



T.C.  
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## **Çocuklarda Metabolik Sendrom ile Serum IL-15 Seviyesi İlişkisi**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Betül SARITAŞ

TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER

İSTANBUL  
(EKİM-2020)



T.C.  
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## **Çocuklarda Metabolik Sendrom ile Serum IL-15 Seviyesi İlişkisi**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Betül SARITAŞ

TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER

İSTANBUL  
(EKİM-2020)

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde her türlü bilgisini paylaştan, bilgisi, tecrübesi, sabrı ve güler yüzüyle daima yanımda olan değerli tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Uzuner'e,

Bezmialem Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nı hassasiyet ve özveri ile yürütmüş ve yürütmekte olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Akın İşcan ve Sayın Prof. Dr. Erkan Çakır'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yolumu aydınlatan, çalışma ahlakı ve özverileriyle örnek olan, kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarım, asistanlığımın ilk günlerinden itibaren hastaya yaklaşımlarını örnek aldığım, samimi desteklerini hissettiğim Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir'e, Doç. Dr. Emel Torun'a, Uzm. Dr. Zeynep Ebru Çakın'a, Uzm. Dr. Celal Büyükyazı'ya,

Çocuk asistanlığımın zorlu zamanlarını birlikte atlattığım ve de en güzel günlerini birlikte geçirdiğim, hayatımın bundan sonraki her anında hem değerli birer meslektaşım olarak hem de dostum olarak yanımda olmalarını istediğim Dr. Öznur Gökçe Nizam'a ve Dr. Şirin Sönmez'e,

Birlikte özveriyle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nin tüm hemşire ve personellerine,

Bugüne gelmemde en büyük pay sahibi olan, beni büyütüp yetiştiren, kendi ayakları üzerinde duran bir kadın ve iyi bir birey olmam için sonsuz emek harcayan, her zaman yanımda olan canım annem Emine Sarıtaş'a ve canım babam Gürsel Sarıtaş'a,

Öğretici kişilikleri ile her zaman bana yol gösteren, en zor kararlarımda hep yanımda olan canım ablam Melike Sarıtaş'a ve canım kuzenim Burak Güneşer'e, her zaman desteğini ve güzel enerjisini hissettiğim canım kardeşim Tuba Sarıtaş'a ve minik Beril'e,

Teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı.....	3
2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4. Obezitenin Etiyopatogenezi.....	5
2.1.5. Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar.....	6
2.1.5.1. Obezite ve Hipertansiyon.....	7
2.1.5.2. Dislipidemi ve Ateroskleroz.....	9
2.1.5.3. Sindirim Sistemi Komplikasyonları.....	11
2.1.5.4. Solunum Sistemi Komplikasyonları.....	12
2.1.5.5. Nörolojik Komplikasyonlar.....	12
2.1.5.6. Dermatolojik Komplikasyonlar.....	12
2.1.5.7. Ortopedik Komplikasyonlar.....	12
2.1.5.8. Psikososyal Komplikasyonlar.....	13
2.2. Obezite ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları.....	13
2.2.1. İnsülin Direnci.....	13
2.2.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	15
2.3. Metabolik Sendrom.....	16
2.3.1. Tanım.....	16
2.3.2. Epidemiyoloji.....	17
2.3.3. Patofizyoloji.....	18

2.3.4. Tanı Kriterleri.....	19
2.4. Obezitede Yağ Dokusunun Rolü.....	22
2.4.1. Beyaz Yağ Dokusu.....	22
2.4.2. Kahverengi Yağ Dokusu.....	23
2.15. Miyokinler.....	25
2.5.1. İnterlökün-15 (IL-15) .....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>33</b>
3.1. Araştırmanın Kapsamı.....	33
3.2. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) onayı.....	33
3.3. Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene.....	33
3.4. Vücut Kompozisyon Analizi.....	34
3.5. Laboratuvar Ölçümleri.....	34
3.6. Hesaplama.....	36
3.7. İstatiksel Analiz.....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>48</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>57</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## KISALTMALAR

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**Apo-B:** Apolipoprotein B

**ASKVH:** Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**BAİBA:**  $\beta$ -aminoizobütirik asit

**BDNF:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

**BYD:** Beyaz yağ dokusu

**CDC:** Hastalık kontrol ve önleme merkezleri

**CETP:** Kolesterol ester transfer proteini

**COSI-TUR:** Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi Çalışması

**CRP:** C-reaktif protein

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EPO:** Eritropoietin

**ER:** Endoplazmik retikulum

**FGF-2:** Fibroblast büyüme faktörü 2

**GLUT-4:** Glukoz taşıyıcı tip-4

**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein

**HOMA-IR:** İnsülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi

**IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu

**IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

**IL:** İnterleukin

**KB:** Kan basıncı

**KVH:** Kardiyovasküler hastalık

**KYD:** Kahverengi yağ dokusu

**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein

**LIF:** Lösemi inhibe edici faktör

**LPL:** Lipoprotein lipaz

**MS:** Metabolik sendrom

**NAFLD:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

**NASPGHAN:** Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme

Topluluğu

**NCEP-ATP III:** Ulusal kolesterol eğitim programı III erişkin tedavi paneli

**NHANES III:** Ulusal Sağlık Beslenme Araştırma alışması III

**NK:** Doğal öldürücü hücre

**OGTT:** Oral glukoz tolerans testi

**PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

**PKB:** Protein kinaz B

**PPAR  $\gamma$ :** Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör  $\gamma$

**RBP-4:** Retinol bağlayıcı protein-4

**SDS:** Standart sapma puanı

**SGA:** Haftaya göre düşük doğum ağırlığı

**SYA:** Serbest yağ asidi

**T2DM:** Tip 2 Diyabetes Mellitus

**TNF-  $\alpha$ :** Tümör nekroz faktörü  $\alpha$

**UCP-1:** Uncoupling (ayırıcı) protein 1

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**VLDL:** ok düşük yoğunluklu lipoprotein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1:</b> Çocukluk çağı obezitesinin yaşa bağlı sonuçları.....	7
<b>Şekil 2.2:</b> Obezitede insülin direnci ve Tip 2 Diyabetes mellitus gelişimi patogenezi.....	13
<b>Şekil 2.3:</b> Obezite ile ilgili sağlık sorunlarının gelişiminde işlevsiz yağ dokusunun rolü.....	23
<b>Şekil 2.4:</b> Kahverengi yağ dokusunun enerji harcama ve vücut yağ dokusunu düzenleme mekanizması.....	24
<b>Şekil 2.5:</b> IL-15'in hücrel kaynakları ve sinyal yolları.....	26
<b>Şekil 2.6:</b> IL-15 ile yağ ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi.....	27
<b>Şekil 2.7:</b> IL-15'in metabolik etkileri.....	29
<b>Şekil 2.8:</b> Obezitede IL-15'in önerilen etki mekanizması.....	31
<b>Şekil 3.1:</b> IL-15 standart grafiği.....	36
<b>Şekil 4.1:</b> Sistolik ve diyastolik kan basıncının gruplar arasında karşılaştırılması.....	39
<b>Şekil 4.2:</b> Toplam yağ kütlesi (%) ve gövde yağ kütlesinin (%) gruplar arasında karşılaştırılması.....	40
<b>Şekil 4.3:</b> Toplam yağsız kütle (%) ve yağ/kas kütlesi (%) oranının gruplar arasında karşılaştırılması.....	41
<b>Şekil 4.4:</b> İnsülin direnci ve dislipidemi oranının gruplar arasında karşılaştırılması.....	44
<b>Şekil 4.5:</b> IL-15 düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	46

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> Çocuklarda vücut ağırlığının VKİ persentillerine göre sınıflandırılması.....	3
<b>Tablo 2.2:</b> Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 2017 Kan Basıncı Sınıflandırması.....	8
<b>Tablo 2.3:</b> Üç yaş ve üzeri çocuklar için Kan Basıncı Ölçümü Tarama Çizelgesi.....	9
<b>Tablo 2.4:</b> Çocuklar ve ergenler için kabul edilebilir, sınırdaki yüksek ve yüksek plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonları (mg/dl) .....	11
<b>Tablo 2.5:</b> Amerikan Diyabet Birliği (ADA)-2018 Diyabet için artmış risk kategorileri (prediyabet).....	15
<b>Tablo 2.6:</b> Amerikan Diyabet Birliği'nin diyabet tanı ölçütleri.....	16
<b>Tablo 2.7:</b> Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) MS Tanı Kriterleri.....	20
<b>Tablo 2.8:</b> DSÖ Metabolik Sendrom Kriterleri.....	21
<b>Tablo 2.9:</b> Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterleri.....	21
<b>Tablo 4.1:</b> Olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 4.2:</b> Olguların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 4.3:</b> Olguların kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 4.4:</b> Olguların vücut kompozisyon analizinin karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 4.5:</b> Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 4.6:</b> ALT VE AST değerlerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.7:</b> İnsülin direnci ve dislipideminin değerlendirilmesi. ....	43
<b>Tablo 4.8:</b> IL-15'in gruplar arasında karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.9:</b> IL-15'in diğer parametreler ile karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4.10:</b> IL-15'in insülin direnci ve dislipidemi ile korelasyonu.....	47

## Çocuklarda Metabolik Sendrom ile Serum IL-15 Seviyesi İlişkisi

### ÖZET

**Amaç:** Çocukluk çağı obezitesi dünya çapında sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Metabolik sendrom; obezite, kan basıncı yüksekliği, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. IL-15'in yağ ve kas dokusunun karşılıklı düzenlenmesi, kahverengi yağ dokusu işlevi ve insülin duyarlılığı için teropatik potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden IL-15 araştırmaları, obezitenin tedavisi ve önlenmesi için umut vaat etmektedir. Bu çalışmanın amacı çocukluk yaş grubunda IL-15'in, obezite ve metabolik sendromla ilişkisine ışık tutmak, aynı zamanda kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisini ve vücut kompozisyonunu ne ölçüde etkilediğini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda metabolik sendromu olan (MS), MS olmayan obez ve normal ağırlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olgu üç grup şeklinde incelendi. IL-15 düzeyi ile olguların; demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, vücut kompozisyon analizi, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Metabolik sendromu olan çocuklar Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun kriterlerine göre belirlendi. Vücut kompozisyon analizi Tanita yöntemi ile yapıldı. Serum IL-15 düzeyleri insan IL-15 ELISA kiti ile çalışıldı. Verilerin istatistiksel analizinde değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p=0,05$  olarak belirlendi.

**Bulgular:** Serum IL-15 düzeyi ile olguların ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi, vücut yağ oranı, sistolik kan basıncı, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, LDL, trigliserit, ALT ve CRP değeri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). HDL ve vücut yağsız kütle oranı ile IL-15 arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda kontrol grubunda IL-15 düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgular arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Ancak tüm gruplar ele alındığında kardiyometabolik risk faktörlerinden insülin direnci, dislipidemi ve/veya kan basıncı yüksekliği olan olgularda IL-15 düzeyi, diğerlerine göre anlamlı düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız IL-15'in çocuklarda vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonunun düzenlenmesinde rol aldığını gösterir niteliktedir. IL-15, obezite ve kardiyometabolik risk faktörlerinin önlenmesinde umut verici bir molekül olarak düşünülebilir. Ancak bu etkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için insanlarda daha çok klinik araştırma yapılması gerekmektedir.

# The Relationship Between Metabolic Syndrome and Serum IL-15 Level in Children

## ABSTRACT

**Aim:** Childhood obesity is an increasingly common public health problem worldwide. Metabolic syndrome is defined as the association of obesity, high blood pressure, impaired glucose tolerance and dyslipidemia. It is thought that IL-15 may have therapeutic potential for mutual regulation of adipose and muscle tissue, brown adipose tissue function, and insulin sensitivity. So IL-15 research holds promise for the treatment and prevention of obesity. We aimed to shed light on the relationship of IL-15 with obesity and metabolic syndrome in childhood, as well as to determine its relationship with cardiometabolic risk factors and to what extent it affects body composition.

**Method:** In our study, a total of 70 patients with metabolic syndrome (MS), obese without MS and normal weight control group were examined in three groups. Demographic characteristics, anthropometric measurements, body composition analysis, clinical characteristics and laboratory parameters of the cases were compared with IL-15 level. Children with metabolic syndrome were determined according to IDF criteria. Body composition analysis was done by the Tanita method. Serum IL-15 levels were studied with the human IL-15 ELISA kit. In the statistical analysis of the data, the distribution of variables was measured by the Kolmogorov-Smirnov test. ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U tests were used in the analysis of quantitative independent data. Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data. Spearman correlation analysis was used for correlation analysis. The level of significance was determined as  $p = 0.05$ .

**Results:** A significant negative correlation was found between serum IL-15 level and weight, weight SDS, BMI, BMI SDS, waist circumference, body fat ratio, systolic blood pressure, insulin, HOMA-IR, total cholesterol, LDL, triglyceride, ALT and CRP values. A significant positive correlation was found between HDL and body lean mass ratio and IL-15 ( $p < 0,05$ ). In our study, although IL-15 level was found to be significantly higher in the control group than the other groups, there was no significant difference between obese patients with and without metabolic syndrome ( $p > 0,05$ ). However, when all groups were considered, IL-15 levels were found to be significantly lower in patients with insulin resistance, dyslipidemia and / or high blood pressure, which are among cardiometabolic risk factors ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Our findings show that IL-15 plays a role in the regulation of body weight and body composition in children. IL-15 can be considered as a promising molecule in the prevention of obesity and cardiometabolic risk factors. However, more clinical trials in humans are required to better understand these effects.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücut kompozisyonunda aşırı ve anormal yağlanma sonucunda ortaya çıkan endokrin ve metabolik bozukluklarla karakterize multifaktöriyel bir durum olarak tanımlanmıştır (1). Çocukluk çağında obezite sıklığının giderek arttığı ve küresel bir salgına dönüştüğü düşünülmektedir (2). Günümüzde ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen çocukluk çağı obezitesi birçok komplikasyona ve komorbiditeye neden olabilmektedir. Yüksek riskli çocuklarda erken müdahale obeziteyi ve uzun süreli sağlık sonuçlarını önlemede son derece önemlidir (3).

Metabolik sendrom (MS); obezite, kan basıncı yüksekliği, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (4). MS son yıllarda yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikler ve artan obezite oranına paralel olarak erişkinlerde olduğu gibi çocuklar arasında da hızla yaygınlaşmaktadır (5). Obezitenin hem yağ dokusundan hem de immun hücrelerden etkilenen kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle obezite etiyolojisinde sitokinlerin de rol oynayabileceği düşünülmüştür (6). IL-15, son zamanlarda obezite ve vücut kitle düzenlemesi ile ilişkisi nedeniyle ön plana çıkan immünomodülatör bir sitokindir (7). İnsanlarda henüz IL-15 sekresyonuna yol açan uyaranlar net olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen endotoksin, fiziksel egzersiz ve büyüme hormonu ile indüklendiği düşünülmektedir (8). Ancak literatürde egzersiz ile IL-15 salınımının ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (9, 10).

Bugüne kadar yapılan hayvan ve hücre çalışmalarında IL-15'in lipid birikimi ve mobilizasyonu, kahverengi yağ dokusu işlevi, insülin duyarlılığı, mitokondriyal aktivite, miyofiber bileşimi, endoplazmik retikulum stresi ve bağırsak mikrobiyotasını düzenlemek için teropatik potansiyele sahip olabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda IL-15'in obezite, insülin direnci ve tip2 diyabetes mellitusu (Tip 2 DM) önlediğine ve tedavide kullanılabileceğine dair umut verici bulgular elde edilmiştir (8, 11). Ancak insan çalışmaları kısıtlı sayıda olup, yapılan çalışma sonuçları birbiriyle çelişkilidir (12).

Literatür incelendiği kadarı ile metabolik sendromu olan ve olmayan obez çocuklarda IL-15 düzeylerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca çocuk yaş grubunda vücut

kompozisyonu ve kardiyometabolik risk faktörleri ile IL-15 ilişkisini inceleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Hücre, hayvan ve kısıtlı sayıda yapılan insan çalışmasında IL-15'in obezite ve yağ dokusu ile ilişkisine bakıldığında, çocukluk çağı obezitesinde metabolik sendromlu hastalardaki düzeylerinin incelenmesinin metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk faktörlerinin patogenezi aydınlatmaya yardımcı olacağı düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda aynı zamanda IL-15'in metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk faktörlerinin tanı ve tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Obezite

#### 2.1.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücut kompozisyonunda aşırı ve anormal yağlanma sonucunda ortaya çıkan endokrin ve metabolik bozukluklarla karakterize multifaktöriyel klinik bir durum olarak tanımlanmıştır (1, 13). Enerji alımı ile tüketimi arasındaki dengesizlik sonucu vücut yağ kütlelerinin, yağsız vücut kütlelerine oranının artmasına sebep olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (14).

Çocuk ve ergenlerde obezite sınıflandırılması büyüme ve gelişme dönemi devam ettiği için erişkinlerden farklı olarak persentil eğrilerine göre yapılmaktadır. Fazla kilo ve obezite ölçümünde, iki yaş ve üzeri çocuklarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile VKİ persentil değerleri kullanılmaktadır. VKİ; Ağırlık (kg) / Boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplanmaktadır. Pediatrik Endokrin Topluluğu (PES) 2017 kılavuzunda, iki yaş üzeri çocuk ve ergenlerde fazla kiloluluk VKİ  $\geq 85$  ve  $< 95$  persentil olması, obezite ise VKİ  $\geq 95$  persentil olması olarak tanımlanmıştır. İki yaşın altındaki çocuklarda ise, obezite tanısı konulabilmesi için tartı; cinsiyete ve yatırılarak ölçülen boya göre  $\geq 97.7$  persentil olmalıdır. Çocuklarda vücut ağırlığının VKİ persentillerine göre sınıflandırılması Tablo 2.1 de gösterilmiştir (15).

**Tablo 2.1** : Çocuklarda vücut ağırlığının VKİ persentillerine göre sınıflandırılması

Kategori	2-18 yaş çocuklar
Zayıf	VKİ $< 5$ . Persentil (yaşa göre)
Normal Kilolu	VKİ $\geq 5$ . - $< 85$ . Persentil
Aşırı Kilolu	VKİ $\geq 85$ . - $< 95$ . Persentil
Obez	VKİ $\geq 95$ . Persentil
Aşırı Obez	VKİ $\geq 95$ . Persentilin %120'si, veya VKİ $\geq 35$ (düşük olan)

### 2.1.2. Obezitenin sınıflandırılması

Obezite başlangıç yaşına, neden olan faktörlere ve yağ dokusunun vücuttaki dağılımı ile anatomisine göre sınıflandırılmaktadır (16).

#### - Başlangıç Yaşına Göre Obezite:

1. Çocukluk döneminde başlayan
2. Erişkin dönemde başlayan

#### - Etiyolojisine Göre Obezite:

1. Primer (Eksojen) Obezite: Aşırı kalori alımı sonucunda herhangi bir patoloji olmadan gelişir.
2. Sekonder (Endojen) obezite: Hormonal veya organik nedenlere bağlı olarak ya da tümörler, enfeksiyonlar, travma, kronik ilaç kullanımı gibi nedenlere bağlı gelişir.
3. Genetik kaynaklı obeziteler: Enerji alımı ve tüketimini kontrol eden genlerdeki mutasyona bağlı oluşur. Poligenik ve monogenik olabilmektedir.

#### - Yağ Dokusunun Dağılımına Göre Obezite:

1. Jinoid tip: Kalça ve basenlerde belirgin kadın tipi yağlanma.
2. Android Tip: Bel, gövde ve karında belirgin erkek tipi yağlanma.
3. Jeneralize: Tüm vücutta yaygın yağlanma.
4. Visseral: İç organlarda belirgin yağlanma.

#### - Yağ Dokusunun Anatomisine Göre Obezite:

1. Hipersellüler: Genellikle çocukluk çağında başlayan yağ hücresi sayısında artış.
2. Hipertrofik: Genellikle erişkin dönem görülen yağ hücrelerinin hacminde artış.

### 2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Çocuklarda obezite sıklığının giderek arttığı ve küresel bir salgına dönüştüğü düşünülmektedir (2). DSÖ'nün 2017 verilerine göre obezite sıklığının 1975 yılına göre üç kat arttığı gösterilmiştir. Eğer obezite sıklığı bu hızda artmaya devam ederse 2025 yılında 70 milyon fazla kilolu ve obez çocuk olacağı öngörülmektedir (17).

