



**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SAĞLIKLI, OBEZ VE PREDİYABETİK OBEZ ÇOCUKLARDA
ASPROSİN, NEUDESİN, R-SPONDİN, ADROPİN MOLEKÜL
SEVİYELERİ: İNSÜLİN DİRENCİ VE BETA HÜCRE REZERVİ
İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. FATİMA BETÜL NOGAY
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Doç.Dr. Erdem ÇOKLUK

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SAĞLIKLI, OBEZ VE PREDİYABETİK OBEZ ÇOCUKLARDA
ASPROSİN, NEUDESİN, R-SPONDİN, ADROPİN MOLEKÜL
SEVİYELERİ: İNSÜLİN DİRENCİ VE BETA HÜCRE REZERVİ
İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FATİMA BETÜL NOGAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Doç.Dr. Erdem ÇOKLUK

2022-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Fatıma Betül NOGAY
Sınav Tarihi : 06/01/2023 **Saat:** 11:00
Tez Başlığı : Sağlıklı, Obez Ve Prediyabetik Obez Çocuklarda Asprosin, Neudesin, R-Spondin, Adropin Molekül Seviyeleri: İnsülin Direnci Ve Beta Hücre Rezervi İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez 06/01/2023 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/11/2020 tarih ve 18 sayılı etik kurul onayı alınarak hazırlanmıştır.

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-14 numaralı proje ile desteklenmiştir.

13/12/2022

Fatıma Betül Nogay

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım ve her zaman desteğini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde öğrenmek istediğim her konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bir ağabey gibi hissettiren, tezimin her aşamasında büyük emeği geçen tez hocam Sayın Doç. Dr. Erdem Çokluk'a,

Klinik laboratuvarı bana yol gösteren çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. F. Behice CİNEMRE'ye, tüm laboratuvar çalışanlarına ve uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Sakarya Üniversitesi Tıbbi Biyokimya bölümünde kazandığım, ailemden biri gibi hissettiren, çok sevgili ablam ve meslektaşım Uzm. Dr. Nagehan Esra AYDIN'a,

Bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan kıymetli annem Ayşe TUNCER'e ve kıymetli babam Sabri TUNCER'e, biricik kardeşlerim Meliha AKAN ve Necati Murat TUNCER'e

Son olarak sonsuz destekçim, yanımda var olmasıyla huzur bulduğum hayat arkadaşım, kıymetli eşim Ali Aykut NOGAY'a

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Fatıma Betül NOGAY

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezitenin Tanımı.....	3
2.2. Obezitenin Prevalansı.....	7
2.3. Obezitenin Etiyolojisi.....	10
2.3.1. Çevresel faktörler.....	10
2.3.2. Genetik faktörler.....	11
2.3.3. Sosyodemografik faktörler.....	12
2.3.4. Hormonal faktörler.....	12
2.4. Obezitenin Komplikasyonları.....	14
2.4.1. Diyabetin Tanımı.....	16
2.4.2. Prediyabetin Tanımı.....	16
2.4.3. Diyabetin Prevalansı.....	17
2.4.4. Diyabetin Etiyolojisi.....	17
2.4.5. Diyabetin Komplikasyonları.....	20
2.4.6. Diyabet Prediyabet Tanı Ve Takibinde Kullanılan Parametreler.....	20
2.4.6.1. Plazma glukozu.....	21
2.4.6.2. Oral glukoz tolerans testi.....	22
2.4.6.3. Hemogloblin A1c.....	22
2.4.6.4. C-peptit.....	23
2.4.6.5. Adacık otoantikörleri.....	23

2.10.6. Fruktozamin.....	23
2.10.7. İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi.....	23
2.10.8. Beta hücre fonksiyonunun homeostatik değerlendirmesi	24
2.10.9. Araştırma parametrelerimiz.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	666
6. KAYNAKLAR.....	82
7. EKLER.....	92
7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	93

KISALTMA VE SİMGELER

ABD	: Amerikan Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AgRP	: Aguti related peptid
APG	: Açlık plazma glukozu
BBS	: Bardet Biedl Sendromu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BİA	: Biyoelektrik empedans analizi
CI	: Güven aralığı
COSI-TUR	: Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECO	: Avrupa Obezite Kongresi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HT	: Hipertansiyon
HL	: Hiperlipidemi
HOMA-Beta	: Beta hücre fonksiyonunun homeostatik değerlendirilmesi,
HOMA-IR	: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
INSIG2	: Framingham Kalp Çalışması
İR	: İnsülin direnci (İnsülin Rezistansı)
KVH	: Koroner damar hastalığı
KG	: Kilogram

KVH	: Kalp damar hastalıkları
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MSS	:Merkezi sinir sistemi
NHANES	: ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
NPY	: Nöropeptit Y
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PWS	: Prader Willi Sendromu
SD	: Standart sapma
TBSA	: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TK	: Total Kolesterol
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YRG	: Yüksek risk grubu
PG	: Plazma glukozu
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografi
IFCC	: Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği
MODY	: Adacık otoantikörlerinin gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti
LADA	: Erişkinin latent otoimmün diyabeti
ANTI-GAD	: Anti glutamik asit dekarboksilaz
ICA	: Adacık hücresi sitoplazmik antikoru

IAA	: İnsülin otoantikoru
IA2	: Anti fognin antikorları
ANTI-ZNT8	: Çinko transporter-8 antikoru
FBN1	: Profibrilinin
GPCR	: G protein-bağlı reseptör
CAMP	: Siklik adenozin monofosfat
OLFR734	: Olfaktör reseptörler
HFD	: Yüksek yağlı diyet
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
PI3K	: Fosfoinositid 3-kinaz
ENHO	: Enerji homeostazı ilişkili genler
RSPO-1	: R-spondin 1
WNT	: Wingless ve Int-1 adlarından oluşturulmuş portmanto
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
HBG	: Hemoglobin
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
RBC	: Eritrosit sayısı
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
ST4	: Serbest tiroksin
LBYS	: Laboratuvar bilgi yönetim sistemi
ROC	: Alıcı işlem karakteristikleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. 5-19 yaş erkek çocukların VKİ persentil değerleri.....	5
Şekil 2.2. 5-19 yaş kız çocukların VKİ persentil değerleri	6
Şekil 2.3. Avrupa ülkelerinde yaşayan obez bireylerin topluma oranı.....	9
Şekil 2.4. Türkiye’de 7-8 yaş çocuklarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansı.....	10
Şekil 2.5. Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması.....	19
Şekil 3.1. Çalışma güç analizi ve örneklem sayısı belirlenmesi.....	31
Şekil 3.2. Adropin ölçümü için kullanılan kalibrasyon grafiği.....	34
Şekil 4.1. Kontrol grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon grafiği...	41
Şekil 4.2. Kontrol grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği...	41
Şekil 4.3. Kontrol grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği.....	42
Şekil 4.4. Kontrol grubunda neudesin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği	43
Şekil 4.5. Kontrol grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği..	43
Şekil 4.6. Kontrol grubunda RSPO-1 ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği.....	44
Şekil 4.7. Obez grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon grafiği.....	46
Şekil 4.8. Obez grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği.....	46
Şekil 4.9. Obez grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği.....	47
Şekil 4.10. Obez grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği...	47
Şekil 4.11. Obez grubunda RSPO-1 ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği.....	48
Şekil 4.12. Prediyabetik obez grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon grafiği.....	50
Şekil 4.13. Prediyabetik obez grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği.....	50
Şekil 4.14. Prediyabetik obez grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği.....	51

Şekil 4.15. Prediyabetik obez grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği.....	52
Şekil 4.16. Gruplara göre adropin düzeylerinin dağılımı.....	53
Şekil 4.17. Gruplara göre neudesin düzeylerinin dağılımı.....	54
Şekil 4.18. Gruplara göre RSPO-1 düzeylerinin dağılımı.....	55
Şekil 4.19. Gruplara göre asprosin düzeylerinin dağılımı.....	56
Şekil 4.20. Prediyabet tanısında ROC analizi	57
Şekil 4.21. Serum glukoz, insülin, HOMA-IR ve asprosin düzeyleri ve prediyabet arasındaki ilişki	59
Şekil 4.22. Serum glukoz, insülin, HOMA-IR ve adropin düzeyleri ve prediyabet arasındaki ilişki	60
Şekil 4.23. Obezite tanısında ROC analizi	60
Şekil 4.24. HOMA-IR, HOMA-Beta düzeylerinin obezite ile arasındaki ilişki.....	63
Şekil 4.25. C-peptit düzeylerinin obezite ile arasındaki ilişki.....	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme.....	7
Tablo 2.2. İştahı arttıran ve azaltan hormonlar.....	13
Tablo 2.3. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	21
Tablo 2.4. Pankreas adacık otoantikörleri.....	23
Tablo 4.1. Gruplar arası antropometrik verilerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.2. Gruplar arası biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.3. Kontrol grubunda biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi.....	40
Tablo 4.4. Obez grupta biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi....	45
Tablo 4.5. Prediyabetik obez grupta biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi.....	49
Tablo 4.6. Serum seviyesindeki artışı/azalışı prediyabet tanısı için incelenen parametreler.....	58
Tablo 4.7. Serum seviyesindeki artışı/azalışı obezite ön tanısı için incelenen parametreler.....	62

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Obezite sıklığı her yaş grubunda giderek artan bir halk sağlığı problemidir. Obeziteye eşlik eden en önemli problemlerden birinin de glukoz metabolizması bozukluğu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada enerji metabolizmasının yeni keşfedilen düzenleyici proteinlerinden asprosin, neudesin, r-spondin 1 ve adropin seviyelerinin obezite ve prediyabetin tanı ve takibindeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışma 12-18 yaş arası 180 kişi ile yapıldı. Bireyler vücut kitle indeksi ve glukoz metabolizmasına göre kontrol, obez ve prediyabetik obez olarak üç gruba ayrıldı. Bireylerin venöz kan örneklerinden serum adropin, r-spondin 1, asprosin ve neudesin düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca eş zamanlı glukoz, insülin, C-peptit, HbA1c, HOMA-IR ile HOMA-Beta değerleri incelendi. Parametrelerinin obezite ve prediyabeti öngörmeye kestirim değerleri ROC analizi ile saptandı. Ayrıca parametrelerin obezite ve prediyabeti öngörmeye bağımsız etkileri lojistik regresyon analizi ile incelendi.

BULGULAR: C-peptit ve HOMA-Beta düzeyleri prediyabetik obez ve obez grupta kontrol grubundan yüksek saptanırken adropin ve asprosin düzeyleri prediyabetik obez grupta hem obez hem de kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Prediyabeti ön görmede adropin ve asprosin düzeylerinin kestirim değeri sırasıyla 121,60 ng/L; 14,84 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Obeziteyi ön görmede HOMA-IR ve HOMA-Beta ve C-peptit düzeylerinin sırasıyla 3,60; 157,50; 0,55 ng/mL kestirim değerlerinde anlamlı olduğu saptandı.

SONUÇ: Çocukluk çağı obezitesi yetişkin hayatta komplikasyonlarla devam eden ciddi bir sağlık sorunudur. Obez bireylerde prediyabetik durumun takip ve değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda prediyabetik obez çocuklarda serum asprosin, adropin düzeyinin obez ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; bunun da HbA1c, insülin, HOMA-IR, değerlerine alternatif olarak değerlendirilebilecek moleküllerden olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: asprosin, adropin, çocukluk çağı obezitesi, neudesin, r-spondin

ABSTRACT

Serum asprosin, neudesin, r-spondin, adropin levels in healthy, obese and prediabetic obese children: their association with insulin resistance and beta cell reserve

Aim: Obesity is an increasing public health problem in all age groups. One of the most important problems accompanying obesity is glucose metabolism disorder. In this study, it was aimed to investigate role of asprosin, neudesin, r-spondin 1, adropin levels in the diagnosis and follow-up of obesity and prediabetes.

MATERIALS AND METHODS: The study was done with 180 individuals aged 12-18 years. Individuals were divided into three groups as control, obese, prediabetic obese according to their body mass index and glucose metabolism. Levels of serum adropin, r-spondin 1, asprosin and neudesin from venous blood samples of individuals were studied with ELISA method. In addition, simultaneous glucose, insulin, c-peptide, HbA1c, HOMA-IR and HOMA-Beta values were analyzed. The cut-off values of the parameters in predicting obesity and prediabetes were determined with ROC analysis. Also, the independent effects of parameters in predicting obesity and prediabetes were investigated with logistic regression analysis.

RESULTS: C-peptide and HOMA-Beta levels were found to be higher in the prediabetic obese and obese groups compared to the control group, while adropin and asprosin levels were found to be higher in the prediabetic obese group compared to both the obese and control groups ($p < 0.05$). The cut-off values of adropin and asprosin levels were calculated respectively 121,60 ng/L and 14,84 ng/mL to predict prediabetes. The cut-off values of HOMA-IR, HOMA-Beta and c-peptide levels were calculated respectively 3,60, 157,50 and 0,55 ng/mL to predict obesity.

CONCLUSION: Childhood obesity that continues with complications in adult life is a serious health problem. It is important to follow up and evaluate the prediabetic situation in obese individuals. In our study, serum asprosin and adropin levels were higher in prediabetic obese children compared to obese and control groups; we think that these molecules can be helpful to predict prediabetes in obese children.

Keywords: Adropin, asprosin, childhood obesity, neudesin, r-spondin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücuda alınan enerji miktarının kullanımından fazla olduğu durumlarda ortaya çıkan obezite her yaş grubu için ciddi halk sağlığı sorunlarına neden olmaktadır (Deleş, 2019). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezite “Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır (DSÖ, 2016). Obezite genel olarak bir erişkin hastalığı olarak algılanmaktadır. Ancak özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve ergenlerdeki prevalansı artış göstermektedir. Bu durum, çocukluk çağı obezitesinin küresel düzeyde halk sağlığı problemi oluşturacağının göstergesidir (DSÖ, 2016).

Obezite, başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp damar hastalıkları (KVH), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageal reflü, safra yolları hastalığı gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır. Ülkemizde obezite sıklığı hem yetişkin hem de çocuk ve adolesanlarda giderek artmaktadır (TEMD, 2019). Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR, 2016) verilerine göre çocuklarda obezite prevalansı %13-28,8 arasında değişmektedir. Ülkemizde obeziteye eşlik eden glukoz metabolizma bozuklukları incelendiğinde, obezite tanısı alan çocukların %52,5’inde prediyabetin olduğu tespit edilmiştir (Tok, 2019). Bu nedenle toplumda sıklığı gün geçtikçe artan, önemli bir sağlık problemi haline gelen obezitenin önlenmesi ve obeziteye bağlı bozulan glukoz regülasyonunun erken saptanması için ileri araştırmaların yapılması önem arz etmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) 2022 kılavuzuna göre plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, ‘Prediyabet’ olarak adlandırılmaktadır. Prediyabet aynı zamanda diyabet ve ek hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (TEMD, 2022). Glukoz metabolizması bozukluklarının sınıflandırma ve tanısında yıllar içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. DSÖ tarafından 1999’da yayınlanan raporda, diyabetin tipleri, evrelemesi (bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen diabetes mellitus, kan şekeri kontrolü için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus vb.) belirlenmiştir. DSÖ tarafından 2010 yılından itibaren plazma glukozu ve oral glukoz

tolerans testinin (OGTT) yanı sıra HbA1c'nin de diyabet tanısında bir tanı kriteri olarak kullanılması kabul edilmiştir.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının bozukluklarına yatkınlığın saptanmasında kullanmak amacıyla araştırma aşamasında olan birçok molekül bulunmaktadır (ADA, 2011; TEMD, 2022). Neudesin obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik fonksiyon bozukluklarının gelişiminde yeni bir düzenleyici olabileceği düşünülen ve enerji homeostazının kontrolüne etkilerinin araştırılan molekülleden biridir. Asprosin ve adropin iskelet ve karaciğerde enerji homeostazını etkileyen obezite ve diyabeti öngörmede değerli olabileceği düşünülen diğer proteinlerdendir. R-spondin 1(RSPO-1) ise Wnt/B katenin sinyal yolu ile enerji homeostazına etkili olabileceği düşünülen bir proteindir. Wnt/B katenin yolu ile beta hücre çoğalmasını etkilediği için insülin direncinde ve obezitede de etkili bir molekül olabileceği düşünülmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda planladığımız bu çalışmada hem obezite hem de prediyabetik süreçte asprosin, neudesin, RSPO-1 ve adropin seviyelerinin insülin rezistansı ve beta hücre rezervi ile ilişkilerini değerlendirmeyi böylece çocukluk çağı obezitesinde prediyabet ve diyabete yatkınlığın erken tanısında bu moleküllerin rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Vücuda alınan enerji miktarının kullanımından fazla olduğunda, yağ dokusunun artışıyla meydana gelen obezite her yaş grubu için ciddi halk sağlığı sorunlarından biridir (Deleş, 2019). DSÖ ise obeziteyi “Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır (DSÖ, 2016).

Obezite genel olarak bir erişkin hastalığı olarak algılanmaktadır. Ancak özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve adolesanlardaki obezite prevalansının artışı çocukluk çağı obezitesinin küresel boyutta halk sağlığı sorunu oluşturacağının göstergesidir (DSÖ, 2016). Çocukluk çağı obezitesi erken yaşlarda birçok metabolik rahatsızlığa yol açabilmektedir. Ayrıca çocukların psikolojik problemler ve uyum sorunları yaşamalarına sebep olabilmektedir (TEMD, 2019).

Obezite, direkt laboratuvar ölçümleri ve indirekt olarak da antropometrik ölçümler kullanılarak vücuttaki yağ miktarının ölçülmesi ile değerlendirilmektedir (Şanlıer, 2005). Vücut yağı miktarının direkt ölçümünü sağlayan yöntemler; vücut dansitesinin hesaplanması (hidrodansitometri), izotop dilüsyonla vücut suyu hesaplanması, biyoelektrik empedans analizi ile iletkenliğin saptanması (BİA), dual enerji absorpsiyonu, nötron aktivasyonu, radyolojik görüntülemeler olarak belirtilebilir. İndirekt ölçümlerde ise vücut çevre ölçümleri (bel, kalça, kol vb.), cilt kıvrım kalınlığı (triceps, biceps vb.), ve vücut kitle indeksi (Quatalet İndeksi-VKİ) yer almaktadır (Gürel ve ark., 2001; Kayıhan ve Ersöz, 2009).

Hidrodansitometri erişkinde obezitenin belirlenmesi için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ise (manyetik rezonans görüntüleme ya da bilgisayarlı tomografi) hem yüksek maliyet hem de tomografinin iyonize radyasyona maruz bırakması sınırlı olarak kullanılabilecek yöntemlerden olmasına yol açmıştır. Dual enerji X-ray absorpsiyometresi daha az radyasyon maruziyeti oluşturan çocuklarda kullanılabilecek bir yöntemdir. Ancak laboratuvar şartları gerektirmesi ve küçük sağlık merkezlerinde kullanılamaması bu yöntemin yaygınlaşmasını kısıtlamaktadır

(Gürel ve ark., 2001). Bu nedenle doğrudan vücut yağının ölçülmesi için kullanılan teknikler çocukluk çağı obezitesinin değerlendirilmesinde günlük pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

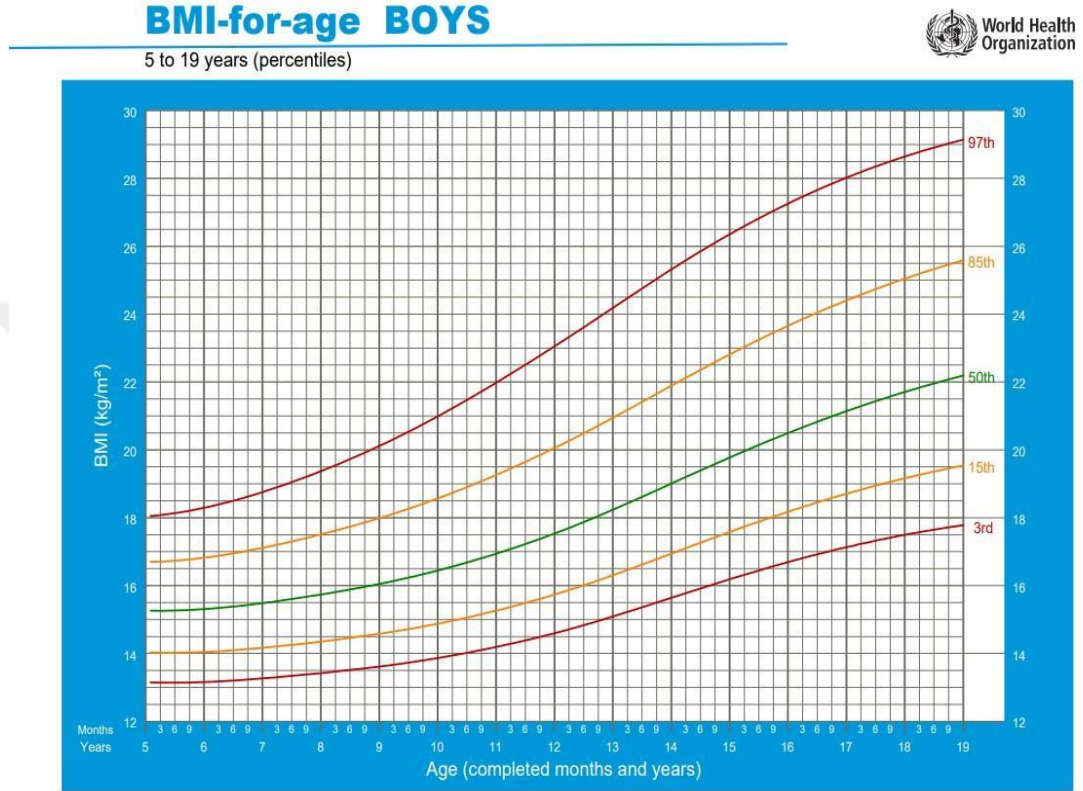
İndirekt ölçüm yöntemlerinden yağ altı cilt kalınlığı ölçümü ise kaliper isimli özel aletler yardımıyla ölçülmektedir. Bu ölçümde en sık kullanılan bölge ise triseps bölgesidir. Boy ve ağırlık ölçümlerine göre deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Yağ miktarının gerçek değerini göstermesi bu yöntemin avantajıdır. Ancak çocukların bu ölçümden rahatsızlık duyabilmeleri de dezavantajıdır. Cilt kıvrım kalınlığı ölçümleri de cinsiyet ve yaşa bağlı değişkenlik göstermektedir. Bundan dolayı percentil çizelgelerinde değerlendirilmektedir. Cilt kıvrım kalınlığı percentil çizelgesinde %85'in üzerinde bireyler aşırı kilolu ve %95'in üzerinde ise obez olarak değerlendirilmektedirler (Gürel ve ark., 2001; Must ve ark., 1991). Bu nedenlerle obezite değerlendirilmesinde genellikle kilo ile boy ilişkisi, yani antropometrik ölçüm kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan ve DSÖ tarafından önerilen antropometrik parametre ise vücut kitle indeksidir (TEMD, 2019).

Vücut kitle indeksi obezitenin tanısında pratik kullanımı dolayısıyla ülkemizde de yaygın olarak kullanılan antropometrik analiz yöntemidir (TEMD, 2019). VKİ, vücut ağırlığının kilogram (kg) cinsinden, metrekare cinsinden boya bölünmesi ile hesaplanır ($VKİ = \text{ağırlık} / \text{boy}^2 = \text{kg/m}^2$). VKİ'nin vücut yağ miktarını %90'ın doğrulukta gösterdiği saptanmıştır. Çocuk ve adölesanlar için obezite tanısında, yaş ve cinsiyete göre VKİ değerleri kullanılmaktadır (Poskitt, 2000; Raj ve Kumar, 2010).

Birleşik Devletler Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi, VKİ ölçümleri için VKİ-Z skorlamasını geliştirmiştir. Bu skorlama ile ölçülen değer referans popülasyonun yaşa ve cinsiyete göre ortanca değeriyle arasındaki farkın, referans popülasyonun standart sapmasına bölünmesiyle elde edilmektedir. Bu skorlama sisteminde yaşa ve cinsiyete göre z skorunun +2 olması, 94 percentile, +2,85 olması ise 99 percentile eşittir (Çalışkan ve Atak, 2013; Wang ve Lobstein, 2006).

DSÖ 2006 yılında 5 yaş altı çocuklar için büyüme referans değerlerini yayımlamıştır. 2007 yılında ise 5-19 yaş grubu için büyüme standartları yayımlanmıştır. Günümüzde de çocuk ve adölesanlar için bu VKİ değerleri kullanılmaktadır (DSÖ, 2016) (Şekil

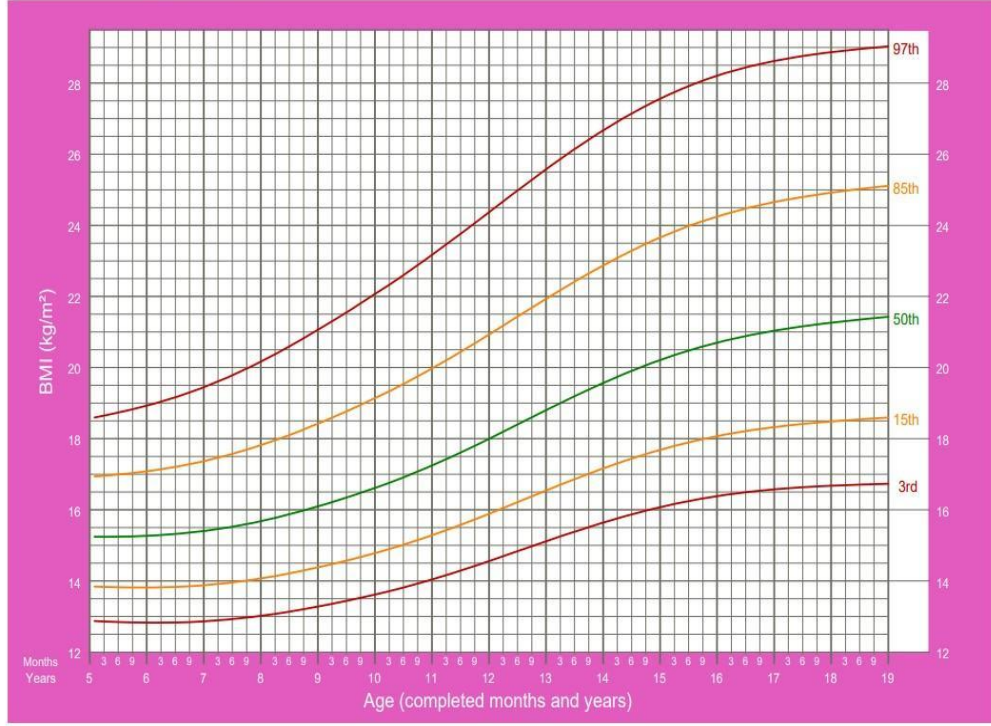
2.1, Şekil 2.2). Çocuk ve adölesanlarda antropometrik ölçümde ve sınıflandırmada kullanımı önerilen tablolar aşağıda belirtilmiştir. Bunlara göre 5 persentil ve altı düşük kilolu, 5- 85 persentil normal kilolu, 85- 95 persentil arası fazla kilolu, 95 persentil ve üzeri ise obezite olarak tanımlanmaktadır (TEMD, 2019) (Tablo 2.1).



Şekil 2.1. 5-19 yaş erkek çocukların VKİ persentil değerleri (DSÖ 2022' den kullanılmıştır).

BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (percentiles)



Şekil 2.2. 5 -19 yaş kız çocukların VKİ persentil değerleri (DSÖ 2022' den kullanılmıştır).

