. Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*. 2012;151(2):400-13.
288. Mao L, Lei J, Schoemaker MH, Ma B, Zhong Y, Lambers TT, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids and extensively hydrolyzed casein-induced browning in a Ucp-1 reporter mouse model of obesity. *Food & function*. 2018;9(4):2362-73.
289. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1492(1):203-6.
290. Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Goetz R, et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(18):7432-7.
291. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell metabolism*. 2007;5(6):426-37.
292. Schaap FG, Kremer AE, Lamers WH, Jansen PL, Gaemers IC. Fibroblast growth factor 21 is induced by endoplasmic reticulum stress. *Biochimie*. 2013;95(4):692-9.
293. Veniant MM, Komorowski R, Chen P, Stanislaus S, Winters K, Hager T, et al. Long-acting FGF21 has enhanced efficacy in diet-induced obese mice and in obese rhesus monkeys. *Endocrinology*. 2012;153(9):4192-203.
294. Murata Y, Konishi M, Itoh N. FGF21 as an Endocrine Regulator in Lipid Metabolism: From Molecular Evolution to Physiology and Pathophysiology. *Journal of nutrition and metabolism*. 2011;2011:981315.
295. Straub L, Wolfrum C. FGF21, energy expenditure and weight loss - How much brown fat do you need? *Mol Metab*. 2015;4(9):605-9.
296. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Diez JJ. Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):301-9.
297. Reinehr T, Roth CL, Woelfle J. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in obese children: no relationship to growth, IGF-1, and IGFBP-3. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;30(2).
298. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9.
299. Mai K, Schwarz F, Bobbert T, Andres J, Assmann A, Pfeiffer AF, et al. Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction. *Metabolism*. 2011;60(2):306-11.

300. Galman C, Lundasen T, Kharitononkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafstrom I, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. *Cell metabolism*. 2008;8(2):169-74.
301. Tyynismaa H, Raivio T, Hakkarainen A, Ortega-Alonso A, Lundbom N, Kaprio J, et al. Liver fat but not other adiposity measures influence circulating FGF21 levels in healthy young adult twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E351-5.
302. Hanks LJ, Casazza K, Ashraf AP, Wallace S, Gutierrez OM. Fibroblast growth factor-21, body composition, and insulin resistance in pre-pubertal and early pubertal males and females. *Clinical endocrinology*. 2015;82(4):550-6.
303. Li H, Dong K, Fang Q, Hou X, Zhou M, Bao Y, et al. High serum level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: a 3-year prospective study in China. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):557-63.
304. Cheng X, Zhu B, Jiang F, Fan H. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients. *Endocr Res*. 2011;36(4):142-8.
305. Berti L, Irmeler M, Zdichavsky M, Meile T, Bohm A, Stefan N, et al. Fibroblast growth factor 21 is elevated in metabolically unhealthy obesity and affects lipid deposition, adipogenesis, and adipokine secretion of human abdominal subcutaneous adipocytes. *Mol Metab*. 2015;4(7):519-27.
306. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280-93.
307. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):383-9.
308. Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr*. 2005;164(4):216-22.
309. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
310. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.
311. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):291-303.
312. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*. 1970;45(239):13-23.
313. Body Composition Analyzer BC-420MA, Instruction manual.

Available from:<https://tanita.eu/media/wysiwyg/manuals/medical-approved-body-composition-monitors/bc-420ma-instruction-manual.pdf>