Ülkemizde çocuklarda obezite görülme sıklığını araştıran COSI-TUR (Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi Çalışması)'un 2016 yılında 7-8 yaş grubundaki çocuklarda yaptığı çalışmada obezite oranı erkek çocuklarda (%11,3) kız çocuklara göre (%8,5) daha yüksek oranda saptanmıştır. COSI-TUR'un 2013 ve 2016 verileri karşılaştırıldığında; obezite oranı ortalama %19,3 artmıştır (18). Obezitenin etkilediği sınıf da toplumların sosyoekonomik seviyesine göre farklılık göstermektedir. Sosyoekonomik açıdan yüksek seviyeye sahip İskandinav ülkelerinde toplumun alt tabakasında sık görülürken, açlıkla mücadele eden Afrika ülkelerinde toplumun üst tabakasında daha sık görülmektedir (19-21).

#### **2.1.4. Obezitenin Etiyopatogenezi**

Obezitenin etyolojisinde; genetik ve çevresel faktörler büyük rol oynamaktadır (22). Genetik faktörlerin vücut kompozisyonunu ve vücuttaki yağ dağılımını etkileyerek obezitenin etyolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir. Çevresel faktörler genetik yatkınlığı olan bireylerin tartı alımını kolaylaştırır (23). Farklı ortamlarda yaşayan ikiz çocukların VKİ'nin benzer olması genetik faktörlerin etkisini göstermektedir (24). Obezitenin endojen ve ekzojen nedenleri aşağıda sınıflandırılmıştır (22-27).

##### 1) Endojen (Sekonder) Obezite Nedenleri:

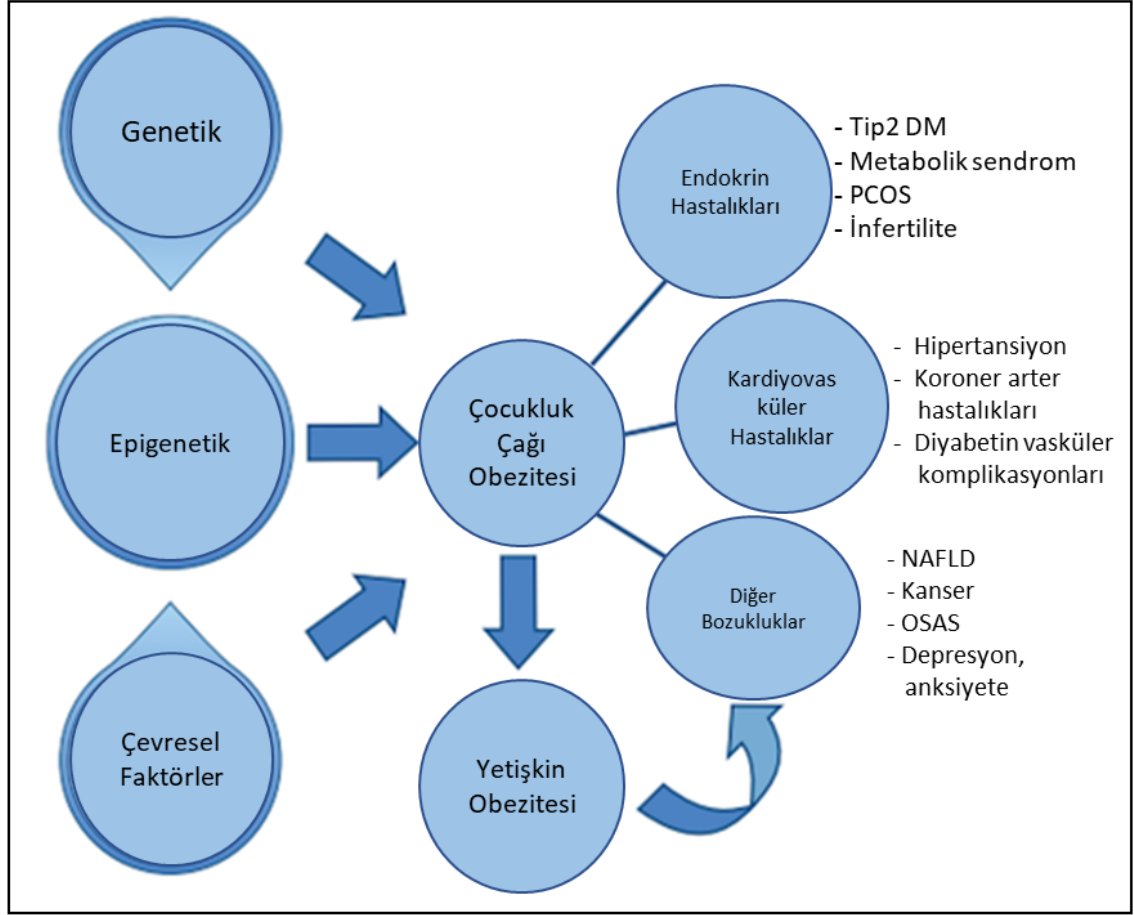
- Nöroendokrin Hastalıklar: Cushing sendromu, hipotiroidi, polikistik over sendromu (PCOS), psödohipoparatiroidizm tip 1, büyüme hormonu eksikliği, konjenital santral hipoventilasyon sendromu, hipotalamik lezyonlar.
- Genetik Sendromlar: Prader-Willi Sendromu, Down sendromu, Beckwith-Wideman Sendromu, Laurence-Moon-Biedl Sendromu, Carpenter Sendromu, Cohen Sendromu, Alström Sendromu.
- Tek Gen Defektleri: Leptin Eksikliği, Leptin Reseptör Mutasyonu, Pro-opiomelanocortin Eksikliği (POMC), Proprotein Konvertaz 1 Mutasyonu (PCSK1), Nörotrofin Reseptör Tirozin Kinaz B (TrkB) Mutasyonu.
- İlaçlar: Glukokortikoidler, trisiklik Antidepresanlar, antipsikotik ilaçlar, anti epileptik ilaçlar, diyabet İlaçları (sülfanilüre, insülin, meglinitidler), hormonal ilaçlar (östrojen ve progesteron).

## 2) Ekzojen (Primer) Obezite Nedenleri:

Ekzojen obezite aşırı kalori alımı sonucunda herhangi bir patoloji olmadan gelişir. Çocuğun beslenme şekli, ailenin yapısı, sedanter yaşam tarzı, uyku süresi, intrauterin büyüme geriliği, hızlı ulaşılan fast-food türü yiyeceklerin tüketiminin artması, porsiyon miktarının artması, evde yemek yeme alışkanlığının azalması obezite sıklığının artmasına neden olan başlıca etkenlerdir (26, 28).

### **2.1.5. Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar**

Günümüzde hızla yaygınlaşan çocukluk çağı obezitesi, kısa ve uzun dönemde birçok komplikasyona ve komorbiditeye neden olabilmektedir. Glukoz metabolizması bozuklukları, insülin direnci, metabolik sendrom, yağlı karaciğer hastalığı, arteriyel hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, psikolojik sorunlar, ortopedik problemler, nörolojik bozukluklar, osteoporoz, kanser ve üreme disfonksiyonu bu sorunlar arasında sayılabilir. Son zamanlarda adipoz dokunun, obezitenin patofizyolojik mekanizmaları ve ilişkili komorbid hastalıklarında kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (29). Yüksek riskli çocuklarda erken müdahale obeziteyi ve uzun süreli sağlık sonuçlarını önlemede son derece önemlidir (26). Çocukluk çağı obezitesinin yaşa bağlı sonuçları şekil 2.1.'de belirtilmiştir (30).



**Şekil 2.1:** Çocukluk çağı obezitesinin yaşa bağlı sonuçları (30)

### 2.1.5.1. Obezite ve Hipertansiyon

Son yıllarda çocuklarda ve adolesanlarda artan obezite prevalansına paralel olarak primer hipertansiyon prevalansında da artış görülmektedir (31). Çocuklarda primer hipertansiyon görülme olasılığı %2-5 arasında iken, bu oran fazla kilolu çocuklarda %4-14, obez çocuklarda ise %11-33 oranında artmış olarak izlenmektedir (32).

Yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi ile kan basıncı (KB) arasında yakın korelasyon olduğu belirtilmiştir (33). Aksine başka bir çalışmada, vücut kitle indeksinin, yağlı ve yağsız vücut kütlelerinin ayrımını yapamadığı için komorbidite ve mortalite ile her zaman benzer korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu durum 'obezite paradoksu' olarak adlandırılmaktadır. Fazla vücut yağı kütleli, metabolik anormalliklerle yağsız

vücut kütlelerinden daha sık ilişkilidir. Bu nedenle yağ dokusunun miktarı ve kalitesinin kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir (34).

Çocuklarda hipertansiyon tanımı erişkinlerden farklı olarak persantil eğrileri üzerinden değerlendirilir. Amerikan Pediatri Akademisinin 2017’de yayınlanan klinik uygulama kılavuzuna göre kan basıncının; 90-95 persantil arasında olması prehipertansiyon,  $\geq 95$ . persantilin üzerinde olması ise hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda hipertansiyonun atlanmaması için üç yaşından sonra yılda bir kez tansiyon ölçümü kılavuzlarda önerilmektedir (Tablo 2.3) (35, 36).

**Tablo 2.2 : Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 2017 Kan Basıncı Sınıflandırması (37)**

	<b>1-13 Yaş (AAP 2017)</b>	<b><math>\geq 13</math> Yaş (AAP 2017)</b>
<b>Sınıflama</b>	<b>Sistolik/Diyastolik KB</b>	<b>Mutlak Eşik</b>
Normal	<90. Persantil	<120/<80 mm/Hg
Yüksek Kan Basıncı	$\geq 90$ . ila <95. Persantil veya 120/80 mm/Hg ila <95. Persantil (hangisi düşükse)	120/<80 mm/Hg ila 129/<80 mm/Hg
Evre 1 Hipertansiyon	$\geq 95$ . ila <95. Persantil + 12 mmhg veya 130/80-139/89 mmhg	130/80 mm/Hg ila 139/89 mm/Hg
Evre 2 Hipertansiyon	$\geq 95$ . Persantil + 12 mmhg veya $\geq 140/90$ mmhg (hangisi düşükse)	$\geq 140/\geq 90$ mm/Hg

**Tablo 2.3:** Üç yaş ve üzeri çocuklar için Kan Basıncı Ölçümü Tarama Çizelgesi

Klinik	Avrupa Yönergeleri	Amerika Yönergeleri
Normal Kan Basıncı	2 yıl içinde tekrar ölçüm	1 yıl içinde tekrar ölçüm
Yüksek normal/Yüksek Kan Basıncı	1 yıl içinde tekrar ölçüm*	6 ay içinde tekrar ölçüm
Geçmiş: obezite, böbrek hastalığı, diyabet veya aort koarktasyonu varlığı ya da kan basıncını artırdığı bilinen ilaçları almak.	Belirlenmemiş	Her sağlık başvurusunda ölçüm

\*Organ hasarı olmayanlarda.

#### 2.1.5.2. Dislipidemi ve Ateroskleroz

Dislipidemi insan sağlığının bozulmasına neden olan kan yağlarının sayısı, kompozisyonu ve işlevindeki birtakım değişikliklerdir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların (ASKVH) önlenabilir en önemli risk faktörünü dislipidemiler oluşturur (38). Aterosklerotik lezyonlar, çocukluk döneminde oluşmaya başlar ve bireyleri ASKVH için daha fazla riske sokabilir (39).

Lipitlerin iki ana formu kolesterol ve trigliseritlerdir (39). Kolesterol Apolipoprotein-B (ApoB) ile işaretli lipoproteinler ile taşınır. Plazma lipoproteinleri şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere beş gruba ayrılırlar. Obez hastalarda adiposit hücrelerinin sayısı ve içerdiği trigliserit miktarı artar (40, 41).

Fibroblastlar hücre içindeki transkripsiyon faktörleri ve hücre dışından alınan sinyaller ile adiposit hücrelerine dönüşürler (42). Karaciğer kaynaklı olan VLDL ve besinle alınan şilomikronlar adiposit hücrelerinin içerdiği trigliseritlerin ana kaynağıdır. Adiposit hücrelerinden sentezlenen lipoprotein lipaz (LPL) plazmadaki trigliseritlerin yağ hücrelerine alınmasında asıl düzenleyicidir. İnsülin ve kortizol ise LPL aktivitesini

düzenleyen ana hormonlardır. İnsülin LPL aktivasyonunun düzenlenmesine, lipolizin baskılanmasına ve glukoz uptake'nin artırılmasına etki ederek trigliserit depolarının artmasını sağlar. Kortizol de insülinle sinerjik etki göstererek obeziteyi artırıcı etki yapar (43, 44).

Apo-B ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol ihtiyacını karşılamak için vasküler intimaya devamlı girip çıkarlar. Bununla birlikte genetik nedenler ve sekonder nedenler lipoproteinlerin vasküler intimaya daha fazla miktarda girmesine ve makrofajlar tarafından fagosite edilmesine neden olurlar. Kalsifiye olup nekroza giden makrofajlar vasküler intimada birikir ve aterosklerozun başlangıç evresi olan yağlı çizgilenmeyi oluştururlar (45). Çocuklarda yaşam tarzıyla ilişkili obezite sekonder dislipidemiye neden olabilir.

Dislipidemi taraması total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit ile yapılır. Total kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri artarken HDL seviyesi düşer (39). Obez çocuklarda LDL seviyesinin adipozite ile ilişkisi, HDL ve trigliseritlerin adipozite ile ilişkisinden daha zayıftır (46). Aşağıdaki tabloda çocuk ve adölesanlar için normal, sınırda yüksek ve yüksek plazma lipit ve lipoprotein konsantrasyonları gösterilmiştir (47). Çocuklarda dislipidemi taraması ile ilerde gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riski öngörülebilir ve erken önlem alınarak ASKVH gelişme riski azaltılabilir (48).

Dislipidemi tanımı için aşağıdakilerden en az birinin varlığı gerekmektedir (49):

-Total kolesterol  $\geq$  200 mg/dl

- LDL  $\geq$  130 mg/dl

- HDL  $<$  40 mg/dl

- Trigliserit  $\geq$  130 mg/dl

**Tablo 2.4 :** Çocuklar ve ergenler için kabul edilebilir, sınırdan yüksek ve yüksek plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonları (mg/dl) (47)

<b>Kategori</b>	<b>Kabul edilebilir</b>	<b>Sınırdan yüksek</b>	<b>Yüksek</b>
Total kolesterol	<170	170-199	≥200
LDL	<110	110-129	≥130
Trigliserit			
0-9 yaş	<75	75-99	≥100
10-19 yaş	<90	90-129	≥130
<b>Kategori</b>	<b>Kabul edilebilir</b>	<b>Sınırdan yüksek</b>	<b>Düşük</b>
HDL	>45	40-45	<40

### 2.1.5.3. Sindirim Sistemi Sorunları

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) karaciğer yağlanması sebepleri arasında olabilecek alkol kullanımı, enfeksiyon, genetik metabolizma hastalıkları ve ilaç kullanımı gibi sekonder nedenlerin yokluğunda karaciğer parankiminde aşırı yağ birikiminin olduğu metabolik bir bozukluktur. NAFLD'nin, dünya çapında artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve ergenlerde görülen en sık kronik karaciğer hastalığı olduğu belirtilmiştir (50). Abdominal obezite NAFLD'nin en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (51). Fizyolojik olarak karaciğer ağırlığının %5'ini lipidler oluşturur. Karaciğerde %5'in üzerinde yağlanma olduğu durumda hepatik steatozdan söz edilir. Steatoza iltihaplı bir süreç eşlik ederse steatohepatit gelişir (52). NAFLD olarak adlandırılan hastalık kompleksi, basit hepatik steatozdan alkolik olmayan steatohepatite, hepatik siroza ve hepatosellüler karsinoma dönüşebilir (53).

Obez çocukların yaklaşık %20-25'inde artmış transaminaz düzeyleri ya da ultrasonografik görüntüleme ile karaciğer yağlanması tanısı konulduğu belirtilmiştir (54). NAFLD tanısında karaciğer biyopsisi altın standarttır. Ancak invaziv ve pahalı bir yöntem olduğu için ayırıcı tanıda diğer tüm testler yapıldıktan sonra yapılması düşünülebilir. (55). Girişimsel bir işlem olmaması, kolay ulaşılabilir olması ve ucuz olması sebebi ile

USG'nin NAFLD tanısında kullanımı yaygındır (56).

Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (NASPGHAN) 9-11 yaşlarından itibaren tüm obez çocukların NAFLD açısından taranmaya başlanmasını önermiştir. ALT en iyi tarama testi olarak kabul edilmiştir. ALT düzeyi kızlarda >22 U/L, erkeklerde >26 U/L yüksek olarak değerlendirilmektedir. NASPGHAN'nın önerilerine göre 10 yaş üzeri obezlerde ALT düzeyinde (kızlarda  $\geq$  44 U/L, erkeklerde  $\geq$  50 U/L) normal değerine göre iki katından fazla artış olması NAFLD tanısı koymak için %26 spesifik ve %88 sensitiftir (57).

#### **2.1.5.4. Solunum Sistemi Sorunları**

Obstrüktif uyku apnesi, obez çocuk ve ergenlerde obez olmayan yaşlılarına göre 4-6 kat daha yüksektir. Uykuda solunum bozukluğu, insülin direnci ve kardiyometabolik risk ile ilişkilendirilmiştir (58). Obezite ve astım arasındaki nedensel ilişki tartışmalı olmakla birlikte, görülen ilişki obeziteye bağlı nefes darlığı ile artan iş eforu ve astıma bağlı hırıltıyla ilişkili semptomları sübjektif olarak ayırt etmede zorluk yaşanmasından kaynaklanmaktadır (59).

#### **2.1.5.5. Nörolojik Sorunlar**

Obezite, çocuk ve ergenlerde daha yüksek migren oranları, psödotümör serebri ile ilişkili ya da ilişkili olmayan idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (60).

#### **2.1.5.6. Dermatolojik Sorunlar**

Obez hastalarda akantozis nigrikans gibi tipik insülin direnci belirtileri, diğer yaygın bulgulardan stria, akne, hidradenitis süpurativa, intertrigo görülebilir (61).

#### **2.1.5.7. Ortopedik Sorunlar**

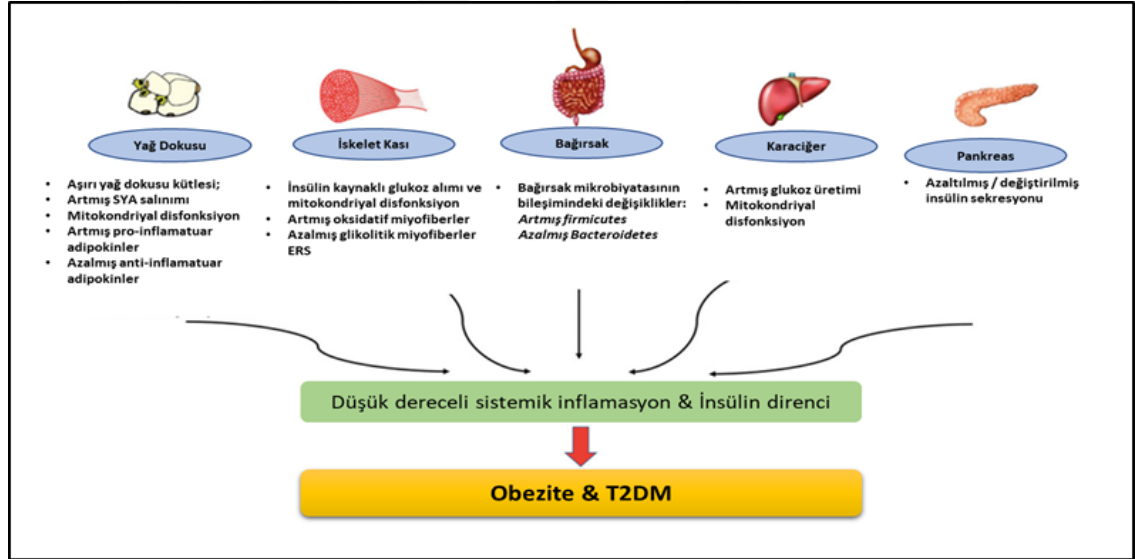
Aşırı kilo, çocuklarda gelişen epifiz plaklarının yaralanmasına sebep olarak ağrıya ve sınırlı hareketliliğe neden olabilir. Düztabanlık, skolyoz, osteoartrit, bel ağrısı obezitenin diğer ortopedik komplikasyonlarıdır (58).