Tablo 2.1. VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme

Gruplar	Erişkinler	Çocuk ve Adölesanlar	Çocuk ve Adölesanlar
	VKİ	VKİ-Z Skoru (SD)	VKİ Persentil
Zayıf	< 18,50	< -2,00 SD	< %5,0
Normal	18,5 - 24,99	$\geq -2,00 - < 1,00$ SD	$\geq \%5,0 - < \%85,0$
Fazla Kilolu	25,00 - 29,99	$\geq 1,00 - < 2,00$ SD	$\geq \%85,0 - < \%95,0$
Obez	$\geq 30,00$	$> 2,00$ SD	$\geq \%95,0$
Hafif obez	30,00 - 34,99	-	95. persentile karşılık gelen VKİ'nin %100,0-120,0'si
Orta derecede obez	35,00 - 39,99	-	95. persentile karşılık gelen VKİ'nin %120,0-140,0'ı
Ağır-Morbid obez	$\geq 40,00$	-	95. persentile karşılık gelen VKİ'nin $> \%140,0$ 'ı
Süper obez	$\geq 50,00$	-	-

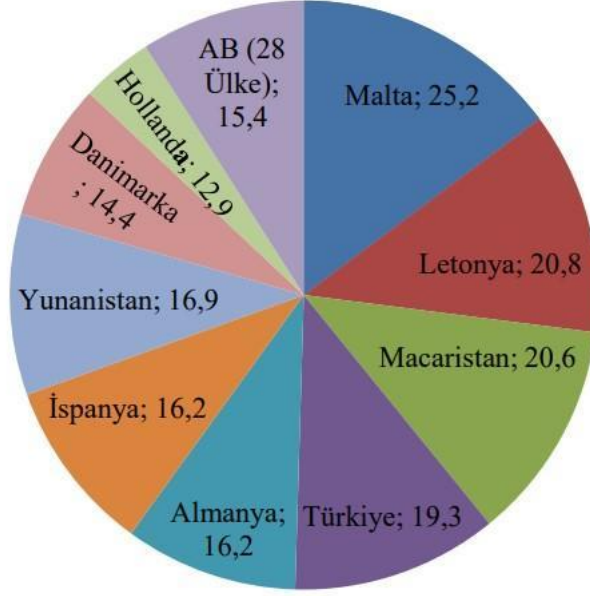
(TEMD, 2019).

2.2. Obezitenin Prevalansı

Dünya genelinde obezite prevalansında 1975-2016 yılları arasında üç kat artış olduğu gösterilmiştir. DSÖ, 2016 yılında, 18 yaş üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu sınıfında yer aldığını bildirmiştir. 18 yaş üzeri yetişkinlerin %39'unun aşırı kilolu olduğu tespit edilmiştir. Bu bireylerin 650 milyondan fazlasında obez olduğu belirtilmiştir (DSÖ, 2016).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nın 2011-2012 yılı değerlendirmesinde; ABD'de 20 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %34,9'unun obez olduğu belirtilmiştir. Bu oran 2-19 yaş arası çocuk ve adölesanlar için ise %16,9 olarak ifade edilmiştir (<https://www.niehs.nih.gov/research/clinical/closed/nhanes/index.cfm>, Erişim tarihi: 18 Kasım 2022). Yine ABD'de 2016 yılında yapılmış olan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma'sında 2-19 yaş arasında en yüksek obezitenin 12-19 yaş arasındaki bireylerde olduğu ifade edilmiştir. Araştırmada obezite frekansı 2-5 yaş grubunda %13,9, 6-11 yaş grubunda %18,4, 12-19 yaş grubunda ise % 20,6 olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucunda 2030 yılında ABD genelinde obezite sıklığının %50'ye varacağını öngörülmüştür (Deleş, 2019; <https://www.stateofobesity.org/childhood/>, Erişim tarihi: 18 Kasım 2022).

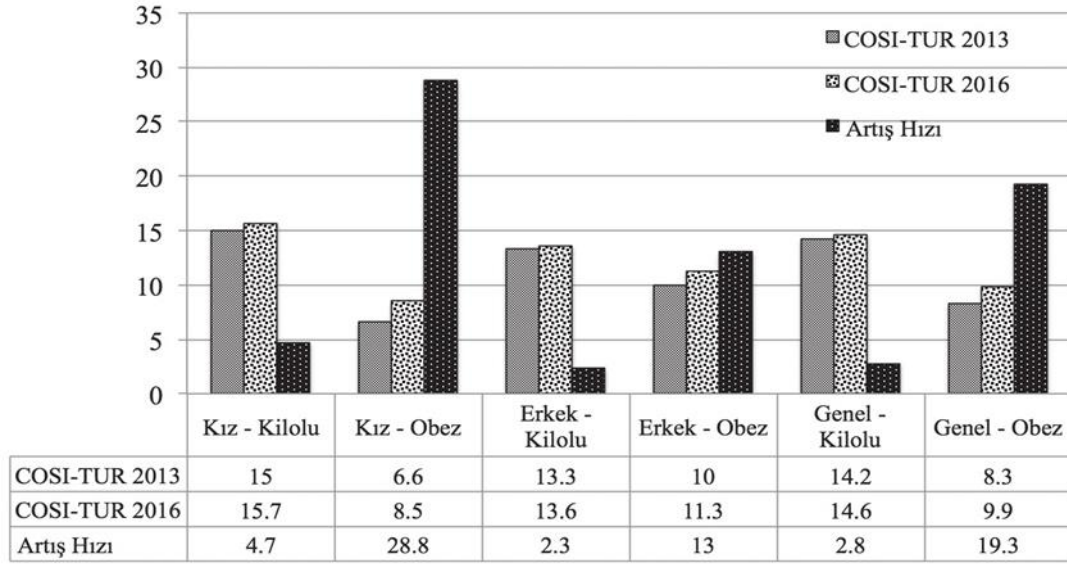
Avrupa'da da yetişkin ve çocuklarda obezite prevalansı giderek artmaktadır. Viyana'da düzenlenen 2018 Avrupa Obezite Kongresi (ECO)'nde yetişkinlerin %30-70'inin aşırı kilolu olduğu ve obezitenin yetişkinlerin %10-30'unu etkilediği ifade edilmiştir. Ayrıca, DSÖ Avrupa'da çocuklarda da obezitenin hızla artış gösterdiğini açıklamıştır (<https://eco2018.easo.org/eco-highlights/>, Erişim tarihi: 19 Ekim 2022). Avrupa ülkelerinde yaşayan obez insanların nüfusa oranları Şekil 2.3'te gösterilmiştir (http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2017_31_20170607.pdf, Erişim tarihi: 19 Ekim 2022).



Şekil 2.3. Avrupa ülkelerinde yaşayan obez bireylerin topluma oranı (Beleş, 2019’ dan kullanılmıştır).

Şekil 2.3’te görüldüğü gibi Avrupa ülkelerinde Malta, Letonya ve Macaristan’ın %20’in üzerinde oranla en yüksek obezite oranına sahip olduğu ifade edilmiştir. Hollanda ise obezite oranı en düşük olan Avrupa ülkesi olarak ifade edilmiştir. Bu rakamların hızla artış gösterdiği de belirtilmektedir (<https://eco2018.easo.org/eco-highlights/>, Erişim tarihi: 19 Ekim 2022).

Türkiye’de çocuklarda obezite prevalansına yönelik ulusal veri tabanını oluşturmak amacıyla yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR, 2016) verilerine göre çocuklarda obezite prevalansı giderek artmaktadır. 2013-2016 yılları arasında obezite oranının kızlarda %28,8; erkeklerde ise %13 arttığı belirtilmiştir. COSI-TUR 2013 ve COSI-TUR 2016 çalışmalarında kız ve erkek çocuklarının fazla kilolu ve obezite prevalansları Şekil 2.4’te verilmiştir (TEMD, 2019).



Şekil 2.4. Türkiye’de 7-8 yaş çocuklarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansı (TEMED, 2019’ dan kullanılmıştır).

2.3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite, genetik ve genetik olmayan birçok faktörden etkilenen bir hastalıktır. Genel olarak obezitenin çevresel, genetik, hormonal nedenleri vardır. Genetik nedenler obeziteye neden olabilsede gelişmiş ülkelerde obezitenin hızla yükselen prevalansı genetik nedenlerden çok çevresel faktörlerle ilişkilendirilmektedir (Han ve Kimm, 2010; Huang ve ark., 2013). Çevresel ve sosyal faktörler son yıllarda obezite frekansındaki artışın en önemli nedenlerindendir. Özellikle değişen yaşam koşullarıyla fiziksel aktivitenin azalması, sağlıksız beslenme şekilleri ile aşırı enerji alımı obezite frekansının arttırmaktadır. Ayrıca sosyoekonomik durum, etnik köken ve pazarlama stratejileri de enerji tüketimini ve harcamalarını etkilemektedir (Kurt, 2019; Singh ve ark., 2014).

2.3.1. Çevresel faktörler

Son çeyrekte obezite prevalansındaki artışın en önemli nedenlerinin başında çevresel faktörler gelmektedir. Şehirleşmeye bağlı değişen yaşam tarzı, artan kalori alımı, sedanter yaşam, yüksek enerji içeren gıdalar ve fazla yemek için elverişli ortamlar çocuklar için obeziteye yatkınlığı arttıran bir çevre oluşturmuştur (Bouchard, 2013; Ludwig, 2007; Singh ve ark., 2014).

Ayrıca şehirleşmeye bağlı çocukların aktif olabileceği alanlar kısıtlanmıştır. Bunun sonucunda meydana gelen fiziksel aktivite azlığı obeziteye yatkınlığı arttırmıştır. Bu durumların yanı sıra gıda tedarik zincirindeki değişimler ve yüksek enerjili besinlere kolay ulaşılabilirlik konularında gerekli önlemlerin alınmaması halinde çocukluk çağı obezitesinin ilerleyen yıllarda daha fazla artacağı öngörülmektedir (Ozanne, 2015). Her ülkenin ve ülke içindeki bölgelerin kendisine ait kültürel özellikleri, alışkanlıkları bireylerin yaşam tarzını ve beslenme alışkanlıklarını da etkilemektedir. Bu da farklı toplumlarda obeziteye yatkınlıkların farklı olmasına neden olmaktadır (Puhl ve ark., 2014).

Sosyoekonomik durum obezite prevalansını etkileyen bir diğer faktördür. Ancak obezite üzerine etkisi değişkenlik göstermektedir. Milli gelirin az olduğu ülkelerde çocukların sağlıklı beslenemediği ve obeziteden korunmak için gerekli tedbirlerinde yeteri kadar alınamadığı bilinmektedir. Bu nedenle obezitenin sosyoekonomik durum ile ters ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ludwig, 2007). Türkiye’de obezite özellikle orta ve yüksek sosyoekonomik düzeydeki kesimlerde görülmektedir. Bunun sebebi olarak da hızlı ve yüksek enerjili beslenme ileri sürülmektedir (Günöz, 2002).

2.3.2. Genetik faktörler

Çevresel faktörlerin yaygınlığına rağmen obezitenin genetik temellere dayandığının da kanıtları vardır (Walley ve ark., 2006). Bu etiyolojik durumlar incelendiğinde obezite üç ana gruba ayrılmıştır

- **Monogenik Obezite:** Bu terim tek gende olan bozukluğu belirtmek için kullanılan bir sağlık sorunudur. Monogenik obezite nadir olarak görülmekte ve ağır obeziteye neden olabilmektedir. Monogenik obezite içerisinde erken yaşta obezite gelişen bireylerin yaklaşık %2-6'sından sorumlu olan Melanokortin 4 reseptör kusurları, tek gen bozukluklarının en yaygınıdır. Ayrıca leptin reseptör mutasyonları da nadir olarak görülmektedir.
- **Sendromik Obezite:** Zeka geriliği, morfoloji bozuklukları ve gelişimsel anomalileri de içeren çeşitli sendromlar bu grupta bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olanı

Prader Willi Sendromu (PWS), Bardet BiedLl Sendromu (BBS) ve Alström Sendromudur (Deleş, 2019; Liou ve ark., 2005)

- Poligenik Obezite: Vücut ağırlığı üzerinde etkisi az olan gen varyantları poligenler olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, poligenler farklı etnik grupların araştırıldığı Framingham Kalp Çalışmasında (INSIG2) obezite ile ilişkisi saptanan ilk gendir (Deleş, 2019; Herbert ve ark., 2006; Ozsu ve ark., 2017; Vaisse, 2000).

2.3.3. Sosyodemografik faktörler

Her yaş grubunda olabilen, kronik bir hastalık olan obezitenin gelişiminde önemli olduğu düşünülen dönemler; 6-12 ay, 5-7 yaş ve ergenliktir (Peker ve ark., 2000). Ayrıca süt çocukluğu döneminde hızlı kilo alımının çocukluk çağı obezitesi riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Whitaker ve ark., 1997).

DSÖ 2016 yılında yapılan açıklamada dünya genelinde fazla kilolu veya obez olan 5 yaş altı çocuk sayısının 41 milyondan fazla olduğu belirtilmiştir. 5-19 yaş arasında ise 340 milyondan fazla obez birey olduğu ifade edilmektedir. DSÖ COSI çalışmasında Avrupa’da 6-9 yaş arası çocuklarda obezite frekansının %5-43 arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmanın Türkiye sonuçlarında ise 7-8 yaşındaki çocuklarda obezite prevalansı %22,5 olarak belirtilmiştir (Yılmaz ve ark., 2019).

Cinsiyetinde obeziteyi etkileyen bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kız çocuklarda obezite görülme ve devam etme riski erkeklerden daha yüksektir. Bu durumun östrojenin yağ dokusu arttıran etkisi nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (Gill ve ark., 2018).

2.3.4. Hormonal faktörler

Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik dokular tarafından salgılanan, iştah ve enerji metabolizmasını düzenlemede önemli rolü olan birçok nöropeptit mevcuttur. Bu nöropeptitler oreksijenik ve anoreksijenik şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Oreksijenik nöropeptitler genel olarak enerji harcanmasını azaltmakta ve iştahı artırmakta görevlidir. Bunun tam tersi iştahı azalmasında ve enerji kullanımının artması görevi olan anoreksijenik nöropeptitler de bulunmaktadır. Bu nöropeptitlerin fazlalığı ya da

eksikliği obeziteye neden olabilirken tam tersi bir şekilde obezite de bu hormonlarda değişikliklere neden olabilmektedir. Bu bilgiye göre oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar; Tablo 2.2’de ki gibidir (Arora, 2006).

Tablo 2.2. İştahı Arttıran ve Azaltan Hormonlar

	İştahı Arttıran Hormonlar	İştahı Azaltan Hormonlar
Merkezi Sinir Sisteminden Kaynaklı Nöropeptitler/Hormonlar	-Nöropeptit Y -Melanin konsantre edici hormon -Oreksin -Agouti ilişkili Peptit -Galanin -Endojen OpioidLer -EndokannabinoidLer	-Kokain ve Amfetamin İlişkili Transkript -Propiomelanokortin -Glukagon Benzeri Peptit -Kortikotropin Salgılatıcı Hormon -Serotonin -Nörotensin
Periferal Nöropeptitler/Hormonlar	-Ghrelin	-Peptit YY -Kolesitokinin -Leptin -Amilin -İnsülin -Glukagon Benzeri Peptit -Bombesin

Merkezi sinir sistemi incelendiğinde hipotalamusta arkuat çekirdek besin alımı ve enerji tüketimi arasında dengenin sağlanmasında görev almaktadır. Arkuat çekirdekte ters yönde etki gösteren 2 ayrı nöron sistemi vardır. Nöropeptit Y (NPY), Agouti related peptit (AgRP), oreksin vb. aktivasyonu iştahı artırırken, Pro-opiomelanokortin (POMC), serotonin vb. iştahı azaltmaktadır (Önal ve Adal, 2014).

Periferal nöropeptitler incelendiğinde ise sindirim sistemi ve yağ dokundan salınan hormonlar beslenmede önemli rol oynamaktadır. Ghrelin ve peptit YY beslenme

sıklığının ve miktarının belirlenmesinde etkili, sindirim sisteminden salgılanan iki peptit hormondur. Mideden salgılanan ghrelin NPY/AgRP nöronlarının aktivasyonu ile iştah arttırıcı etki göstermektedir. Peptit YY'de tokluk durumunda önemlidir. Bu hormon POMC'u aktive ederken NPY/AgRP nöronlarında inhibisyon yapmaktadır (Morton ve ark., 2006; Önal ve Adal, 2014).

Beslenme üzerine etkili bir diğer faktör de yağ dokudan salınan adipokinlerdir. Bu adipokinlerden leptin, hipotalamus üzerine etkili periferel doku kaynaklı bir hormondur. Leptin, NPY salgısını baskılanmasıyla tokluk hissini sağlayarak gıda alımını kısıtlamaktadır. Bunun sonucu olarak da enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite riskini azaltmaktadır. Vücut yağı artışı ile leptin düzeyindeki artış ilişkisi ters yöndedir (Morton ve ark., 2006). Leptin sinyal yolağında bozukluk ya da leptin geninde bir mutasyon olduğunda tokluk sinyali oluşmamaktadır. Dolayısıyla aşırı yemeye bağlı obezite meydana gelmektedir (Arora, 2006; Önal ve Adal, 2014). Ancak bu durumun aksini belirten, obez bireylerin serum leptin seviyelerinin yüksek olarak tespit edildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur (Seufert ve ark., 1999).

2.4. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci önemli nedenidir. Obezite, diyabet, KVVH, HT, HL, non-alkolik karaciğer yağlanması vb. sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu durum sağlık harcamalarına da arttırmaktadır (TEMED, 2019).

Çocukluk çağı obezitesinin prevalansı başta gelişmiş ülkelerde olmakla beraber, tüm artış göstermektedir. Obeziteye bağlı sağlık sorunlarının yanı sıra, çocukluk çağında obez olan bireylerde erişkin dönemde morbidite ve mortalite görülme sıklıklarında da artış görülmektedir. Adolesan dönemdeki obez bireylerin %50'sinin erişkin dönemde de obez olduğu bilinmektedir. Ayrıca obezitenin aileler tarafından çoğu zaman tedaviye ihtiyaç duyulan bir hastalık olarak düşünülmemesi de önemli bir problem şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Gürel ve ark., 2001; Klish, 1995; Martorell ve ark., 2000).

Toplum sağlığına önemli etkilerinden dolayı çocukluk çağı obezitesi takip edilmelidir. Literatürde, obez çocukların ultrasonla incelenmesinde %20'sinde karaciğer yağlanması ya da transaminaz artışı gözlenmiştir. Obezitenin çocuklarda karaciğer harabiyetine neden olduğu ve bu durumun engellenmesi için obez bireylerin tedavi edilmesinin önemi vurgulanmıştır (Gürel ve ark., 2001; Iughetti ve ark., 1996).

Obezite lipit profilini de olumsuz etkilemektedir. Obez bireylerde serum lipoprotein seviyeleri değişkenlik göstermektedir. Ancak Trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyeleri genellikle yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ise düşük seyretmektedir. Obez ve sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışma, obez kız ve erkeklerin sırasıyla 1,6 ve 2 kat yüksek dislipidemi riskine sahip oldukları bildirilmiştir (Kuo, 2014; TEMD, 2019). Ayrıca, çocukluk çağı obezitesi bireylerde bazı psikolojik hasarlar da oluşturabilmektedir. Obez adölesanlar kendini sevmeye konusunda problem yaşayabilmektedir. Bu durum keder, yalnızlık ve sinirlilik, zararlı maddeye kullanımı gibi davranışların da sıklığı arttırmaktadır (Gürel ve ark., 2001).

Obezitenin en büyük komplikasyonlarından bir diğeri ise insülin direnci ve diyabettir. Birçok ölkede erken dönemde tip II diyabet görülmesinde çocukluk çağı obezitesinin önemli bir risk oluşturduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle diyabete bağlı uzun dönem komplikasyonların önlenmesinde ana yaklaşımın obezite durumunun erken tanı ve tedavisi olduğu ifade edilmektedir. Benzer şekilde adölesanlarda görölen tip II diyabet prevalansındaki artış da obezitenin önlenmesindeki çabaların başarısızlığına bağlanmaktadır. Bu bireylerin sık görölen ortak özelliklerinden birisinin de 35-38 kg/m² arasındaki VKİ olduğu vurgulanmaktadır (Pinhas-Hamiel ve Zeitler, 2000; Young ve ark., 2000). Burada en önemli etkenlerden birisinde insülin direnciyle obezitenin ilişkisi olduğu düşünölmektedir. Hiperinsülinemi lipolizi engelleyerek obeziteye sebep olmaktadır. Obez çocuklarda insülin düzeyi ve obezite derecesi de paralellik göstermektedir. (Alemzadeh ve ark., 2007; Lustg, 2001)

Literatürde üç yaş üzeri obez çocuklarda tip 1 diyabet riskinin de normal kilodaki çocuklardan iki kat yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Obezite ve hızlı kilo alma durumunun tip 1 diyabette risk faktörü olduğu da vurgulanmaktadır (Hypponen ve ark., 2000).

2.5. Diyabetin Tanımı

Diyabet, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumla seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır (TEMD, 2022).

Diyabet ve diğer glukoz metabolizması bozukluklarının sınıflandırılması ve tanısında yıllar içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. DSÖ tarafından 1999'da yayınlanan raporda, diyabetin tipleri, evrelemesi (bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen diabetes mellitus, kan şekeri kontrolü için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus vb.) belirlenmiştir. 2010 yılından itibaren DSÖ ve ADA tarafından HbA1c'nin diyabet tanısında bir tanı kriteri olarak kullanılması kabul edilmiştir (ADA, 2011; TEMD, 2022).

2.6. Prediyabetin Tanımı

TEMD 2022 kılavuzuna göre glukoz düzeyleri normalden yüksek olmasına rağmen diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak adlandırılmaktadır. Buna göre, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), Hemoglobinin A1c (HbA1c) %5,7-6,4 aralığındaki değerlerde prediyabet varlığından söz edilmektedir. Bu faktörler aynı zamanda diyabet ve metabolik hastalıklar için önemli risk belirteçleridir (TEMD, 2022).

Prediyabet tanısı için açlık plazma glukozu (APG), OGTT ve HbA1c testlerinden birisinin kullanılması önerilmektedir. APG: 100-125 mg/dL, OGTT(75 gr) sonrası 2. saatte PG: 140-199 mg/dL, HbA1c: %5,7-6,4 aralığında olması şartlarından bir tanesinin prediyabet tanısı için yeterli olduğu ifade edilmektedir (TEMD, 2022). Ayrıca Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c %5,7-6,4 aralığında bulunan bireylerin koruma programlarına alınmaları gerektiği bildirilmiştir. Çeşitli toplumlarda ve ülkemizde yapılan çalışmalarda (TURDEP-II), HbA1c ile yüksek risk grubunda olduğu belirlenen bireylerde hem BAG hem de BGT'nin beraber bozulduğu saptanmıştır (TEMD, 2022).

2.7. Diyabetin Prevalansı

Diyabet hasta sayısı ve komplikasyonları hızla artan önemli sağlık sorunlarından birisidir. Direkt ve indirekt etkileriyle sağlık sistemlerini ve toplumsal yaşamı etkilemektedir. Diyabet prevelansı ülkeler ve toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, hasta sayısında ve hastalığın görülme sıklığındaki yükselişle diyabet kaynaklı ölümler bu sorunun önemini göstermektedir (Coşansu, 2015; www.idf.org/diabetesatlas/update-2014. Erişim tarihi: 17 Ekim 2022).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 1985 yılında 30 milyon olan diyabetik birey sayısı büyük bir artış göstermiş 2000 yılında 151 milyona ulaşmıştır. Bu sayı 2006 yılında 246 milyona ulaşmış 2014 yılında ise 387 milyon olmuştur (<http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-Atlas-3rd-edition.pdf> 15. Erişim tarihi: 16 Ekim 2022; [http://www.idf.org/sites/default/files/21991_diabAtlas_5th Ed.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/21991_diabAtlas_5th_Ed.pdf). Erişim tarihi: 17 Ekim 2022).

Sağlık otoriteleri tarafından 2035 yılında en az 592 milyon insanın diyabet tanısı alacağı tahmin edilmektedir (www.idf.org/diabetesatlas/update-2014. Erişim tarihi: 17 Ekim 2021). IDF tarafından küresel diyabet prevalansını %8,3, BGT prevalansının ise %6,9 olduğu bildirilmiştir. Bu oranların 2030 yılında sırasıyla %10,1 ve %8'e yükseleceğini öngörülmektedir (www.idf.org/diabetesatlas. Erişim tarihi: 15 Kasım 2022). Ülkemizde diyabet prevalansı ve hasta birey sayısı her geçen gün artmaktadır. 2014 yılı IDF verilerine göre ülkemizde diyabet prevelansı %14,7 olarak bildirilmiştir. Ayrıca ülkemizde diyabetin en önemli risk faktörlerinden BGT ve obezite oranlarının da giderek arttığı bilinmektedir (Satman ve ark., 2013; www.idf.org/diabetesatlas/update-2014. Erişim tarihi: 17 Ekim 2022).

2.8. Diyabetin Etiyolojisi

Diyabet risk faktörleri değiştirilemez ve değiştirilebilir faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Değiştirilemez risk faktörleri genetik faktörler, cinsiyet ve yaştır. Yetişkinlerde yaş ilerledikçe diyabet riskinin arttığı ifade edilmektedir. Ancak son yıllarda erken yaşlarda tip 2 diyabet gelişiminde de artış görülmektedir. Diyabet için değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise, BAG, BGT, dislipidemi gibi metabolik bozukluklar, obezite, tütün kullanımı, sağlıksız beslenme vb. sayılabilmektedir (Yalın ve ark., 2011).

TEMMD tarafında diyabet riski yüksek bireylerin genç yaşlardan itibaren sık aralıklarla taranması gerektiği bildirilmiştir. Bireylerde APG normal sınırlarda olsa da OGTT yapılması önerilmektedir (TEMMD, 2022; Yalın ve ark., 2011).

Diyabet ve beslenme arasındaki ilişki incelendiğinde, yağlardan zengin yüksek kalorili ve hızlı tüketilen beslenme tarzının benimsenmesinin diyabet prevalansında artışa neden olduğu düşünölmektedir. Obezitesi olan bireylerde, özellikle santral obezite, sedanter yaşam şekli, diyabet oluşumu için güçlü risk faktörleridir (TEMMD, 2022; Yalın ve ark., 2011).

TEMMD 2022 kılavuzuna göre diyabetin etiyolojik sınıflaması şekil 2.5'te verilmiştir.



I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • alfa -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Şekil 2.5. Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması (TEMD, 2019' dan kullanılmıştır).

2.9. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet hastalarında plazma glukoz düzeyindeki kontrolsüzlükler kısa ve uzun dönemde çeşitli organ ve doku hasarlara yol açabilmektedir. Ortaya çıkan bu hasarlara “diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar)” adı verilir (Uludağ, 2010). Diyabetin tanı ve tedavisi kadar komplikasyonlarının takip ve tedavisi de önemlidir (TEMD, 2022).

Diyabetin akut komplikasyonlarından bazıları hipoglisemi, ketoasidoz (diyabetik koma), laktik asidoz, enfeksiyonlar (bakteri, mantar), hiperglisemik nonketotik koma vb. olarak sayılabilir. Kronik komplikasyonlar ise retinopati nöropati, nefropati kliniği veren mikrovasküler hasar, diyabetik ayak, KVH empotans vb. dir (TEMD, 2022; Uludağ, 2010).

2.10. Diyabet, Prediyabet Tanı ve Takibinde Kullanılan Parametreler

Diyabete eşlik eden en önemli parametrelerden birisi insülin direncidir. İnsülin direncini ölçmek için en yaygın iki test şunlardır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp ve damar içi (iv) glukoz tolerans testidir. Bu yöntemler hepatik ve kas insülin direnci arasında ayırım yapılmasına da izin verirler. Ek olarak kararlı izotopların kullanılması, insülin duyarlılığı ile birlikte protein ve lipid metabolizmasının değerlendirilmesine de izin verir. Ancak bu testlerin gerçekleştirilmesinin zor, zaman alıcı, pahalı ve girişimsel olması daha basit ve az invaziv yöntemlere yönelmeye neden olmaktadır. Dolayısı ile açlık insülin düzeyi, glukoz konsantrasyonu ve yine bu analitlerden çeşitli hesaplama yöntemleri ile türetilmiş çeşitli indekslerin kullanımı tanı ve takipte yaygın olarak kullanılmaktadır (Chiarelli ve Marcovecchio, 2008)

Glukoz metabolizması bozukluklarının ve diyabetin tanı ve sınıflamasında yıllar içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. TEMD 2022 kılavuzunda da belirtilen diyabet ve diğer metabolizma bozukluklarının güncel tanı kriterleri Tablo 2.3’te verilmiştir.

Tablo 2.3. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c*	$\geq \%6,5$ (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	$\%5,7-6,4$ (39-47 mmol/mol)

* Standardize yöntemlerle ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, YRG: Yüksek risk grubu (TEMD, 2019' dan kullanılmıştır).

Tablo 2.3'e göre tanı konulurken: Aşikar diyabet tanısı için dört kriterden bir tanesi yeterlidir. Ancak diğer tanımlar için iki kriter de bulunmalıdır (TEMD, 2022).

2.10.1. Plazma glukozu

PG ölçümü açlık ya da tokluk durumu dikkate alınmaksızın günün herhangi bir anında kan şekerinin ölçümüdür. Ölçüm glukoz oksidaz ya da heksokinaz yöntemiyle venöz plazma/serumda yapılabilir. Bulunan 200 mg/dL ve üzerindeki değerlerde hastanın diyabet semptomları varsa direkt teşhisine götürmektedir. Test sonuçları eşik değerlere yakın, ancak normal sınırlarda olan bireylere semptom ve bulgular hakkında bilgi verilerek 3-6 ay içinde testler tekrar edilmelidir (TEMD, 2022; Uludağ, 2010).