314. Dallman PR. New approaches to screening for iron deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1977;90(4):678-81.
315. Howard T, Grosel J. Updated guidelines for lipid screening in children and adolescents. *Jaapa*. 2015;28(3):30-6.
316. Bellone S, Esposito S, Giglione E, Genoni G, Fiorito C, Petri A, et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(9):805-9.
317. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(3):100-6.
318. Moreira SR, Ferreira AP, Lima RM, Arsa G, Campbell CS, Simoes HG, et al. Predicting insulin resistance in children: anthropometric and metabolic indicators. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(1):47-52.
319. Zadeh-Vakili A, Tehrani FR, Hosseinpanah F. Waist circumference and insulin resistance: a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2011;3:18.
320. Tabata S, Yoshimitsu S, Hamachi T, Abe H, Ohnaka K, Kono S. Waist circumference and insulin resistance: a cross-sectional study of Japanese men. *BMC endocrine disorders*. 2009;9:1.
321. Ülmez R, Demirel F, Emir S. Obez Çocuk ve Ergenlerde Obeziteye Eşlik Eden Endokrin ve Metabolik Bozukluklar ve İlişkili Faktörler. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, [S.l.], v.9, n.2, jan.2015. <http://tchdergisi.org/index.php/tchd/article/view/507>.
322. Romualdo MCdS, de Nóbrega FJ, Escrivão MAMS. Insulin resistance in obese children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2014;90(6):600-7.
323. Yi KH, Hwang JS, Kim EY, Lee SH, Kim DH, Lim JS. Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(1):106-13.
324. Zhang YX, Wang SR, Li SY. Prevalence of severe obesity and its association with elevated blood pressure among children and adolescents in Shandong, China. *Blood Press Monit*. 2017;22(6):345-50.
325. Souza MG, Rivera IR, Silva MA, Carvalho AC. [Relationship of obesity with high blood pressure in children and adolescents]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(6):714-9.
326. Duzova A, Yalcinkaya F, Baskin E, Bakkaloglu A, Soylemezoglu O. Prevalence of hypertension and decreased glomerular filtration rate in obese children: results of a population-based field study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication*

- of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2013;28 Suppl 4:iv166-71.
327. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6):1175-82.
 328. Casavalle PL, Lifshitz F, Romano LS, Pandolfo M, Caamano A, Boyer PM, et al. Prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome risk factor in overweight and obese children. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(2):213-23.
 329. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):272-9.
 330. Atabek ME, Eklioglu BS, Akyurek N. Reevaluation of the prevalence of metabolic syndrome in an urban area of Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(1):50-4.
 331. Dai S, Yang Q, Yuan K, Loustalot F, Fang J, Daniels SR, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents: United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(2):247-53.
 332. Reinehr T, Kiess W, Andler W. Insulin sensitivity indices of glucose and free fatty acid metabolism in obese children and adolescents in relation to serum lipids. *Metabolism*. 2005;54(3):397-402.
 333. Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2008;32(6):638-44.
 334. Nascimento H, Rocha S, Rego C, Mansilha HF, Quintanilha A, Santos-Silva A, et al. Leukocyte Count versus C-Reactive Protein Levels in Obese Portuguese Patients Aged 6-12 Years Old. *The Open Biochemistry Journal*. 2010;4:72-6.
 335. Koca TT. Does obesity cause chronic inflammation? The association between complete blood parameters with body mass index and fasting glucose. *Pakistan journal of medical sciences*. 2017;33(1):65-9.
 336. Singer K, Eng DS, Lumeng CN, Gebremariam A, J ML. The relationship between body fat mass percentiles and inflammation in children. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(5):1332-6.
 337. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1999;111(3):241-8.
 338. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38(10):1213-7.

339. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Richey J, Sequeira P, Goran MI, Weigensberg MJ. Fasting, post-OGTT challenge, and nocturnal free fatty acids in prediabetic versus normal glucose tolerant overweight and obese Latino adolescents. *Acta diabetologica*. 2015;52(2):277-84.
340. Mihalik SJ, Goodpaster BH, Kelley DE, Chace DH, Vockley J, Toledo FG, et al. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1695-700.
341. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Progress in lipid research*. 2009;48(1):1-26.
342. Zhang J, Zhao Y, Xu C, Hong Y, Lu H, Wu J, et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2014;4:5832.
343. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):948-54.
344. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum Leptin in Children With Obesity: Relationship to Gender and Development. *Pediatrics*. 1996;98(2):201-3.
345. Sayin O, Tokgoz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2014;27(5-6):479-84.
346. Simonds SE, Cowley MA. Hypertension in obesity: is leptin the culprit? *Trends in neurosciences*. 2013;36(2):121-32.
347. Brondani LA, de Souza BM, Assmann TS, Boucas AP, Bauer AC, Canani LH, et al. Association of the UCP polymorphisms with susceptibility to obesity: case-control study and meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014;41(8):5053-67.
348. Stanford KI, Middelbeek RJW, Goodyear LJ. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Being and Metabolic Adaptations. *Diabetes*. 2015;64(7):2361-8.
349. Rodrigues K, Pereira RM, de Campos TDP, de Moura RF, da Silva ASR, Cintra DE, et al. The Role of Physical Exercise to Improve the Browning of White Adipose Tissue via POMC Neurons. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018;12:88.
350. Hui SCN, Ko JKL, Zhang T, Shi L, Yeung DKW, Wang D, et al. Quantification of brown and white adipose tissue based on Gaussian mixture model using water-fat and T2* MRI in adolescents. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2017;46(3):758-68.
351. Digby JE, Montague CT, Sewter CP, Sanders L, Wilkison WO, O'Rahilly S, et al. Thiazolidinedione exposure increases the expression of uncoupling protein 1 in cultured human preadipocytes. *Diabetes*. 1998;47(1):138-41.

352. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2015;125(2):478-86.
353. Chondronikola M, Volpi E, Borsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerback S, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089-99.
354. Sugimoto S, Nakajima H, Kodo K, Mori J, Matsuo K, Kosaka K, et al. Miglitol increases energy expenditure by upregulating uncoupling protein 1 of brown adipose tissue and reduces obesity in dietary-induced obese mice. *Nutrition & metabolism*. 2014;11(1):14.
355. Pan HC, Lee CC, Chou KM, Lu SC, Sun CY. Serum levels of uncoupling proteins in patients with differential insulin resistance: A community-based cohort study. *Medicine*. 2017;96(40).
356. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, et al. Fibroblast Growth Factor 21 Reverses Hepatic Steatosis, Increases Energy Expenditure, and Improves Insulin Sensitivity in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*. 2009;58(1):250-9.
357. Badman MK, Koester A, Flier JS, Kharitonov A, Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21-deficient mice demonstrate impaired adaptation to ketosis. *Endocrinology*. 2009;150(11):4931-40.
358. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008;149(12):6018-27.
359. Li H, Bao Y, Xu A, Pan X, Lu J, Wu H, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and gamma-glutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2151-6.
360. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher FM, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;139(2):456-63.
361. Chen WW, Li L, Yang GY, Li K, Qi XY, Zhu W, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with Type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(1):65-8.
362. Camporez JP, Asrih M, Zhang D, Kahn M, Samuel VT, Jurczak MJ, et al. Hepatic insulin resistance and increased hepatic glucose production in mice lacking Fgf21. *The Journal of endocrinology*. 2015;226(3):207-17.
363. Li K, Li L, Yang M, Zong H, Liu H, Yang G. Effects of rosiglitazone on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):391-5.
364. Yang M, Dong J, Liu H, Li L, Yang G. Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2011;6(10):e26359.

365. Dostalova I, Kavalkova P, Haluzikova D, Lacinova Z, Mraz M, Papezova H, et al. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3627-32.
366. Shen Y, Ma X, Zhou J, Pan X, Hao Y, Zhou M, et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovascular diabetology.* 2013;12:124.
367. Li L, Yang G, Ning H, Yang M, Liu H, Chen W. Plasma FGF-21 levels in type 2 diabetic patients with ketosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):209-13.
368. Kharitonov A, DiMarchi R. FGF21 Revolutions: Recent Advances Illuminating FGF21 Biology and Medicinal Properties. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2015;26(11):608-17.
369. Inagaki T. Research Perspectives on the Regulation and Physiological Functions of FGF21 and its Association with NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:147.
370. Mai K, Andres J, Biedasek K, Weicht J, Bobbert T, Sabath M, et al. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes.* 2009;58(7):1532-8.
371. Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clinical endocrinology.* 2013;78(4):489-96.
372. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World journal of gastroenterology.* 2014;20(28):9330-7.
373. Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Aktas B, Celikel CA, et al. Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of clinical investigation.* 2010;40(10):887-92.
374. Li H, Fang Q, Gao F, Fan J, Zhou J, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *Journal of hepatology.* 2010;53(5):934-40.
375. Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell metabolism.* 2013;17(5):779-89.
376. Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, Bui HH, Miyauchi Y, Kusminski CM, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell metabolism.* 2013;17(5):790-7.
377. Jager J, Wang F, Fang B, Lim HW, Peed LC, Steger DJ, et al. The Nuclear Receptor Rev-erb α Regulates Adipose Tissue-specific FGF21 Signaling. *The Journal of biological chemistry.* 2016;291(20):10867-75.