### 2.1.5.8. Psikososyal Sorunlar

Çocukluk çağı obezitesinin psikososyal ve sosyal sonuçlarının tıbbi komplikasyonlardan daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Çocukluk dönemi beden imajı ve benlik saygısının gelişiminin kritik bir dönemini kapsadığı için, çocukluk çağında obez olanların zayıf vücut imajı ve düşük özgüvene sahip olma olasılığı, erişkin başlangıçlı obeziteye sahip olanlardan daha fazladır. Obez çocukların fiziksel, duygusal ve sosyal yönlerden yaşam kalitelerinin azaldığı bildirilmiştir (62).

### 2.2. Obezite ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları

Obezitenin sebep olduğu glukoz metabolizması bozukluklarını insülin direnci, prediyabet ve Tip 2 diyabet oluşturmaktadır.



Şekil 2.2: Obezitede insülin direnci ve Tip 2 Diyabetes mellitus gelişimi patogenezi (63)

#### 2.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının primer düzenleyicisidir. İnsülin yağ dokusunda depolanan yağın lipolizini ve karaciğerdeki glukoneogenezi inhibe eder, glukozu kas hücrelerine getirmek için GLUT-4 proteininin translokasyonunu uyarır. İdeal hücre fonksiyon, hücre onarım ve büyüme için gerekli proteinlerin gen ekspresyonunu ve çeşitli yakıtların beyne metabolik kullanılabilirliğini işaret eder. İnsülini terapötik düzeyde tutmak hayatta kalmamız için büyük öneme sahiptir (64).

İnsülin direnci, insülin aracılı hücrel etkilere karşı azalmış doku yanıtıdır (65). İnsülin direnci; obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, ateroskleroz, NAFLD ve PCOS dahil birçok dismetabolik durumu destekleyen patolojik bir durumdur (66). İnsülin direnci obez çocuklarda ve ergenlerde yaygın olarak görülmektedir ve kardiyometabolik hastalık riskini artırmaktadır (65). İnsülin direnci olan hastalar hiperinsülinemiye sahiptir ve kan şekeri düzeyleri normoglisemik veya hiperglisemik seyredebilir (67). Öglisemik hiperinsülinemik klemp araştırmalarında, damar yolundan verilen glukozun %75'inin kas hücreleri tarafından alındığı, %2-3'lük kısmının ise yağ dokusu tarafından alındığı gösterilmiş ve insülin direncini başta iskelet kası cevabının belirlediği ortaya konmuştur (65).

Kardiyometabolik hastalık riskinin öngörücüsü olan metabolik sendromda insülin salgılanmasının erken fazında bozulma olur ve bu hastalarda obezite düzeltilemezse insülin direnci tip 2 diyabetes mellitus ile sonuçlanabilir (68). Obez çocuklarda ciltte özellikle ense ve aksiller bölgede görülen akantozis nigrikans insülin direncinin önemli bir öngörücüsüdür (69).

Periferik insülin duyarlılığını göstermede altın standart kabul edilen öglisemik hiperinsülinemik klemp testi, pahalı, zaman alıcı ve sık kan örnekleme gerektirdiği için uygulaması zordur ve günlük klinik pratikte sık kullanılmaz. Bunun yerine açlık insülin ve glukoz seviyelerinin ölçümü ya da OGTT sırasında bakılan insülin seviyelerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (70, 71). İnsülin duyarlılığını ölçmeyi kolaylaştırmak için geliştirilen Homeostatic model assessment (HOMA) İnsülin direnci (IR) indeksi çocuklarda hiperinsülinemik öglisemik klemp testleri ile yüksek korelasyon göstermektedir (72).

Farklı çalışmalarda HOMA-IR'nin çocuk ve ergenlerdeki normal değerleri belirlenmeye çalışılsa da henüz güvenilir referans aralıkları mevcut değildir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda insülin direnci için HOMA-IR cut-off değeri adolesan olmayan çocuklarda ortalama  $\geq 2-2.5$ , adolesan yaş grubunda ise  $>3,16$  olarak bildirilmiştir (73, 74). Kurtoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise HOMA-IR değerinin insülin direnci için cut-off değeri ergenlik öncesi erkeklerde  $>2,67$ , ergenlik öncesi kızlarda  $>2,22$ , ergen erkeklerde  $>5,22$ , ergen kızlarda ise  $>3,82$  olarak kabul edilmiştir (75).

HOMA-IR: Açlık kan şekeri (mmol) × Açlık insülin (U/ml) / 22,5 veya

Açlık kan şekeri (mg) × açlık insülin (U/ml) / 405 formülü ile hesaplanmaktadır.

Oral glikoz tolerans testi sırasında bakılan açlık insülin seviyesinin >15-20 mIU/ml olması ya da pik insülin seviyesinin >150 mIU/ml olması ve OGTT’de 120. dakikada insülin seviyesinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi desteklemektedir (76).

Asemptomatik hastalarda, serum trigliserit düzeyleri ve trigliseridin HDL kolesterole oranı çocuklarda insülin direnci için yararlı belirteçlerdir. Farklı etnik gruplarda insülin direnci olan çocuk ve ergenleri değerlendirmek için ayarlanmıştır (77).

### 2.2.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

Prediyabet olarak bilinen bozulmuş glukoz toleransı, normal glukoz metabolizması ve aşık Tip 2 diyabet arasında geçiş dönemi olan bir ara hiperglisemi durumudur (78). Obez çocuk ve adolesanların yaklaşık %10’unda bozulmuş glukoz toleransı vardır ve tartı alımının devam etmesi durumunda Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişebilmektedir (79).

Prediyabet obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili olup ilerleyen dönemde kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından da yüksek risk oluşturur (80). Çocuk ve ergenlerde bozulmuş glukoz toleransını tanımlamak için genellikle Amerikan Diyabet Birliği’nin tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Bozulmuş Glukoz Toleransı Tanı Ölçütleri Tablo 2.5’te gösterilmiştir (81).

**Tablo 2.5:** Amerikan Diyabet Birliği (ADA)-2018 Diyabet için artmış risk kategorileri (prediyabet) (81)

Bozulmuş açlık glukozu	Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	75 gr OGTT’de 2. Saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl veya HbA1c %5,7-6,4

\*3 faktörden herhangi birinin varlığı prediyabet olarak yorumlanmaktadır.

İnsülin sekresyonunun, insülin direncine bağlı artmış insülin ihtiyacını karşılamak için yetersiz kalması sonucunda Tip 2 DM görülmektedir (82). Erken yaşta görülen Tip 2 DM beta hücrelerinin fonksiyonlarının hızlı kaybı ve diyabet komplikasyonlarının daha hızlı görülmesi açısından erişkin yaşta görülen Tip 2 diyabetten farklılıklar gösterir (83). Amerikan Diyabet Birliği'nin diyabet tanı ölçütleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir (84).

**Tablo 2.6:** Amerikan Diyabet Birliği'nin diyabet tanı ölçütleri (84)

Açlık plazma glukozu $\geq 126$ mg/dl (Açlık süresi en az 8 saat olmalıdır.)
veya
OGTT 2. Saat plazma glukozu $\geq 200$ mg/dl (75 gr glukoz yüklemesinden sonra)
veya
Rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi $\geq 200$ mg/dl olması (Hipergliseminin klasik semptomları olan hastalarda)
veya
HbA1c $\geq$ %6,5 (Test NGSP tarafından standardize edilmiş metodu kullanan bir laboratuvarında yapılmalıdır.)

\*NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

## 2.3. Metabolik Sendrom

### 2.3.1. Tanım

Reaven ve arkadaşları ilk kez 1988 yılında, erişkinlerde insülin direnci ile hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi gözlemlemiş ve bu hastalıkların birlikteliğinin tesadüfi olmadığını aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür (85). Günümüzde metabolik sendrom; obezite, kan basıncı yüksekliği, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipideminin birlikte görüldüğü, ateroskleroz, kalp damar hastalıkları ve erişkin dönemde morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili tablo olarak tanımlanmaktadır (4, 86).

### 2.3.2. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom, son yıllarda artan obezite oranına paralel olarak erişkinlerde olduğu gibi obez çocuk ve adölesanlar arasında da hızlı yaygınlaşan, kardiyometabolik komplikasyonları nedeniyle yaşamı tehdit eden bir epidemi haline dönüşmektedir (86). Çocuklardaki metabolik sendrom prevalansı dünya çapında farklı ölçüm yöntemleri ve farklı tanı kriterleri kullanılması nedeniyle oldukça değişkenlik göstermektedir (87).

Amerika'da 12-19 yaş aralığında 2430 adölesanın katıldığı 1988-1994 yıllarını kapsayan Ulusal Sağlık Beslenme Araştırması (NHANES) III çalışmasında ATP III kriterlerine göre belirlenen MS sıklığı %4,2 (kızlarda %2,1, erkeklerde %6,1), fazla kilolularda %6,8, obez adölesanlarda ise %28,7 oranında bulunmuştur (88). Duncan ve ark.'ın Amerika'da adölesanların MS sıklığını incelediği NHANES 1999-2000 çalışmasında MS sıklığının adölesanlarda %6,4'e, fazla kilolularda %7,1'e, obez adölesanlarda ise %32,1'e yükseldiği bildirilmiştir (89). 2003-2013 yılları arasında yayınlanan literatürdeki 378 çalışmadan 85'inin dahil edilerek MS prevalansının incelendiği bir çalışmada ise tüm çocuk popülasyonunda MS sıklığı %3,3, fazla kilolu çocuklarda %11,9 ve obez çocuklarda %29,2 oranında bulunmuştur (90).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da kullanılan metabolik sendrom tanı kriterlerinin farklılık göstermesinden dolayı obez çocuk ve ergenlerde MS sıklığının %20-40 aralığında değiştiği görülmektedir (91). Ülkemizde Atabek ve ark.'ın Konya bölgesinde DSÖ kriterlerine göre 169 obez çocuk ve ergeni incelediği çalışmada MS sıklığı %27,2 oranında saptanmıştır (92). Şen ve ark.'ın Ankara'da NCEP-ATP III kriterlerine göre 352 obez çocuk ve ergende yaptığı çalışmada MS sıklığını %41,8 olarak bildirilmiştir (93). Çizmecioğlu ve ark.'ın Kocaeli bölgesinde IDF kriterlerine göre 10-19 yaş arası çocuklarda MS sıklığını incelediği bir başka çalışmada ise genel popülasyonda MS sıklığı %2,3, fazla kilolularda %5,5 ve obezlerde %28,1 oranında bulunmuştur (94).

Yapılan çalışmalarda oldukça değişken prevalans aralıkları bildirilmesine rağmen tüm çalışmalarda saptanan ortak bulgu metabolik sendrom sıklığının tüm dünyada hızla artmakta olduğudur (87).

### 2.3.3. Patofizyoloji

Metabolik sendromun temelinde genetik ve çevresel faktörler yer alır. Genetik açıdan insülin direncine yatkınlığı olan bireylerde sedanter yaşam tarzı ve aşırı beslenme metabolik sendrom riskini artırır. Metabolik sendromun patogeneğinde, asıl patogenik mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir (95).

Abdominal obezite, insülin direnciyle yakından ilişkilidir ve metabolik sendrom ile ortak fizyopatolojik bağlantıyı oluşturur (96). Visseral obezitede batın içinde hipertrofik karakterde biriken yağ dokusu metabolik açıdan çok aktiftir. Aktif olan bu yağ dokusundan serbest yağ asidi (SYA) açığa çıkarak portal sistem ile karaciğere ulaşır. Karaciğerdeki yüksek SYA varlığı insülin direncine ve feedback mekanizma ile hiperinsülinemiye neden olur. Kalçada hiperplastik karakterde biriken yağ dokusu ise metabolik açıdan inaktiftir. Bu yüzden son dönemlerde bel çevresi ölçümü ve bel/kalça ölçümü oranı obezite değerlendirmesi ve metabolik sendrom açısından giderek önemli hale gelmektedir (97-100).

Pankreasın  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanan insülin; karaciğer, kas, yağ ve kan damarları gibi birçok dokudaki hücreye çok yönlü etki ile bağlanır. İnsülin portal sistem yoluyla karaciğere giderek glukoz üretimini baskılar ancak insülin direnci, karaciğerdeki glukoz üretiminin baskılanmasını bozarak anormal glukoz dengesine sebep olur. Bununla birlikte insülin direnci durumunda insülinin tüm etkileri bozulmaz; seçici insülin direnci vardır. Nedeni bilinmeyen bir şekilde insülin hepatik lipogenezi uyararak yağ asitlerinin ve trigliseritlerin dolaşıma salınmasına sebep olur ve adipoz dokunun genişlemesini destekler. Bu durum dislipidemi ve ektopik yağ birikimi ile sonuçlanır (101). Metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinen dislipidemi paterni yüksek tigliserit ve düşük HDL düzeylerini içerir (102).

Ektopik yağ dağılımı plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6) ve CRP gibi artmış inflamatuar faktörleri ile birlikte düşük dereceli inflamasyona neden olan adipositokinlerin salınmasına neden olur (103). Endoplazmik retikulum besin algılayıcısı görevi görür. Fazla besin ya da enerji alınması durumunda endoplazmik retikulum stresi tetiklenerek inflamatuar yolların aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin artması ve mitokondriyal disfonksiyona sebep olabilir (104).

Sonuç olarak, metabolik sendromun patogenezinde ana mekanizma insülin direnci olmakla birlikte ektopik yağ dağılımı ve inflamasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (101).

#### **2.3.4. Tanı Kriterleri**

Çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom tanımıyla ilgili sorunlar günümüzde hala devam etmektedir. Çocukluk çağına yönelik MS tanımlamaları erişkin tanımlamalarından yararlanılarak yapılmıştır. Bu tanımlamalar DSÖ'nün MS tanı kriterleri, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III kriterleri (NCEP-ATP III), modifiye NCEP-ATP III kriterleri ve Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation, (IDF)] tanı kriterleridir (105-107). Bu tanımlamalarda obezite, dislipidemi, kan basıncı yüksekliği ve bozulmuş glukoz toleransı ortak bileşenleri oluşturmakla birlikte ayrıntılarında farklılıklar vardır.

Günümüzde çocuklarda en yaygın kullanılan tanımlama olan IDF kriterleri, yaş aralıklarına göre belirlenmiş olup abdominal obeziteye dikkat çekilmiştir (4, 105). IDF kriterlerine göre 6-10 yaş aralığında bel çevresi  $\geq 90$ . persentil olan obez çocuklar, aile öyküsünde MS, T2DM, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, lipid bozuklukları veya obezite gibi risk faktörleri varsa MS açısından araştırılmalıdır (105). Birçok ülke çocuk ve adölesanlar için kendi bel çevresi persentillerini geliştirmiştir. Ülkemizde de bel çevresi değerlendirmesi için Hatipoğlu ve ark.'ın hazırladığı bel çevresi persentil değerleri bulunmaktadır (108).

**Tablo 2.7:** Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) MS Tanı Kriterleri (105)

**10-16 yaş**

- Bel çevresi  $\geq 90$ . Persantil ya da erişkin eşik değeri (daha düşükse) ve

**Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:**

- Trigliserit  $\geq 150$  mg/dl
- HDL  $< 40$  mg/dl
- Kan basıncı  $\geq 130$  mmHg sistolik ya da  $\geq 85$  mmHg diyastolik
- Açlık plazma glukozu  $\geq 100$  mg/dl (OGTT önerilir) ya da bilinen tip 2 diyabet

**>16 yaş**

- Bel çevresi kızlarda  $\geq 80$  cm, erkeklerde  $\geq 94$  cm ve

**Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:**

- Trigliserit  $\geq 150$  mg/dl
- HDL: erkeklerde  $< 40$ , kızlarda  $< 50$  mg/dl ya da hiperlipidemi tedavisi
- Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg ya da antihipertansif tedavi
- Açlık kan glukozu  $\geq 100$  mg/dl ya da bilinen Tip 2 diyabet varlığı

**Tablo 2.8:** DSÖ Metabolik Sendrom Kriterleri (109)

Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- İnsülin Direnci veya
- Diabetes mellitus (Açlık kan şekeri >126 mg/dl, oral glukoz tolerans testinde 2. saatte kan glukozu >200 mg/dl) veya
- Bozulmuş açlık glukozu (Açlık kan glukozu 100-125 mg/dl) veya
- Bozulmuş glukoz toleransı (Oral glukoz tolerans testinde 2. saatte kan glukozu 140-199 mg/dl)

Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:

- Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> veya bel-kalça oranının erkekte >0,9, kadında >0,85 olması)
- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı ≥140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserit düzeyi ≥150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)
- İdrarda albümin atılımının ≥20 µg/dk veya albümin/kreatinin oranının ≥30 mg/g olması.

**Tablo 2.9:** Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterleri (110)

Aşağıdakilerden en az üçünün varlığı:

1. Abdominal obezite: Bel çevresi Erkek >102 cm, Kadın > 88 cm
2. Triglicerit düzeyi ≥ 150 mg/dl (≥ 1,69 mmol/l)
3. Düşük HDL düzeyleri: Erkek < 40 mg/dl (1,04 mmol/l), Kadın < 50 mg/dl (< 1,29 mmol/l)
4. Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)
5. Kan basıncı ≥ 135/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak.

## 2.4. Obezitede Yağ Dokusunun Rolü

Yağ dokusu vücudun enerji metabolizmasında rol oynamasının yanı sıra bir takım enzimlerin, hormonların, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılandığı endokrin organ görevi de görmektedir (111). İnsan vücudunda yapısal ve işlevsel olarak farklılık gösteren kahverengi yağ dokusu (KYD), beyaz yağ dokusu (BYD) ve bej (beyaz içinde kahverengi) yağ dokusu olmak üzere üç tür yağ dokusu vardır (112).

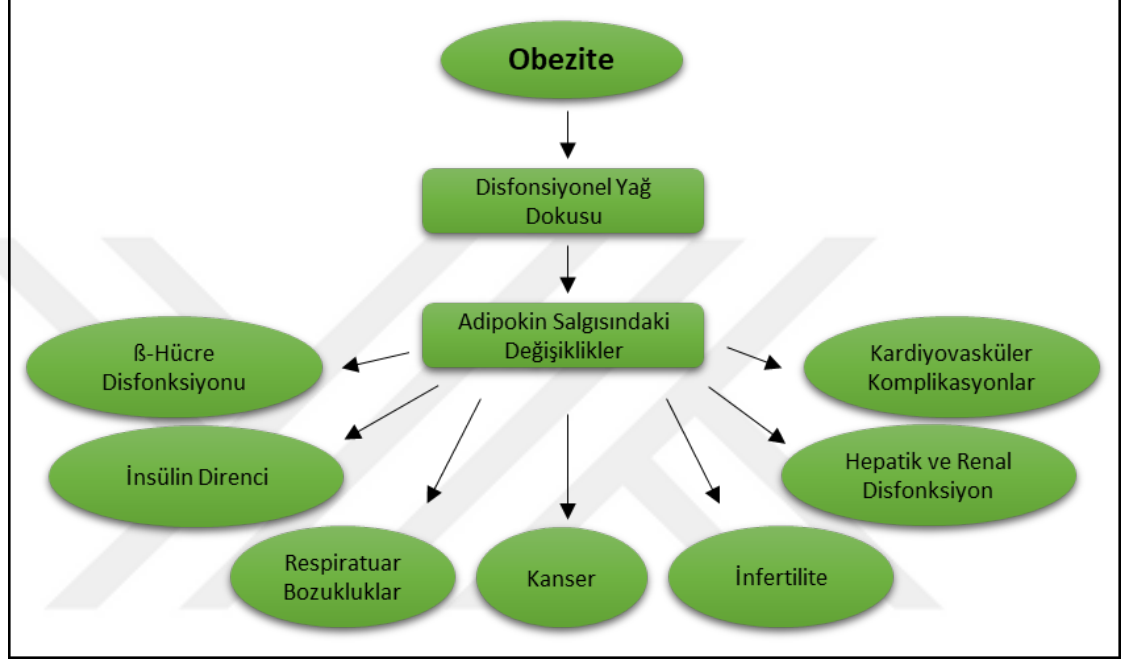
### 2.4.1. Beyaz Yağ Dokusu (BYD)

Beyaz yağ dokusu; uniloküler büyük yağ damlasından oluşur, düşük mitokondri içerir ve düşük oksidatif hıza sahiptir. Vücuttaki en büyük yağ deposunu BYD oluşturur. BYD aşırı beslenmeye yanıt olarak, karaciğer ve iskelet kası gibi diğer metabolik dokularda lipid birikimini önlemek amacıyla trigliserit depolayarak kütesini genişletebilir (113). Adipositlerden sentezlenen lipoprotein lipaz (LPL) plazmadaki trigliseritlerin yağ hücrelerine alınmasında asıl düzenleyicidir. İnsülin LPL aktivasyonunun düzenlenmesine, lipolizin baskılanmasına ve glukoz uptake'nin artırılmasına etki ederek trigliserit depolarının artmasını sağlar (43, 114).