Glukoz ölçümü yapılırken numunenin alındığı yerde önem arz etmektedir. Kapiller kan glukoz ölçümleri venöz plazmadan ölçülen glukoz değerine göre daha düşük olma eğilimindedir. DSÖ'ye açlık durumunda kapiller ve tam kan glukoz düzeyinin venöz plazma ile aynı olduğunu belirtmiştir. Tokluk durumunda ise glukozun kapiller kanda venöz plazmaya göre %11 düşük olduğu bildirilmiştir. Hematokrit düzeyine göre de bu fark değişebilmektedir. Hematokrit düzeyi arttıkça plazma ve kapiller farkı artmaktadır (TEMD, 2022).

2.10.2. Oral glukoz tolerans testi

Glukoz metabolizması bozukluğu düşünölen hastalarda tanı için yapılabilecek testlerden bir tanesi de oral glukoz tolerans testidir (OGTT). Gestasyonel diyabet tanısında tek (75 gr) veya iki aşamalı (50 ya da 100) olarak OGTT testi yapılmaktadır. Gebelik dışında tanıda 75 gr glukoz (75 gr anhidroz glukoz/82,5 gr glukoz monohidrat) ile OGTT yapılması önerilmektedir. OGTT'nin APG'ye göre maliyeti daha yüksek ve tekrarlanabilirliği daha azdır. Ancak prediyabet ve diyabet tanısında sensitivite ve spesifitesi fazladır (TEMD, 2022).

Karbonhidrat kısıtlaması OGTT sırasında kan şekerinde yalancı yüksekliklere sebep olabilmektedir. Bu nedenle OGTT öncesi hastaların üç gün boyunca ≥ 150 gr/gün karbonhidrat içeren serbest bir diyet uygulamaları istenmelidir (TEMD, 2022).

2.10.3. Hemoglobin A1c (HbA1c)

Standardizasyonunun sağlanamamasındaki dolayı HbA1c'nin glukoz metabolizma bozukluklarının tanısında kullanılması uzun yıllar kısıtlanmıştır. Son yıllarda standardizasyon çabalarının artması ve prognostik önemine dair çalışmalar sonucunda bu testin diyabette tanı testi olarak kullanımı kabul edilmiştir. ABD'de tüm laboratuvarlar kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerini 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırmaktadır. Sonuçların altın standart yöntem HPLC'yle (yüksek performanslı sıvı kromatografi) kalibre edilmesi şart koşulmuştur.

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) ve IDF'in oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, diyabet tanısı için HbA1c'nin kestirim değerini %6,5 düzeyinde belirlemiştir. DSÖ de 2011 yılında uluslararası referans değerlerine göre standardize edilmesi koşuluyla tanıda kullanılmasını önermiştir (ADA, 2011; TEMD, 2022; Uludağ, 2010).

2.10.4. C-peptit

C-peptit düzeyi bir tanı testi olarak kabul görmemekle birlikte, pankreas beta hücre rezervini saptamakta faydalı bir parametredir. Aşırı hiperglisemi durumunda C-peptit düzeyinin beta hücre rezervini yansıtmakta hata yapabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle hiperglisemi tablosu düzeltildikten en az 2 hafta sonra C-peptit düzeyi ölçülmelidir.

2.10.5. Adacık otoantikörleri

Adacık otoantikörlerinin gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY), erişkinin latent otoimmün diyabeti (LADA) gibi otoimmün diyabet formlarının tanısında kullanılan özellikli testlerdir. Adacık otoantikörleri Tablo 2.4' te verilmiştir.

Tablo 2.4. Pankreas adacık otoantikörleri

Pankreas Adacık Otoantikörleri
• Anti glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), • Adacık hücresi sitoplazmik antikoru (ICA), • İnsülin otoantikoru (IAA) • Anti tirozin fosfataz, • Anti fognin antikörleri (IA2 ve IA2-b) • Çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8)

2.10.6. Fruktozamin

HbA1c'ye göre daha kısa süreli (1-3 haftalık) kan glukoz düzeyinin takip edilmesinde kullanılan bir markerdir. Plazmadaki glukozillenmiş proteinleri (%90 glukozillenmiş albumin) gösterir. Özellikle HbA1c ölçümünün güvenli sonuç vermediği bazı hemoglobinopatilerde ve gebelik durumunda tercih edilebilir.

2.10.7. İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi (HOMA-IR)

İnsülin direnci (IR), perifer dokuların (kas, karaciğer, yağ doku) insülinin etkilerine görece duyarsız olma durumunu ifade etmektedir. Bu durum prediyabet, tip 2 diyabet gibi hastalıkların temel özelliği olarak bilinmektedir. Ayrıca obezite, hipertansiyon,

kanser veya otoimmün hastalıklarda da rol oynamaktadır (Gayoso-Diz ve ark., 2013; Shashaj ve ark., 2016).

Gençlerde IR, fiziksel kondisyon ve ergenlik sürecini destekleyen fizyolojik bir durumdur. Pubertede IR en üst seviyeye ulaşır. İlerleyen yaşlarda puberte öncesi düzeylere düşer. Yaş, cinsiyet, ırk vb. nedenler çoğunlukla IR'yi etkiler. Obez genç bireylerde IR, özellikle ergenlik döneminde fizyolojik değerleri aşabilir ve bu da kişinin metabolik sendrom geliştirme riskini önemli ölçüde artırır (Shashaj ve ark., 2016).

HOMA-IR insülin direncinin değerlendirilmesinde etkili bir yöntemdir (Gayoso-Diz ve ark., 2013). Bununla birlikte, IR'yi tanımlamak için eşik HOMA-IR seviyelerinde büyük değişkenlikler vardır. IR tanısı için HOMA-IR'nin kestirim değerlerini tanımlamaya yönelik popülasyona dayalı çalışmalar farklı coğrafi bölgelerde yapılmıştır. Kesme noktasının belirlenmesi ise genel popülasyondaki değerlerin yüzdelik ölçütü (çalışmalara göre 80 veya 90) üzerinden yapılmaktadır (Esteghamati ve ark., 2009; Geloneze ve ark., 2006).

HOMA-IR formülü şu şekildedir;

HOMA-IR: $[\text{açlık glukoz (mg/dL)} * \text{açlık insülin } (\mu\text{U/mL})/405]$

2.10.8. Beta hücre fonksiyonunun homeostatik değerlendirmesi

Beta hücre fonksiyonunun homeostatik değerlendirmesi (HOMA-Beta (β)) testi spesifik olarak, açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonlarının ölçümlerine dayanarak hesaplanan, pankreatik beta hücre fonksiyonunun tahmininde kullanılan bir testtir (Matthews ve ark., 1985; Reaven, 2009).

HOMA-Beta formülü şu şekildedir;

HOMA-Beta: $[20 * \text{Açlık plazma insülin}(\mu\text{U/mL})/(\text{açlık plazma glukozu}(\text{mmol/L})-3,5)]$

2.10.9. Araştırma biyobelirteçlerimiz

Asprosin: Asprosin, beyaz yağ dokudan salınan 140 aminoasitten (aa) oluşan bir proteindir. Profibrilinin (FBN1 tarafından kodlanan) C-terminali bölünme ürünüdür. Asprosin eksikliğinde hastalarda cilt altı yağ dokusunda azalma görülmektedir. Beyaz yağ dokusunun bir plazma asprosin kaynağı gibi görünmesi nedeniyle Yunanca beyaz kelimesinden asprosin olarak adlandırılmıştır. Asprosin bilinmeyen bir G protein-bağlı reseptör (GPCR) yoluyla siklik adenosin monofosfat (cAMP) aracılığıyla karaciğerde glukoz salımını arttırmaktadır. Hepatik glukoneogenez, açlık sırasında yakıt sağlamanın önemli yollarındandır. Ayrıca tip 2 diyabet patogenezinin altında yatan önemli bir faktördür. Asprosin açlık sırasında hepatik glukoneogenezi artırır. Asprosin seviyeleri obezitede yükselir ve diyabet ile ilişkilidir (Greenhill, 2016; Li ve ark., 2019; Romere ve ark., 2016).

Asprosinin reseptörü net olarak bilinmemekle birlikte koku alma reseptörü olan OLFR734'ün (olfaktör reseptörler), hepatik glukoneogenezi düzenlemek için bir asprosin reseptörü gibi davrandığı ifade edilmektedir. Çalışmalarda OLFR734 reseptörü çıkartılmış farelerde zayıflamış cAMP seviyeleri ve hepatik glukoneogenez görülmektedir. Bunların yanında azalmış IR dahil olmak üzere asprosine körelmiş bir yanıt saptanmıştır.

Bu farelerde hem açlık hem de yüksek yağlı diyet (HFD) tehdidine yanıt olarak daha az glukoz üretimi OLFR734'ün, açlık koşulları altında ve diyetle bağlı obezitede glukoz homeostazını sürdürmek için bir asprosin reseptörü olarak kritik rol oynadığını göstermektedir (Li ve ark., 2019).

Farelerde, tek bir asprosin enjeksiyonu, kan glukoz seviyelerinde ani bir artışla sonuçlanmaktadır. Ancak, enjeksiyondan sonraki 60 dakika içinde hiperinsülineminin ve kan glukoz seviyelerinin normalleşmesinin görüldüğü ifade edilmektedir. Ayrıca IR olan bireylerde sağlıklı bireylere göre plazma asprosin düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmayı doğrulamak için insülin direncine sahip iki fare modelinde asprosine özgü bir monoklonal antikor verilerek asprosinin plazma seviyelerinin azalışı ve insülin duyarlılığının gelişmesi saptanmıştır (Greenhill, 2016; Romere ve ark., 2016). Literatürde asprosin'in kan-beyin bariyerini geçtiğini, hipotalamusta proopiomelanocorticotropini azaltıp agouti ile ilişkili peptiti artırarak, iştahı artırdığı gösterilmektedir (Duerschmid ve ark., 2017).

Bu bilgiler doğrultusunda yağ dokudan salınan bir protein olan asprosinin, açlık sırasındaki kan şekerinin düzenlenmesinde önemli olan hepatik glukoneogeneze etkisiyle, obezite, prediyabet ve diyabeti öngörmede ve bunların takibinde değerli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Neudesin: Merkezi sinir sistemi değişiklikleri, nöropeptitlerin bozuklukları da dahil olmak üzere, enerji homeostazının düzenlenmesine, obezitenin ve komplikasyonlarının gelişmesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Neudesin, enerji homeostazının karmaşık kontrolüne katkıda bulunan yeni tanımlanmış bir faktördür. Neudesin, sitokrom 5 benzeri heme/steroid bağlama alanı ile karakterize edilen dört proteinden oluşan, zarla ilişkili progesteron reseptör ailesinin üyesidir. Bu protein ailesinden, neudesin ve neuferricin salgılanan proteinlerdir. Diğer iki üye ise progesteron reseptör-membran bileşenleri 1 ve 2 olarak hücre zarlarında bulunmaktadır. İnsan neudesini, diğer omurgalıları yüksek benzerlik gösteren 172 amino asit dizisine sahiptir. Neudesinin, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) sinyal yollarını aktive ederek ve nöral hücre farklılaşması, hücre proliferasyonu ve tümör oluşumunda rol oynadığı da gösterilmiştir (Kratochvilova ve ark., 2019).

Neudesin, CNS ve omurilikte eksprese edilerek nöral hücre farklılaşmasını desteklemektedir. Nörotrofik etkilere ek olarak, hipotalamusta iştah kontrolünü, hipokampusun dentat girus tarafından kontrol edilen endişe benzeri davranışlarını da etkileyebilmektedir. Neudesin mRNA ekspresyonu, adipoz doku, kalp, akciğerler, böbrek vb. dokularda da saptanmıştır (Byerly ve ark., 2013; Kratochvilova ve ark., 2019).

Çalışmalar, neudesinin esas olarak nöral fonksiyon ve enerji metabolizması düzenlenmesinde çok yönlü bir rol oynadığını göstermektedir (Ohta ve ark., 2015). Neudesin reseptörü bloke edilen farelerin, yüksek yağlı diyetle bağlı obezite ve metabolik işlev bozukluklarına dirençli olduğu saptanmıştır. Neudesinin akut intraserebroventriküler uygulamasında, gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı ve bu etkiler ile yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerin zayıflatıldığı belirtilmiştir

Neudesin sentezi olmayan fareler, artan sempatik aktiviteye bağı olarak yüksek enerji tüketimi sergilemektedir. Bu durum kahverengi yağ dokusunda ısı üretimi, beyaz yağ dokusunda ise artmış lipolizle sonuçlanmaktadır (Kratochvilova ve ark., 2019; Ohta ve ark., 2015; Polkowska ve ark., 2019). Sempatik aktivitenin negatif modülatörü olan neudesinin obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik fonksiyon bozukluklarının gelişiminde yeni bir düzenleyici olabileceği düşünülmektedir. Bu molekülün enerji homeostazının kontrolüne etkilerinin araştırılması önem arz etmektedir.

Adropin: Adropin, enerji homeostazı ilişkili genler (enho) tarafından kodlanan esas olarak karaciğer ve beyinde üretilen edilen 43 aminoasitten oluşan bir proteindir. Adropin iskelet kasında enerji metabolizmasını etkileyerek metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır. Kas dokusunun yanı sıra, karaciğer glukoz homeostazını düzenlemede önemli role sahiptir. Ayrıca enho mRNA ekspresyonunun üzerinden adropin üretiminin obezite ve tip 2 diyabette glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olabileceğini gösteren bulgular literatürde mevcuttur (Gao ve ark., 2019; Polkowska ve ark., 2019).

Diyabetik çocuklarda adropin düzeylerinin hastalık seyri boyunca dalgalandığı neudesin düzeylerinin sabit kaldığı literatürde belirtilmiştir. Ortalama adropin seviyeleri, yeni tanı almış çocuklarda uzun süredir diyabetiklere göre (10 yıldan uzun) çocuklardan daha düşük seyrettiği de bildirilmektedir (Gao ve ark., 2019; Polkowska ve ark., 2019). Literatürdeki bazı çalışmalarda tip 2 diyabetik çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre daha düşük serum adropin seviyeleri bulunduğu ifade edilirken (Wu ve ark., 2014). Yine literatürde bildirilen diğer çalışmalarda ise, tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı bireylerden adropin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu da belirtilmiştir (Hosseini ve ark., 2016). Dąbrowski ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise gebelik diyabeti olan kadınlarda serum adropin düzeyleri HbA1c ile pozitif ilişki gösterdiği bulunmuştur (Dąbrowski ve ark., 2016).

Adropinin iskelet kasında ve karaciğerde enerji metabolizmasını etkileyerek metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir molekül olması nedeniyle, adropin seviyelerinin belirlenmesinin de obezite ve tip 2 diyabette glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili hastalıkların tanı ve takiplerinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

R-Spondin 1: R-spondin (roff plate-specific spondin RSPO) ise RSPO protein ailesi Wnt/B katenin sinyalizasyonunu geliştiren omurilik hücre hattında keşfedilmiş bir protein grubudur. Memeli r-spondin ailesi 4 bağımsız gen ürünü içermektedir. R-spondin, LGR (lösin ağıısından zengin tekrar içeren) 4,5,6 reseptörlerine bağlanarak B katenin stabilizasyonunu arttırmakta, Wnt (Wingless ve Int-1 adlarından oluşturulmuş bir portmantodur) sinyal yolunun başlattığı sinyal cevabını potansiyel olarak arttırmaktadır. Wnt/B katenin yolu beta hücre çoğalması için de gereklidir (Kang ve ark., 2019). Ayrıca beyine RSPO-1 enjeksiyonu sonrası RSPO-1 in POMC' u arttırıp nöropeptit Y düzeyin azalttığı ve gıda alımının azaldığı saptanmıştır (Li ve ark., 2019). Bunun tersine, obez ve IR olanlarda daha fazla RSPO-1 düzeyi olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak RPSO-1 düzeyinin ağılıkta azalarak insülin ile arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Kang ve ark., 2019; Wang ve ark., 2013).

Ayrıca fareler üzerine yapılan çalışmalarda RSPO-1 nun beta hücre proliferasyonunu uyardığı ve β -hücrelerinde sitokin kaynaklı apoptozu önlediğı saptanmıştır. Ayrıca RSPO-1'in sadece β -hücre büyümesini ve sağıkalımını arttırmakla kalmayıp aynı zamanda bir insülin salgılatıcı olduğu da saptanmıştır (Wong ve ark., 2010).

RSPO-1 omurilik hücre hattında keşfedilmiş ve Wnt/B katenin sinyal yolu ile enerji homeostazına etkili olabileceğı düşünölen bir proteindir. Wnt/B katenin yolu ile beta hücre çoğalmasını etkilediğı için insülin direncinde ve obezitede de etkili bir molekül olabileceğı düşünölmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma kapsamında bireylerin seçimi

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü ve Çocuk Endokrinoloji Poliklinikleri'nde 05.01.2021-15.06.2022 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma kapsamında Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş 12-18 yaş arası 180 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan çocuklar üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu (bilinen kronik hastalığı olmayan, karaciğer, böbrek, tiroit fonksiyon testleri normal olan, VKİ yaşına göre normal persentil aralığında olan, APG ve HbA1c düzeyi normal olan) 56 birey, Obez grup (yaşına göre VKİ %95 persentil ve üzerinde olan) 62 bireyden ve Prediyabetik Obez grup ise (yaşına göre VKİ %95 persentil ve üzerinde olan ve APG 100-125 mg/dL arasında olan ya da HbA1c düzeyi %5,7-6,5 arasında olan) 62 çocuk bireyden oluşmuştur. Çalışmaya alına bütün bireylerden rutin istemleri için alınan sabah açlık kanları ile birlikte ilave bir tüp venöz kan örneği daha alınmıştır.

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no: 25.11.2020/18) onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen birey veya ailelerinden (birinci derece yakını) iyi klinik uygulamalar kılavuzu kapsamında bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışma için yapılan bilgilendirilmiş onayı kabul eden,
- 12-18 yaş arasında olan,
- Kronik hastalığı olmayan,
- Düzenli ya da düzensiz ilaç kullanımı olmayan,
- Bitkisel ürün ya da gıda takviyesi kullanımı olmayan
- Çalışma için belirlenen aşağıdaki şartları karşılayan bireyler:

Obez grup: VKİ >95 persentil olan ve HbA1c ve açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri normal aralıkta (APG <100 mg/dL ya da HbA1c düzeyi <%5,7) olan bireyler.

Prediyabetik obez grup: VKİ >95 persentil olan ve APG 100-125 mg/dL arasında ya da HbA1c düzeyi %5,7-6,5 arasında olan bireyler.

Kontrol grubu: yaşına göre normal persentil aralığında olan, APG ve HbA1c değeri normal (APG <100 mg/dL ya da HbA1c düzeyi <%5,7) olan bireyler.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kendisi veya birinci derece yakını tarafından çalışmaya katılmayı istemediği bildiren,
- 12 yaşından küçük / 18 yaşından büyük bireyler
- Bilinen kronik bir hastalığı ve ilaç kullanımı olan,
- Bitkisel ürün ya da gıda takviyesi kullanımı olan,
- Akut enfeksiyonu olan,
- Çalışma grupları için belirlenen şartları karşılamayan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilecek gönüllü sayısı G-Power 3.1 (HHU, Düsseldorf) programında hesaplandı. %95 güven aralığında güç analiz testi yapıldığında deneysel ve kontrol sağkalım eğrilerinin olasılık (güç) 0,80'e eşit olduğunda null hipotezi reddetmek için toplam 156 gönüllüye ihtiyaç olduğu saptandı. Bunun için de her bir gönüllü grubu azami sayısı 52 olarak belirlenmiştir. Null hipotezinin bu testle ilgili Tip I hata olasılığı 0,05 'tir. Dolayısıyla her grup için 52 gönüllü alınmasının yeterli olacağı hesaplanmıştır. Çalışma kapsamında 3 grupta toplam 180 gönüllü birey çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 3.1).

F tests - ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way	
Analysis: A priori: Compute required sample size	
Input: Effect size f	= 0.25
α err prob	= 0.05
Power (1- β err prob)	= 0.80
Number of groups	= 3
Output: Noncentrality parameter λ	= 9.9375000
Critical F	= 3.0540042
Numerator df	= 2
Denominator df	= 156
Total sample size	= 159
Actual power	= 0.8048873

Şekil 3.1. Çalışma güç analizi ve örneklem sayısı belirlenmesi

3.2. Hasta ve kontrollerin antropometrik özelliklerinin belirlenmesi

Tüm katılımcıların sistemik muayeneleri, boy, vücut ağırlığı ölçümleri aynı hekim tarafından yapılmıştır. Boy ölçümü için SECA 213 marka, çocuklar için portatif boy ölçüm cihazı (Stadiometre) (SECA, Hamburg, Germany) kullanılmıştır. Ağırlık ölçümü ise TESS elektronik kilo ölçer tartı (TESS RP-LCD320, Türkiye) kullanılarak bireyler ayakkabısız ve sadece iç çamaşırları varken yapılmıştır. VKİ ve VKİ persentil değerleri yaş ve cinsiyete göre değişen eğrilerden yararlanılarak belirlenmiştir (Neyzi ve ark., 2015).

3.3. Numunelerin toplanması ve saklanması

Çocuk katılımcılardan rutin istemleri için alınan venöz kanları ile birlikte ilave bir tüp venöz kan örneği vakumlu antikoagülsüz kuru tüpe (Becton Dickinson: BD) alınmıştır. Venöz kan numunelerinin 20-30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek pıhtılaşması sağlanmıştır. Numuneler +4°C'de 4000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Elde

edilen serum örnekleri iki ependorf tüpüne (1.5ml'lik) bölünmüş ve etiketlenerek -80 °C dolaba kaldırılmıştır. Örneklerin hemolizli ve lipemik olmamasına dikkat edilmiştir. Porsiyonlanan serum örnekleri -80°C'de çalışma süresine kadar saklanmıştır. Biyokimyasal analiz için çalışmadan önce örneklerin oda sıcaklığına ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$) gelmeleri beklenmiştir. Ayrıca örneklerin homojenize olması sağlanmıştır. Bütün serumlar, günler/çalışmalar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı gün analiz edilmiştir. 180 hastanın serum asprosin, neudesin, RSPO-1 ve adropin analitlerinin ölçümünde Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılmıştır. Hastaların tedavi sürecinde rutin çalışılan parametreleri, hastaların kimlikleri gizli tutulacak şekilde incelenmiştir. Bu kapsamda hastane otomasyon sisteminden eş zamanlı çalışılan HbA1c, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), Üre, Kreatinin, Hemoglobin (HBG), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), eritrosit sayısı (RBC), tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), insülin, C-peptit ve glukoz düzeyleri laboratuvar bilgi yönetim sistemi (LBYS) üzerinden kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların, glukoz, insülin değerleri kullanılarak $“(a\check{c}lık\ ins\ddot{u}lin\ (\mu U/mL) \times a\check{c}lık\ glukoz\ (mg/dL))/405”$ formülü ile HOMA-IR düzeyleri hesaplanmıştır. $“(a\check{c}lık\ ins\ddot{u}lini\ (\mu U/mL) \times 20)/(a\check{c}lık\ glukozunu\ (mmol/L) - 3.5)”$ formülü ile de HOMA-Beta düzeyi hesaplanmıştır. Tüm parametreler Excel programına kaydedilmiştir. Bireylerin çalışma kapsamında incelenen tüm verileri obez, sağlıklı, prediyabetik obez olarak gruplandırarak değerlendirilmiştir.

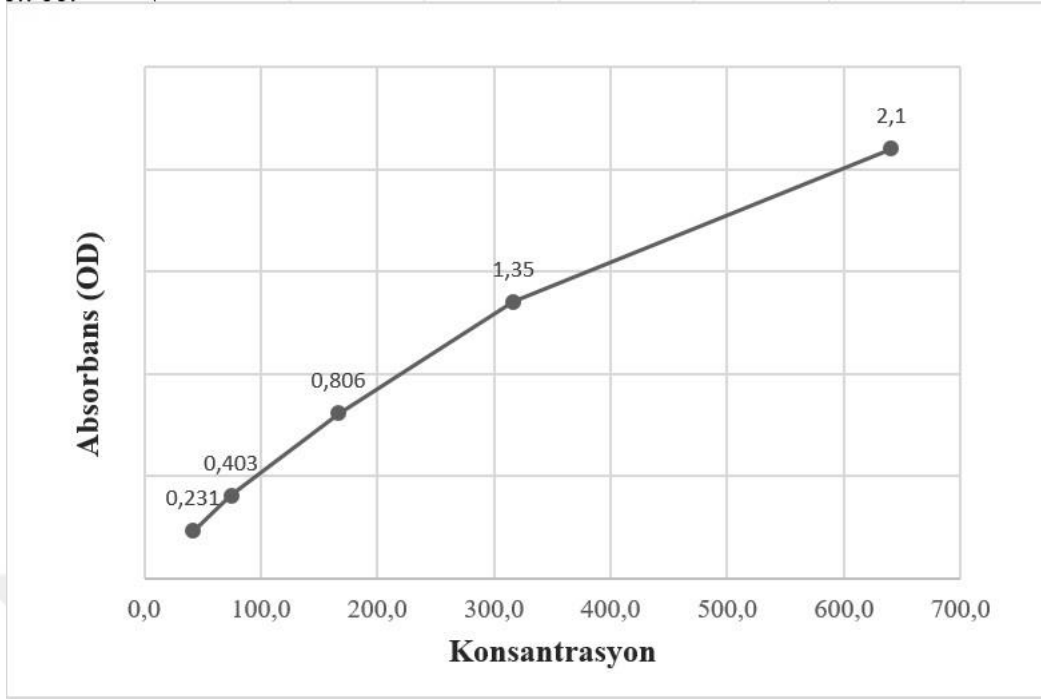
3.4. Rutin parametrelerinin ölçümü

Serum glukoz, kreatinin, ALT, AST ve üre düzeyleri Olympus AU5800 (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA92821 USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir. Tam kan sayımı parametreleri CELL-DYN 3700 CD-3700SL (Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories Abbott Park IL, 60064, USA) cihazında lazer ölçüm ve LED Flow Cell yöntemiyle saptanmıştır. İnsülin, C-peptit düzeyi ABBOTT ARCHITECT I 2000 SR (Abbott Laboratories Abbott Park IL, 60064, USA) cihazında kemilüminesans yöntemle ölçülmüştür. HbA1c düzeyi ise Lifotronic H9 HPLC (Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd., GuangdongProvince, 518055, R.P. China) cihazında kromatografik yöntemle ölçülmüştür.

3.5. ELİSA analizleri

Serum adropin, RSPO-1 , asprosin ve neudesin düzeylerinin sandwich ELİSA yöntemiyle ölçümü için Bioassay marka kit kullanılmıştır (Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, China). Üretici firma tarafından yapılan presizyon çalışmalarında kitlerin çalışma içi %CV'si <%8 ve çalışmalar arası %CV'si <%10 olarak ifade edilmiştir.

Tüm kitler ve numuneler oda sıcaklığına getirildikten sonra çalışmaya başlanmıştır. Kit prospektüslerinde, belirtilen şekilde kalibrasyon eğrisi için standartlar seri dilüsyonla hazırlanmıştır. Standartlar 50 µL olarak serum örnekleri 40 µL alınarak kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzerine 10 µL antikor eklenmiştir. Son aşamada 50 µL Horseradish Peroxidase (HRP) eklenerek 1 saat 37°C de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası 350 µL “wash buffer” ile 5 defa 30 sn yıkama yapılmıştır. Kuyucuklara 50 µL “Chromogen A ve B” solüsyonlarından eklenerek karanlık ortamda 37°C de 15 dk inkübe edilmiştir. Son aşamada 50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Prospektüste belirtilen 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapılmıştır. Ölçümler için Bio Tek marka ELx800 “Microplate” Okuyucu kullanılmıştır (Bio Tek Instruments, Inc Winooski, USA). Her ölçüm kiti için verilen standart konsantrasyonlarından kalibrasyon grafiği çizilmiş ve ilgili molekül düzeyleri bu kalibrasyon eğrisinden hesaplanmıştır. Örnek olarak Adropin düzeyi hesaplanmasında kullanılan 40 ng/L, 80 ng/L, 160 ng/L, 320 ng/L, 640 ng/L konsantrasyonları için çizilen kalibrasyon grafiği şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2. Adropin ölçümü için kullanılan kalibrasyon grafiği

Kit prospektüsünde verilen ölçüm aralıkları ve analitik duyarlılıklar şu şekildedir:

Asprosin için ölçüm aralığı 0,5-100 ng/mL, kitin analitik duyarlılığı 0,23 ng/mL,

Adropin için ölçüm aralığı 5-1000 ng/L, kitin analitik duyarlılığı 2,49 ng/L,

Neudesin için ölçüm aralığı 0,05-24 ng/mL, kitin analitik duyarlılığı 0,026 ng/mL,

RSPO-1 için ölçüm aralığı 20-7000 ng/L, kitin analitik duyarlılığı 9,52 ng/L'dir.

3.6. Kullanılan malzeme ve gereçler

Çalışmamız sırasında kullanılan malzeme ve gereçler aşağıda verilmiştir.

- BD Vacutainer Kuru Tüp (BD, New Jersey, ABD)
- BD Vacutainer K2EDTA'lı Tüp (BD, New Jersey, ABD)
- Nüve FR 490 Ultra Derin Dondurucu (Nüve Sanayi Malzemeleri Tic. A.S., Ankara, Türkiye)
- Nüve NF 1200R Soğutmalı Santrifüj (Nüve Sanayi Malzemeleri Tic. A.S., Ankara, Türkiye)

- 1-10 µL ayarlanabilir mikro pipet (Eppendorf AG, 22331, Hamburg, Almanya)
- 20-200 µL ayarlanabilir mikro pipet (Eppendorf AG, 22331, Hamburg, Almanya)
- 100-1000 µL ayarlanabilir mikro pipet (Eppendorf AG, 22331, Hamburg, Almanya)
- Eppendorf Tüpü 1.5 mL (Liva Slab, Via Privata Carlo Reale, 20157 Milano, İtalya)

3.7. İstatistiksel analizler

Ölçüm sonuçlarında sayısal veriler ortalama, standart sapma(SD) şeklinde verilirken kategorik veriler sayı ve frekans olarak verildi. Ayrıca, verilerin Shapiro-wilk Testi ile normal dağılıma uyup uymadığı tespit edildi. Gruplar arasında ölçüm değerlerinin analizinde iki bağımsız değişken olan gruplarda parametrik test koşulları sağlandığında Student-t Testi, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız değişken olduğunda parametrik test koşulları sağlanırsa Tek yönlü varyans Analizi, sağlanmaz ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Veriler için uygun korelasyon, regresyon analizi yapıldı. Parametrelerin obezite ve prediyabeti öngörmeye ROC (alıcı işlem karakteristikleri) eğrisi ile duyarlılık (sensitivite) ve özgüllükleri (spesifisite) saptandı. LR (olabilirlik oranı) ile parametrelerin obezite ve prediyabet için optimal kestirim değerleri saptandı. Bu analizlerde belirlenen olası parametreler kullanılarak obezite ve prediyabeti öngörmeye bağımsız prediktörler (tahmin belirteçleri) lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Lojistik regresyon analizi için obezite ve prediyabet durumu ayrı ayrı bağımlı değişken olarak alınırken; ROC eğrisinde anlamlılık saptanan kestirim değerlerine göre ilgili parametreler bağımsız değişken olarak alındı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY: USA.) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 12-18 yaş arasında 62 obez (37 kadın, 25 erkek), 62 prediyabetik obez (36 kadın, 26 erkek), ve 56 normal kilolu (26 kadın, 30 erkek) olmak üzere toplam 180 birey dahil edildi. Bireylerin yaş, boy, kilo, persentil, VKİ verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Bireylerin antropometrik bulguları incelendiğinde ağırlık, persentil, VKİ değerleri obez ve prediyabetik obez grupta kontrol grubundan yüksek saptandı ($p<0,001$). Obez grup ile prediyabetik obez gruplar karşılaştırıldığında ağırlık, persentil, VKİ değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tüm gruplarda hastaların yaşları ve cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplar arası antropometrik verilerin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=56)	Obez Grup (n=62)	Prediyabetik Obez Grup (n=62)	p değeri
CİNSİYET				
Kadın	26 (%46,40)	37 (%59,70)	36 (%58,10)	0,295
Erkek	30 (%53,60)	25 (%40,30)	26 (%41,90)	
YAŞ (yıl)	14,62 ± 1,96	14,38 ± 1,75	13,75 ± 2,08	0,135
AĞIRLIK (kg)	54,14 ± 10,04 ^{a,c}	85,78 ± 16,00	78,40 ± 14,13	<0,001
BOY (cm)	161,27 ± 10,57	162,56 ± 9,31	159,04 ± 6,23	0,642
VKİ	20,40 ± 2,60 ^{a,c}	32,23 ± 4,20	30,52 ± 4,29	<0,001
VKİ PERSENTİL	51,52 ± 24,46 ^{a,c}	98,66 ± 1,41	98,64 ± 1,24	<0,001

VKİ=Vücut kitle indeksi (ağırlık (kg)/boy(m)²), n: Kişi sayısı, Gruplar arası kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi; sayısal değerlerin karşılaştırılmasında One Way Anova (post hoc tukey testi), Kruskal Wallis Testi (Grup içi karşılaştırmalar Mann Whitney U testi) yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi.

^a Kontrol grubu ile obez grup karşılaştırıldığında, ^b obez grup ile prediyabetik obez grup karşılaştırıldığında, ^c kontrol grubu ile prediyabetik obez karşılaştırıldığında

Gruplar arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında tam kan sayımı parametreleri (HBG, MCV, MCH, RBC), ALT, AST, Üre, Kreatinin, TSH ve serbest T4 parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Prediyabetik obez grupta glukoz ve HbA1c düzeyi kontrol ve obez gruptan yüksek saptandı ($p<0,001$). Obez ve kontrol grupları arasında glukoz ve HbA1c değerlerinde ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Gruplar arası insülin ve HOMA-IR değerleri incelendiğinde insülin ve HOMA-IR değeri prediyabetik obez grupta hem obez hem de kontrol grubundan yüksek saptandı ($p<0,001$). Obez ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda obez grubundan daha düşük insülin ve HOMA-IR değerleri bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

C-peptit ve HOMA-Beta değerleri incelendiğinde; prediyabetik obez ve obez grupta, kontrol grubundan yüksek saptandı ($p<0,001$). Obez ve prediyabetik obez grup arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Adropin ve asprosin değerleri incelendiğinde prediyabetik obez grupta hem obez hem de kontrol grubundan daha yüksek adropin düzeyi saptandı ($p<0,05$). Obez grup ve kontrol grubu arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Gruplar arasında neudesin ve RSPO-1 düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Gruplar arası biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (n=56)	Obez Grup (n=62)	Prediyabetik Obez Grup (n=62)	p değeri
HGB (g/dL)	13,36 ± 1,27	12,95 ± 1,10	12,56 ± 0,75	0,106
MCV (fl)	86,44 ± 0,73	85,29 ± 6,38	82,76 ± 3,19	0,302
MCH (pg)	28,31 ± 1,89	27,67 ± 2,21	27,16 ± 1,35	0,177
RBC (M/uL)	4,72 ± 0,46	4,65 ± 0,34	4,64 ± 0,41	0,641
ALT (U/L)	19,50 ± 14,74	22,64 ± 13,28	26,12 ± 19,35	0,060
AST (U/L)	22,49 ± 8,13	22,41 ± 8,62	28,47 ± 20,47	0,809
Üre (mg/dL)	21,64 ± 6,12	23,59 ± 7,39	23,05 ± 7,85	0,903
Kreatinin (mg/dL)	0,61 ± 0,13	0,55 ± 0,14	0,64 ± 0,63	0,082
TSH (pmol/L)	1,93 ± 0,92	2,18 ± 0,88	2,40 ± 1,96	0,081
T4 (pmol/L)	12,37 ± 1,51	12,06 ± 1,43	11,60 ± 1,38	0,217
Glukoz (mg/dL)	89,58 ± 7,55	92,01 ± 5,17	105,60 ± 6,03 ^{b,c}	<0,001
İnsülin (mU/L)	11,38 ± 6,84 ^{a, c}	19,36 ± 10,62	28,30 ± 21,83 ^b	<0,001
HbA1c (%)	5,20 ± 0,21	5,22 ± 0,32	5,65 ± 0,27 ^{b,c}	<0,001
C-peptit (ng/mL)	0,49 ± 0,20 ^{a, c}	1,44 ± 1,27	1,18 ± 1,22	0,008
HOMA-IR	2,53 ± 1,53 ^{a, c}	4,42 ± 2,51	7,34 ± 5,69 ^b	<0,001
HOMA-Beta	172,93 ± 128,27 ^{a, c}	245,45 ± 129,93	247,25 ± 189,85	<0,001
Adropin (ng/L)	131,96 ± 62,46 ^c	136,28 ± 68,72 ^b	168,21 ± 103,31	0,032
Neudesin (ng/mL)	4,11 ± 2,66	3,55 ± 2,35	3,75 ± 2,23	0,363
Asprosin (ng/mL)	17,00 ± 9,19 ^c	18,29 ± 14,23 ^b	19,70 ± 12,82	0,045
RSPO-1 (ng/L)	1055,76 ± 729,20	762,20 ± 212,91	789,37 ± 300,79	0,296

Gruplar değerlerin karşılaştırılmasında One Way Anova (post hoc tukey testi), Kruskal Wallis Testi (Grup içi karşılaştırmalar Mann Whitney U testi) yapılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi.

^a Kontrol grubu ile obez grup karşılaştırıldığında, ^b obez grup ile prediyabetik obez grup karşılaştırıldığında, ^c kontrol grubu ile prediyabetik obez karşılaştırıldığında

Kontrol grubunda parametreler arası korelasyon analizi yapıldığında adropin düzeyi ile neudesin, RSPO-1 ve asprosin düzeyleri arasında; neudesin düzeyi ile RSPO-1 ve asprosin arasında ve RSPO-1 ile asprosin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Sırasıyla $r:0,457$, $p<0,001$; $r:0,442$, $p<0,001$; $r:0,395$, $p<0,003$) (Tablo 4.3).

Kontrol grubunda araştırma parametrelerimiz ile glukoz, insülin, HbA1c, HOMA-IR, HOMA-Beta düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3).



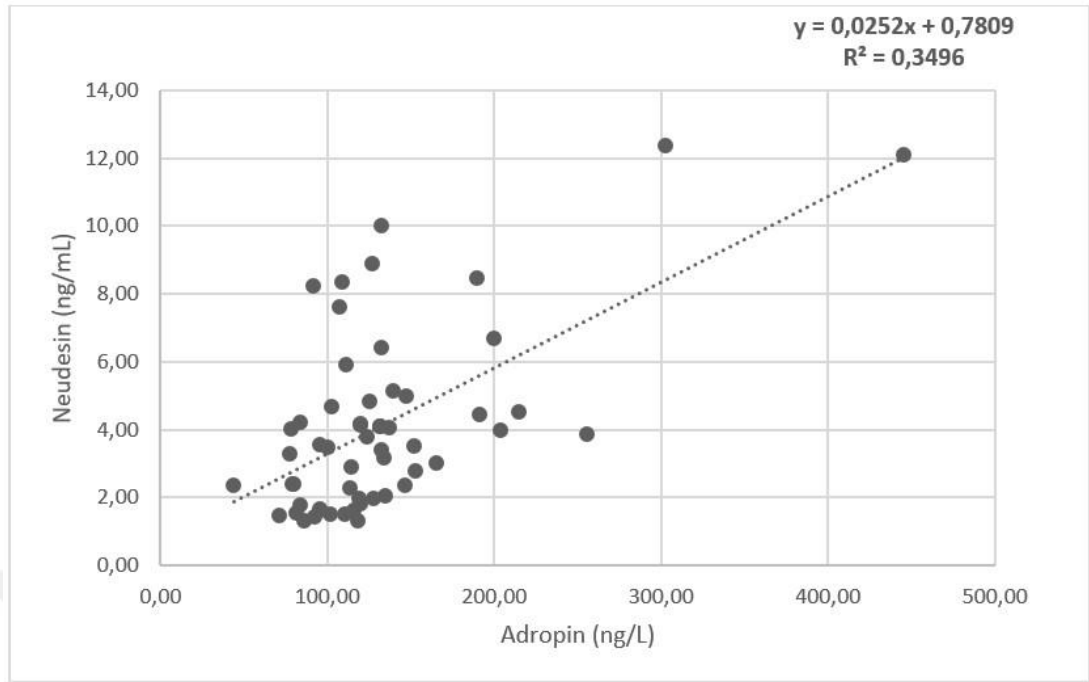
Tablo 4.3. Kontrol grubunda biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi

Glukoz	İnsülin	Hba1c	Homa-IR	Homa-Beta	Adropin	Neudesin	RSPO	Asprosin
--------	---------	-------	---------	-----------	---------	----------	------	----------

Glukoz	r	1,000	,100	-,262	,245	-,380**	,072	-,019	-,054	-,128
	p		,463	,571	,069	,004	,598	,891	,693	,348
İnsülin	r		1,000	,222	,983**	,807**	,144	-,208	-,132	-,198
	p			,632	,000	,000	,289	,125	,331	,143
Hba1c	r			1,000	,222	,296	-,185	-,482	,074	-,093
	p				,632	,518	,691	,274	,875	,842
Homa-IR	r				1,000	,716**	,131	-,184	-,131	-,196
	p					,000	,335	,176	,337	,147
Homa-Beta	r					1,000	,066	-,171	-,146	-,070
	p						,628	,208	,283	,610
Adropin	r						1,000	,457**	,442**	,395**
	p							,000	,001	,003
Neudesin	r							1,000	,533**	,768**
	p								,000	,000
RSPO	r								1,000	,499**
	p									,000
Asprosin	r									1,000
	p									

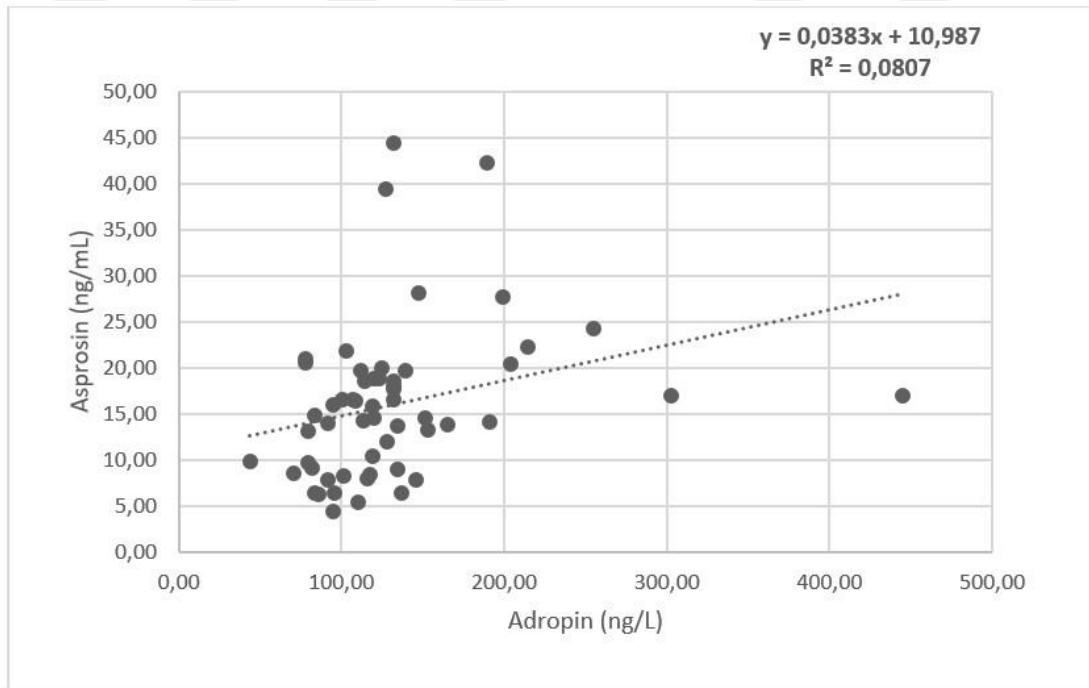
Spearman korelasyon analizine göre; ** $p < 0,001$, * $p < 0,05$.

Kontrol grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.1’de verilmiştir.



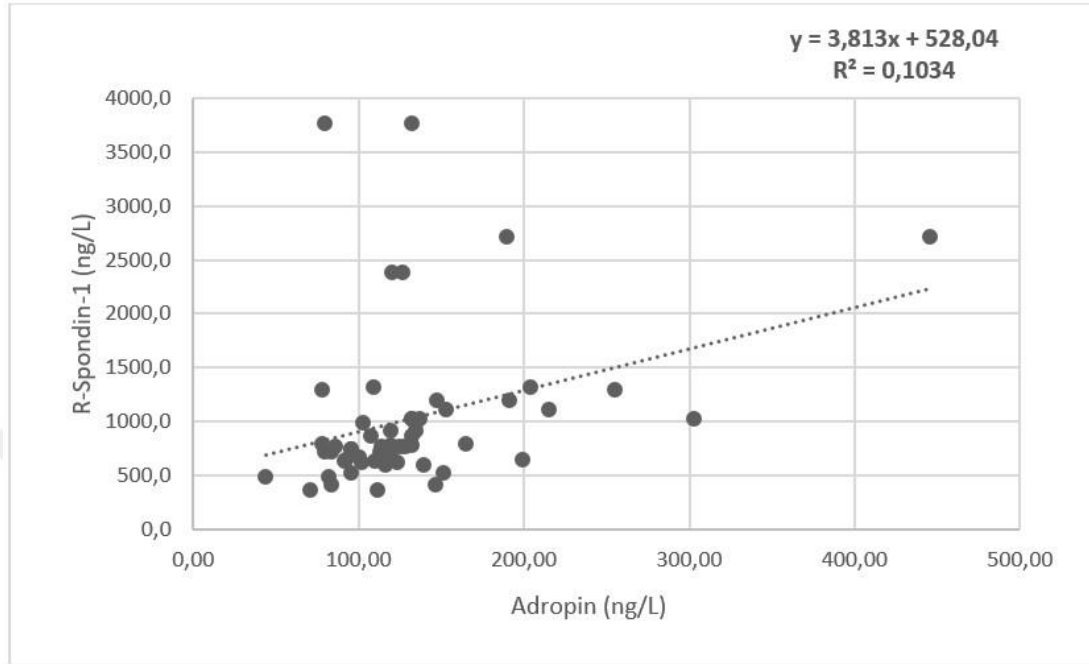
Şekil 4.1. Kontrol grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon grafiği

Kontrol grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.2’de verilmiştir.



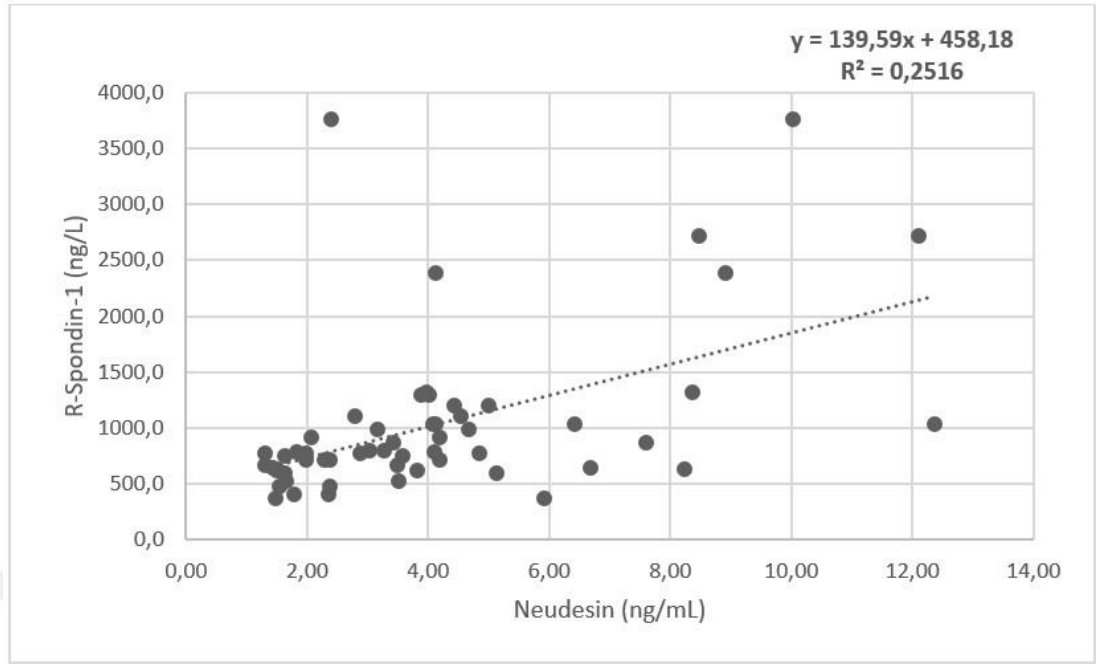
Şekil 4.2. Kontrol grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

Kontrol grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.3'te verilmiştir.



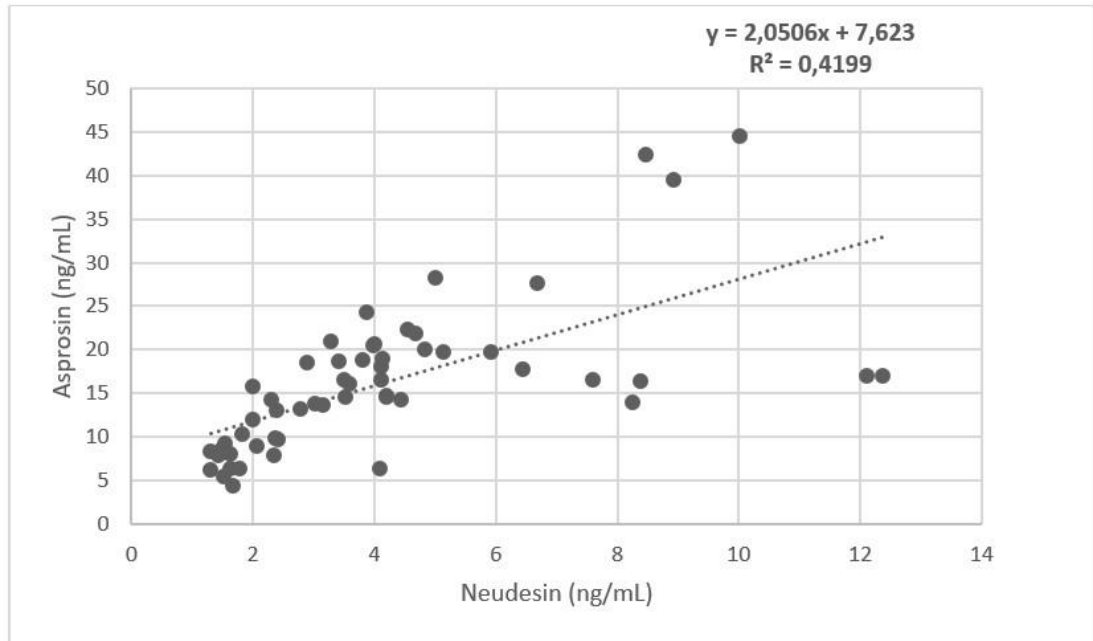
Şekil 4.3. Kontrol grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği

Kontrol grubunda neudesin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.4'te verilmiştir.



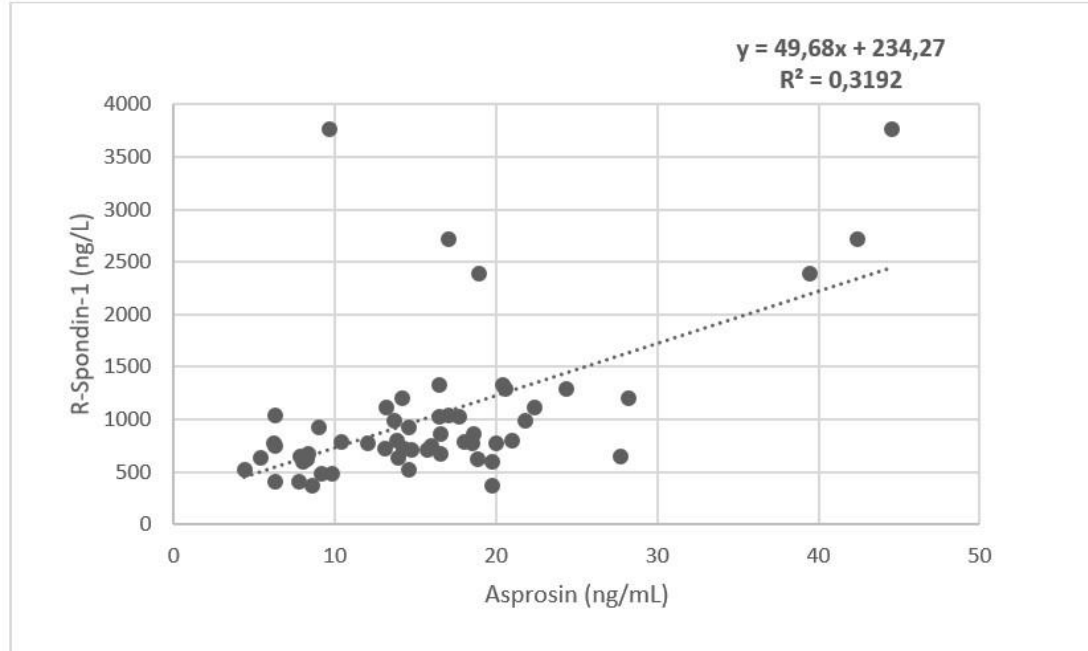
Şekil 4.4. Kontrol grubunda neudesin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği

Kontrol grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.5. Kontrol grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

Kontrol grubunda RSPO-1 ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve regresyon denklemi Şekil 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.6. Kontrol grubunda RSPO-1 ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

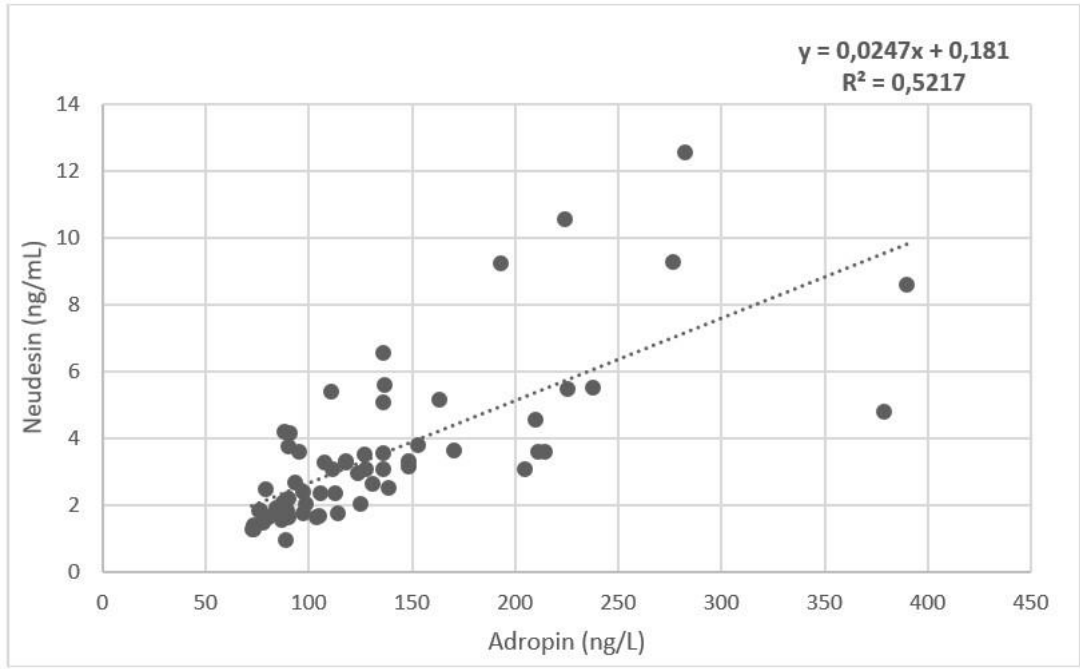
Obez grupta HbA1c düzeyi ile insülin ve HOMA-IR arasında, Adropin düzeyi ile Neudesin, RSPO-1 ve asprosin arasında, neudesin düzeyi ile asprosin arasında ve RSPO-1 ve asprosin arasında pozitif ilişki saptanırken (Sırasıyla $r:0,297$, $p:0,045$; $r:0,296$, $p:0,046$); HbA1c düzeyi adropin ve neudesin düzeyleri arasında, negatif ilişki saptandı (Sırasıyla $r:-0,368$, $p:0,012$; $r -0,310$, $p:0,036$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Obez grupta biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi

		Glukoz	İnsülin	Hba1c	Homa-IR	Homa-Beta	Adropin	Neudesin	RSPO	Asprosin
Glukoz	r	1,000	,164	,171	,268*	-,200	-,119	-,026	-,036	-,023
	p		,204	,255	,035	,120	,356	,839	,782	,857
İnsülin	r		1,000	,297*	,989**	,894**	,005	,025	-,014	,105
	p			,045	,000	,000	,971	,847	,916	,418
Hba1c	r			1,000	,296*	,272	-,368*	-,310*	-,139	-,265
	p				,046	,067	,012	,036	,358	,075
Homa-IR	r				1,000	,834**	-,024	,007	-,043	,084
	p					,000	,850	,959	,740	,518
Homa-Beta	r					1,000	,074	,045	,013	,118
	p						,568	,729	,920	,360
Adropin	r						1,000	,780**	,428**	,760**
	p							,000	,001	,000
Neudesin	r							1,000	,219	,808**
	p								,087	,000
RSPO-1	r								1,000	,296*
	p									,020
Asprosin	r									1,000
	p									

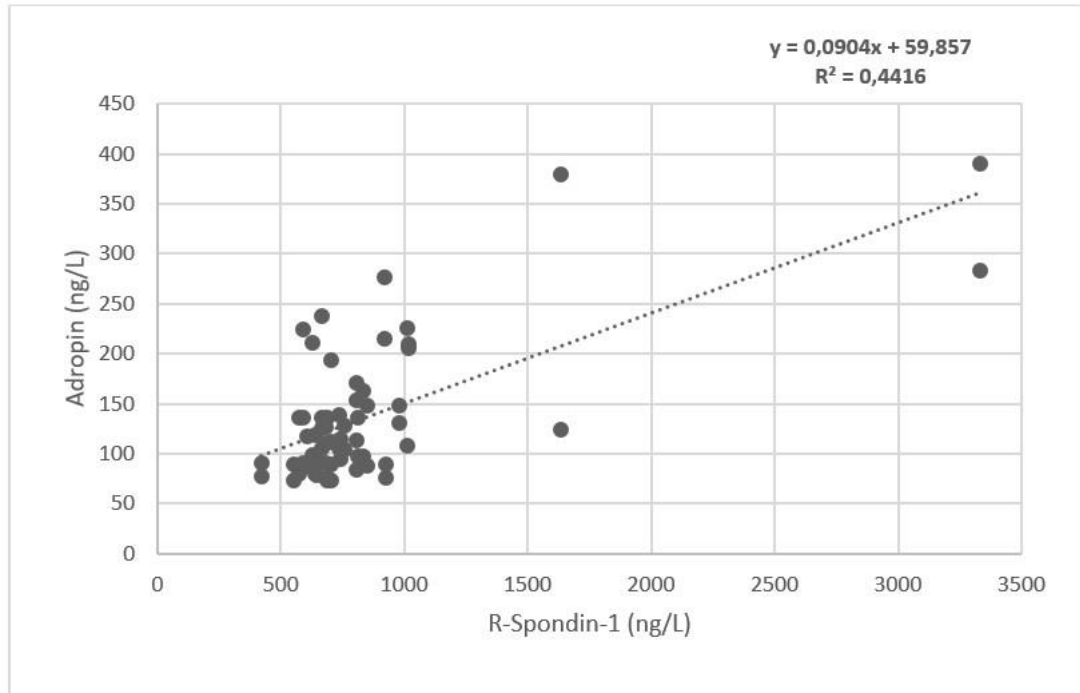
Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. ** p<0,001, * p<0,05

Obez grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.7’de verilmiştir.