Enerji eksikliği durumunda ise BYD'de lipoliz meydana gelir ve trigliseritler, gliserol ve esterleşmiş yağ asitlerine (SYA) parçalanarak enerji ihtiyacını karşılamaya çalışırlar (115). BYD'nin enerji depolamasının yanında çeşitli fizyolojik etkilere sahip adipositokinleri salgılayan bir endokrin organ işlevi gördüğü de anlaşılmıştır. Salgıladığı bu adipokinlere, glukoz metabolizmasında etkili; adiponektin ve rezistin, lipid metabolizmasında etkili; kolesterol ester transfer proteini (CETP) ve Retinol Bağlayıcı Protein-4 (RBP-4), inflamasyonda etkili; TNF-  $\alpha$ , IL-6, IL-8, C reaktif protein (CRP), monosit kemoatraktif protein (MCP-1), pıhtılaşmada etkili; plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), kan basıncı regülasyonunda etkili; anjiyotensinojen, anjiyotensin II ve beslenme davranışında etkili leptin örnek verilebilir (116, 117).

Beyaz yağ dokusunda bulunan mitokondrinin aktivitesi, obezite ve fazla lipid yükü durumunda azalır. Bu da SYA'nın uygun olmayan  $\beta$ -oksidasyonuna ve mitokondriyal disfonksiyona yol açar. Bunun sonucunda, yağ dokusundaki fazla SYA karaciğer ve iskelet kası gibi adipoz doku dışı dokulara salınır ve kullanılmadığı takdirde ektopik birikimle sonuçlanır (118). Yağ hücrelerine yağ asidi akışındaki artış aynı zamanda

SYA'nın trigliseritlere daha fazla sentezlenmesini gerektirir ancak bu, endoplazmik retikulum (ER) stresinin JNK yolunu aktive etmesine ve dolayısıyla yağ hücrelerinde insülin direncinin daha da artmasına sebep olabilir (64). Obezite ile ilişkili sağlık sorunlarının gelişiminde işlevsiz yağ dokusunun da rol aldığı düşünülmektedir (119).



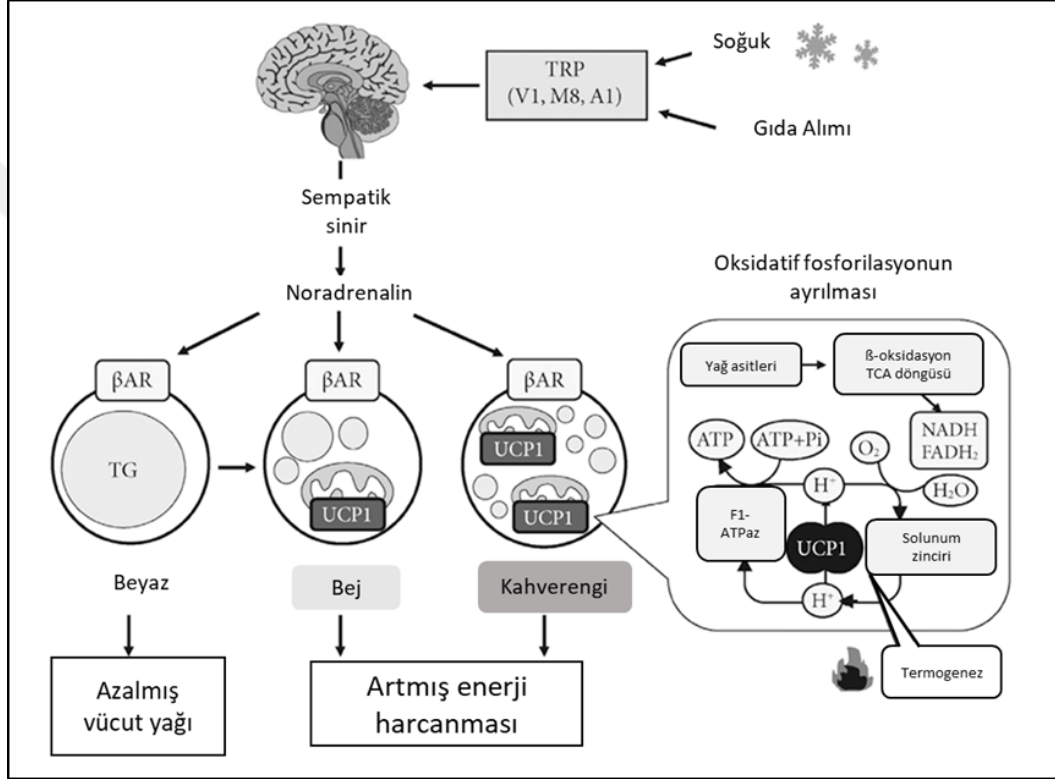
**Şekil 2.3:** Obezite ile ilgili sağlık sorunlarının gelişiminde işlevsiz yağ dokusunun rolü (119)

#### 2.4.2. Kahverengi Yağ Dokusu (KYD)

Kahverengi yağ dokusu; multiloküler, vaskülarize, mitokondri bakımından zengin, metabolik olarak oldukça aktiftir ve sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Beyaz yağ dokusuna göre daha düşük lipid içeriğine sahiptir. İnsanlarda başlıca servikal, aksiller, supraklavikular, paravertebral ve üst mediastinal abdominal bölgede bulunur. Beyaz ve kahverengi yağ dokusu enerji metabolizması açısından oldukça zıt rollere sahiptir (120, 121).

Kahverengi yağ dokusu vücut ısısının ve enerji tüketiminin kontrolüne katkıda bulunan termogenez için önemlidir (122). Mitokondri iç membranında yüksek düzeyde bulunan ayırıcı protein 1 (UCP1), KYD'nin spesifik proteinidir ve enerji harcanmasına katkıda bulunması nedeniyle obezitenin kontrolünde ilgi çekici bir hedef olarak görünmektedir. Soğuğa maruz kalma ya da besinlerin oral yoldan alınmasına yanıt olarak yağ

dokularındaki sempatik sinir aktivitesi artar. Noradrenalin,  $\beta_3$ -adrenerjik reseptörlere etki ederek cAMP ikinci haberci yolağıyla trigliseritin hidrolizi için sinyal aşamalarını başlatır. Hormona duyarlı lipazın fosforilasyonu lipolizi uyarır. Açığa çıkan yağ asitleri UCP1'i aktive eder. Aktif hale gelen UCP1, oksidatif fosforilasyonu ATP sentezinden ayırarak enerjiyi ısı olarak açığa çıkartır (123, 124).



**Şekil 2.4:** Kahverengi yağ dokusunun enerji harcama ve vücut yağ dokusunu düzenleme mekanizması (123)

Yapılan çalışmalarda, egzersiz ile birlikte BYD'de kahverengileşme, KYD'de hiperplazi ve UCP1 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Egzersizin metabolik sağlığı iyileştirmesi bu mekanizma aracılığıyla olabilir (125). Yağ hücresinde bulunan PPAR  $\gamma$  (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör), yağ hücresinin farklılaşmasında ve vücut yağ kütlesinin oluşmasında rol alır. Obezlerde özellikle visseral yağ dokusunda artmış olarak bulunan PPAR  $\gamma$ , glukoz homeostazını düzenleyerek insülin direncinin oluşmasını engeller (126).

## 2.5. Miyokinler

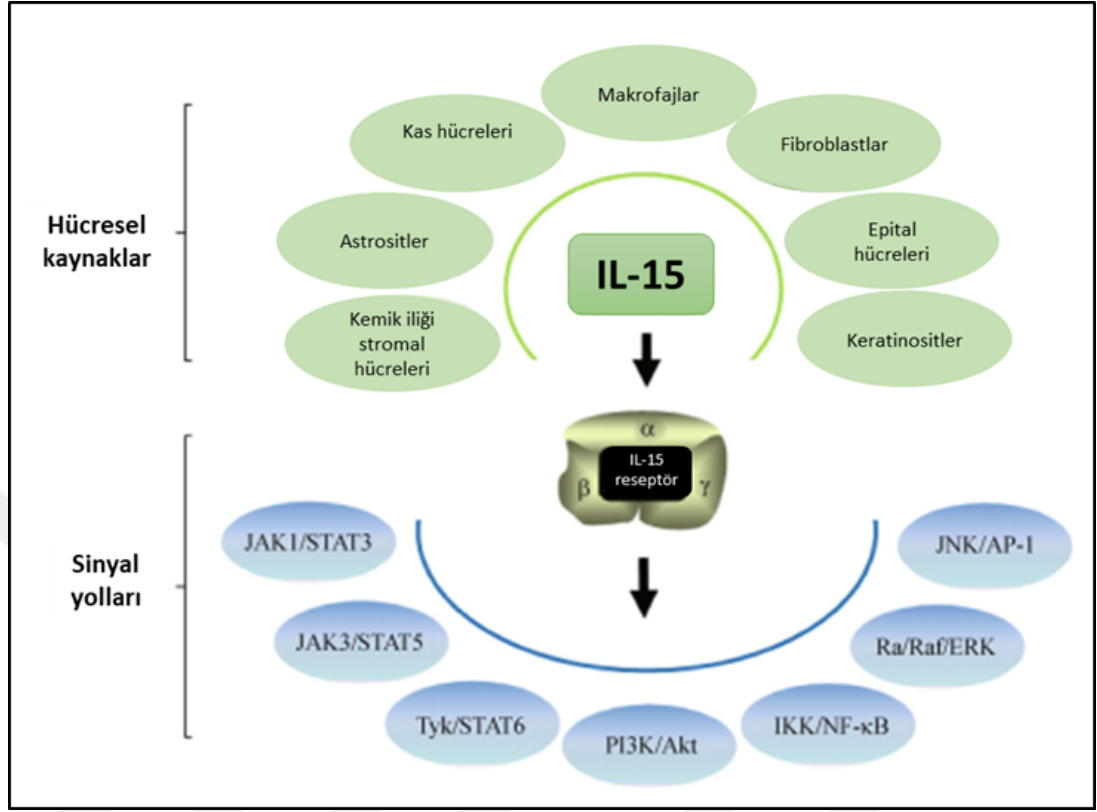
Son yıllarda ‘miyokinlerin’ hem kas içinde hem de uzak dokulardaki metabolik süreci düzenlemek için iskelet kasından salgılanan proteinler olduğu ve iskelet kasının da endokrin bir organ olduğu anlaşılmıştır (127).

Bu miyokinlere örnek olarak; IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, miyostatin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21),  $\beta$ -aminoizobütirik asit (BAİBA), lösemi inhibe edici faktör (LIF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), irisin, eritropoietin (EPO), miyonektin ve dekorin verilebilir (128).

### 2.5.1. İnterlökin-15 (IL-15)

Obezitenin hem yağ dokusundan hem de immun hücrelerden etkilenen kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle obezite etyolojisinde sitokinlerin de rol oynayabileceği düşünülmüştür (6). IL-15 son zamanlarda obezite ve vücut kitle düzenlemesiyle ilişkisi nedeniyle ön plana çıkan immünmodülatör bir sitokindir (7).

IL-15; doğal öldürücü (NK) hücre sitotoksitesini aktive ederek T ve B hücre proliferasyonunu uyarır, T hücrelerini ve nötrofilleri apoptozdan koruyabilir (129). IL-15 ve IL-2 benzer biyolojik aktivitelere sahiptir. Ancak IL-2; yalnızca aktive T hücreleri tarafından üretilirken, IL-15; makrofajlar, fibroblastlar, epitel hücreleri, keratinositler, astrositler ve kemik iliği stromal hücreleri dahil birçok hücre tipi tarafından üretilir. IL-15, başta iskelet kası olmak üzere plasenta, böbrek, akciğer ve kalpte de ifade edilmektedir (130, 131). IL-15 reseptörü, hedef hücrelerdeki çoklu sinyal yollarını aktive edebilir. Bu sinyal yolları Şekil 2.5’te belirtilmiştir (131). PI3K/Akt yolu, kas hücrelerinde glukoz alımını ve lipid sentezini destekler (132).

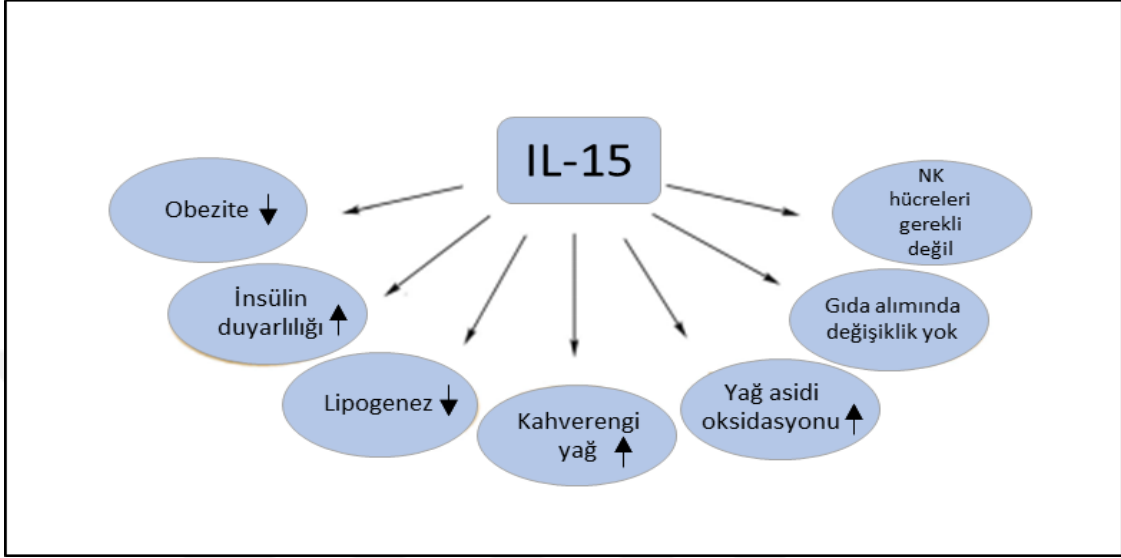


Şekil 2.5: IL-15'in hüresel kaynakları ve sinyal yolları (133)

IL-15 ekspresyonunun bağışıklık hücrelerinde endotoksinle, kas hücrelerinde fiziksel egzersizle ve muhtemelen büyüme hormonu ile indüklendiği düşünülmektedir (134). Ancak henüz insanlarda IL-15 sekresyonuna yol açan uyarılar net olarak bilinmemektedir (8). Akut egzersiz lipolizi artırır ve IL-15 sekresyonu için potansiyel bir uyarıcı olabilir ancak Nieaman ve ark'ın direnç ve dayanıklılık egzersizini takiben kandaki sitokin düzeylerini incelediği çalışmada egzersizle dolaşımdaki IL-15'te artış olmadığı gözlenmiştir (9). Bu yüzden IL-15'in egzersize bağlı lipolizden kısmen sorumlu olduğu, ek olarak yağ dokusundan salınan ve hareket eden IL-15'in; adipositlerden yağ asitlerinin salınımını sağlayan otokrin/parakrin etki eksenine sahip olabileceği düşünülmektedir (135).

Geçtiğimiz dönemde yapılan çalışmalarda, IL-15'in hayvan ve insan modellerinde lipid birikimi ve mobilizasyonu, kahverengi yağ dokusu işlevi, insülin duyarlılığı, mitokondriyal aktivite, miyofiber bileşimi, endoplazmik retikulum stresi ve bağırsak mikrobiyotasını düzenlemek için terapatik potansiyele sahip olabileceği gösterilmiştir. Bu

yüzden IL-15 araştırmaları, obezitenin tedavisi ve önlenmesi için umut vaat etmektedir (8, 11, 136).



**Şekil 2.6:** IL-15 ile yağ ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi (133)

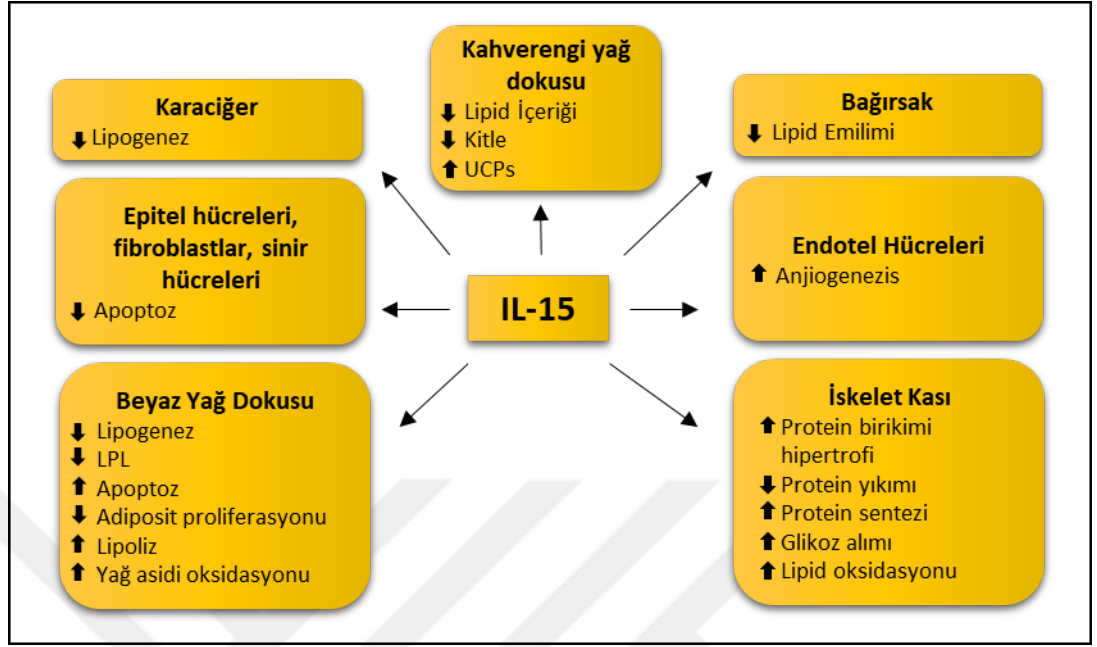
Hayvan ve insan çalışmalarında IL-15 maruziyetinin lipid alımı, depolanması, mobilizasyonu ve oksidasyonu dahil olmak üzere lipid dengesi denkleminin her iki tarafını da düzenleyebildiği belirtilmiştir (63). IL-15'in yağ dokusunun düzenlenmesinde rol aldığına dair ilk kanıt sıçanlara uygulanan IL-15 tedavisinin gıda alımını etkilemeden beyaz yağ dokularında, trigliserit miktarında ve karaciğer yağlanmasında büyük oranda azalma olduğunu gösteren çalışmadan elde edilmiştir. Bu bulgular IL-15'in hepatositlerde ve adipositlerde lipogenezi inhibe edebileceğini gösterir (7). Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, IL-15 tedavisinin farklılaşmış mürin 3T3-L1 adipositlerinde lipid birikimini inhibe ettiği gösterilmiş ve IL-15'in yağ dokusunu düzenleyen bir kas-yağ endokrin ekseninde işlev gördüğü belirtilmiştir (137).