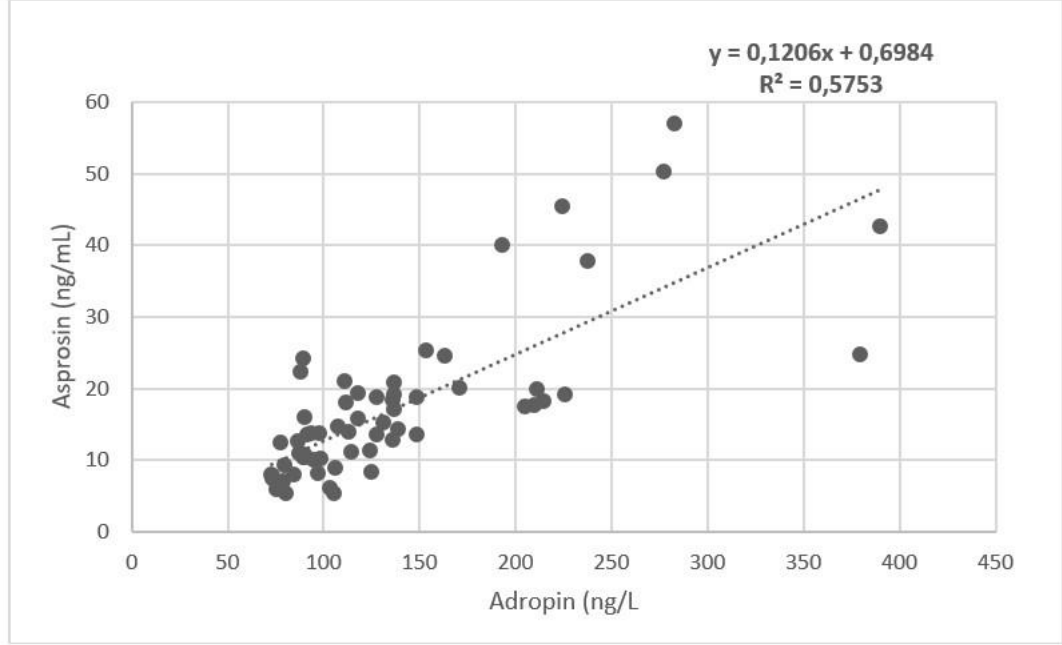
Şekil 4.7. Obez grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon grafiği

Obez grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.8’de verilmiştir.



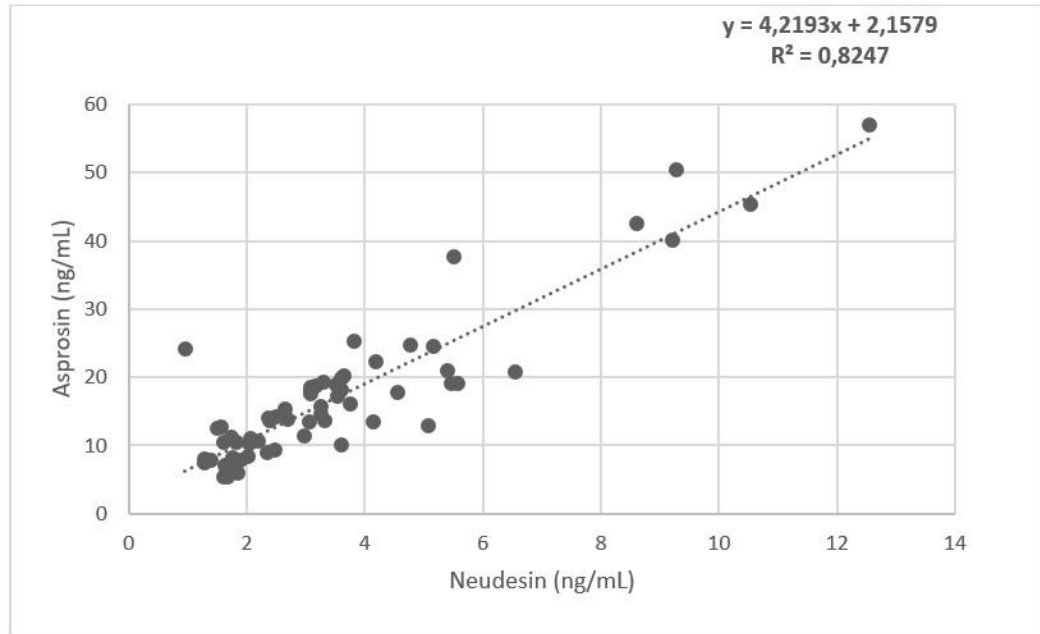
Şekil 4.8. Obez grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği

Obez grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.9’da verilmiştir.



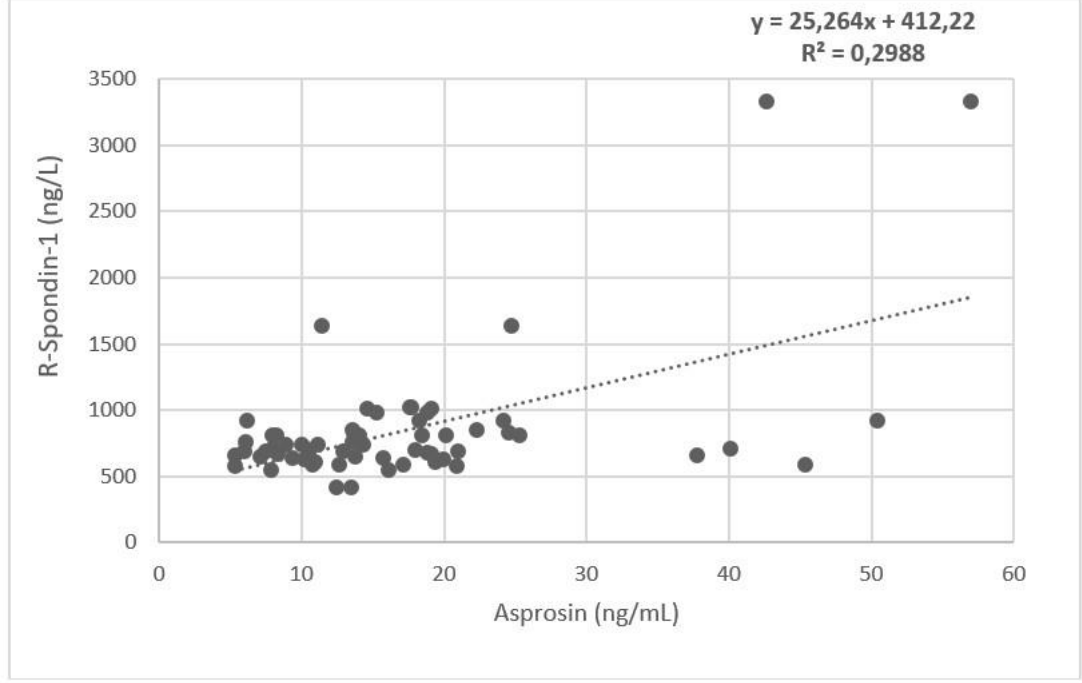
Şekil 4.9. Obez grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

Obez grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi şekil 4.10’da verilmiştir.



Şekil 4.10. Obez grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

Obez grubunda RSPO-1 ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve regresyon denklemi Şekil 4.11’de verilmiştir.



Şekil 4.11. Obez grubunda RSPO-1 ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

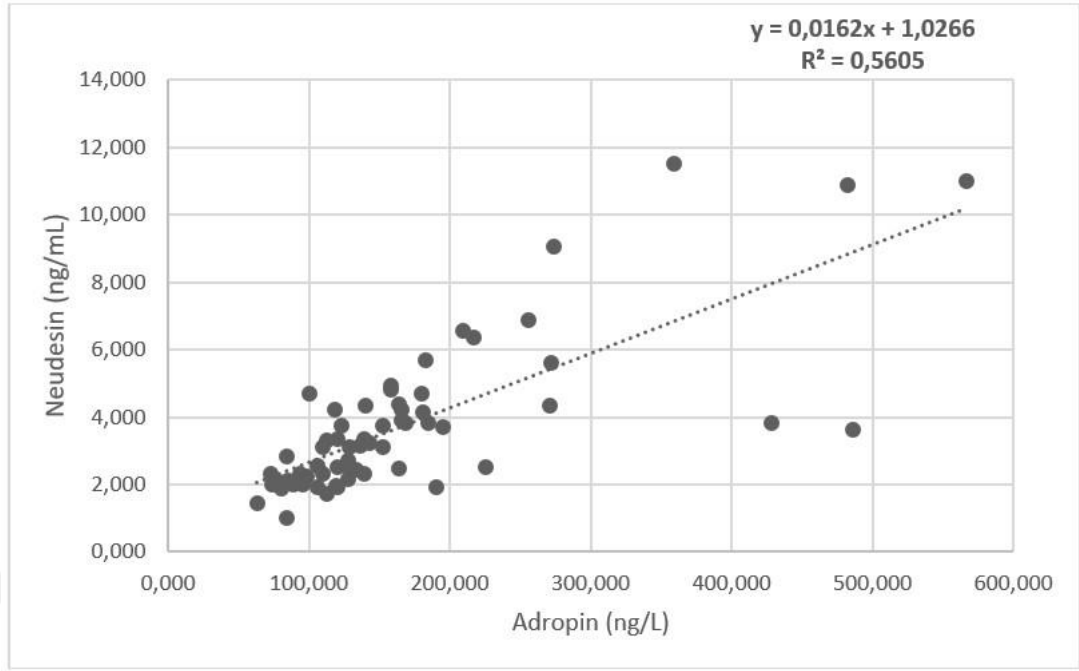
Prediyaabetik obez grupta ise glukoz düzeyi ile asprosin arasında, adropin düzeyi ile Neudesin, RSPO-1 ve asprosin arasında ve neudesin düzeyi ile asprosin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (Sırasıyla $r:0,259$, $p:0,042$, $r: 0,737$, $p<0,001$; $r:0,269$, $p:0,035$; $r:0,570$, $p<0,001$; $r:0,526$, $p<0,01$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Prediyabetik Obez grupta biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi

		Glukoz	İnsülin	Hba1c	Homa- IR	Homa-Beta	Adropin	Neudesin	RSPO	Asprosin
Glukoz	r	1,000	-,326**	-,598*	-,220	-,480**	,200	,099	,058	,259*
	p		,010	,031	,086	,000	,119	,443	,653	,042
İnsülin	r		1,000	-,139	,990**	,973**	-,003	-,080	-,075	-,014
	p			,651	,000	,000	,981	,537	,561	,914
Hba1c	r			1,000	-,127	,127	-,209	-,158	,079	-,391
	p				,678	,678	,492	,606	,797	,187
Homa-IR	r				1,000	,940**	,019	-,071	-,070	,011
	p					,000	,884	,585	,589	,932
Homa-Beta	r					1,000	-,056	-,107	-,075	-,053
	p						,667	,410	,562	,680
Adropin	r						1,000	,737**	,269*	,570**
	p							,000	,035	,000
Neudesin	r							1,000	,147	,526**
	p								,255	,000
RSPO-1	r								1,000	,042
	p									,745
Asprosin	r									1,000
	p									

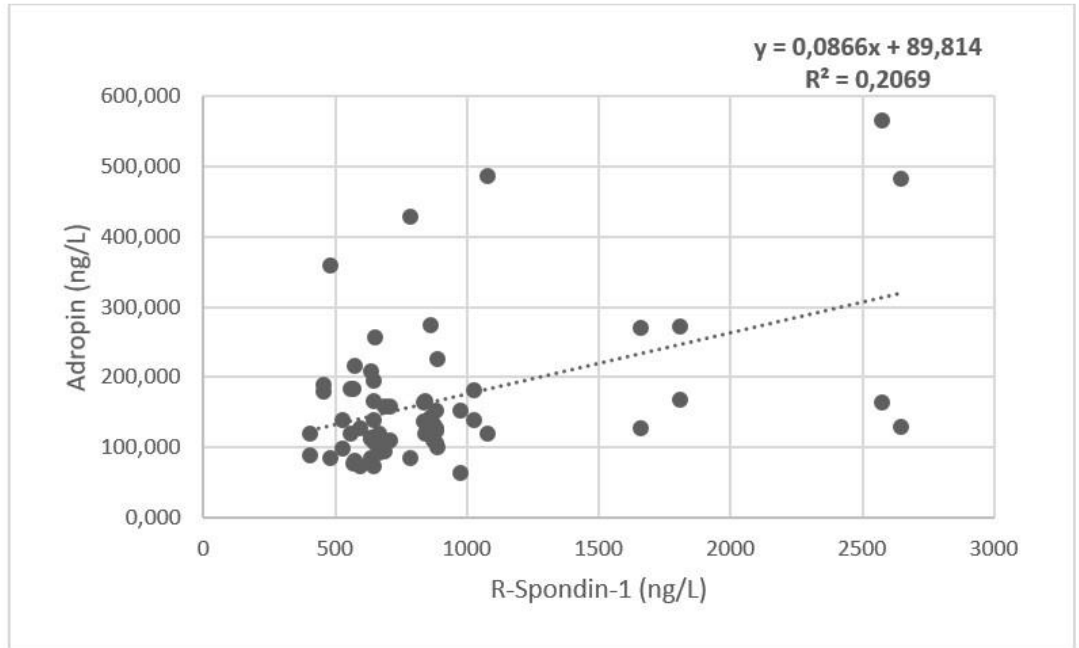
Spearman korelasyon analizine göre; ** p<0,001, * p<0,05

Prediyabetik Obez grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.12’de verilmiştir.



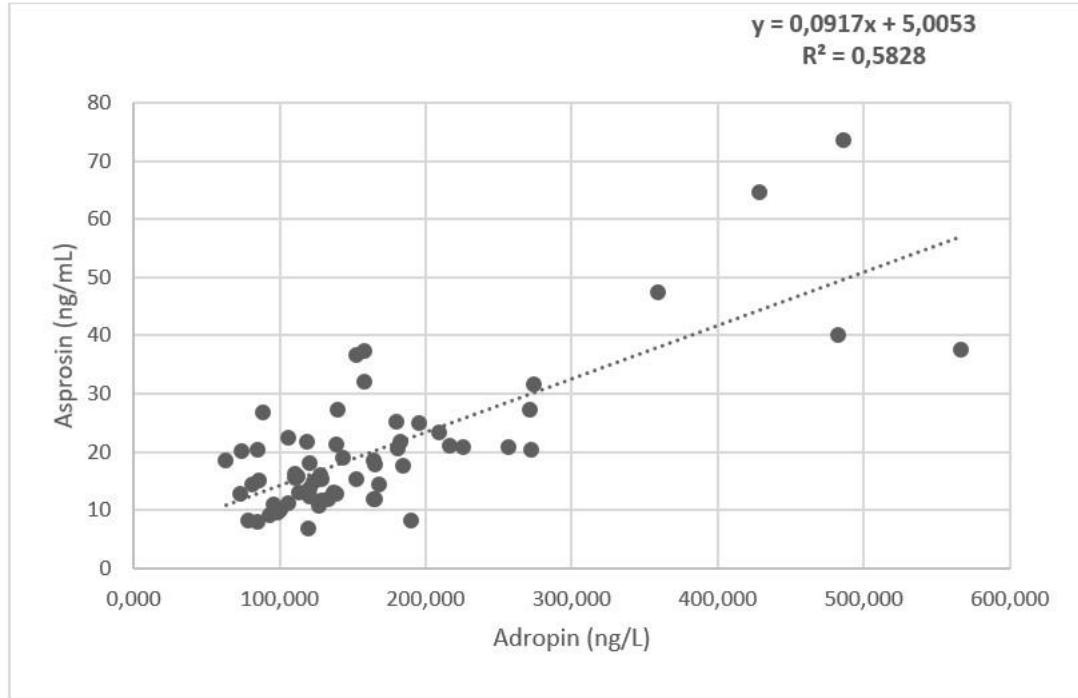
Şekil 4.12. Prediyabetik Obez grubunda adropin ve neudesin düzeylerinin regresyon grafiği

Prediyabetik Obez grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.13’de verilmiştir.



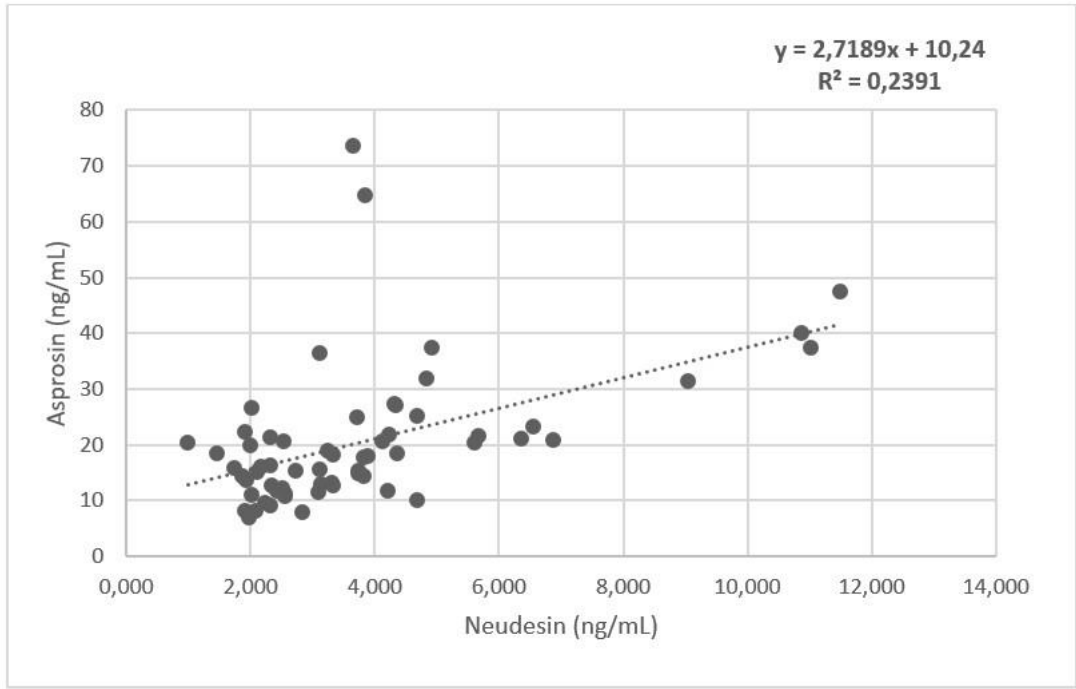
Şekil 4.13. Prediyabetik obez grubunda adropin ve RSPO-1 düzeylerinin regresyon grafiği

Prediyabetik Obez grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.14'te verilmiştir.



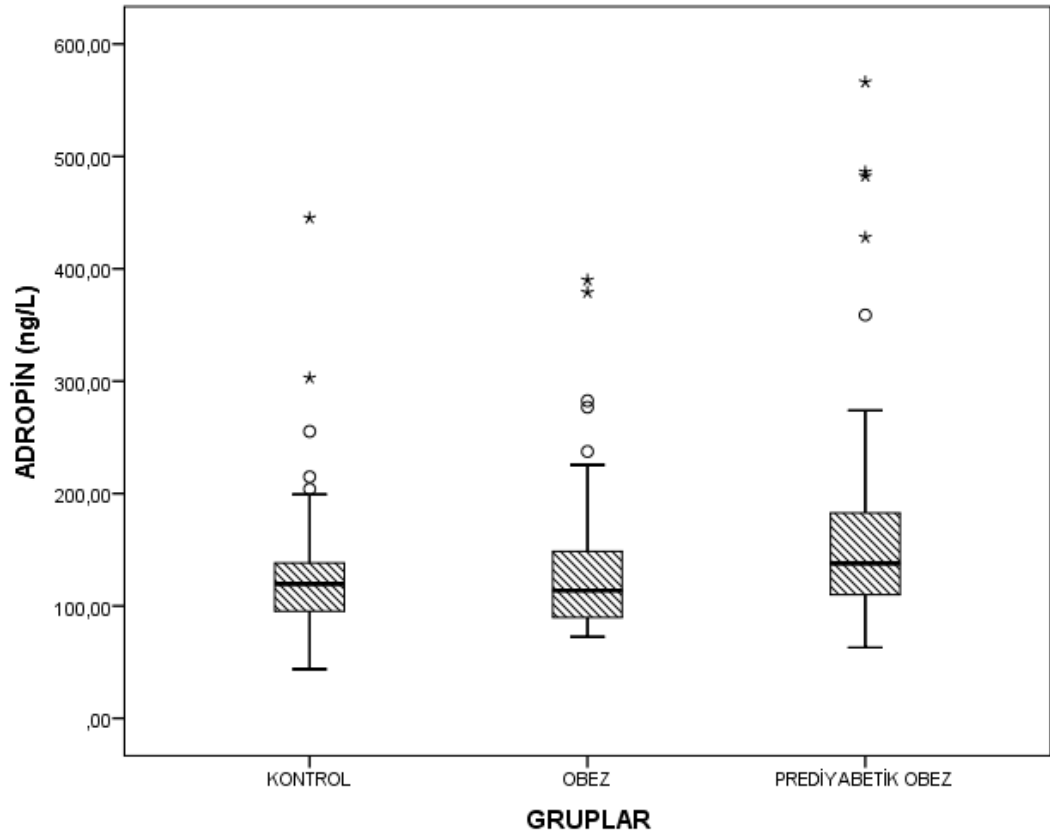
Şekil 4.14. Prediyabetik Obez grubunda adropin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

Prediyabetik Obez grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon eğrisi ve denklemi Şekil 4.15'te verilmiştir.



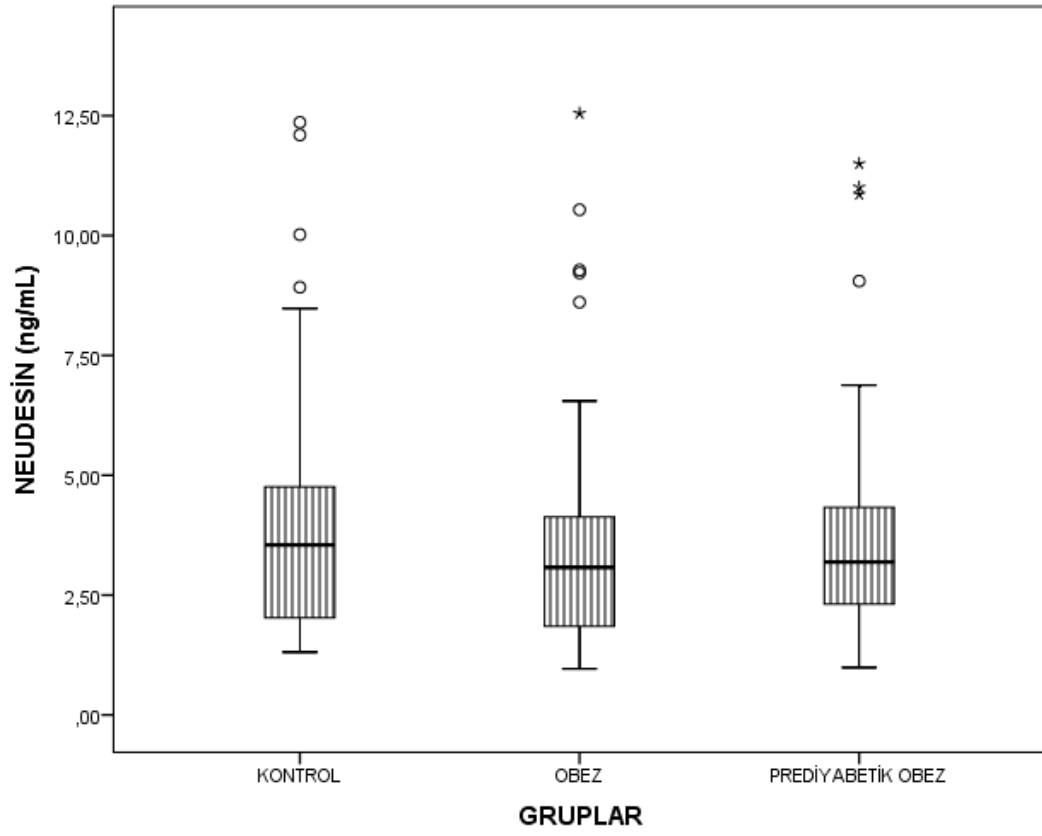
Şekil 4.15. Prediyabetik Obez grubunda neudesin ve asprosin düzeylerinin regresyon grafiği

Gruplara göre adropin düzeylerinin dağılımı Şekil 4.16'da verilmiştir.



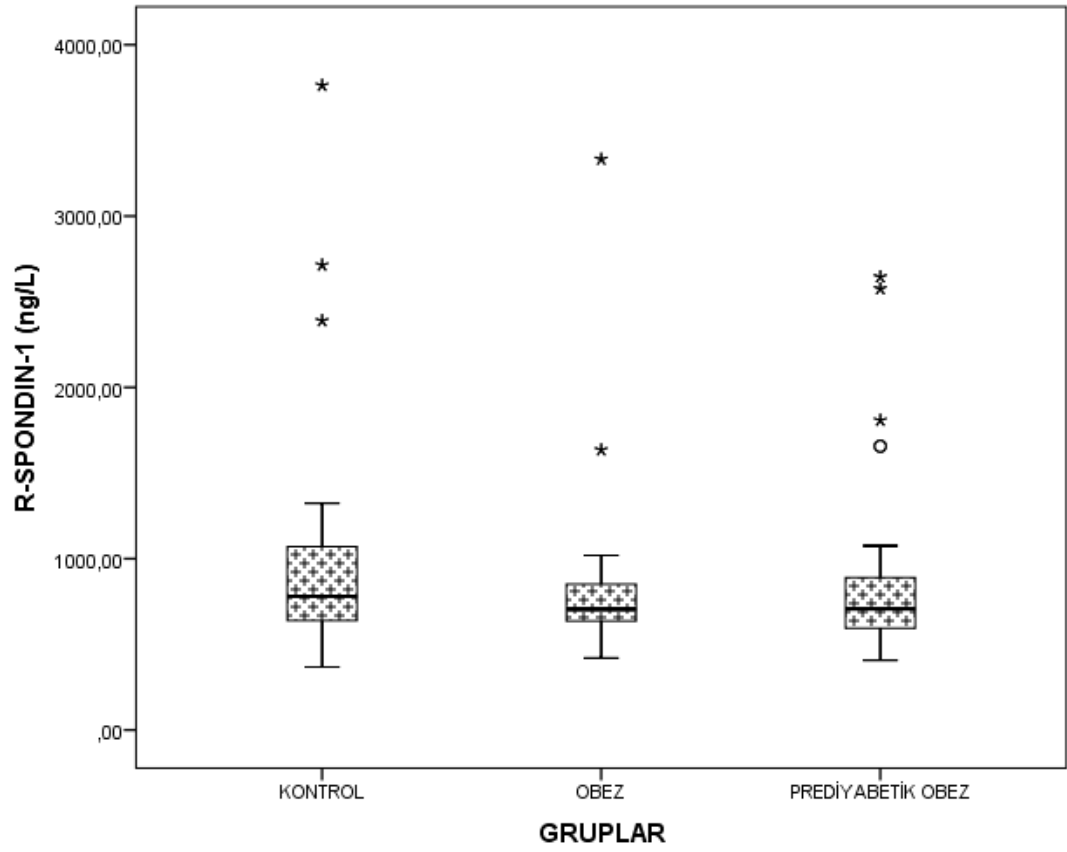
Şekil 4.16. Gruplara göre adropin düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre neudesin düzeylerinin dağılımı Şekil 4.17’de verilmiştir.



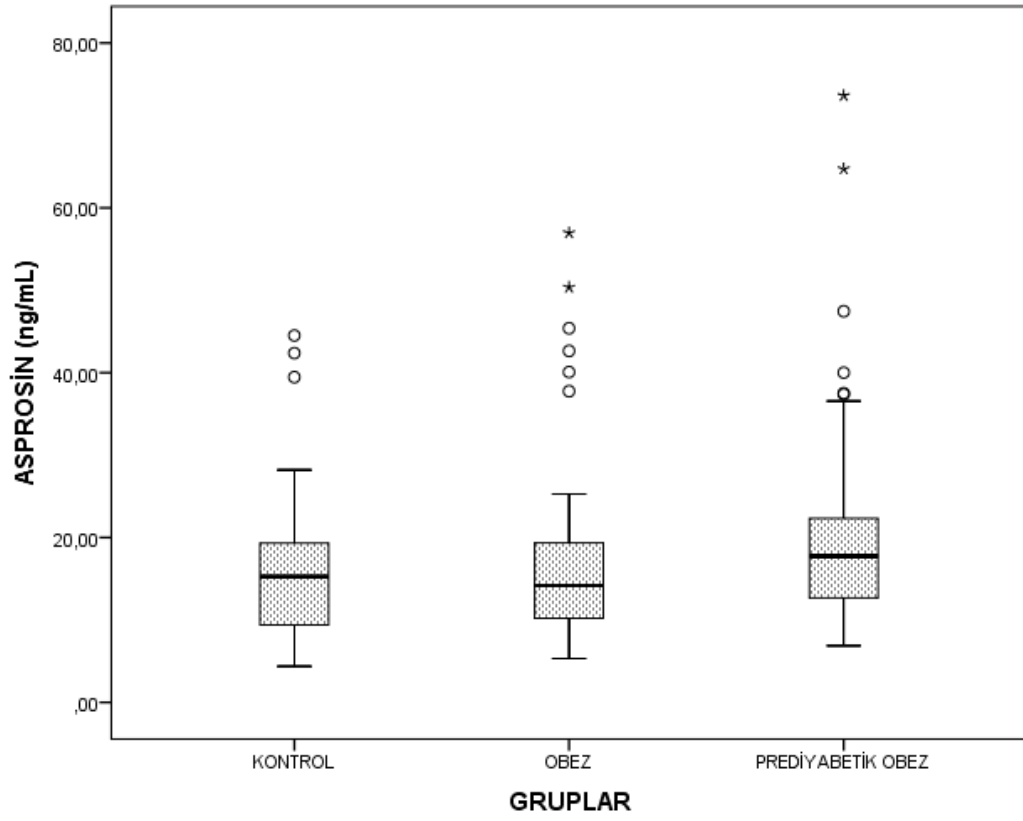
Şekil 4.17. Gruplara göre neudesin düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre RSPO-1 düzeylerinin dağılımı Şekil 4.18'de verilmiştir.



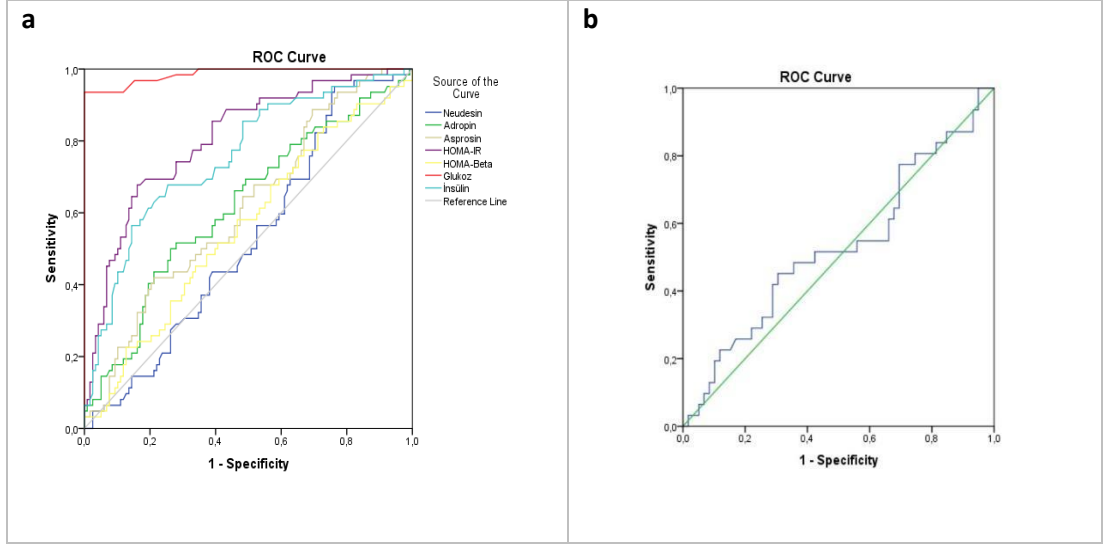
Şekil 4.18. Gruplara göre RSPO-1 düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre asprosin düzeylerinin dağılımı Şekil 4.19'da verilmiştir.



Şekil 4.19. Gruplara göre asprosin düzeylerinin dağılımı

Çalışma kapsamında incelenen parametrelerin prediyabet için ROC analizi şekil 4.20’de ifade edilmiştir.



Şekil 4.20. Prediyabet tanısında ROC analizi: ^aserum düzey artışı ve ^bserum düzey azalışı prediyabet arasındaki ilişki

Prediyabet takibi açısından anlamlı olabileceği düşünülen bu parametrelerin belirlenen kestirim değerleri, AUC, LR, güven aralığı (CI: %95), duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir

Prediyabetik ön tanı için incelenen glukoz düzeyinin prediyabeti ön görmede %93 duyarlılık ve %88 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 98,50 mg/dL, AUC:0,986 (%95 CI 0,971–1,00) olarak bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

İnsülin için prediyabeti ön görmede %64 duyarlılık ve %77 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 20,35 mU/L, AUC:0,755 (%95 CI 0,645–0,771) olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

HOMA-IR için prediyabeti ön görmede %74 duyarlılık ve %74 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 4,31, AUC:0,806 (%95 CI 0,742–0,720) olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

HbA1c’nin ise prediyabeti ön görmede %76 duyarlılık ve %73 özgüllük ile optimal kestirim noktası: %5,45, AUC:0,842 (%95 CI 0,769–0,736) olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

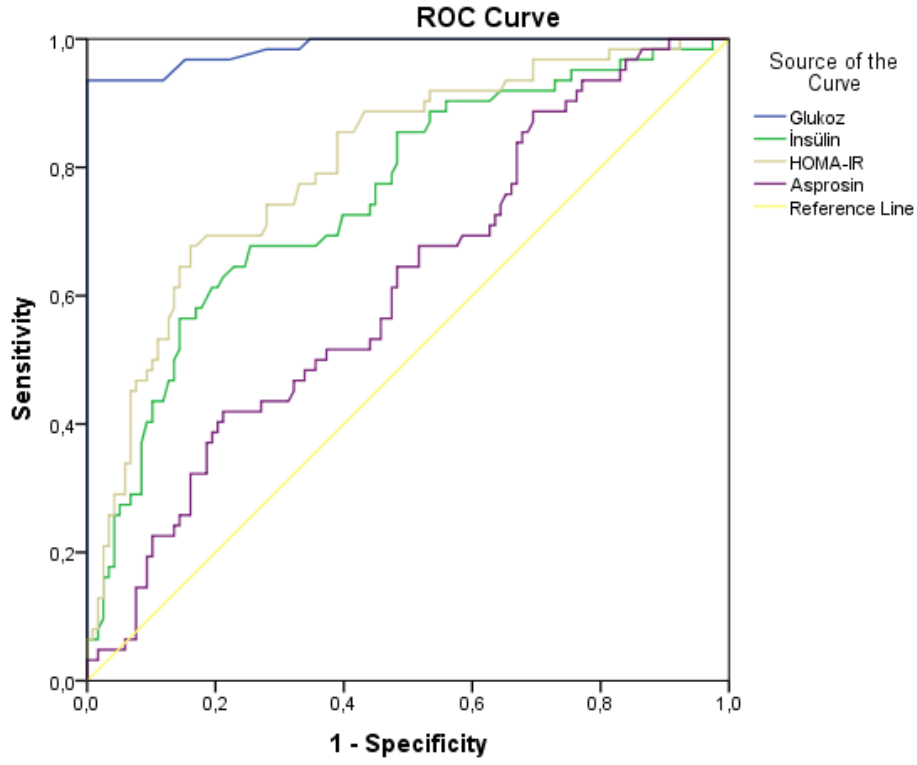
Asprosin düzeyinin prediyabeti ön görmede %64 duyarlılık ve %51 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 14,84 ng/mL, AUC:0,612 (%95 CI 0,527–697) olarak saptandı (p 0,014) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Serum seviyesindeki artışı/azalışı prediyabet tanısı için incelenen parametreler

	Kestirim Değeri	AUC	p	Güven Aralığı (%95)		Duyarlılık	Özgüllük	LR +
				Alt Sınır	Üst Sınır			
Glukoz	98,50	0,986	<0,001	0,971	1,000	0,935	0,881	7,84
İnsülin	20,35	0,755	<0,001	0,680	0,830	0,645	0,771	2,81
Homa-IR	4,31	0,806	<0,001	0,738	0,873	0,742	0,720	2,65
Homa-Beta	172,10	0,558	0,199	0,470	0,647	0,613	0,466	1,14
C-peptit	0,68	0,489	0,825	0,343	0,626	0,517	0,415	0,88
HbA1c	5,45	0,842	<0,001	0,733	0,952	0,769	0,736	2,91
Adropin	121,60	0,619	0,009	0,531	0,706	0,613	0,542	1,33
Neudesin	3,08	0,525	0,580	0,440	0,611	0,565	0,475	1,07
Asprosin	14,84	0,612	0,014	0,527	0,697	0,645	0,517	1,33
RSPO-1 *	711,35	0,528	0,539	0,436	0,619	0,516	0,576	1,21

*Azalışı analiz edilen parametreler

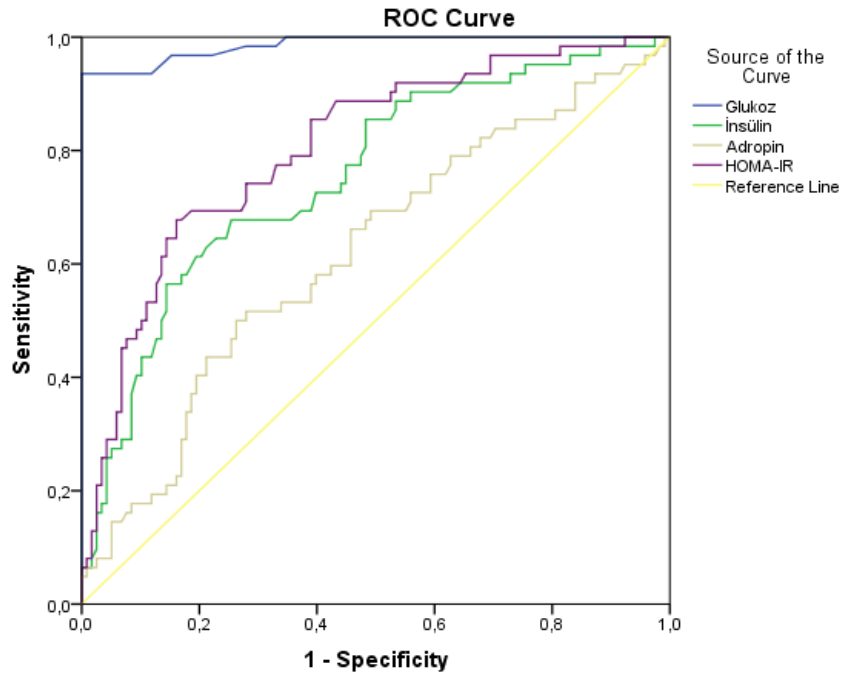
Asprosin düzeyinin prediyabet kliniğini öngöründe duyarlılık ve özgüllük değerlerini gösteren ROC eğrisi Şekil 4.21’de belirtildi.



Şekil 4.21. Serum glukoz, insülin, HOMA-IR ve asprosin düzeyleri ve prediyabet arasındaki ilişki

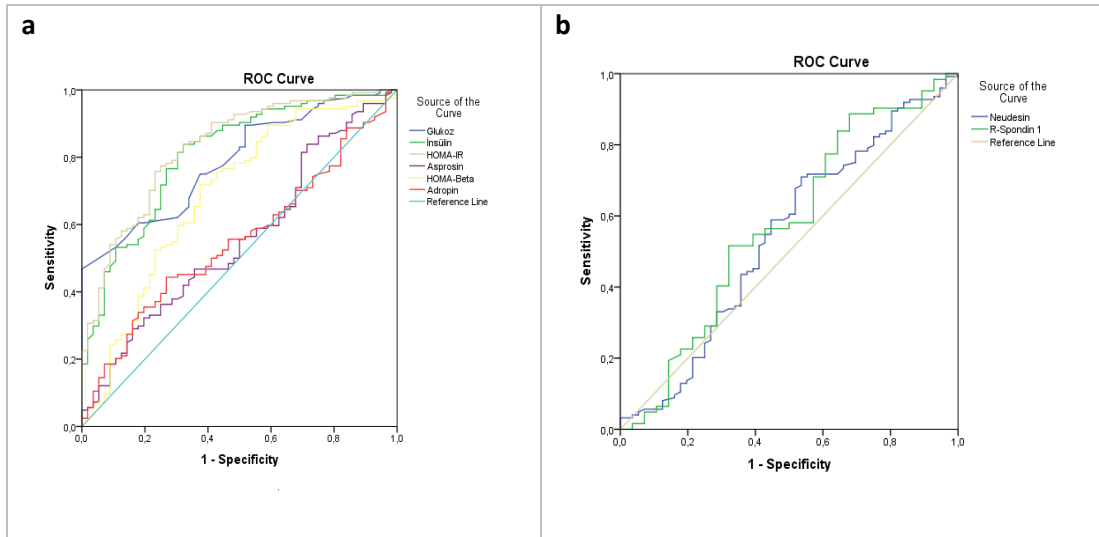
Adropin düzeyinin prediyabeti ön görmede %61 duyarlılık ve %54 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 121,60 ng/L, AUC:0,619 (%95 CI 0,531–0,706) olarak bulundu (p:0,009) (Tablo 4.6).

Adropin düzeyinin prediyabet kliniğini öngöründe duyarlılık ve özgüllüklerini gösteren ROC eğrisi Şekil 4.22’de belirtildi.



Şekil 4.22. Serum glukoz, insülin, HOMA-IR ve adropin düzeyleri ve prediyabet arasındaki ilişki

Çalışma kapsamında incelenen parametrelerin obezite için ROC analiziyle elde edilen eğri şekilde ifade edildi (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. Obezite tanısında ROC analizi: ^aserum düzey artışı ve ^bserum düzey azalışı prediyabet arasındaki ilişki

Obezite ön tanı ve takibi açısından kullanılabileceği düşünülen parametrelerin belirlenen kestirim değerleri, AUC, LR, güven aralığı (%95), duyarlılık ve özgüllükte Tablo 4.7’de verildi.

Obezite ön tanısı için incelenen glukoz düzeyinin obeziteyi ön görmede %53 duyarlılık ve %89 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 98,50 mg/dL, AUC:0,787 (%95 CI 0,722–0,853) olarak bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

İnsülin için obeziteyi ön görmede %86 duyarlılık ve %68 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 13,20 mU/L, AUC:0,829 (%95 CI 0,766–0,893) olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

HOMA-IR için obeziteyi ön görmede %75 duyarlılık ve %76 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 3,60, AUC:0,806 (%95 CI 0,742–0,720) olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

HOMA-Beta için obeziteyi ön görmede %71 duyarlılık ve %62 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 157,50, AUC:0,688 (%95 CI 0,600–0,775) olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

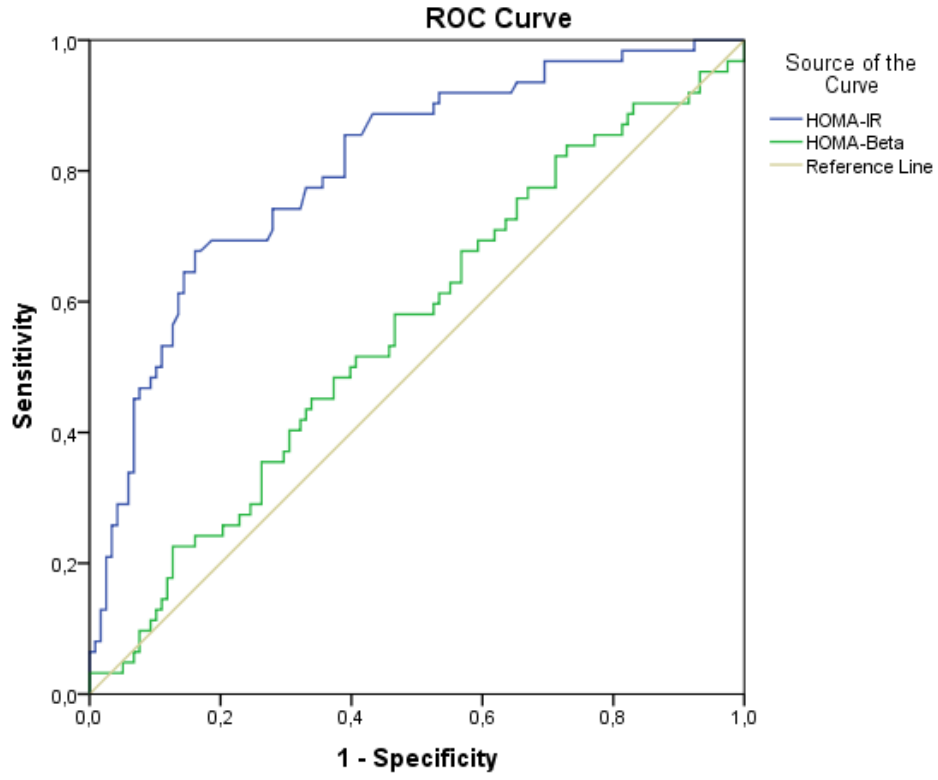
C-peptit düzeyinin obeziteyi ön görmede %73 duyarlılık ve %60 özgüllük ile optimal kestirim noktası: 0,55 ng/mL, AUC:0,783 (%95 CI 0,667–0,900) olarak saptandı ($p:0,004$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Serum seviyesindeki artışı/azalışı obezite ön tanısı için incelenen parametreler

	Kestirim Değeri	AUC	p	Güven Aralığı (%95)		Duyarlılık	Özgüllük	LR +
				Alt Sınır	Üst Sınır			
Glukoz	98,50	0,787	<0,001	0,722	0,853	0,532	0,893	4,96
İnsülin	13,20	0,808	<0,001	0,741	0,876	0,806	0,696	2,65
Homa-IR	3,60	0,829	<0,001	0,766	0,893	0,750	0,768	3,23
Homa-Beta	157,50	0,688	<0,001	0,600	0,775	0,718	0,625	1,91
C-peptit	0,55	0,783	0,004	0,667	0,900	0,733	0,600	1,83
HbA1c	5,35	0,603	0,376	0,446	0,760	0,475	0,857	3,32
Adropin	127,05	0,552	0,260	0,466	0,639	0,500	0,589	1,21
Neudesin*	3,74	0,541	0,381	0,445	0,636	0,669	0,482	1,29
Asprosin	14,84	0,556	0,233	0,466	0,645	0,556	0,500	1,11
RSPO-1*	711,35	0,572	0,121	0,477	0,668	0,516	0,679	1,60

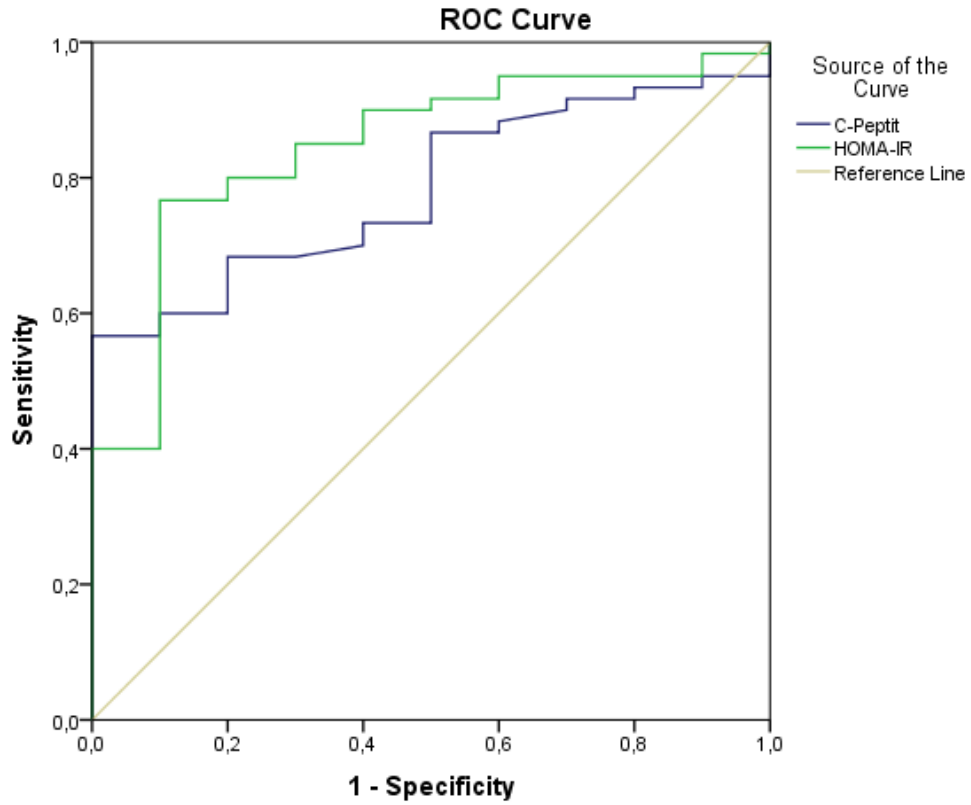
*Azalışı analiz edilen parametreler

HOMA-Beta ve HOMA-IR düzeyinin obezite kliniğini öngöründe sensivite ve spesifite değerlerini gösteren ROC eğrisi Şekil 4.24'te belirtildi.



Şekil 4.24. HOMA-IR, HOMA-Beta düzeylerinin obezite ile arasındaki ilişki

C-peptit düzeyinin obezite kliniğini öngöründe D değerlerini gösteren ROC eğrisi Şekil 4.25'te belirtildi.



Şekil 4.25. C-peptit düzeylerinin obezite ile arasındaki ilişki

Prediyabet için belirlenen kestirim değerlerine göre yapılan lojistic regresyon analizinde; Prediyabet durumu (evet=1, hayır=0) bağımlı grup olarak alındı. Serum asprosin düzeyi ($>14,84$ ng/mL=1, $\leq 14,84$ mg/mL=0) ve serum adropin düzeyi ($>121,60$ ng/L=1, $\leq 121,60$ ng/L=0) bağımsız grup olarak alındı. Asprosin (OR=0,647 [95% CI 0,327, 1,281], $p=0.212$), adropin (OR=0,612 [95% CI 0,307, 1,219], $p=0,163$) düzeylerinin prediyabet durumunun tahmininde bağımsız etkileri saptandı.

Obeziteyi öngörmek için belirlenen kestirim değerlerine göre yapılan lojistic regresyon analizinde; Obezite durumu (evet=1, hayır=0) bağımlı grup olarak alındı. Serum glukoz düzeyi ($>98,5$ mg/dL=1, $\leq 98,5$ mg/d =0), insülin düzeyi ($>13,2$ mU/L=1, $\leq 13,2$ mU/L=0), HOMA-IR ($>3,60=1$, $\leq 3,60=0$) ve HOMA-Beta ($>157,50=1$, $\leq 157,50 =0$) bağımsız grup olarak alındı.

Serum glukoz (OR=0,118 [95% CI 0,041, 0,338], $p<0.001$), insülin (OR=0,264 [95% CI 0,066, 1,056], $p=0,060$), HOMA-IR (OR=0,577 [95% CI 0,142, 2,339], $p=0.441$), HOMA-Beta (OR=0,607 [95% CI 0,187, 1,971], $p=0,406$) düzeylerinin obezite durumunun tahmininde bağımsız etkileri saptandı.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocuk ve adölesanlardaki obezite prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Bu durum çocukluk çağı obezitesinin küresel düzeyde halk sağlığı sorunu oluşturacağını göstermektedir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere birçok sağlık sorununa neden olmakta, ayrıca sağlık harcamalarını da arttırmaktadır (TEMD, 2019; World Health Organization, 2016).

COSI-TUR-2016 verilerine göre ülkemizde çocuklarda obezite prevalansının %13-28,8 arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Ülkemizde obezite durumuna eşlik eden prediyabet durumu incelendiğinde ise obezite tanılı çocuklarda prediyabet sıklığı %52,5 olarak ifade edilmektedir (Tok, 2019). Çocukluk çağındaki obezite ilerleyen yaşlarda da devam etmekte, eşlik eden hastalıklar ile morbidite ve mortaliteyi de arttırmaktadır. Bu nedenle toplumda prevalansı artan, önemli bir sağlık problemi haline gelen obezitenin önlenmesi ve obeziteye bağlı bozulan glukoz regülasyonunun erken saptanması için ileri araştırmaların yapılması önem arz etmektedir.

Obezite, direkt olarak laboratuvar ölçümleri ve indirekt olarak ise antropometrik ölçümler kullanılarak değerlendirilebilmektedir (Şanlıer, 2005). Doğrudan vücut yağını ölçmede kullanılan teknikler çocukluk çağı obezitesinin değerlendirilmesinde günlük pratikte yaygın değildir. Bu nedenle çocukluk çağında obezite indirekt ölçümler kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu ölçümlerde cilt kıvrım kalınlığı, çevre ölçümleri ve VKİ yer almaktadır (Gürel ve ark., 2001; Kayıhan ve Ersöz, 2009). DSÖ tarafından da obezite tanısında VKİ'nin kullanılması önerilmektedir (TEMD, 2019).