IL-15'in KYD'de lipidle ilişkili transkripsiyon faktörlerini (PPAR  $\delta$  ve  $\alpha$ ), termojenik proteinleri (UCP1 ve UCP3) ve ayrıca yağ asitlerinin membran ve mitokondriyal taşınmasında rol oynayan diğer proteinleri düzenleyerek, lipid tüketiminde rol oynadığı düşünülmektedir (138). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelere uygulanan IL-15'in, kontrol farelerine kıyasla gövde yağlanmasında azalmaya sebep olduğu ve beyaz yağ dokusu adipositlerinin büyümesini inhibe ederek daha küçük adiposit çapına sahip

olduğu gösterilmiştir (11, 139). Ayrıca insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da dolaşımdaki IL-15'in vücut yağ oranı ve gövde yağ oranı ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir (140).

Aksine ocukluk çağında yapılan tek çalışmada, anoreksiya nevroza ve obezitesi olan ergen kızların, normal kilolu kontrol grubuna göre dolaşımdaki IL-15 seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (141). Alvarez ve ark. leptin eksikliği olan obez fareler ve yağsız Zucker sıçanlarında IL-15 uygulanmasının beyaz yağ dokusu ve lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya neden olurken, leptin reseptörü eksikliği olan Zucker sıçanlarının IL-15 tedavisine yanıt vermediğini göstermiştir. IL-15'in anti-obezite etkilerinde T hücreleri ve NK hücrelerine gerek yoktur, ancak leptin reseptörü gereklidir (136). Ek olarak IL-15, antiadipojenik rollerini, pre-adipositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını azaltmak gibi bir takım fizyolojik olayı etkileyerek uygulayabilir (142). IL-15, beyaz yağ dokusu hücrelerinde apoptozu teşvik edebilir (143). Aynı zamanda izole edilmiş domuz adipositleri üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-15'in lipolitik süreçte önemli rol oynadığına dair kanıtlar sunulmuştur (144).

Hayvan ve hücre çalışmalarında IL-15'in artan ekspresyonu ve konsantrasyonu endokrin benzeri (iskelet kası, kan ve yağ dokusu) eksen yoluyla yağ dokusu kitlesinde önemli azalmalara neden olmuştur. Ancak Pierce ve ark.'ın insanlarda yaptığı çalışmada, bir saatlik bisiklet egzersizi sonrası iskelet kası IL-15 seviyesinde, zayıf ve obez bireyler arasında anlamlı fark olmadığı ayrıca dolaşımdaki IL-15 seviyesi ile de bağlantılı olmadığı belirtilmiştir. İlginç bir şekilde, istirahat halindeki subkutan yağ dokusunun IL-15 kaynakları, obezlerde zayıf bireylere göre daha yüksek ve subkutan yağ dokusunun lipoliz miktarı ile ilişkili bulunmuştur. IL-15, insanlarda egzersize bağlı lipolizde yer almayabilir, çünkü egzersizle uyarılan subkutan yağ dokusunun lipoliz değişiklikleri, kan ve subkutan yağ dokusundaki egzersize bağlı IL-15 değişiklikleri ile ilişkili değildir. Pierce ve ark. insanlarda bir IL-15 endokrin ekseninin varlığı düşüncesinin aksine insan yağ dokusunda araştırılmamış bir IL-15 otokrin/parakrin ekseninin olabileceğini savunmuştur (10).



Şekil 2.7: IL-15'in metabolik etkileri (145)

IL-15, yağ dokusunda mitokondriyal fonksiyonu ve SYA oksidasyonunu doğrudan etkileyebilir. IL-15'i aşırı ekspresse eden farelerde, mitokondriyal değişikliklerin vücut ağırlığındaki değişikliklerden önce gerçekleştiği belirtilmiştir (146). IL-15, PPAR $\delta$  ve PPAR $\alpha$ 'yı yukarı doğru düzenleyerek SYA'nın mitokondriye taşınmasını ve UCP ekspresyonunu artırıp termogenezini teşvik eder ve böylece enerji depolarını azaltarak obeziteyi inhibe eder (147).

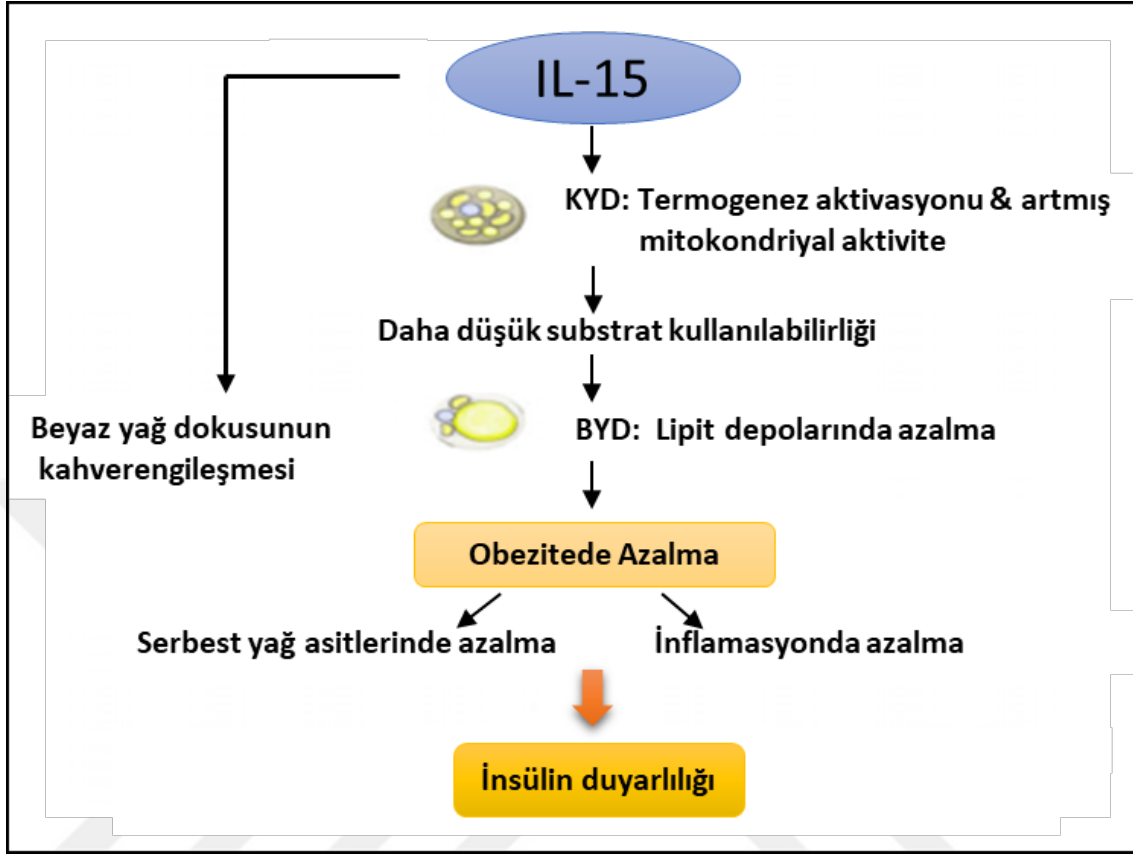
IL-15'in yağ önleyici etkisine katkıda bulunan mekanizmalardan biri de bağırsak emilimi üzerinde gözlenen etkileridir. Denek hayvanlarında IL-15'in gastrik boşalma ve bağırsak hareketliliği üzerinde hiçbir etkisi olmadan bağırsakta lipid emilimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Böylece IL-15'in eksojen lipidin organizmaya girişini de azalttığı düşünülmektedir (148).

IL-15'in, kas büyümesinde etkili bir anabolik faktör olduğu belirtilmiştir. IL-15, iskelet kasında farklılaşmış miyositleri ve kas liflerini uyararak miyozin ağır zincir birikimini artırabilir (149). Memelilerdeki iskelet kası, tip I lifleri (oksidatif) ve tip II liflerinden (glikolitik) oluşur. Tip I fiberler mitokondri açısından zengin ve yüksek oksidatif oranlara sahiptir, tip IIb fiberler yağları oksitlemek ve oksidatif stresle başa

çıkmak için düşük bir kapasite sergilerler. IL-15, özellikle tip II lifleri ile yüksek seviyelerde eksprese edilir. Obez kişilerdeki değiştirilmiş lif tipi bileşimi (oksidatiften glikolitiğe), düşük dereceli kronik inflamasyona neden olabilir ve bu da mitokondriyal disfonksiyona ve insan iskelet kasında insülin direncine sebep olabilir (150). IL-15'in miyotüplere uygulanmasının PPAR  $\delta$  sinyallemesine bağlı olarak, mitokondriyal aktiviteyi artırdığı ve iskelet kasında SYA oksidasyonunu teşvik ettiği düşünülmektedir (145).

IL-15, etkilerini IGF-1'den bağımsız olarak tamamen farklılaşmış iskelet miyotüpleri üzerinde göstererek protein yıkımını inhibe eder (151). İskelet miyotüplerinde sadece protein sentezini uyarıcı IGF-1'in aksine, IL-15'in hem protein sentezini uyardığı hem de protein yıkımını inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu bulgular, IL-15'in iskelet kası hücreleri üzerindeki etkilerinin IGF-1'den farklı olduğunu göstermektedir. IGF-1'in çeşitli kanser türleriyle ilişkili olması ve hücre bölünmesini uyarması nedeniyle kansere bağlı kaşeksi ve yaşa bağlı kas kaybının tedavisinde kullanılabilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle IL-15'in alternatif tedavi stratejisi olabileceği düşünülmektedir (151). Ayrıca bazı çalışmalarda IL-15'in, insanlarda direnç egzersizi eğitimine bağlı kas kütlesi artışında bir aracı olabileceği öne sürülmüştür (152).

IL-15'in glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığını iyileştirmede rol oynadığı düşünülmektedir (153). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelere IL-15 içeren genin transferi, azaltılmış açlık glukoz seviyeleri ve gelişmiş insülin duyarlılığı ile sonuçlanır. Ayrıca kas glukoz taşıyıcısı 4 (GLUT4)'ün mRNA ekspresyonunu artırır ve karaciğer Pdk4'ün (glukoz oksidasyonunu inhibe eden gen) regülasyonunu inhibe eder. Böylece IL-15, karaciğer ve kastaki glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde, karaciğerdeki yağ birikiminin bloke edilmesinde ve diyabet gelişiminin inhibisyonunda rol oynayabilir. Gelecekte bir antidiyabetojenik ilaç olarak olası rolü araştırılmalıdır (139).



**Şekil 2.8:** Obezitede IL-15'in önerilen etki mekanizması (63)

Endoplazmik retikulum stresi, insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur. Yapılan hayvan çalışmalarında IL-15 ekspresyonunun, kasta endoplazmik retikulum stresini doğrudan inhibe ederek insülin direnci üzerinde faydalı etkiler gösterebildiği belirtilmiştir (154).

Son yıllarda BYD'nin kahverengileşmesini uyararak metabolik sağlığın iyileştirilmesini sağlamak ve bu sayede BYD'nin olumsuz etkilerini dengelemek yoğun ilgi görmektedir (155). IL-15 tedavisi, yağ asidi oksidasyonunu ve kahverengi yağ dokusu fonksiyonunu uyararak enerji harcanmasını sağlar. IL-15, kahverengi yağ dokusunda UCP1 ve PPAR $\delta$  /  $\alpha$ 'nın ekspresyonunu artırır (138). IL-15'in PPAR $\delta$  /  $\alpha$  sinyali yoluyla beyaz yağ dokusunda kahverengileşmeyi teşvik edebileceği düşünülmektedir (63)

Bugüne kadar yapılan hayvan ve hücre çalışmalarında IL-15'in obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitusu önlediğine ve tedavide kullanılabileceğine dair umut

verici bulgular elde edilmiştir. Ancak insan çalışmaları kısıtlı sayıda olup, IL-15'in çocukluk yaş grubunda obez ve metabolik sendromlu olgulardaki konsantrasyonları, vücut kompozisyonunu ne ölçüde düzenlediği ve aynı zamanda kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Gelecekte IL-15'in metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk faktörlerinin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağını anlaşılabilmesi için daha çok çalışma ve daha güvenilir verilere ihtiyaç duyulmaktadır.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Araştırmanın Kapsamı**

Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Endokrin Polikliniği'ne başvuran yaşları 10-17 arasında değişen toplam 70 çocuk katıldı. Çocuklar üç grup altında incelendi. İlk grupta metabolik sendromu olan 24 çocuk, 2. Grupta MS olmayan 22 obez çocuk ve 3. Grupta hastanemizin polikliniklerine çeşitli yakınmalar ile başvuran 24 normal kilolu çocuk yer aldı.

Endokrin patolojilere bağlı obezitesi olan (Hipotiroidi, cushing sendromu vs.), sendromik obezitesi olan, kan tetkiklerini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan (steroid hormonu vs.), bilinen kronik enflamatuar hastalığı olan ve son 6 aydır DSÖ önerilerindeki gibi günde 60 dakika veya daha fazla egzersiz yapan olgular düzenli egzersiz yapıyor olarak kabul edilerek çalışmamıza dahil edilmedi. Çalışmamıza dahil edilen tüm çocuk ve aileleri çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

#### **3.2. Etik kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) onayı**

Çalışmamız için Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.06.2019 tarih ve 11/15 karar no'lu etik kurul onayı ve BAP Birimi'nden 6.2019/13 no'lu proje onayı alındı.

#### **3.3. Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene**

Çalışmaya katılan tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Hastaların boyları sabit Seca 240 stadiometre ile ve tartıları en hafif giyimleri ile Tech Kiker Plus terazide ölçüldü. Vücut kitle indeksi  $\text{kg/m}^2$  olarak ve VKİ SDS değerleri CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) verilerine göre hesaplandı (156). Obezite tanısı için, "Pediatrik Endokrin Topluluğu (PES) 2017 kılavuzuna göre VKİ  $\geq 95$ . persantil olarak kabul edildi (157).

Bel çevresi dik pozisyonda, esnemeyen mezura ile arkus kosta ile spina iliaka anterior süperior arası mesafenin orta noktasından geçecek şekilde ölçülerek santimetre

(cm) olarak kaydedildi. Bel çevreleri Hatipoğlu ve ark.'ın 7 yaş ve üzeri Türk çocuk ve ergenleri için yaş ve cinsiyete göre belirledikleri referans değerleri kullanılarak değerlendirildi (108).

Kan basıncı ölçümü her çocuğa uygun boyutta manşon kullanılarak, 20 dakikalık istirahatten sonra, AND dijital veya Erka manuel tansiyon aletleri ile ölçüldü. Her çocuğun yaş, cinsiyet ve boya göre kan basıncı persentilleri belirlendi (158). Kan basıncının 90-95 persentil arasında olması prehipertansiyon, >95 persentilin üzerinde olması ise hipertansiyon olarak kabul edildi (37).

### **3.4. Vücut Kompozisyon Analizi**

Vücut kompozisyon analizi için Tanita MC-780 MA ölçüm cihazı kullanıldı. Bu cihaz ile 6 ayrı bölgeye 18 rezistans ve 18 reaktans değeri ile 6 faz açısı değeri eşlik ederek 42 adet empedans değeri ölçülüp total ve segmental vücut analizi yapıldı. Ölçüm öncesinde hastaların aç olmasına ve fazla sıvı tüketmemiş olmasına dikkat edildi. Cihaza hastaların yaş, cinsiyet ve boy bilgileri girilerek hafif kıyafet ve çıplak ayakla cihazın ayak elektrotlarına çıkılması ve cihazın metal kollarından iki el ile tutulması istendi. Ölçüm tamamlandığında biyoelektrik impedans analizi ile hastaların ağırlık (kg), vücut kitle indeksi, bazal metabolizma hızı, vücut yağ miktarı (kg), vücut yağ oranı (%), vücut yağsız kitle miktarı (kg), vücut yağsız kitle oranı (%), gövde yağ oranı (%), segmental yağ, kas dağılımları ve toplam vücut sıvısı miktarı belirlendi.

### **3.5. Laboratuvar Ölçümleri**

Çalışmamıza katılan tüm çocuklardan 10-12 saatlik açlık sonrasında sabah 08:00-10:00 saatleri arasında jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan kan örneği 3000 devir ile 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışma yapılıncaya kadar alikotlanıp -80°C'de muhafaza edildi. Laboratuvar tetkiklerinden glukoz, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), insülin, HOMA-IR ve CRP Abbot Architect C16200 cihazı ile çalışıldı. HOMA-IR değerleri glukoz ve insülin sonuçlarına göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı.

Çalışmada insan interlökin-15 (IL-15) ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory E0097Hu) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısında bekletildi. Stok standart (1600 ng/L) çözdürüldükten sonra seri dilüsyon yapıldı. IL-15 antikoruna kaplı 96 kuyucuklu mikropalakalara standartlardan 50 µL, örneklerden 40 µL ve üzerine 10 µL anti-IL-15 antikoruna eklendikten ve mikropalakanın üstü kapatıldıktan sonra 37° C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kit içerisindeki 30X’lik yıkama tamponu distile su ile 1X’e seyreltilip mikropalaka 350 µL 1X yıkama tamponuyla 5 kere yıkandı. Boş kuyulara 50 µL substrat solüsyonu A ve substrat solüsyonu B eklenip üstü kapatıldıktan sonra karanlıkta 37° C’de 10 dakika inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi. Örneklerin optik dansitesi mikropalaka okuyucu (Varioskan Flash Multimode Reader, Thermo, Waltham, MA) 450 nm’de okundu.

Hastalar dislipidemi açısından değerlendirilirken, “Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHBLI)” tarafından belirlenen kan lipid profili sınırları esas alındı ve total kolesterol, LDL ve trigliseritin yüksek; HDL’nin ise düşük değerleri dislipidemi kabul edildi (49).

Dislipidemi tanımı için aşağıdakilerden en az birinin varlığı gerekmektedir. (49):

- Total kolesterol  $\geq$  200 mg/dl
- LDL  $\geq$  130 mg/dl
- HDL  $<$  40 mg/dl
- Trigliserit  $\geq$  130 mg/dl

Hastalar nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) açısından değerlendirilirken NASPGHAN’nın önerilerine göre ALT düzeyi kızlarda  $>22$  U/L, erkeklerde  $>26$  U/L, AST  $> 40$  U/L yüksek olarak kabul edildi. 10 yaş üzeri obezlerde ise ALT düzeyinin (kızlarda  $\geq 44$  U/L, erkeklerde  $\geq 50$  U/L) normal değerine göre iki katından fazla artış olmasının NAFLD tanısı koymak için %26 spesifik ve %88 sensitif olduğu göz önünde bulundurularak bu hastalar ayrı olarak değerlendirildi (57).

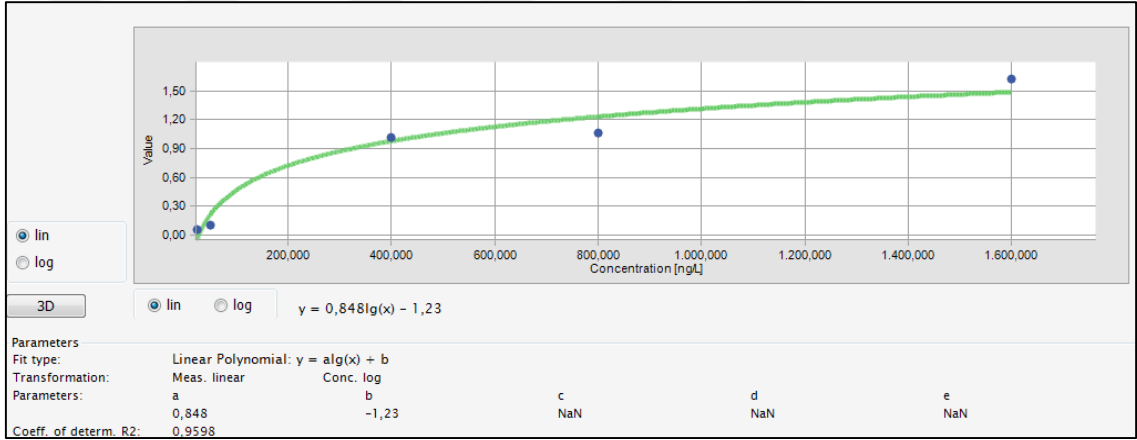
Hastaların insülin direncini değerlendirmek için açlık insülin ve HOMA-IR değerleri kullanıldı. HOMA-IR: [Açlık kan şekeri (mg)  $\times$  açlık insülin (U/ml) /405] formülü ile hesaplandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsi 10 yaşın üzerinde ve

adölesan yaş grubunda olduğu için HOMA-IR >3,16 olması ve açlık insülin seviyesinin ise >15-20 mIU/ml olması insülin direnci olarak kabul edildi (74).

Obez hastalarda metabolik sendrom varlığı, Uluslararası Diyabet Federasyonunun Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri esas alınarak belirlendi (105).

### 3.6. Hesaplama

Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizilen standart bir log-log eğri elde edilip sonuçlar ng/L olarak hesaplandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: IL-15 standart grafiği

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p=0,05 olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Endokrin Polikliniği'ne başvuran yaşları 10-17 arasında değişen toplam 70 çocuk katılmıştır. Çocuklar üç grup altında incelenmiştir. İlk grupta metabolik sendromu olan 24 çocuk, 2. Grupta MS olmayan 22 obez çocuk ve 3. Grupta kontrol grubu olarak 24 normal kilolu çocuk yer almıştır.

Metabolik sendrom grubunun yaş ortalaması  $13,6 \pm 2,1$ , MS olmayan obez grubunun  $12,7 \pm 2,4$ , kontrol grubunun ise  $13,9 \pm 1,8$ 'dir. Kontrol, obez ve metabolik sendrom grubunda hastaların yaşları anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ). Çalışmamıza katılan metabolik sendrom grubunun 15'i (%62,5) erkek, 9'u (%37,5) kızdır. Obez grubunun 9'u (%40,9) erkek, 13'ü (%59,1) kızdır. Kontrol grubunun 10'u (%41,7) erkek, 14'ü (%58,3) kızıdan oluşmaktadır. Kontrol grubu, obez grubu ve metabolik sendrom gruplarında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1:** Olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu			Obez Grubu			Metabolik Sendrom Grubu			p
	Ort.±ss/n-%	Med		Ort.±ss/n-%	Med		Ort.±ss/n-%	Med		
Yaş	13,9 ± 1,8	14		12,7 ± 2,4	12		13,6 ± 2,1	14	0,11 <sup>k</sup>	
Cinsiyet	Erkek 10	41,7%		9	40,9%		15	62,5%	0,242 <sup>x</sup>	
	Kadın 14	58,3%		13	59,1%		9	37,5%		

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

\* Obez Grubu ile fark  $p < 0,05$  / † Metabolik Sendrom Grubu ile fark  $p < 0,05$

Metabolik sendrom grubunda ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri ve bel çevresi kontrol grubu ve obez grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p < 0,05$ ). Obez grubunda ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri ve bel çevresi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Olguların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Obez Grubu		Metabolik Sendrom Grubu		p	
	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med		
Ağırlık (kg)	53,2 ± 10.6*‡	53	73,4 ± 13.8‡	71	90,9 ± 17,2	87	<b>0,000</b>	<sup>A</sup>
Ağırlık SDS	0,07 ± 0.66*‡	0,2	2,09 ± 0.44‡	2,2	2,49 ± 0,40	2,5	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
Boy(cm)	163,6 ± 11.4*	167	157,5 ± 8,9	156	166,0 ± 10.9*	165	<b>0,012</b>	<sup>K</sup>
Boy SDS	0,27 ± 0,95	0,2	0,63 ± 0,98	0,8	0,71 ± 1,01	0,8	<b>0,248</b>	<sup>K</sup>
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	19,7 ± 2.42*‡	20	29,4 ± 3.4‡	29	32,8 ± 3,8	31	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
VKİ SDS	-0,12 ± 0.81*‡	- 0,1	1,93 ± 0.58‡	2,0	2,27 ± 0,26	2,3	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
Bel Çevresi (cm)	68,5 ± 7.0*‡	69	101,2 ± 9.9‡	99	110,8 ± 8,0	111	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup>Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

\* Obez Grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Metabolik Sendrom Grubu ile fark p < 0.05

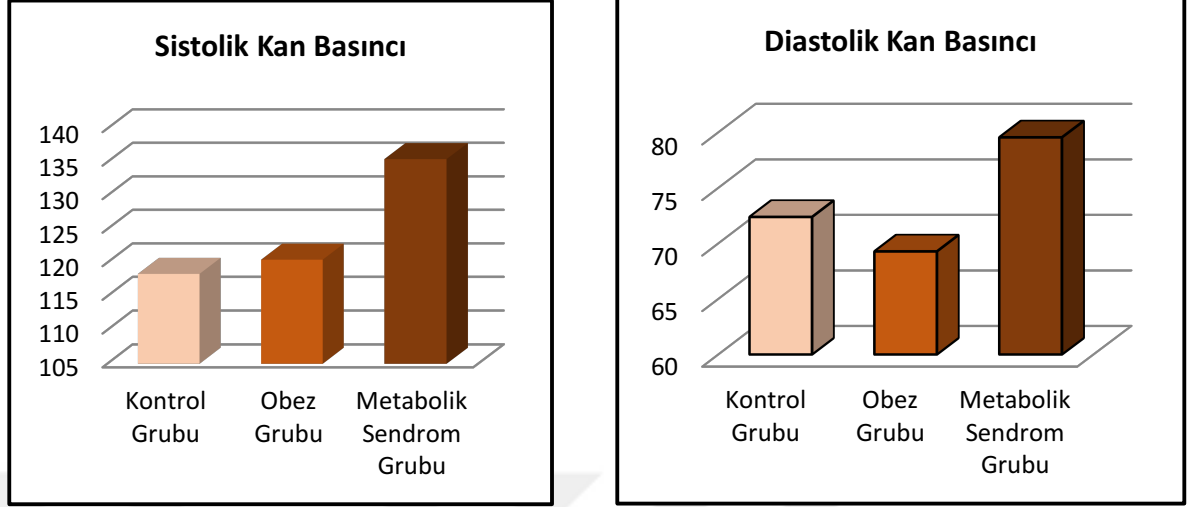
Metabolik sendrom grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubu ve obez grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Kontrol grubu ve obez grubunda ise sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Olguların kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Obez Grubu		Metabolik Sendrom Grubu		p	
	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med		
Sistolik Kan Basıncı	118,3 ± 7.4‡	121	120,5 ± 11.4‡	121	135,5 ± 11,7	133	<b>0,000</b>	<sup>A</sup>
Diyastolik Kan Basıncı	72,4 ± 6.7‡	74	69,3 ± 9.9‡	70	79,5 ± 8,9	81	<b>0,001</b>	<sup>A</sup>

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup>Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

\* Obez Grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Metabolik Sendrom Grubu ile fark p < 0.05



**Şekil 4.1:** Sistolik ve diastolik kan basıncının gruplar arasında karşılaştırılması

Kontrol grubunda toplam yağ kütlesi (kg) ve toplam yağ kütlesi yüzdesi (%), obez ve metabolik sendrom grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ( $p < 0,05$ ). Metabolik sendrom grubunda toplam yağ kütlesi (kg), obez grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p < 0,05$ ). Metabolik sendrom ve obez grubunda toplam yağ kütlesi yüzdesi (%) anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.4).

Gövde yağ kütlesi (%) metabolik sendrom ve MS olmayan obez grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p < 0,05$ ). Metabolik sendrom ve MS olmayan obez grubunda ise gövde yağ kütlesi (%) anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.4).

Toplam yağsız kütle (%), metabolik sendrom ve MS olmayan obez grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ( $p < 0,05$ ). Metabolik sendrom ve MS olmayan obez grubunda ise toplam yağsız kütle (%) anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.4).

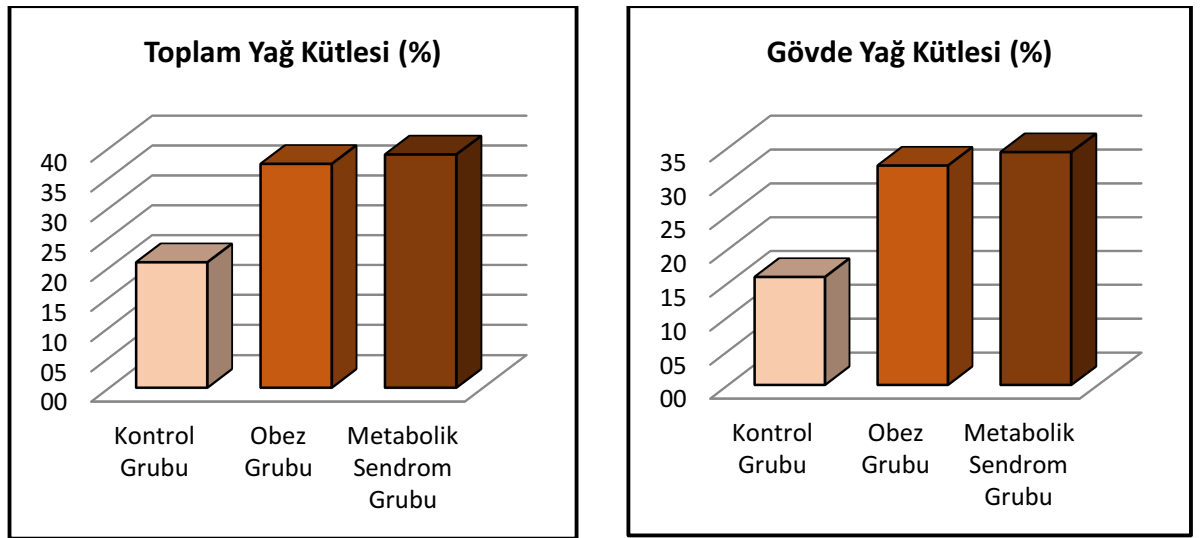
Yağ/Kas kütlesi (%) oranı, kontrol grubunda obez ve metabolik sendrom grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ( $p < 0,05$ ). Metabolik sendrom ve obez grubunda Yağ/Kas kütlesi (%) oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Olguların vücut kompozisyon analizinin karşılaştırılması

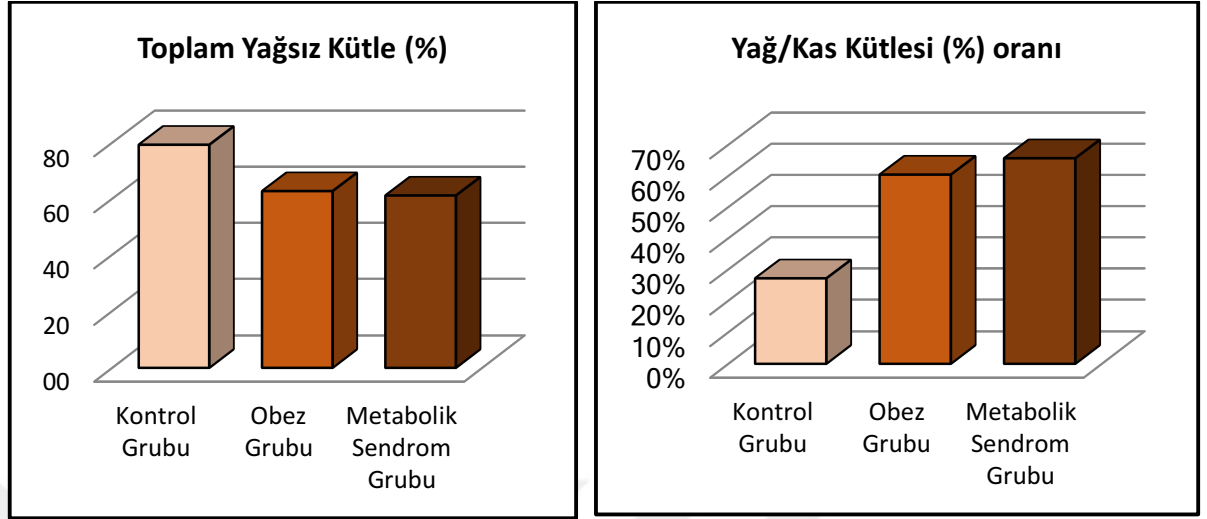
	Kontrol Grubu		Obez Grubu		Metabolik Sendrom Grubu		p
	Ort.±ss	Med	Ort.±ss	Med	Ort.±ss	Med	
T. Yağ Kütlesi (kg)	11,2 ± 4.2*‡	11,2	27,5 ± 6.7‡	27,6	35,1 ± 8,6	34,5	<b>0,000</b> <sup>A</sup>
T. Yağ Kütlesi (%)	20,8 ± 6.4*‡	21,1	37,3 ± 4,7	37,2	38,9 ± 6,9	39,8	<b>0,000</b> <sup>A</sup>
Gövde Yağ Kütlesi (%)	15,9 ± 5.2*‡	15,2	32,4 ± 5,3	31,4	34,3 ± 6,8	35,1	<b>0,000</b> <sup>A</sup>
T.Yağsız Kütle (kg)	42,0 ± 8.8‡	42,2	45,8 ± 8.9‡	43,6	55,9 ± 13,6	51,6	<b>0,000</b> <sup>K</sup>
T.Yağsız Kütle (%)	79,2 ± 6.5*‡	78,9	62,7 ± 4,7	62,9	61,1 ± 6,9	60,2	<b>0,000</b> <sup>K</sup>
Yağ/Kas Kütlesi (%)	27% ± 10.2%*‡	27%	60% ± 12%	59%	66% ± 19%	66%	<b>0,000</b> <sup>K</sup>

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup>Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

\* Obez Grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Metabolik Sendrom Grubu ile fark p < 0.05



**Şekil 4.2:** Toplam yağ kütlesi (%) ve gövde yağ kütlesinin (%) gruplar arasında karşılaştırılması



**Şekil 4.3:** Toplam yağsız kütle (%) ve yağ/kas kütleleri (%) oranının gruplar arasında karşılaştırılması

Kontrol grubu, obez grubu ve metabolik sendrom grubunda glukoz değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Metabolik sendrom grubunda insülin ve HOMA-IR değeri, kontrol grubu ve obez grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ). Obez grubunda insülin ve HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.5).

Metabolik sendrom grubunda total kolesterol, trigliserit, AST, ALT değeri kontrol grubu ve obez grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ). Metabolik sendrom grubunda HDL değeri kontrol grubu ve obez grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,05$ ). Obez grubunda ALT değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ). Kontrol grubu ve obez grubunda total kolesterol değeri, HDL, trigliserit, AST anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Metabolik sendrom grubu ve obez grubunda AST/ALT oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,05$ ). Metabolik sendrom ve obez grubunda AST/ALT oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Metabolik sendrom grubu ve obez grubunda CRP düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ). Metabolik sendrom ve obez grubunda CRP düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Obez Grubu		MS Grubu		p	
	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med		
Glukoz	90,7 ± 5,9	91	92,6 ± 4,8	93	93,8 ± 7,6	94	<b>0,232</b>	<sup>A</sup>
İnsülin	10,4 ± 4,9*‡	9	17,7 ± 9,8‡	15	24,9 ± 12,3	23	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
HOMA-IR	2,33 ± 1,07*‡	2	4,19 ± 2,42*‡	3	5,65 ± 2,91	5	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
T.Kolesterol	151,3 ± 32,8‡	141	158,7 ± 39,7‡	162	176,1 ± 27,0	170	<b>0,006</b>	<sup>K</sup>
HDL	52,2 ± 13,2‡	49	49,2 ± 9,1‡	50	42,5 ± 10,5	39	<b>0,011</b>	<sup>A</sup>
LDL	87,2 ± 27,7‡	85	99,8 ± 37,0	105	111,3 ± 22,8	106	<b>0,001</b>	<sup>K</sup>
Trigliserit	71,8 ± 23,7‡	67	77,8 ± 30,8‡	73	172,6 ± 81,4	153	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
AST	17,4 ± 5,1‡	18	20,8 ± 7,5‡	20	28,5 ± 13,2	25	<b>0,002</b>	<sup>K</sup>
ALT	13,2 ± 6,1*‡	13	23,6 ± 14,1‡	20	47,2 ± 49,5	32	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
AST/ALT	1,38 ± 0,44*‡	1,43	0,98 ± 0,25	1,00	0,81 ± 0,30	0,82	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>
CRP	0,33 ± 0,24*‡	0,20	2,90 ± 4,83	1,52	3,93 ± 3,88	3,02	<b>0,000</b>	<sup>K</sup>

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

\* Obez Grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Metabolik Sendrom Grubu ile fark p < 0.05

NASPGHAN'nın önerdiği sınır değerlerine göre; kontrol grubunun tamamının AST düzeyleri normal, %4,2'sinin ALT düzeyi yüksek saptandı. Obez grubunda %4,5'in AST düzeyi, %36,4'ün ALT düzeyi yüksek saptandı. Metabolik sendrom grubunda ise %20,8'in AST düzeyi, %58,3'ün ALT düzeyi yüksek saptandı (Tablo 4.6).

ALT düzeyinde (kızlarda  $\geq 44$  U/L, erkeklerde  $\geq 50$  U/L) normal değerine göre iki katından fazla artış olmasının NAFLD tanısı koymak için %26 spesifik ve %88 sensitif olduğu göz önünde bulundurularak bu hastalar ayrı olarak değerlendirildi. Bu sınır değerlerine göre obez grubun %4,5'i, metabolik sendrom grubunun ise %33,3'ü nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı açısından riskli bulundu (Tablo 4.6).

NAFLD açısından riskli olan hastaların yüzdesi, metabolik sendrom grubunda obez ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Kontrol ve obez grubunda NAFLD açısından riskli olan hastaların yüzdesi anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6:** ALT VE AST değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Obez Grubu		MS Grubu		p
		Ort.±ss/%		Ort.±ss/%		Ort.±ss/%		
AST	Normal	24	100,0%	21	95,5%	19	79,2%	<b>0,026</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Yüksek	0	0.0%*‡	1	4,5%	5	20,8%	
ALT	Normal	23	95,8%	14	63,6%	10	41,7%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Yüksek	1	4.2%*‡	8	36,4%	14	58,3%	
ALT NASPGHAN	Normal	24	100,0%	21	95,5%	16	66,7%	<b>0,001</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Yüksek	0	0.0%‡	1	4.5%‡	8	33,3%	

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

\* Obez Grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Metabolik Sendrom Grubu ile fark p < 0.05

Metabolik sendrom ve obez grubunda insülin direnci kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Metabolik sendrom ve obez grubu arasında insülin direnci anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4.7).

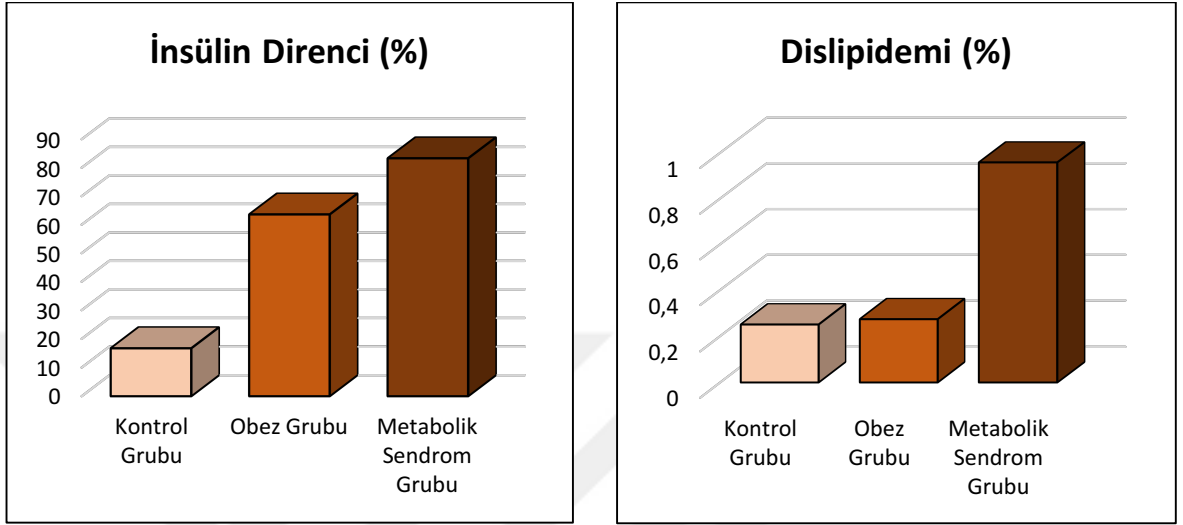
Metabolik sendrom grubunda dislipidemi beklenildiği gibi, kontrol ve obez grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Kontrol ve obez grubu arasında ise dislipidemi oranı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7:** İnsülin direnci ve dislipideminin değerlendirilmesi.