Literatürde Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada çocukların %30'unun fazla kilolu veya obez olduğunu ve kilo takibi için en iyi ölçümün, VKİ yüzdelik çizelgeleri olduğunu ifade edilmektedir (Tyson ve Frank, 2018). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise ülkemizde obezite sıklığının %1,6 ile %8,4 arasında değiştiğini özellikle ailede obezite öyküsü olan çocukların yılda bir defa VKİ belirlenerek obezite açısından değerlendirilmesi gerektiğini belirtilmiştir (Önal ve Adal., 2014). Obez ve kontrol gruplarını karşılaştıran diğer çalışmalarda da obez çocuklarda VKİ, persentil, bel çevresi ölçümlerinin yüksek olduğu ifade edilmiştir (Babaoğlu ve Hatun, 2002; Önal

ve Adal., 2014; Tyson ve Frank, 2018). Ülkemizde bir diğer çalışmada ise VKİ'nin obezite tanımlanmasında kullanılan en pratik ve popüler yöntem olduğunu ve ülkemize özgü eğrilerin süt çocukluğu döneminden itibaren oluşturulduğunu belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada 2-20 yaş arasında %85-94 persentil arasının fazla kiloyu, %95'in üzerinde olmasının ise obeziteyi gösterdiği ifade edilmiştir (Yılmazbaş ve Gökçay, 2018).

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde ağırlık, persentil, VKİ değerleri obez ve prediyabetik obez grupta kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda biz de VKİ ve VKİ persentil değerlerinin obezitenin değerlendirmesinde değerli bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

Obezite her yaş grubunda görülmesine rağmen fizyolojik olarak hızlı yağ depolanmasının gerçekleştiği yaşlarda daha sık görülmektedir. Çocukluk döneminde en sık olarak yaşamın ilk yılı, beş-altı yaş arası ve puberte döneminde obezite görülmektedir (İnal ve Canbulat, 2013). Çalışmamıza 12-18 yaş grubu çocuklar dahil edilerek, puberte dönemindeki çocuklar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Yaşlar incelendiğinde gruplar arası fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmamıza dahil edilen grupların kendi içinde homojen dağılım gösterdiğini ifade etmektedir.

Obezitenin etiyolojisinden ya da beraberinde getirdiği ek hastalıklardan dolayı obez bireylerde birçok biyobelirtekte değişiklik olabileceği bilinmektedir (TEMD, 2019). VKİ ≥ 25 kg/m² olan 925 hastanın incelendiği bir çalışmada, obez bireylerin HGB, HCT, MCV, kreatinin, AST, ALT değerlerinin yüksek olduğu bununla birlikte HDL-K değerlerinin ise düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada obezitenin biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin cinsiyete ve obezite derecesine bağlı değişebileceği de belirtilmiştir (Doğan ve ark., 2019). 238 adolesan obez bireyin incelendiği bir çalışmada ise bireylerin %33,3'ünde karaciğer yağlanması mevcut olduğu ve bireylerin ALT düzeyi ile VKİ düzeyleri arasında pozitif korelasyonun bulunduğu ifade edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2015). Pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvuran 147 obez ve 46 sağlıklı bireyle yapılan bir çalışmada obezite tanısı alan bireylerin serbest T4 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük, TSH düzeylerinin ise yüksek olduğunu belirtilmiştir (Ünal ve ark., 2019). Çalışmamızda ise numune toplama sırasında ek hastalığı olan, ilaç kullanımı olan bireyler çalışmaya

dahil edilmediği için obez gruplar değerlendirilmesine rağmen gruplar arasındaki biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında tam kan sayımı parametreleri (HBG, MCV, MCH, RBC), ALT, AST, üre kreatinin, TSH ve serbest T4 parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

TEMED tarafından obez bireylerin ek hastalıklar açısından açlık kan şekeri ve HbA1c testlerinin en az yılda bir kere taranmasının gerektiği belirtilmiştir. Bireylerde açlık kan şekeri, HbA1c seviyeleri prediyabet ile uyumlu ise OGTT yapılması önerilmektedir (TEMED, 2019). Endokrinoloji polikliniğinde muayene edilen obez ve normal kilolu 193 adölesanın dahil edildiği, Ünal ve ark. tarafından yapılan çalışmada obez bireylerde kontrol grubuna göre açlık insülin ve HOMA-IR seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı bireylerin açlık kan şekeri seviyeleri değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık bulunmadığı da ifade edilmiştir (Ünal ve ark., 2019). Endokrinoloji polikliniklerinde obezite ve fazla kilolu tanısıyla takipli 742 bireyi (534 obez ve 208 fazla kilolu) retrospektif olarak incelendiği bir diğer çalışmada pubertal dönemde, obez bireylerin fazla kilolu bireylere göre HOMA-IR ve açlık insülin düzeylerinin yüksek olduğunu belirtilmiştir (Botan ve Akıncı, 2021). Demirbaş ve ark. obez ve karaciğer yağlanması olan obez çocukları içeren 60 kişilik bir hasta grubunda yaptıkları çalışmalarında, serum açlık C-peptit düzeylerini karşılaştırmıştır. Karaciğer yağlanması olan obezlerde serum C-peptit , C-peptit /glukoz oranı, C-peptit /HbA1c oranı ve insülin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Demirbaş ve ark., 2020).

Çalışmamızda tespit ettiğimiz glukoz ve HbA1c seviyeleri incelendiğinde prediyabetik obez gruptaki glukoz ve HbA1c seviyeleri kontrol ve obez gruplarından yüksek saptanmıştır. Obez ve kontrol grubu arasında glukoz ve HbA1c düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Tespit edilen sonuçlar grupları belirlerken dikkat ettiğimiz çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerimize uyumluluk sağlamaktadır. Ayrıca, Demirbaş ve ark. ve Ünal ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında ifade ettikleri sonuçlar da çalışmamız sonuçlarıyla benzer niteliktedir

Çalışmamızda glukoz ve HbA1c biyobelirteçlerinin prediyabeti öngörmede anlamlı kestirim değeri olduğu tespit edilmiştir. Obeziteyi öngörmede ise glukoz biyobelirtecinin anlamlı kestirim değeri saptanırken HbA1c biyobelirtecinin ise obeziteyi öngörmede anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Lee

ve ark. bozulmuş glukoz toleransını öngörmeye HbA1c ve glukozun prediktif değerini incelemişlerdir. Çalışmalarına 4-17 yaş arası obez olan (VKİ > yaş ve cinsiyet için %85) çocuk ve adolesanı dahil etmişlerdir. Bozulmuş glukoz toleransını öngörmeye HbA1c'nin kestirim noktasını %64,7 duyarlılık ve %61,6 özgülük ile %5,8, 0,651 AUC (%95 CI 0,529–0,772) olarak saptamışlardır. Açlık plazma glukozunun kestirim noktasını ise %67,6 duyarlılık ve %52,1 özgülükle 5,15 mmol/L (92,8 mg/dL), AUC: 0,624, (%95 CI 0,505–0,704) olarak saptamışlardır. Bu veriler doğrultusunda bozulmuş glukoz toleransını öngörmeye HbA1c'nin açlık glukozundan daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (Lee ve ark., 2012). Prediyabeti öngörmeye glukoz ve HbA1c biyobelirteçlerinin prediktif değeri ile ilgili bulgularımız Lee ve ark. nın bulgularına benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamızda prediyabeti öngörmeye glukozun HbA1c'ye göre duyarlılığı, özgülüğü ve eğri altında kalan alanı daha yüksek saptanmıştır. İki çalışma arasındaki bu farklılığın sebebinin çalışmaya dahil edilen yaş gruplarının farklılığından ve çalışmamızda kontrol grubuna da yer verilirken Lee ve ark. çalışma popülasyonunun obez ve fazla kilolu çocuklardan oluşmasına bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmada C-peptit değerlerini incelediğimizde C-peptit seviyeleri prediyabetik obez grupta ve obez kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Çocuklarda C-peptit düzeylerinin tanı sırasında yaşla pozitif korelasyon gösterdiği ve pubertal dönemde prepubertal döneme göre daha yüksek seviyelerde olduğu ifade edilmektedir. Yeni diyabet tanısı alan çok küçük çocuklarda özellikle düşük C-peptit değerlerinin kaydedildiği de bildirilmiştir (Szypowska ve ark., 2018). Cimbec ve ark. VKİ ve beta hücre fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemek için 1-18 yaş arası tip 1 diyabetli 204 çocuğun verilerini retrospektif olarak incelemişler ve çalışmaya dahil edilen çocukların yüzde 18'inin aşırı kilolu veya obez olduğunu, çalışma sonucunda ise obez ve aşırı kilolu olan çocuklarda normal kilolulardan daha yüksek C-peptit seviyelerinin olduğunu saptamışlardır. Ayrıca çalışmalarında puberte dönemindeki çocuklarda ise daha küçük yaştakilere göre daha yüksek C-peptit seviyelerinin olduğunu da saptamışlardır. VKİ ile C-peptit düzeyleri arasında pozitif korelasyon varken, HbA1c düzeyleri ile VKİ arasında negatif korelasyonun olduğu ifade edilmiştir (Cimcek ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda da Cimbec ve ark. 'na benzer olarak obez bireylerde

kontrol grubuna göre yüksek C-peptit seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca bu parametrenin obezite için anlamlı prediktif değerinin olduğu da saptanmıştır.

Williams ve ark. ise 19 obez ve 15 sağlıklı ergende yaptıkları çalışmalarında VKİ ile C-peptit düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda VKİ ile açlık plazma C-peptit konsantrasyonunun sağlıklı hastalarda pozitif korelasyon gösterdiğini ancak, fazla kilolu bireylerde bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu belirtmişlerdir (Williams ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda da tüm gruplar ele alındığında C-peptit ve VKİ parametreleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuç Cimcek ve ark.'nın bildirdikleri sonuçları ile benzer niteliktedir (Cimcek ve ark., 2022). Çalışmamızda kontrol, obez ve prediyabetik obez gruplarda ayrı ayrı C-peptit ve VKİ parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgumuz Williams ve ark.'nın çalışmalarındaki fazla kilolu bireylerin oluşturduğu grup verileri ile benzerlik göstermektedir. Ancak sağlıklı grupta ise iki çalışmada birbirini destekler nitelikte olmadığı saptanmıştır (Williams ve ark., 2011). Çalışmalar arası bulgulardaki farklılığın gruplara dahil edilen gönüllü sayılarındaki azlıktan dolayı olabileceğini düşünüyoruz.

Gruplar arası insülin ve HOMA-IR seviyeleri incelendiğinde ise çalışmamızda insülin ve HOMA-IR seviyelerinden prediyabetik obez grupta, hem obez, hem de kontrol grubundan yüksek olarak saptanmıştır. Obez grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise, kontrol grubunda obez grubundan daha düşük insülin ve HOMA-IR seviyeleri tespit edildi. Obezite ön tanısı için incelenen insülin ve HOMA-IR biyobelirteçlerinin prediktif değerleri olduğu bulundu. Ayrıca, obez ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda ise prediyabetik duruma olmasa da obez grubun daha yüksek insülin ve HOMA-IR seviyelerine sahip olmaları, Botan ve ark.'ın çalışmalarında ifade ettiği pubertal dönemde, obez bireylerde fazla kilolu gruba göre HOMA-IR ve açlık insülin seviyelerinin yüksekliği ile benzerlik göstermektedir. Benzer şekilde literatürdeki diğer çalışmalarda da obez çocuklarda kontrol grubuna göre HOMA-IR ve insülin seviyelerinin daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (Hassan ve ark., 2022; Madeira ve ark., 2008).

Literatürde birçok çalışmada HOMA-IR seviyesinin insülin direncini metabolik riskleri öngörmede kestirim değeri hesaplanmıştır. Keskin ve ark. insülin direnci olan

25 obez ve 32 insülin direnci olmayan obez adölesanda HOMA-IR düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmalarında bu iki grubun HOMA-IR seviyeleri insülin direnci olan bireylerde yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla $6,06 \pm 4,98$ ve $3,42 \pm 3,14$). Ayrıca, ROC analizi ile insülin direncine dayalı duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları da yapıldığı ifade edilmekte ve HOMA-IR'nin insülin direncini ölçmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada çocuklar ve ergenlerde insülin direncinin teşhisi için HOMA-IR kestirim değerinin yetişkinlerdeki $>2,5$ dan farklı olarak, $3,16$ olarak hesaplandığı belirtilmiştir (Keskin ve ark., 2005). 2015 yılında Shashai ve ark. HOMA-IR'nin metabolik riskler için eşik değerini saptamak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 2.573 Kafkas çocuk ve ergeni içeren gruplarında HOMA-IR'nin normal kilolu gruptaki kestirim değerinin $1,68$ üstünde, obez bireylerde ise kestirim değerinin $3,42$ 'den fazla olmasının bireyler için metabolik ve KVH açısından yüksek risk oluşturabileceğini belirtmişlerdir (Shashaj ve ark., 2015). Ülkemizde 10 erkek ve 10 kız olmak üzere toplam 20 obez adölesanı kapsayan bir çalışmada obez kızların $\%53,8$ 'inde, erkeklerin ise $\%46,2$ 'sinde HOMA-IR değeri $3,16$ üzerinde saptanmıştı (Çelik, 2007). Madeira ve ark. ise obez ve fazla kilolu 140 prepubertal çocuğu inceledikleri çalışmalarında, çocuklarda metabolik sendromu belirlemek için HOMA-IR nin $\%61$ duyarlılık ve $\%74$ özgüllük ile en iyi kestirim değerinin $2,5$ olacağını ifade etmişlerdir (Madeira ve ark., 2008). Çalışmamızda HOMA-IR biyobelirteçinin hem obezite hem de prediyabet ön tanısı için $2,5$ üzerinde bir prediktif değeri saptanmıştır. Bu sonuç HOMA-IR için kestirim değerinin literatürdeki birçok çalışmaya paralel olarak yetişkinler için insülin direncini göstermede kullanılan $2,5$ değerinden çok daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda HOMA-IR değerinin obezite içinde anlamlı bir kestirim değeri olduğu saptanmıştır. Bulduğumuz düzeyler Çelik ve ark.'nın bulduğu ortalama değerlerle de benzerlik göstermektedir.

HOMA-Beta değeri, açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonlarının ölçümlerine dayanarak hesaplanan, pankreatik beta hücre fonksiyonunun tahmininde kullanılan özel bir testtir (Matthews ve ark., 1985; Reaven, 2009). Simental-Mendía ve ark. 1660 çocuk ve adölesanda HOMA IR ve HOMA-Beta seviyelerini inceledikleri çalışmalarında hem puberte öncesi hem de pubertal dönemde kızların erkeklerden daha yüksek HOMA-Beta ve HOMA-IR seviyelerine sahip olduğunu göstermişlerdir

(Simental-Mendía ve ark., 2015). Çalışmamızda da benzer şekilde hem HOMA-IR, hem de HOMA-Beta seviyelerinin kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

HOMA-IR ve HOMA-Beta seviyeleri, yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin ve beta hücre fonksiyonunun gösteriminde kullanılan en yaygın belirteçlerdir. Bununla birlikte popülasyona dayalı çalışmalarda da belirtildiği üzere farklı ırklar arasında insülin direncini ve insülin sekresyonunu karşılaştırmak için de kullanılmıştır. Ancak HOMA-Beta seviyesinin özellikle BAG veya BGT olan bireylerde beta hücre rezervini göstermekte yetersiz olduğu da belirtilmiştir (Ahuja ve ark., 2015). Dixon ve ark. 254 obez bireyde kilo kaybının HOMA-Beta seviyesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, açlık plazma glukozu normal olan bireylerde, kilo kaybı ile orantılı olarak HOMA-Beta seviyesinde düşme saptarken, bozulmuş açlık glukozu olanlarda anlamlı bir değişim olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada tip 2 diyabetlilerde ise kilo kaybı ile HOMA-Beta düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (Dixon ve ark., 2003). Çalışmamızda, HOMA-Beta değerleri hem prediyabetik obez grupta, hem de obez grupta kontrol grubundan daha yüksek olarak tespit edildi. Obez grup ve prediyabetik obez grup arasında ise HOMA-Beta değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Yine çalışmamızda, HOMA-Beta değerlerinin prediyabetik durumu göstermedeki etkisi ROC analizi ile incelendiğinde sonuçların anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar da literatüre paralel şekilde BAG veya BGT'si olan bireylerin takibinde HOMA-Beta düzeylerinin kullanımının anlamlı olmadığını düşündürmektedir. Ancak, çalışma sonuçlarımızın farklı hasta popülasyonlarında ve daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Ek olarak çalışmamızda HOMA-Beta düzeyinin obeziteyi öngörmeye prediktif değeri olduğu hesaplandı. Simental-Mendía ve ark. trigliserit düzeyi yüksek hastalarda da HOMA-Beta ve HOMA-IR seviyelerinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (Simental-Mendía ve ark., 2015). Biz de, obez ve prediyabetik obez gruplardaki HOMA-Beta seviyelerindeki yüksekliğin insülin düzeyindeki yüksekliğe ve bu gruplardaki insülin/glukoz oranındaki yükseklikle birliktelik gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Hiperglisemisi olan ve yoğun bakımda takipli 1-14 yaş arasındaki 91 çocuğun beta hücre fonksiyonunun HOMA-Beta değerleri kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, HOMA-Beta seviyelerinin beta hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde net bir kestirim noktasının olmadığı ifade edilmiştir. Kritik hasta çocuklarda hiperglisemi geliştireceğini ön görmede HOMA-IR nin yanında HOMA-Beta düzeyindeki azalmanın takip edilmesi gerektiği ve bu parametrenin tedavi planlarını yönlendirebileceği de ifade edilmiştir (Mohamed ve ark., 2021). Liu ve ark. yoğun bakımda tedavi gören 1146 çocuğu içeren çalışmalarında, HOMA-Beta düzeyi ortalamasını 70,41 olarak saptamışlardır. Yine aynı çalışmada C-peptit ve insülinin seviyelerinin, HOMA-Beta seviyelerinin azalmasıyla azaldığını da belirtmişlerdir. HOMA-Beta seviyelerindeki bu düşüşün kritik derecede hasta çocuklar arasında çok yaygın olduğunu ve HOMA-Beta düzeyinin pankreatik beta hücre bozukluğunun ciddiyetini yansıtabileceğini de ifade etmişlerdir (Liu ve ark., 2016). Çalışmamızda benzer şekilde tüm gruplar alındığında HOMA-Beta düzeylerinin, glukoz düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu insülin ve C-peptit düzeyleriyle ise pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır. Literatüre ve bulgularımıza dayanarak, HOMA-Beta düzeyinin güncel çalışmalarda metabolik farklı birçok klinik durumu öngörmede kullanılabilecek bir parametre olduğunu ve özellikle başka çalışma gruplarında da araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Enerji homeostazı ilişkili genler tarafından kodlanan bir protein olan adropin iskelet kasında ve karaciğerde enerji metabolizmasını etkileyerek metabolik homeostazın düzenlenmesinde rol almaktadır. Çalışmamızda adropin düzeylerinin prediyabetik obez grupta, hem obez hem de kontrol grubundan daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu molekülün prediyabeti ön görmede anlamlı prediktif değeri olduğu hesaplanmıştır. Dąbrowski ve ark. tarafından yapılan araştırmada, gebelik diyabeti (GDM) olan kadınlarda serum adropin düzeylerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır (Dąbrowski ve ark., 2016). Topuz ve ark. ise yetişkin hasta grubunda adropin düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, adropin ve HbA1c biyobelirteçlerini tip 2 diyabetli bireylerde endotel disfonksiyonu için bağımsız risk faktörleri olarak kabul etmişlerdir. Çalışmada plazma adropin seviyelerinin, vücut kitle indeksi ile korelasyon göstermediğini de belirtmişlerdir (Topuz ve ark., 2013). Hosseini ve ark. da tip 2 diyabetli hastalarda adropin

düzeylerindeki değişimi araştırdıkları çalışmalarında diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere göre yüksek adropin düzeyleri olduğunu göstermişlerdir. Hosseini ve ark. çalışmalarında adropin biyobelirteçinin diyabeti ön görmede %57,5 duyarlılık ve %82,5 özgüllükle anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca serum adropin seviyesinin insülin direnci ile ters ilişkili olduğunu da ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, adropin ve VKİ arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (Hosseini ve ark., 2016). Polkowska ve ark. ise diyabetik çocuklarda adropin düzeylerinin hastalık seyri boyunca dalgalandığını ve neudesin düzeylerinin sabit kaldığını belirtmiştir. Bununla birlikte Polkowska ve ark. çalışmalarında ortalama adropin seviyelerinin, yeni tanı almış çocuklarda, en uzun hastalık süresine (10 yıldan fazla) sahip olanlardan daha düşük seyrettiğini de göstermiştir (Polkowska ve ark., 2019). Uğur ve ark. da, serum ve idrar adropin düzeylerinin, diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Uğur ve ark. 2015). Adropinin mekanizmasını incelemek için yapılan deney hayvanları çalışmalarında da adropinin, glukoz ve yağ asidi, metabolizmasını kısmen kontrol ederek metabolik homeostazi düzenlemede önemli rol aldığı ifade edilmiştir. Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada diyetle bağlı obez erkek farelerin adropin tedavisi ile glisemik kontrolünde iyileşme olduğu, açlık kan şekerini azalttığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada obezite ile sıklıkla gözlenen bozulmuş glisemik kontrolün tedavisinde de adropin için terapötik bir potansiyel olabileceği ifade edilmiştir. Aynı araştırmacıların yaptıkları farklı bir çalışmada da bunu destekler şekilde adropin bloke edilmiş farelerin insüline dirençli olduğu belirtilmiştir. Bu farelerde ayrıca açlık hiperinsülinemisi ve hiperglisemi de gözlenmiştir. Benzer şekilde Gao ve ark. da insülin direnci olan obez fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, adropinin glukoz toleransı üzerinde terapötik etkileri olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte adropinin hızlı glukoz klirensini ve insülin direncini iyileştirdiği de ifade edilmiştir (Gao ve ark., 2019).

Çalışmamızda diyabetik gruba yer verilme de prediyabetik hastalarda yüksek adropin düzeyleri bulunması adropinin diyabet ve prediyabet için takip edilmesi gereken bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızda obez ve kontrol grubunun adropin düzeyleri arasında fark olmaması, adropin ile VKİ arasında ilişki saptanmaması da literatürle benzerlik göstermiştir (Hosseini ve ark., 2016; Topuz ve ark., 2013). Literatürde prediyabetik çocuklarda adropin düzeyinin

incelendiği bir çalışmaya rastlamamış olsak da bulgularımız dahilinde adropinin insülin direnci ve prediyabetik durumun öngörülmesinde değerli bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

Ancak, yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak tip 2 diyabetli çocuklarda diyabetik olmayan çocuklara göre daha düşük serum adropin seviyeleri bulunduğu da ifade edilmiştir (Wu ve ark., 2014). Ayrıca diyabet tanısı sonrası geçen yıllara bağlı adropin düzeyinin azaldığı da gösterilmiştir (Polkowska ve ark., 2019). Bu farklılığın sebebinin diyabetle geçirilen seneye bağlı adropin düzeyinde değişiklikten kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Adropinin glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığına etkilerinin, tanıda ve tedavideki rolünün ortaya konabilmesi için, diyabet ve prediyabet tanısı alındıktan sonra geçen sürenin de dikkate alınarak farklı yaş grupları ve popülasyonları içeren başka çalışmalarda da değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda yağ dokudan salınan bir protein olan ve hepatik glukoneogenezin düzenlenmesinde rol alan asprosin seviyeleri prediyabetik obez grupta hem obez hem de kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Obez grupta ise kontrol grubuna göre yüksek asprosin seviyeleri belirlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ülkemizde 2020 yılında yapılan bir çalışmada 44 obez, 54 zayıf ve 60 ideal kilolu (sağlıklı) çocukta serum asprosin düzeyleri değerlendirilmiştir. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında obez çocuklarda anlamlı derecede daha yüksek serum asprosin seviyelerinin olduğu gösterilmiştir (Silistre ve Hatipoğlu, 2020). Benzer şekilde Wang ve ark' da obez gönüllülerle ve obez olmayan kontrol grubunun olduğu çalışmalarında iki grup arasında asprosin düzeylerini değerlendirmişler ve obez grubunda asprosin düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yaptıkları bu çalışmada obez bireylere bariatrik cerrahi uygulanmış ve 6 ay sonra alınan kontrol kanlarında asprosin düzeylerinin azaldığı da saptanmıştır (Wang ve ark., 2019). Bu çalışmaları destekler şekilde Duerschmid ve ark. tarafından asprosinin hipotalamik besleme devresini aktive etmek için kan-beyin bariyerini geçtiğini, hipotalamusta proopiomelanocorticotropin düzeyini azaltıp agouti ile ilişkili peptit seviyelerini artırarak iştahı artırdığını ifade eden çalışmaları da mevcuttur. Duerschmid ve ark. çalışmasında obez insanlar ve farelerin dolaşımdaki asprosin

konsantrasyonlarının patolojik olarak yükseldiğini ve bir monoklonal antikor kullanılarak plazma asprosinin bloke edilmesiyle obez farelerde insülin direncinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, bu blokasyonun obez farelerde iştahı ve vücut ağırlığını azalttığını da ifade etmişlerdir. Bu nedenle asprosinin hem obeziteyi hem de diyabeti tedavi etmek için potansiyel bir terapötik hedefi olduğu ifade edilmiştir (Duerschmid ve ark., 2017). Long ve ark. ise 40 sağlıklı ve 47 obez çocuğun plazma asprosin seviyelerini tespit etmeyi planladıkları çalışmalarında obez çocukların asprosin seviyelerinin sağlıklı çocuklara göre düşük olduğunu belirtmişlerdir (Long ve ark., 2019). Hu ve ark. ise anoreksia nervozası tanısı olan ve sağlıklı bireylerde serum asprosin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarında anoreksia nervozası tanısı olan bireylerin asprosin düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Asprosin seviyesindeki bu yüksekliğin de enerji eksikliğinin telafi edilmesine bağlanabileceğini belirtmişlerdir (Hu ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda ise obez grupta kontrol grubuna göre yüksek asprosin düzeyleri olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. Ayrıca, asprosin düzeylerinin obeziteyi ön görmedeki etkisini ROC analizi ile değerlendirdiğimizde anlamlı bir kestirim değeri de saptanmadı. Literatür araştırmasında gördüğümüz birbirinin tersi bulguları göz önüne alarak, asprosin molekülünün obeziteyi etkileme mekanizmasının tam olarak aydınlatılamadığını düşünüyoruz. Bu molekül için daha büyük örneklerde çalışmalar yapılarak molekülün etki mekanizmasının aydınlatılması gerektiği kanaatindeyiz.

Ancak, prediyabet açısından incelediğimizde ise çalışmamızda asprosin seviyelerinin prediyabetik obez grupta diğer iki gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır. Asprosin düzeyinin prediyabeti ön görmede anlamlı prediktif değeri olduğu bulunmuştur. Ayrıca, prediyabetik obez grupta glukoz ve asprosin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki de saptanmıştır. Bizim bulgularımıza benzer şekilde, Zhang ve ark. 60 tip 2 diyabetik ve 60 sağlıklı bireyi içeren çalışmalarında serum asprosin düzeylerini değerlendirmiş ve diyabetik bireylerin hem açlık, hem de tokluk asprosin düzeylerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu belirtmiştir (Zhang ve ark., 2020). Yine bulgularımıza benzer şekilde Wang ve ark. tarafından yapılan sağlıklı, prediyabetik ve yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabet olmak üzere üç gruba ayrılan 143 katılımcıyı içeren kesitsel bir çalışmada, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında prediyabet ve diyabet

tanısı olan bireylerin daha yüksek asprosin düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bozulmuş glukoz regölasyonu olan bireylerde diyabetli bireylerden daha yüksek asprosin seviyelerinin tespit edildiği de gösterilmiştir. Aynı çalışmada asprosin seviyelerinin HOMA-IR düzeyleri ile doğru orantılı olarak ilişkili olduğu, HOMA-Beta seviyelerinin ise negatif orantılı olarak ilişki gösterdiği saptanmıştır (Wang ve ark., 2018). Başka bir çalışmada ise, yeni tanı almış 97 tip 2 diyabetli birey ve 97 sağlıklı birey karşılaştırılmış ve diyabet tanısı almış bireylerin serum asprosin seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Naiemian ve ark., 2020). 84 diyabet tanılı birey ve 86 sağlıklı bireyin dahil edildiği diğer bir çalışmada da diyabet tanısı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre serum asprosin seviyelerinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Zhang ve ark., 2019).