		Kontrol Grubu		Obez Grubu		Metabolik Sendrom Grubu		p
İnsülin Direnci	(-)	20	83,3%	8	36,4%	4	16,7%	
	(+)	4	16.7%*‡	14	63,6%	20	83,3%	
Dislipidemi	(-)	18	75,0%	16	72,7%	1	4,2%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	6	25.0%*‡	6	27,3%	23	95,8%	

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

\* Obez Grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Metabolik Sendrom Grubu ile fark p < 0.05



**Şekil 4.4:** İnsülin direnci ve dislipidemi oranının gruplar arasında karşılaştırılması

Metabolik sendrom ve obez grubunda IL-15 değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Metabolik sendrom ve obez grubu arasında ise IL-15 değeri anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8:** IL-15'in gruplar arasında karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Obez Grubu		Metabolik Sendrom Grubu		p
	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med	Ort.±ss/n-%	Med	
IL-15	83,6 ± 35,5*‡	67	53,0 ± 36,9	41	43,8 ± 11,3	40	<b>0,000</b> <sup>K</sup>

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey tets) / <sup>K</sup>Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

\* Obez Grubu ile fark  $p < 0.05$  / ‡ Metabolik Sendrom Grubu ile fark  $p < 0.05$

IL-15 değeri ile yaş, boy, boy SDS, diastolik basınç ve laboratuvar parametrelerinden glukoz, HDL ve AST arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.9).

IL-15 değeri ile ağırlık, ağırlık SDS, BMI, BMI SDS, bel çevresi ve sistolik basınç arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.9).

IL-15 değeri ile insülin, HOMA-IR, total kolesterol, LDL, trigliserit, ALT ve CRP değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.9).

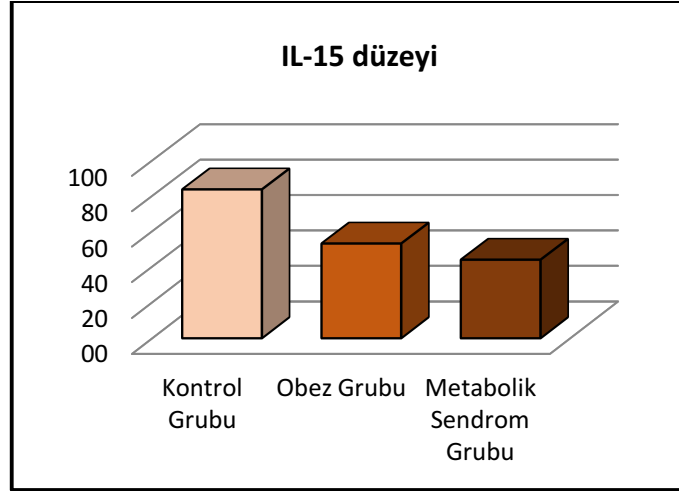
IL-15 değeri ile vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ kütlesi oranı (%), gövde yağ kütlesi oranı (%) ve toplam vücut yağ/kas kütlesi oranı (%) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.9).

IL-15 değeri ile toplam vücut yağsız kütle oranı (%) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9:** IL-15'in diğer parametreler ile karşılaştırılması

		Yaş	Ağırlık (kg)	Ağırlık SDS	Boy(cm)	Boy SDS
IL-15	r	0.080	-0.495	-0.501	0.093	-0.101
	p	0.512	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.443	0.405
		BMI	BMI SDS	Bel Çevresi(cm)	Sistolik Kan Basıncı	Diastolik Kan Basıncı
IL-15	r	-0.519	-0.458	-0.522	-0.325	-0.076
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.006</b>	0.534
		Glukoz	İnsülin	HOMA-IR	T.Kolesterol	HDL
IL-15	r	0.053	-0.468	-0.460	-0.260	0.224
	p	0.663	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.030</b>	0.063
		LDL	Trigliserit	AST	ALT	CRP
IL-15	r	-0.316	-0.420	-0.181	-0.417	-0.434
	p	<b>0.008</b>	<b>0.000</b>	0.134	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
		Toplam Yağ Kitesi (kg)	Toplam Yağ Kitesi (%)	Gövde Yağ Kitesi (%)	Toplam Yağsız Kite (kg)	Toplam Yağsız Kite %
IL-15	r	-0.506	-0.510	-0.484	-0.258	0.510
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.031</b>	<b>0.000</b>
		Yağ/Kas Kitesi (%)	Yağ/Kas Kitesi (kg)			
IL-15	r	-0.510	-0.510			
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>			

Spearman Korelasyon



**Şekil 4.5:** IL-15 düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

Kız ve erkekler arasında cinsiyete bağlı IL-15 değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

İnsülin direnci olan grupta, IL-15 değeri insülin direnci olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.10).

Dislipidemi olan grupta, IL-15 değeri Dislipidemi olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10:** IL-15'in insülin direnci ve dislipidemi ile korelasyonu.

		Min-Mak	IL-15 Medyan	Ort.±ss	p
Cinsiyet	Erkek	31,8 - 162,2	49,5	58,3 ± 30,9	0,874 <sup>m</sup>
	Kadın	31,9 - 191,2	51,5	62,3 ± 37,6	
İnsülin Direnci	(-)	31,8 - 191,2	64,3	69,9 ± 37,7	<b>0,005</b> <sup>m</sup>
	(+)	31,8 - 160,5	42,8	52,3 ± 29,3	
Dislipidemi	(-)	32,5 - 191,2	64,0	69,6 ± 39,0	<b>0,007</b> <sup>m</sup>
	(+)	31,8 - 162,2	41,7	51,1 ± 26,3	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

## 5. TARTIŞMA

Obezite, vücut kompozisyonunda aşırı ve anormal yağlanma sonucunda ortaya çıkan endokrin ve metabolik bozukluklarla karakterize bir durumdur (1, 13). Metabolik sendrom ise; dislipidemi, bozulmuş açlık glukozu, obezite ve hipertansiyon birlikteliği olarak tanımlanır. Metabolik sendrom son zamanlarda artan obezite prevalansı ile paralel olarak, erişkinlerde olduğu gibi çocuklar arasında da hızla yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (86). Obezite çalışmalarında, obezitenin hem yağ dokusundan hem de immun hücrelerden etkilenen kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olduğu gösterilmiştir ve bu bağlamda obezite etyolojisinde sitokinlerin de rol oynayabileceği düşünülmüştür (6, 159).

IL-15, son zamanlarda obezite ve vücut kitle düzenlemesi ile ilişkisi nedeniyle ön plana çıkan immünmodülatör bir sitokindir (7). Erişkinlerde IL-15'in, obezite ile ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak çocuk yaş grubunda tek bir çalışma bulunmakta olup, daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada çocukluk yaş grubunda IL-15'in, metabolik sendrom, MS olmayan obez ve sağlıklı olgulardaki düzeylerini karşılaştırarak obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisine ışık tutmayı, aynı zamanda IL-15'in kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisini ve vücut kompozisyonunu ne ölçüde düzenlediğini belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda sağlıklı, MS olan ve olmayan obez olgular olmak üzere toplam 70 olgu üç ayrı grup altında incelenip, IL-15 düzeyi ile olguların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Olgularımızın yaş ortalaması  $13,5 \pm 2,2$  (10-17) yaş arasında değişmektedir.

Literatürde IL-15 maruziyetinin lipid alımı, mobilizasyonu ve oksidasyonu dahil olmak üzere lipid denkleminin her iki tarafını da düzenleyebildiğini gösteren hücre, hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur (63). Ancak IL-15'in obezite patogenezindeki rolü hala belirsizliğini korumaktadır. IL-15'in yağ dokusunun düzenlenmesinde rol aldığına dair ilk kanıt, Carbo ve ark.'ın sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmada, yetişkin sıçanlara 7 gün boyunca IL-15 uygulanması sonucunda gıda alımı etkilenmeden beyaz yağ dokusunda %33, dolaşımdaki trigliserit miktarında %20 ve karaciğer yağlanmasında %47 oranında azalma tespit edilmiş ve IL-15'in hepatosit ve

adipositlerde lipogenezi inhibe edebileceği gösterilmiştir (7). Nielsen ve ark.'ın çok çeşitli VKİ'ye sahip insan denekleri üzerinde yaptığı çalışmada, IL-15 konsantrasyonları ile VKİ ve obezite arasında negatif ilişki bulunmuştur (11). Benzer bir bulgu olarak, Barra ve ark.'ın çalışmasında da dolaşımdaki IL-15 seviyelerinin obez insan deneklerinde, zayıf deneklerden daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (8).

Bu sonuçların aksine, Christiansen ve ark. obez insan deneklerinde diyete bağlı kilo kaybını takiben dolaşımdaki IL-15 konsantrasyonlarının azaldığını bildirdi (160). Lacraz ve ark.'ın fareler üzerinde yaptığı çalışmada ise, IL-15 uygulanmasının inflamasyonu artırarak obezite ve metabolik sendrom gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir (12).

Günümüze kadar çocukluk yaş grubunda yapılan tek çalışma olan, Rocznik ve ark.'ın obez ve anoreksiya nevrozalı (AN) ergenler üzerinde yaptığı çalışmada ise AN hastalarının serum IL-15 seviyesinin, kontrol gruplarından önemli ölçüde yüksek, ancak obez ergenlerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile IL-15'in obezite patogenezindeki rolünün hala belirsiz olduğu vurgulanmıştır (141). Bizim çalışmamızda, kontrol grubundaki çocukların IL-15 serum düzeyleri, metabolik sendrom ve MS olmayan obez grubundaki çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Vücut yağını farklı yöntemlerle ölçmek mümkündür. VKİ, vücut ağırlığının yağ ve yağsız bileşenlerinin ayrımını yapamadığı için vücut yağ içeriği hakkında yanıltıcı bilgiler verebilirken (161), yağın vücuttaki dağılımı hakkında da bilgi verememektedir. Oysa ki abdominal yağlanma; VKİ'den bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (162). Çalışmamızda obezitenin belirlenmesi ve derecelendirilmesinde kullanılan ağırlık, ağırlık SDS, VKİ ve VKİ SDS'si tüm gruplardaki IL-15 düzeyi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Çalışmamız IL-15'in vücut ağırlığı ve obezite kontrolünde potansiyel bir rol oynadığını gösteren çalışmaları (7, 11, 146, 163) desteklemiştir.

Çocuklarda biyoelektrik impedans analizi, vücut yağ miktarı ve dağılımını VKİ'den daha iyi yansıtmaktadır (164). IL-15 düzeyi ile vücut kompozisyonu ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları belirsizdir. Nielsen ve ark. yetişkin insan deneklerinde, IL-15 konsantrasyonları ile toplam yağ kütlesi (%), gövde yağ kütlesi (%) ve ekstremitte yağ

kütlesi (%) arasında negatif yönde ilişki bulmuştur (11). Ancak buna karşın Jonas ve ark. obezlerdeki visseral yağ dokusunda IL-15 düzeyini, normal kilolulara göre daha yüksek saptamıştır (140). Çalışmamızda çocukların vücuttaki yağ dağılımını belirlemek için Tanita MC-780 MA ölçüm cihazı kullanılmıştır. Tüm grupların vücut kompozisyon analizi karşılaştırıldığında; toplam vücut yağ kütlesi (%), gövde yağ kütlesi (%) ve yağ/kas kütlesi (%) oranının kontrol grubunda, MS olan ve olmayan obez grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu ( $p<0,05$ ), metabolik sendrom ile MS olmayan obez grubu arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

IL-15 düzeyi ile vücut kompozisyonu ilişkisine bakıldığında ise; toplam yağ kütlesi (%), gövde yağ kütlesi (%) ve yağ/kas kütlesi (%) oranı arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttur ( $p<0,05$ ). Bu bulgular Nielsen ve ark.'ın çalışmasını destekler niteliktedir. Literatürde çocuk yaş grubunda, IL-15 ile vücut kompozisyonu ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların vücut kompozisyon analizi yapılarak aşırı ve anormal yağlanmaya bağlı gelişen obezite ile IL-15 seviyesinin negatif yöndeki ilişkisi açıkça ortaya konmuştur.

Quin ve ark. IL-15'in kültürlenmiş iskelet miyotüpleri için anabolik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (149). Yine benzer bir çalışmada, kültürlenmiş iskelet miyotüplerinde IL-15'in, hem protein sentezini uyardığı hem de protein yıkımını inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu yüzden kansere bağlı kaşeksi ve yaşa bağlı kas kaybının tedavisinde IL-15'in, iskelet kası kütlesinin korunmasında yeni bir tedavi stratejisi olabileceği düşünülmektedir (151). Çalışmamızdaki olguların IL-15 düzeyinin, toplam yağsız kütle oranı (%) ile anlamlı ( $p<0,05$ ) pozitif yönde korelasyon gösterirken, yağ/kas kütlesi oranı (%) ile anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon göstermesi IL-15'in kas metabolizmasında anabolik bir faktör olabileceğini gösteren çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızın sonuçları, IL-15'in yağ ve kas kütlesinin karşılıklı düzenlenmesinde potansiyel bir role sahip olabileceğini belirten çalışmaları da (7, 11, 137) desteklemektedir.

İnsülin direnci, obeziteye bağlı gelişen en sık metabolik komplikasyon olup, metabolik sendrom bileşenleriyle yakından ilişkilidir (165). Literatürdeki tüm çalışmalar bunun bağımsız bir KVH risk faktörü olduğunu göstermese de, yapılan bir meta-analizde,

diyabetik olmayan yetişkin erkek ve kadınlarda insülin direnci ile KVH riski arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiştir (166, 167). Çalışmamızda insülin direnci oranı; obez (%63,6) ve metabolik sendromlu olgularda (%83,3), kontrol grubundan (%16,7) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte çalışmamızda yer alan hastaların 9'unda (%12,8) bozulmuş açlık glukozu saptandı. Ülkemizde Atabek ve ark.'ın yaptığı çalışmada obezlerde pubertal dönemde insülin direnci prevalansı %56,5 oranında bulunurken (92), Kurtoğlu ve ark.'ın çalışmasında obez ergenlerde insülin direnci sıklığı erkeklerde %61,7, kızlarda ise %66,7 oranında saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızdaki insülin direnci sıklığı Kurtoğlu ve ark.'ın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

IL-15'in obezitenin önlenmesindeki yararlı rolü, glukoz homeostazı ve insülin direnci üzerindeki etkilerini de içerebilir (63). Sun ve ark. yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde IL-15'in, yağlı karaciğeri hafiflettiğini ve glukoz homeostazını iyileştirdiğini belirtmiştir (139). Barra ve ark. çalışmalarında IL-15 tedavisinin obez farelerde glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini göstermiştir (168). Wallstrom ve ark. IL-15'in sıçanların adacık hücrelerinde glukoz oksidasyon hızı üzerinde uyarıcı etkisi olduğunu saptamıştır (169). Benzer şekilde Signore ve ark. çalışmalarında farelerde IL-15'in diyabet insidansını azaltabildiğini göstermiştir (170). Bu çalışmaların aksine Lacraz ve ark. farelerde IL-15 ablasyonu yaparak, IL-15 yokluğunun diyet kaynaklı obezite ve insülin direncine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (12). Çalışmamızda tüm gruplardaki olgular ele alındığında, IL-15 düzeyi, insülin direnci olan olgularda, insülin direnci olmayan olgulardan anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). IL-15 düzeyi ile insülin ve HOMA-IR seviyeleri arasında anlamlı derecede negatif korelasyon gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). IL-15 düzeyi ile glukoz düzeyi arasında ise anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Bu bulgular, IL-15'in insülin duyarlılığını artırdığını belirten yukarıda adı geçen çalışmaları desteklemektedir. Ancak güvenilir sonuçlar için insanlarda yapılacak geniş çaplı ve daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda yer alan hastaların karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; AST, obezlerde %4,5, metabolik sendromlularda %20,8 oranında yüksek görülürken, kontrol grubunda AST yüksekliği saptanmamıştır. ALT ise kontrollerde %4,2, obezlerde %36,4, metabolik sendromlularda %58,3 oranında yüksek saptanmıştır. NASPGHAN önerilerinde (57); ALT düzeyinde (kızlarda  $\geq 44$  U/L, erkeklerde  $\geq 50$  U/L) normal değere

göre iki katından fazla artış olmasının NAFLD tanısı koymak için %26 spesifik ve %88 sensitif olduğu belirtilmiştir. Bu sınırlar dikkate alındığında çalışmamızda metabolik sendrom grubunda %33,3, obez grubunda ise %4,5 oranında NAFLD açısından yüksek riskli hasta olduğu saptanmıştır. Bu durum obez ve metabolik sendromu olanlarda NAFLD gelişiminin normalden sık olduğunu ve bu açıdan değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda IL-15 düzeyi ile AST arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, karaciğer yağlanması taramasında kullanılan ALT değeri ile IL-15 düzeyi arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu bulgular daha önce bahsettiğimiz Sun ve ark. (171) ile Carbo ve ark (7).’ın IL-15 uygulanmasının, karaciğer yağlanmasını azalttığını gösteren çalışmalarını desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı; her ne kadar NAFLD’nin kesin tanısında karaciğer biyopsisi yapılması önerilse de, taramada kullanılan ALT yüksekliğini destekleme açısından, ultrason görüntülemesinin yapılmamış olmasıdır. Ancak literatürde hem aminotrasferaz ölçümlerinin hem de ultrasonografinin NAFLD tanısı için indirekt belirteçler olmasının yanı sıra her ikisinin de sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu belirtilmektedir (172, 173).

Çocukluk çağı obezitesi kan basıncı yüksekliği ile yakından ilişkilidir (174, 175). Kan basıncı yüksekliği metabolik sendromun ana bileşenlerinden biridir (176). Çalışmamızda metabolik sendrom grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı, kontrol ve obez grubundan anlamlı derece yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ), ancak obez ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). IL-15 ile kan basıncı parametrelerini karşılaştırdığımızda; IL-15 düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif ilişki saptanmışken ( $p<0,05$ ), diyastolik kan basıncı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre ise, metabolik sendromun bileşenlerinden olan dislipidemi ile IL-15 ilişkisidir. Bilindiği gibi dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenabilir en önemli risk faktörüdür (177). Dislipidemi taraması total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit ile yapılır. Dislipidemide, total kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri artarken HDL seviyesi düşer (178). Pratt ve ark.’ın yaptığı çalışmada obez çocuklarda dislipidemi sıklığının %40 oranında olduğu

belirtilmiştir (179). Viner ve ark. ise İngiltere’de obez çocuklarda bu sıklığı %30 oranında bulmuştur (180). Çalışmamıza katılan çocuklarda ise metabolik sendrom grubunda %95,8, obez grubunda %27,3, kontrol grubunda %25 oranında dislipidemi saptanmıştır. Çalışmamızda beklendiği üzere; metabolik sendrom grubunda dislipidemi oranı, kontrol ve obez grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kontrol ve obez grubu arasında ise dislipidemi oranı anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Kan lipid profili değerlendirildiğinde; total kolesterol, trigliserit ve LDL değeri metabolik sendrom ve obez grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ). HDL değeri ise anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Bugüne kadar yapılan pek çok hayvan çalışmasında (7, 128, 146, 181), IL-15’in vücuttaki aşırı yağ birikimi ve hiperlipidemiyi iyileştirdiğine dair bulgular elde edildi. Aksine Jonas ve ark. insanlarda IL-15 seviyelerinin kan lipid profiliyle ilişkili olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir (140). Pistilli ve ark. ise, IL-15 seviyeleri ile dislipidemi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır (182). Yine benzer bir bulgu Rocznik ve ark.’ın yaptığı çalışmada, IL-15 seviyelerinin trigliserit ve LDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda dislipidemisi olan hastaların IL-15 değeri, dislipidemisi olmayan gruptan anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). IL-15’in kan lipid profili ile ilişkisi incelendiğinde; total kolesterol, LDL ve trigliserit değeri ile arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken ( $p<0,05$ ), HDL ile arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Literatürde IL-15’in kan lipid profili ile ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın bulguları yukarıda belirtilen insan çalışmalarının aksine IL-15 düzeyinin dislipidemi ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu da IL-15’in dislipidemi kontrolünde potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

CRP düzeyi; genellikle yüksek VKİ, insülin direnci, hipertansiyon, kronik enfeksiyon ve inflamatuvar süreçlerde yükselmektedir. Obezitenin de kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olduğu düşünülmektedir (8, 183). Amerika’da yapılan bir çalışmada Ford ve ark. metabolik sendrom bileşenlerinin sayısının artmasıyla CRP seviyesinde kademeli bir artış olduğunu saptamıştır (184). Bizim çalışmamızda da

metabolik sendrom ve obez grubunda CRP değeri, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ancak metabolik sendrom ve obez grubunun CRP değeri anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p<0,05$ ). IL-15 düzeyi ise, obezite ve metabolik sendromda inflamasyona bağlı yükseldiği bilinen CRP düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir ( $p<0,05$ ).