Deney hayvanları üzerinde yapılmış çalışmalarda ise asprosinin reseptörü OLFR734 bloke edilmiş farelerde asprosin molekülünün cAMP üzerinden yaptığı hepatik glikoneogenezin azaldığı ve artmış insölün duyarlılığı dahil olmak üzere asprosine körelmiş bir yanıt olduğu saptanmıştır. Bu farelerde görölen hem açlık hem de yüksek yağlı diyet tehdidine yanıt olarak daha az glukoz üretimi OLFR734' ün, açlık koşulları altında ve diyetle bağlı obezitede glukoz homeostazını sürdürmek için bir asprosin reseptörü olarak kritik rol oynadığı ifade edilmiştir (Li ve ark., 2019). Ayrıca farklı bir çalışmada da farelerde, tek bir asprosin enjeksiyonunun, kan glukoz seviyelerinde ani bir artışla sonuçlanarak, enjeksiyondan sonraki 60 dakika içinde kan glukoz seviyelerinde normalleşmenin göröldüğu de ifade edilmiştir (Greenhill, 2016). İnsölün direnci olan ve olmayan sağlıklı kontrol bireylerin serum asprosin düzeylerinin ölçölmesi şeklinde planlanmış bir çalışma sonucunda ise insölün direnci olan bireylerde asprosin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu bulguları doğrulamak için insölün direncine sahip iki fare modelinde asprosine özgü bir monoklonal antikor verilerek asprosinin plazma seviyelerinin azalışı ve insölün duyarlılığının artışı da saptanmıştır (Romere ve ark., 2016).

Çalışmamızdaki prediyabetik obez grupta asprosin düzeylerinin yüksekliği, glukoz düzeyi ile asprosin arasındaki ilişki ve asprosinin prediktif değerleri göz önüne alındığında prediyabet ve diyabeti öngörmede asprosin düzey takibinin değerli olabileceğini düşünöyoruz. Çalışmamızda prediyabetik grup dışındaki bireylerde

glukoz ve asprosin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç bize prediyabet gelişmediği için ilgili mekanizmaların henüz aktifleşmediğini düşündürmektedir.

R-spondin ailesi Wnt/B katenin sinyalizasyonunu geliştiren omurilik hücre hattında keşfedilmiş bir protein grubudur. Bu aileden serum RSPO-1'in insan obezitesi ve IR ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kang ve ark., 2019). Literatürde 122 katılımcı ile gerçekleştirilen çalışmalarında Kang ve ark. katılımcıları VKİ'ne göre sınıflandırmışlar ve VKİ'yi 25'den yüksek olan bireylerde, 25'den düşük olan bireylere göre RSPO-1 düzeylerini yüksek olarak saptamışlardır. Katılımcılar HOMA-IR seviyelerine göre gruplara ayrıldığında ise HOMA-IR değerleri 2,5'den yüksek olan bireylerde, RSPO-1 düzeyleri 2,5'den düşük olan bireylere göre yüksek olarak bulunmuştur. Ancak katılımcılar, diyabeti olan bireyler ve sağlıklı bireyler olarak ayrıldığında ise RSPO-1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak sağlıklı bireylerde RSPO-1'in serum düzeylerinin insülin sekresyonunun bir belirteci olan açlık C-peptit düzeyi ile pozitif ilişki gösterdiği de belirtilmiştir. Ancak, diyabeti olan bireylerde böyle bir ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmanın sonucunda serum RSPO-1'in düzeylerinin diyabetik olmayan bireylerde insülin duyarlılığının korunmasında farklı rollerinin olabileceği fakat glukoz homeostazının bozulduğu durumlarda böyle bir rolünün saptanamadığı ifade edilmiştir (Kang ve ark., 2019).

Deney hayvanlarında yapılmış çalışmalarda beyine RSPO-1 ve 3 molekülü enjeksiyonu sonrası gıda alımının inhibe olduğu belirtilmiştir. Bu anoreksijenik etkinin RSPO-1 molekülünün POMC'u artırarak nöropeptit Y düzeyini azaltmasından kaynaklandığı ifade edilmiştir (Li ve ark., 2019). Ek olarak fareler üzerinde yapılan çalışmalarda RSPO-1 molekülünün beta hücre proliferasyonunu uyardığı ve bu hücrelerde sitokin kaynaklı apoptozu önlediği de saptanmıştır. Ayrıca, RSPO-1 molekülünün sadece beta hücre büyümesini ve sağkalımını arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda bir insülin salgılatıcı olduğu ifade edilmiştir (Wong ve ark., 2010). Çalışmamız sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda obez ve prediyabetik obez gruba göre daha yüksek konsantrasyonda RSPO-1 düzeyi saptanmıştır. Çalışmamızda sağlıklı bireylerde daha yüksek RSPO-1 düzeyinin bulunması Wong ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki bulgulara benzerlik göstermektedir (Wong ve ark., 2010).

Bu sonuçlar doğrultusunda RSPO-1'düzeylerinin beta hücre sağkalımını arttırmış olabileceği de akla gelmektedir. Ancak, bulgularımız Kang ve ark' nın bulguları ile uyuşmamaktadır. İki çalışmanın farklı sonuçlarının olması RSPO-1 molekülünün etki mekanizmasında türe özgül farklılıkların olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle RSPO-1 molekülünün obezite ve diyabetteki etki mekanizmasının aydınlatılması için moleküler seviyede daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Neudesin, başlıca adipoz doku ile MSS'nden salgılanan enerji metabolizması üzerine düzenleyici olarak görev yapan bir proteindir. Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerin, yüksek yağlı diyetle rağmen obezite ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara dirençli olduğu saptanmıştır (Ohta ve ark., 2015). Neudesin molekülünün akut intraserebroventriküler uygulamasıyla, gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı saptanmıştır. Bu etkiler ile yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerin zayıflatıldığı da belirtilmiştir (Byerly ve ark., 2013). Neudesin molekül sentezi olmayan fareler sempatik aktiviteye bağlı olarak yüksek enerji harcaması sergilemektedir. Bu da kahverengi yağ dokusunda ısı üretimini, yağ asidi oksidasyonunu ve beyaz yağ dokusunda artmış lipolize neden olmaktadır (Kratochvilova ve ark., 2019; Polkowska ve ark., 2019). Ancak neudesinin insanlardaki rolü henüz aydınlatılamamış durumdadır. Kratochvilova ve ark. sağlıklı, obez ve diyabetik obez deneklerin serum neudesin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında üç grup arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Yine aynı çalışmada sağlıklı bireylerde açlık durumundan sonra neudesin düzeyinin düştüğü de belirtilmiştir (Kratochvilova ve ark., 2019). Polkowska ve ark. ise 5-18 yaş arası tip 1 diyabetli ve sağlıklı çocukların neudesin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, neudesin düzeyinin diyabeti olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışma sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde, Kratochvilova ve ark.'na benzer şekilde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bulgularımız Polkowska ve ark.'ın çalışmalarıyla örtüşmemektedir. Bunun sebebinin Polkowska ve ark.'nın çalışmaya dahil ettiği diyabetik bireylerden oluşan grubun çalışmamızda değerlendirilmemiş olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda literatürdeki çalışmaların azlığı da göz önüne alındığında prediyabetik ve obez bireylerde neudesin düzeyinin belirlenmesine ait daha kapsamlı araştırmalarla incelenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda parametreler arası ilişkiyi incelediğimizde kontrol grubunda adropin, neudesin, RSPO-1 ve asprosin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Bu ilişki gruplar açısından incelendiğinde obez grupta adropin düzeyleri ile neudesin, RSPO-1 ve asprosin düzeyleri arasında, yine adropin ile neudesin ve asprosin düzeyleri arasında ve son olarak RSPO-1 ve asprosin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Prediyabetik obez grupta ise adropin düzeyi ile neudesin, RSPO-1 ve asprosin düzeyleri arasında, neudesin düzeyi ile asprosin düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Yaptığımız literatür araştırmamızda bu dört molekülün birlikte değerlendirildiği ya da birbirleriyle ilişkilerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu moleküller ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar ve ilgili mekanizmaları aydınlatmak için daha çok katılımcı sayısı ile yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz.

Çocukluk çağı obezitesi yetişkin hayatta komplikasyonlarla devam eden ciddi bir sağlık sorunudur. Özellikle obezitesi olan bireylerde eşlik eden diyabetin erken tespit edilip, tedaviye erken başlanması için prediyabetik durumun takip ve değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle erken tanı ve takipte anlamlı olabilecek parametreler ve etki mekanizmalarının araştırılmaya devam edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda prediyabetik obez çocuklarda serum asprosin, adropin düzeyinin obez ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; bunun da HbA1c, insülin, HOMA-IR, değerlerine alternatif olarak değerlendirilebilecek moleküllerden olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

Ahuja, V., Kadowaki, T., Evans, R. W., Kadota, A., Okamura, T., El Khoudary, S. R., ... & Sekikawa, A. (2015). Comparison of HOMA-IR, HOMA- β % and disposition index between US white men and Japanese men in Japan: the ERA JUMP study. *Diabetologia*, 58(2), 265-271.

American Diabetes Association. (2011). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 34(1):S11-61.

Alemzadeh, R., Rising, R., & Lifshitz, F. (2007). Obesity in children. *Pediatric endocrinology*, 1, 1-25.

Arora, S. (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity—a review. *Neuropeptides*, 40(6), 375-401.

Atabek, M. E., Pirgon, O., & Kurtoglu, S. (2007). Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(3), 304-310.

Babaoğlu, K., Hatun, Ş., Arslanoğlu, İ., İşgüven, P., Baş, F., Ercan, O., ... & Neyzi, O. (2006). Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 19(11), 1319-1326.

Babaoğlu, K., & Hatun, Ş. (2002). Çocukluk çağında obezite. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 11(1), 8-10.

Byerly, M. S., Swanson, R. D., Semsarzadeh, N. N., McCulloh, P. S., Kwon, K., Aja, S., ... & Blackshaw, S. (2013). Identification of hypothalamic neuron-derived neurotrophic factor as a novel factor modulating appetite. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(12), R1085-R1095.

Botan, E., & Akıncı, A. Obez ve Fazla Kilolu Çocuklarda Antropometrik Bulgular ile Hormonal Değerler Arasındaki İlişki. *Van Tıp Dergisi*, 28(4), 530-537.

Bouchard, L. (2013). Epigenetics and fetal metabolic programming: a call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes*, 62(4), 1026-1028.

Cimbek, E.A., Öztürk, M.A., Karagüzel, G. (2022). Yeni Başlayan Tip 1 Diyabetli Çocuklarda C-peptit Düzeylerinin Korunması: Vücut Kitle İndeksine Göre Bir Karşılaştırma. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 6, 32-38.

COSI-TUR. (2016). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, Sağlık Bakanlığı. Yayın No: 1080, Ankara

Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. Okmeydanı Tıp Dergisi, 31, 1-6.

Çalışkan, A., & Atak, N. (2013). Çocukluk Çağı Obezitesine Genel Bir Bakış. TAF Preventive Medicine Bulletin, 12(5), S571-582.

Çelik H. (2007). Eksojen obez adölesanların düşük ve yüksek glisemik indeksli kahvaltıya yanıtının serum glukoz, insülin, C-peptit ve lipid düzeyleri ile değerlendirilmesi. T.Ü. Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Edirne (Danışman: Prof. Dr. BA Acunaş).

Chiarelli, F., & Marcovecchio, M. L. (2008). Insulin resistance and obesity in childhood. European Journal of Endocrinology, 159(suppl_1), S67-74.

Dąbrowski, F. A., Jarmużek, P., Gondek, A., Cudnoch-Jędrzejewska, A., Bomba-Opoń, D., & Wielgoś, M. (2016). First and third trimester serum concentrations of adropin and copeptin in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy. Ginekologia polska, 87(9), 629-634.

Deleş, B. (2019). Çocukluk çağı obezitesi. Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal, 6(1), 17-31.

Demirbaş, F. , Dinler Çaltepe, G., Comba, A. , Abbasgulyev, H. & Kalaycı, A. G. (2020). Evaluation of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and serum c-peptide, c-peptide to glucose and c-peptide to HbA1C ratio in obese children. Journal of Surgery and Medicine, 4 (12) , 1128-1132.

Dixon, J. B., Dixon, A. F., & O'Brien, P. E. (2003). Improvements in insulin sensitivity and β -cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. Diabetic medicine, 20(2), 127-134.

Doğan, Ş., Sönmez, C. I., & Ayhan Başer, D. (2019). Obezite Polikliniklerine Başvuran Hastaların Antropometrik ve Biokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal, 20(2), 407-415.

Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C., ... & Chopra, A. R. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. Nature medicine, 23(12), 1444-1453.

Edip, U., Taş, F. F., Kaya, M. M., YILDIRIM, R., Aktar, F., & Haspolat, Y. K. (2019). Obez çocuk ve adölesanlarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 46(2), 335-343.

El-Sherbini, S. A., Marzouk, H., El-Sayed, R., & Hosam-ElDin, S. (2018). Etiology of hyperglycemia in critically ill children and the impact of organ dysfunction. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 30, 286-293.

Esteghamati, A., Ashraf, H., Esteghamati, A. R., Meysamie, A., Khalilzadeh, O., Nakhjavani, M., & Abbasi, M. (2009). Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: the implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice*, 84(3), 279-287.

Ganesh-Kumar, K., Zhang, J., Gao, S., Rossi, J., McGuinness, O. P., Halem, H. H., ... & Butler, A. A. (2012). Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*, 20(7), 1394-1402.

Gayoso-Diz, P., Otero-González, A., Rodriguez-Alvarez, M. X., Gude, F., García, F., De Francisco, A., & Quintela, A. G. (2013). Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*, 13(1), 1-10.

Gao, S., Ghoshal, S., Zhang, L., Stevens, J. R., McCommis, K. S., Finck, B. N., ... & Butler, A. A. (2019). The peptide hormone adropin regulates signal transduction pathways controlling hepatic glucose metabolism in a mouse model of diet-induced obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 294(36), 13366-13377.

Geloneze, B., Repetto, E. M., Geloneze, S. R., Tambascia, M. A., & Ermetice, M. N. (2006). The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population: IR in the Brazilian metabolic syndrome study. *Diabetes research and clinical practice*, 72(2), 219-220.

Gill, D., Brewer, C. F., Del Greco M, F., Sivakumaran, P., Bowden, J., Sheehan, N. A., & Minelli, C. (2018). Age at menarche and adult body mass index: a Mendelian randomization study. *International journal of obesity*, 42(9), 1574-1581.

Greenhill, C. (2016). Asprosin—new hormone involved in hepatic glucose release. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(6), 312-312.

Günöz, H., Neyzi, O., Ertuğrul, T. (2002). *Obezite*. 3. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s: 221-226.

Gürel, F. S., & İnan, G. (2001). Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi, 2(3), 39-46.

Joan, C. H., Debbie, A. L., & Sue, Y. S. (2010). Childhood obesity-2010: progress and challenges. *Lancet*, 375, 1737-1748.

Hassan, A. A., Elshall, S., Erfan, A., Hafez, M., Salah, W., Elrifay, S., & El Amrousy, D. (2022). Urinary C-peptide and urinary C-peptide creatinine ratio as markers for

insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatric Research*, 92(3), 805-809.

Herbert, A., Gerry, N. P., McQueen, M. B., Heid, I. M., Pfeufer, A., Illig, T., ... & Christman, M. F. (2006). A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*, 312(5771), 279-283.

Hosseini, A., Shanaki, M., Emamgholipour, S., Nakhjavani, M., Razi, F., & Golmohammadi, T. (2016). Elevated serum levels of adipon in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with insulin resistance. *J. Biol. Today's World*, 5, 44-49.

Huang, J. S., Barlow, S. E., & Quiros-Tejeira, R. E. (2012). The NASPGHAN Obesity Task Force. Consensus Statement: Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56, 99-109.

Hu, Y., Xu, Y., Zheng, Y., Kang, Q., Lou, Z., Liu, Q., ... & Chen, J. (2021). Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naïve anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(1), 313-321.

Hyppönen, E., Virtanen, S. M., Kenward, M. G., Knip, M., Akerblom, H. K., & Childhood Diabetes in Finland Study Group. (2000). Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes care*, 23(12), 1755-1760.

Iughetti, L., Bacchini, E., Dodi, I., Bianchi, A., Caselli, G., Cozzini, A., ... & Bernasconi, S. (1996). Liver damage and obesity in pediatric age. *La Pediatria Medica e Chirurgica: Medical and Surgical Pediatrics*, 18(1), 57-59.

İnal, S., & Canbulat, N. (2013). Çocukluk çağı obezitesine genel bakış. *Güncel Pediatri*, 11(1), 27-30.

Kang, Y. E., Kim, J. M., Yi, H. S., Joung, K. H., Lee, J. H., Kim, H. J., & Ku, B. J. (2019). Serum R-Spondin 1 is a new surrogate marker for obesity and insulin resistance. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43(3), 368-376.

Kayıhan, G., & Ersöz, G. (2009). Comparison of the different methods of measurement used in the detection of body fat rate and diagnosis of obesity in adolescents aged from 15 up to 18. *Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri*, 1(2), 107-116.

Keskin, M., Kurtoglu, S., Kendirci, M., Atabek, M. E., & Yazici, C. (2005). 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*, 115(4), e500-e503.

Klish, W. J., (1995). Childhood obesity, pathophysiology and treatment. *Acta Paediatr Jpn*, 37, 1-6.

Kratochvilova, H., Lacinova, Z., Klouckova, J., Kavalkova, P., Cinkajzlova, A., Trachta, P., ... & Haluzik, M. (2019). Neudesin in obesity and type 2 diabetes mellitus:

the effect of acute fasting and weight reducing interventions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 12, 423.

Kumar, K. G., Trevaskis, J. L., Lam, D. D., Sutton, G. M., Koza, R. A., Chouljenko, V. N., ... & Butler, A. A. (2008). Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism*, 8(6), 468-481.

Kuo, P., Syu, J. T., Tzou, I. L., Chen, P. Y., Su, H. Y., & Chu, N. F. (2014). Prevalence and trend of dyslipidaemia from 1996 to 2006 among normal and overweight adolescents in Taiwan. *BMJ open*, 4(2), e3800.

Kurt, A. K. (2019). Birinci basamakta obezite yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 11(2), 55-60.

Lawlor, D. A., Harro, M., Wedderkopp, N., Andersen, L. B., Sardinha, L. B., Riddoch, C. J., ... & Smith, G. D. (2005). Association of socioeconomic position with insulin resistance among children from Denmark, Estonia, and Portugal: cross sectional study. *Bmj*, 331(7510), 183.

Lee, H. S., Park, H. K., & Hwang, J. S. (2012). HbA1c and glucose intolerance in obese children and adolescents. *Diabetic medicine*, 29(7), e102-e105.

Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y., ... & Wang, Y. (2019). OLFR734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell metabolism*, 30(2), 319-328.

Li, J. Y., Wu, X., Lee, A., Zhou, S. Y., & Owyang, C. (2019). Altered R-spondin 1/CART neurocircuit in the hypothalamus contributes to hyperphagia in diabetes. *Journal of Neurophysiology*, 121(3), 928-939.

Liou, T. H., Pi-Sunyer, F. X., & Laferrere, B. (2005). Physical disability and obesity. *Nutrition reviews*, 63(10), 321-331.

Liu, P. P., Lu, X. L., Xiao, Z. H., Qiu, J., & Zhu, Y. M. (2016). Relationship between beta cell dysfunction and severity of disease among critically ill children: a STROBE-compliant prospective observational study. *Medicine*, 95(19), 3104.

Long, W., Xie, X., Du, C., Zhao, Y., Zhang, C., Zhan, D., ... & Luo, X. (2019). Decreased circulating levels of asprosin in obese children. *Hormone research in paediatrics*, 91(4), 271-277.

Ludwig, D. S. (2007). Childhood obesity—the shape of things to come. *New England Journal of Medicine*, 357(23), 2325-2327.

Lustig, R. H. (2001). The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America*, 48(4), 909-930.

- Madeira, I. R., Carvalho, C. N. M., Gazolla, F. M., Matos, H. J. D., Borges, M. A., & Bordallo, M. A. N. (2008). Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52, 1466-1473.
- Martorell, R., Khan, L. K., Hughes, M. L., & Grummer-Strawn, L. M. (2000). Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *International journal of obesity*, 24(8), 959-967.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- Mohamed, S. A., Badawi, N. E., AbdelRasol, H. A., AbdelAziz, H. M., Khalaf, N. A., & Yousef, R. M. (2021). Impaired Pancreatic β -Cell Function in Critically Ill Children. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 603361.
- Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., & Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443(7109), 289-295.
- Must, A., Dallal, G.E., Dietz, W.H. (1991). Referans data for obesity: 85 and 95 percentiles of body mass index (wt/ht) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*, 53, 839-46.
- Naiemian, S., Naeemipour, M., Zarei, M., Lari Najafi, M., Gohari, A., Behroozikhah, M. R., ... & Miri, M. (2020). Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 1-8.
- Ohta, H., Konishi, M., Kobayashi, Y., Kashio, A., Mochiyama, T., Matsumura, S., ... & Itoh, N. (2015). Deletion of the neurotrophic factor neudesin prevents diet-induced obesity by increased sympathetic activity. *Scientific reports*, 5(1), 1-12.
- Ozanne, S. E. (2015). Epigenetic signatures of obesity. *New England Journal of Medicine*, 372(10), 973-974.
- Ozsu, E., Ceylaner, S., & Onay, H. (2017). Early-onset severe obesity due to complete deletion of the leptin gene in a boy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(11), 1227-1230.
- Önal, Z., & Adal, E. (2014). Çocukluk çağında obezite. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1), 39-44.
- Peker, İ., Bulca, Z., Çiloğlu, F., Buruk, Ş. (2000) Egzersiz Biyokimyası ve Obezite. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s: 83-97.

Pinhas-Hamiel, O., & Zeitler, P. (2000). "Who is the wise man?—the one who foresees consequences?" childhood obesity, new associated comorbidity and prevention. *Preventive medicine*, 31(6), 702-705.

Polkowska, A., Pasierowska, I. E., Paśławska, M., Pawluczuk, E., & Bossowski, A. (2019). Assessment of serum concentrations of adropin, afamin, and neudesin in children with type 1 diabetes. *BioMed research international*, 2019.

Poskitt, E. M. E. (2000). Body mass index and child obesity: are we nearing a definition?. *Acta Paediatrica*, 89(5), 507-509.

Puhl, R. M., Brownell, K. D., & DePierre, J. A. (2014). Bias, Discrimination, and Obesity. *Handbook of obesity: Epidemiology, etiology, and physiopathology*, 461-470.

Raj, M., & Kumar, R. K. (2010). Obesity in children & adolescents. *Indian Journal of Medical Research*, 132(5), 598-607.

Reaven, G. M. (2009). HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not?. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 6(2), 133-138.

Rodden, A. M., Diaz, V. A., Mainous III, A. G., Koopman, R. J., & Geesey, M. E. (2007). Insulin resistance in adolescents. *The Journal of pediatrics*, 151(3), 275-279.

Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., ... & Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566-579.

Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., ... & Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169-180.

Seufert, J., Kieffer, T. J., Leech, C. A., Holz, G. G., Moritz, W., Ricordi, C., & Habener, J. F. (1999). Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 84(2), 670-676.

Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C., ... & Manco, M. (2016). Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica*, 53(2), 251-260.

Simental-Mendía, L. E., Castañeda-Chacón, A., Rodríguez-Morán, M., Aradillas-García, C., & Guerrero-Romero, F. (2015). Relationship between elevated triglyceride levels with the increase of HOMA-IR and HOMA- β in healthy children and adolescents with normal weight. *European journal of pediatrics*, 174(5), 597-605.

Singh, R., Rohilla, R. K., Saini, G., & Kaur, K. (2014). Longitudinal study of body composition in spinal cord injury patients. *Indian journal of orthopaedics*, 48(2), 168-177.

S nnet i Silistre, E., & Hatipo lı, H. U. (2020). Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatrics International*, 62(4), 467-476.

Szypowska, A., Groele, L., Wysocka-Mincewicz, M., Mazur, A., Lisowicz, L., Ben-Skowronek, I., ... & Szalecki, M. (2018). Factors associated with preservation of C-peptide levels at the diagnosis of type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(6), 570-574.

 ANLIER, N. (2005). Gen lerde biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler, v c t bileşimi, beslenme ve fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 25(3), 47-73.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). (2022). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 15.basım, Ankara, s:15-255.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). (2019). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 8.basım, Ankara, s:11-79.

Tok, T. (2019). Ekzojen Obez  ocuklarda Prediyabet Sıklığı. N.E. . Meram Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya (Danışman: Prof. Dr. ME Atabek).

Topuz, M., Celik, A., Aslantas, T., Demir, A. K., Aydin, S., & Aydin, S. (2013). Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of investigative medicine*, 61(8), 1161-1164.

Tyson, N., & Frank, M. (2018). Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 48, 158-164.

Ugur, K., Oz, B., Ozkan, Y., Sener, S. Y., Orhan, B., & Aydin, S. (2015, May). Microalbuminuria by concentration serum and urine levels of adropin in patients with type 2 diabetes mellitus. In *Endocrine Abstracts (Vol. 37)*. Bioscientifica, 37, 446.

Uluda , M. O. (2010). Diyabete ba lı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *Diyabet ve Obezite*, 39.

Walley, A. J., Blakemore, A. I., & Froguel, P. (2006). Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Human molecular genetics*, 15(suppl_2), 124-130.

Wang, C. Y., Lin, T. A., Liu, K. H., Liao, C. H., Liu, Y. Y., Wu, V. C. C., ... & Yeh, T. S. (2019). Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International journal of obesity*, 43(5), 1019-1025.

Wang, J., Liu, R., Wang, F., Hong, J., Li, X., Chen, M., ... & Ning, G. (2013). Ablation of LGR4 promotes energy expenditure by driving white-to-brown fat switch. *Nature cell biology*, 15(12), 1455-1463.

Wang, Y., & Lobstein, T. I. M. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International journal of pediatric obesity*, 1(1), 11-25.

Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., ... & Zheng, H. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of inflammation*, 2018.

Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England journal of medicine*, 337(13), 869-873.

Williams, G. V., Gambhir, K. K., Nunlee-Bland, G., Abrams, C. K., Ganta, V., & Odonkor, W. (2011). Significance of plasma c-peptide in obese african american adolescents. *Journal of the National Medical Association*, 103(9-10), 907-916.

Wong, V. S., Yeung, A., Schultz, W., & Brubaker, P. L. (2010). R-spondin-1 is a novel β -cell growth factor and insulin secretagogue. *Journal of Biological Chemistry*, 285(28), 21292-21302.

World Health Organization (WHO). (2016). Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva, Switzerland.

World Health Organization (WHO). (2007). The Challenge Of Obesity in The WHO European Region And The Strategies For Response. Denmark.

Wu, L., Fang, J., Chen, L., Zhao, Z., Luo, Y., Lin, C., & Fan, L. (2014). Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 52(5), 751-758.

Vaisse, C., Clement, K., Durand, E., Hercberg, S., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (2000). Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *The Journal of clinical investigation*, 106(2), 253-262.

Yalın, H., Demir, H. G., & Olgun, N. (2011). Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. *The Journal of Turkish Family Physician*, 2(2), 41-49.

Yılmazbaş, P., & Gökçay, G. (2018). Çocukluk çağı obezitesi ve önlenmesi. *Çocuk Dergisi*, 18(3), 103-112.

Yılmaz, A. A., Özaydın, E., Demirel, F., & Gülşen, K. Ö. S. E. (2015). Obez Adölesanlarda Obezite Gelişimini Belirleyen Faktörlerin ve Metabolik Sendrom

Varlığının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 10(3), 157-161.

Yılmaz, M., Kundakçı, G. A., Dereli, F., Oztornacı, B. O., & Cetişli, N. E. (2019). İlköğretim öğrencilerinde yaş ve cinsiyete göre obezite ve ilişkili özellikler obezite ve ilişkili faktörler, 17(1), 127-140.

Young, T. K., Dean, H. J., Flett, B., & Wood-Steiman, P. (2000). Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. The Journal of pediatrics, 136(3), 365-369.

Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y., & Cheng, X. (2019). Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. Clinica chimica acta, 489, 183-188.

Zhang, X., Jiang, H., Ma, X., & Wu, H. (2020). Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. Journal of diabetes investigation, 11(2), 349-355.

EKLER

Tarih ve Sayısı: 24/12/2020-E.11467



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



50^{yl}

Sayı :16214662/050.01.04/202
Konu :Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem ÇOKLUK
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

İlgi : 31.08.2020 tarihli ve 202 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Sağlıklı, Obez ve Prediyabetik Obez Çocuklarda Asprosin, Neudesin, R-Spondin, Adropin Molekül Seviyeleri: İnsülin Rezistansı ve Beta Hücre Rezervi ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi " isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Cemil BİLİR
Etik Kurulu Başkanı

EK :
25.11. 2020 tarih ve 18 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BegeDogrulama.aspx?V=BEBE8UVUP>

ÖZGEÇMİŞ

Adı	FATIMA BETÜL	Soyadı	NOGAY
Doğum Yeri	KARAMANLI	Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi		2017
İş Deneyimi			
Görevi		Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1	Pratisyen Hekim	Burdur Devlet Hastanesi	2017-2018
2	Asistan Hekim	Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	2018-Halen
3			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.