Literatürde dolaşımdaki IL-15'in egzersize veya diğer fizyolojik uyaranlara yanıt olarak iskelet kası dokusundan salınıp salınmadığına ilişkin çelişkili kanıtlar mevcuttur (185). Nieaman ve ark.'ın 16 profesyonel maratoncuya 3 saatlik koşu egzersizi öncesi ve sonrasında kan ve kas dokusundan biyopsi örnekleri aldığı çalışmada, IL-15'in iskelet kasında en yüksek oranda eksprese edilen sitokin olduğu gösterilmiştir. Riechman ve ark.'ın insan denekleri üzerinde yaptığı çalışmada, direnç egzersizinden hemen sonra plazma IL-15 protein seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir ve IL-15'in egzersizden sonra kas liflerinde mikro yırtıklar yoluyla salındığını tahmin etmişlerdir (186). Nielsen ve ark.'ın düzenli egzersiz yapmayan insan denekleri ile yaptığı çalışmada, sadece kuadriseps kasını içeren yoğun bir direnç egzersiz protokolünü takiben 6 ila 48 saat aralıklarla ölçülen kas veya dolaşımdaki IL-15 protein seviyelerinde hiçbir artış bildirilmemiştir ancak, kuadriseps kası IL-15 ekspresyonunda artışlar egzersizden 24 saat sonra gözlenmiştir (152).

Literatürdeki bu çalışmaların aksine, Nieaman ve ark.'ın iki saatlik yoğun ağırlık eğitiminin ardından kandaki sitokin düzeylerini incelediği çalışmada egzersizle dolaşımdaki IL-15'te artış olmadığı gözlenmiştir (9). Ostrowski ve ark.'ın yaptığı çalışmada 2 erkek sporcunun 2 saat koşu bandında koşmasının ardından plazma IL-15'te hiçbir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (187). Andersson ve ark. kadın futbolculardan 90 dakikalık maçın farklı dakikalarında aldıkları IL-15 seviyeleri üzerinde, egzersizin akut bir etkisini bulamamışlardır (188).

Bir "miyokin" olarak IL-15 kavramı, mutlaka egzersizle salındığı anlamına gelmemektedir. Daha çok iskelet kası dokusundan üretildiğini ve diğer hücre tipleri üzerinde endokrin bir etkiye sahip olmak için yeterli miktarlarda salındığı anlamına gelmektedir. Bu tür bir salınım, miyokin ekspresyonunun iskelet kasına özgü olduğunu da ifade etmemektedir. Ayrıca iskelet kası vücut kütlelerinin neredeyse %50'sini oluşturur ve

sekresyon olmasa bile protein sentezi konusunda uzmanlaşmıştır. Bu nedenle her kastan küçük bir biyoaktif faktör salınımı büyük bir sistemik etkiye sahip olabilir (185). Literatürdeki bu çelişkili çalışmalar dikkate alınarak, çalışmamıza düzenli egzersiz yapmayan sedanter günlük yaşam aktivitesindeki olgular kabul edilmiştir. Olguların serum IL-15 düzeylerini etkilememesi açısından, DSÖ önerilerindeki gibi son 6 aydır günde 60 dakika veya daha fazla egzersiz yapan olgular düzenli egzersiz yapıyor olarak kabul edilerek çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Metabolik sendrom; obezite ile birlikte kan basıncı yüksekliği, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipideminin birlikte görüldüğü tablodur (4). Metabolik sendrom, kabul edilmiş KVVH risk faktörlerini içerdiğinden, sendromun KVVH'nin güçlü bir prediktörü olması beklenmektedir (167). IL-15, obezitenin ve metabolik komplikasyonlarının önlenmesinde umut vaat etmektedir. Çalışmamızda metabolik sendrom tanısı alan çocuklar IDF tanı ölçütlerine göre belirlenmiştir (105). VKİ, VKİ SDS ve abdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi ölçümleri metabolik sendromu olan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ). İnsülin direnci ve dislipidemi oranı metabolik sendrom grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu bulgular daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumludur (167, 189).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğunda IL-15'in, glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı ve yağ dokusunun iyileştirilmesinde rol olarak metabolik sağlığı iyileştirdiği gösterilmiştir (7, 11, 168, 170). Ancak aksine Pistilli ve ark. cinsiyete özgü olan IL-15 genindeki iki SNP ile metabolik sendromun ilişkili olduğunu ve IL-15'in MS'in etyolojisinde yer alabileceğini belirtmiştir (190). Yine benzer şekilde Jonas ve ark. visceral yağ dokusunda metabolik sendromu olan obezlerin IL-15 düzeyini, MS olmayan obezlerden daha yüksek bulmuştur ve visceral yağ dokularındaki artmış IL-15 seviyesinin metabolik sendromla ilişkili olabileceğini belirtmiştir (140). Bizim çalışmamızda ise metabolik sendrom ve obez grubunda IL-15 düzeyi, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). MS ve MS olmayan obez grubu arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda her ne kadar IL-15 düzeyi, metabolik sendromu olan ve olmayan obez hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermese de; IL-15 düzeyinin metabolik sendrom bileşenleri (bel çevresi ölçümü, dislipidemi parametreleri, kan basıncı yüksekliği, insülin direnci) ve vücut kompozisyon analizinde ölçülen vücut yağ kütlesi oranları ile anlamlı derecede negatif korelasyon göstermesi ( $p<0,05$ ), sonuçlarımızın IL-15'in metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk faktörlerinin önlenmesinde önemli rollere sahip olabileceğini göstermiştir. Bugüne kadar yetişkinlerde metabolik sendromlu olgularda IL-15 konsantrasyonları hakkında yalnızca birkaç rapor vardır ve birbiriyle çelişkilidir. Bununla birlikte pediyatrik popülasyonla ilgili böyle bir veri bulunmamaktadır. Bu da verilerimizin diğer çalışmalarla karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Çalışmamızda IL-15'in metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkisi ayrı ayrı incelenerek, IL-15'in metabolik sendrom patogenezindeki rolünün açıklanmasına katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1) Ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS ve bel çevresi metabolik sendrom grubunda, kontrol ve MS olmayan obez grubundan, obez grubunda ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
- 2) İnsülin ve HOMA-IR değeri, MS grubunda, kontrol ve MS olmayan obez grubundan; MS olmayan obez grubu ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- 3) MS olmayan obez (%63,6) ve metabolik sendromlu olgularda (%83,3) insülin direnci kontrol grubundan (%16,7) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- 4) MS grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol ve obez grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Kontrol ve obez grubu arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- 5) Dislipidemi oranı; MS grubunda (%95,8), MS olmayan obez (%27,3) ve kontrol (%25) grubundan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksekken, kontrol ve MS olmayan obez grubu arasında anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık görülmedi.
- 6) Total kolesterol, trigliserit, LDL, AST, ALT değeri MS grubunda, MS olmayan obez ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek ( $p<0,05$ ), HDL ise anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
- 7) İnflamasyon belirteci olan CRP değeri, MS ve MS olmayan obez grubunda kontrol grubundan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksek bulunmuştur.
- 8) NAFLD taramasında kullanılan ALT değeri yüksekliği, metabolik sendrom grubunda %58,3, MS olmayan obez grubunda %36,4 ve kontrol grubunda %4,2 oranında yüksek saptanmıştır.
- 9) Vücut kompozisyon analizi değerlendirildiğinde, toplam vücut yağ kütlesi (%), gövde yağ kütlesi (%) ve yağ/kas kütlesi (%) oranının kontrol grubunda, MS olmayan obez ve metabolik sendromlu gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ( $p<0,05$ ), metabolik sendrom ile obez grubu arasında ise anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Toplam yağsız kütle (%) oranı ise, kontrol grubunda, MS ve MS olmayan obez grubundan anlamlı daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**10)** Obezite ve vücut kompozisyonu düzenlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülen IL-15'in serum düzeyleri, kontrol grubunda obez ve metabolik sendrom grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Metabolik sendrom ve obez grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**11)** IL-15 düzeyi ile ağırlık, ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi ve sistolik basınç arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

**12)** IL-15 ile laboratuvar parametrelerinden; HOMA-IR, insülin, total kolesterol, LDL, trigliserit, ALT ve CRP değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). HDL ile IL-15 arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Glukoz ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

**13)** Tüm gruplarda insülin direnci ve dislipidemi olan hastalar ayrı olarak ele alındığında; IL-15 düzeyi, insülin direnci olan hastalar ve/veya dislipidemi olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**14)** Vücut kompozisyonu ile IL-15'in ilişkisini incelediğimizde; çalışmamızda IL-15 düzeyi ile toplam yağ kütlesi oranı (%), gövde yağ kütlesi oranı (%) ve yağ/kas kütlesi oranı (%) arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon saptanırken, toplam yağsız kütle oranı (%) oranı ile anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda her ne kadar IL-15 düzeyi, metabolik sendromu olan ve olmayan obez hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermese de; IL-15 düzeyinin metabolik sendrom bileşenleri (bel çevresi ölçümü, dislipidemi parametreleri, kan basıncı yüksekliği, insülin direnci) ve vücut kompozisyon analizinde ölçülen yağ kütlesi ve oranları ile anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon göstermesi, sonuçlarımızın IL-15'in metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk faktörlerinin önlenmesinde önemli rollere sahip olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak, IL-15'in vücut ağırlığının ve vücut yağ dağılımının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu söylenebilir. Ayrıca IL-15 metabolik sendrom ile kardiyometabolik risk faktörlerinin önlenmesinde umut verici bir molekül olarak düşünülebilir.

Gelecekte IL-15'in metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için, daha çok klinik öncesi araştırma yapmak ve hayvan çalışmalarında umut vaat eden bulguları insan klinik araştırmalarına çevirmek son

derece önemlidir. Ayrıca son zamanlarda obezite tedavisi için ilgi çekici olan IL-15 tedavisinin ilave sistemik inflamasyona neden olup olmayacağının araştırılması gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Simmonds M, Llewellyn A, Owen C, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2016;17(2):95-107.
2. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International journal of pediatric obesity*. 2006;1(1):11-25.
3. Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing childhood obesity: opportunities for prevention. *Pediatric Clinics*. 2015;62(5):1241-61.
4. Reinehr T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. *Current diabetes reports*. 2016;16(1):8.
5. Bass R, Eneli I. Severe childhood obesity: an under-recognised and growing health problem. *Postgraduate medical journal*. 2015;91(1081):639-45.
6. Hajer GR, Van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European heart journal*. 2008;29(24):2959-71.
7. Carbó N, López-Soriano Jn, Costelli P, Alvarez B, Busquets SI, Baccino FM, et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2001;1526(1):17-24.
8. Barra NG, Reid S, MacKenzie R, Werstuck G, Trigatti BL, Richards C, et al. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. *Obesity*. 2010;18(8):1601-7.
9. Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *Journal of applied physiology*. 2003;94(5):1917-25.
10. Pierce Jr JR. IL-15: A Novel Regulator of Lipolysis in Humans? 2014.
11. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11):4486-93.
12. Lacraz G, Rakotoarivelo V, Labbé SM, Vernier M, Noll C, Mayhue M, et al. Deficiency of interleukin-15 confers resistance to obesity by diminishing inflammation and enhancing the thermogenic function of adipose tissues. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162995.
13. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
14. Ergül Ş, Kalkım A. Önemli bir kronik hastalık: çocukluk ve ergenlik döneminde obezite. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2011;10(2):223-30.
15. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57.
16. Sınıflandırması KDO. Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000;21(4):500-6.
17. Organization WH. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity: implementation plan: executive summary. World Health Organization; 2017.

18. Sabuncu T, Bayram F, Kıyıcı S, Satman İ, Yumuk V, İzol A. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. 6. Baskı Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019; 33. 2019;4.
19. Stea TH, Knutsen T, Torstveit MK. Association between short time in bed, health-risk behaviors and poor academic achievement among Norwegian adolescents. *Sleep Med.* 2014;15(6):666-71.
20. Stamatakis E, Primatesta P, Chinn S, Rona R, Falaschetti E. Overweight and obesity trends from 1974 to 2003 in English children: what is the role of socioeconomic factors? *Arch Dis Child.* 2005;90(10):999-1004.
21. Steyn NP, McHiza ZJ. Obesity and the nutrition transition in Sub-Saharan Africa. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1311:88-101.
22. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(8):e3203.
23. Bray GA. The epidemic of obesity and changes in food intake: the Fluoride Hypothesis. *Physiol Behav.* 2004;82(1):115-21.
24. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):398-404.
25. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997;337(13):869-73.
26. Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing Childhood Obesity: Opportunities for Prevention. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(5):1241-61.
27. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-65.
28. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep.* 2018;7(4):254-9.
29. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423-44.
30. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology.* 2014;60(3):222-8.
31. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr.* 2019;108(1):37-43.
32. Hanevold CD. Sodium intake and blood pressure in children. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(5):417-25.
33. Kelly RK, Magnussen CG, Sabin MA, Cheung M, Juonala M. Development of hypertension in overweight adolescents: a review. *Adolesc Health Med Ther.* 2015;6:171-87.
34. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):369-81.
35. Sharma AK, Metzger DL, Rodd CJ. Prevalence and Severity of High Blood Pressure Among Children Based on the 2017 American Academy of Pediatrics Guidelines. *JAMA Pediatr.* 2018;172(6):557-65.
36. Brady TM, Stefani-Glücksberg A, Simonetti GD. Management of high blood pressure in children: similarities and differences between US and European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(3):405-12.

37. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
38. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
39. Elkins C, Fruh S, Jones L, Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care*. 2019;33(4):494-504.
40. Ercan S, Dallar YB, Önen S, Engiz Ö. Prevalence of obesity and associated risk factors among adolescents in Ankara, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(4):204-7.
41. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1695-727.
42. Hirsch J, Knittle JL. Cellularity of obese and nonobese human adipose tissue. *Fed Proc*. 1970;29(4):1516-21.
43. Ntambi JM, Young-Cheul K. Adipocyte differentiation and gene expression. *The Journal of nutrition*. 2000;130(12):3122S-6S.
44. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(3):233-41.
45. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-55.
46. Yanovski JA. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite*. 2015;93:3-12.
47. Cook S, Kavey REW. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatric Clinics*. 2011;58(6):1363-73.
48. ÜNAL AD, SABUNCU T, BAYRAM F. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Lipid Metabolizması Bozuklukları Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji-Özel Konular*. 2018;11(1):131-6.
49. FOR EPOIG, CHILDREN RRI. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213.
50. SINGER C, STANCU P, COȘOVEANU S, BOTU A. Non-alcoholic Fatty liver disease in children. *Current health sciences journal*. 2014;40(3):170.
51. AlKhater S. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obesity reviews*. 2015;16(5):393-405.
52. Grigorescu-Sido P, Clotan ED, Popa L, Filip M, Kiss É, Serban RS, et al. *Tratat elementar de Pediatrie: Casa Cărții de Știință*; 2000.
53. Brunt EM, editor *Nonalcoholic steatohepatitis. Seminars in liver disease*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
54. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2002;14(5):593-600.
55. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(5):700-13.

56. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *LWW*; 2007.
57. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(2):319.
58. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood obesity: causes, consequences, and management. *Pediatric Clinics*. 2015;62(4):821-40.
59. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1871-87.
60. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(8):e3203.
61. Kumar S, Kelly AS, editors. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*; 2017: Elsevier.
62. Lee YS. Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(1):75-7.
63. Duan Y, Li F, Wang W, Guo Q, Wen C, Li Y, et al. Interleukin-15 in obesity and metabolic dysfunction: current understanding and future perspectives. *Obesity reviews*. 2017;18(10):1147-58.
64. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in health and disease*. 2015;14(1):1-9.
65. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189-98.
66. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10(342).
67. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(4):555-60.
68. Daniels S. Complications of obesity in children and adolescents. *International journal of obesity*. 2009;33(1):S60-S5.
69. Weiss R, Lustig RH. Obesity, metabolic syndrome, and disorders of energy balance. *Pediatric endocrinology*: Elsevier; 2014. p. 956-1014. e1.
70. Dattani MT. *Brook's clinical pediatric endocrinology*: Wiley Online Library; 2019.
71. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes care*. 2004;27(2):314-9.
72. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(1):47-55.
73. Erdal S, YILDIZ FM, İNALHAN M, SEZER GR, İlkay S. Fazla kilolu ve obez çocuklarda insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2012;43(3):114-9.
74. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check

- index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-e3.
75. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA– IR cut– off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(3):100.
76. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(3):295-301.
77. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes care*. 2011;34(8):1869-74.
78. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
79. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes care*. 2005;28(4):902-9.
80. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1310-7.
81. Association AD. 12. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S126-S36.
82. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):401-4.
83. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, Chiang JL, Chou H, Copeland KC, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes care*. 2016;39(9):1635-42.
84. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*. 2018;41(Supplement 1):S13-S27.
85. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
86. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr SC, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
87. Agudelo GM, Bedoya G, Estrada A, Patino FA, Munoz AM, Velasquez CM. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014;12(4):202-9.
88. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(8):821-7.
89. Duncan GE, Li SM, Zhou X-H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999–2000. *Diabetes care*. 2004;27(10):2438-43.

90. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013;11(2):71-80.
91. AYCAN Z. Çocukluk Çağında Obezite ve Metabolik Sendrom. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*.10(3):1-
92. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;72(3):315-21.
93. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *European journal of pediatrics*. 2008;167(10):1183-9.
94. Cizmecioglu FM, Etiler N, Hamzaoglu O, Hatun S. Prevalence of metabolic syndrome in schoolchildren and adolescents in Turkey: a population-based study. *The Journal of pediatric endocrinology*. 2009;22(8):703.
95. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *American Journal of Managed Care*. 2002;8(11; SUPP/1):S283-S92.
96. Halpern A, Mancini MC, Magalhães MEC, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2010;2(1):55.
97. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(2):171-6.
98. Tracy RP. Is visceral adiposity the “enemy within”? : *Am Heart Assoc*; 2001.
99. Ferreira AP, Ferreira CB, Brito CJ, Pitanga F, Moraes CF, Naves LA, et al. Prediction of metabolic syndrome in children through anthropometric indicators. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):121-5.
100. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2013;43(5):114-23.
101. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20171603.
102. Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of medical research*. 2005;36(3):232-40.
103. Yudkin J. Insulin resistance and the metabolic syndrome—or the pitfalls of epidemiology. *Diabetologia*. 2007;50(8):1576-86.
104. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-17.
105. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007;8(5):299-306.
106. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood ...; 2002.

107. Hernández B, Gortmaker SL, Colditz GA, Peterson KE, Laird NM, Parra-Cabrera S. Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico City. *International journal of obesity*. 1999;23(8):845-54.
108. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7-to 17-year-old Turkish children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2008;167(4):383-9.
109. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*. 1998;15(7):539-53.
110. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):307-12.
111. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):129-39.
112. Cai H, Dong LQ, Liu F. Recent advances in adipose mTOR signaling and function: therapeutic prospects. *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37(4):303-17.
113. Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, et al. FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell metabolism*. 2012;15(3):279-91.
114. Sadur C, Eckel R. Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Use of the euglycemic clamp technique. *The Journal of clinical investigation*. 1982;69(5):1119-25.
115. Talanian JL, Tunstall RJ, Watt MJ, Duong M, Perry CG, Steinberg GR, et al. Adrenergic regulation of HSL serine phosphorylation and activity in human skeletal muscle during the onset of exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;291(4):R1094-R9.
116. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60(3):329-39.
117. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & metabolism*. 2004;30(1):13-9.
118. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300(5622):1140-2.
119. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2015;13(10):423-44.
120. Hu HH, Chung SA, Nayak KS, Jackson HA, Gilsanz V. Differential CT Attenuation of Metabolically Active and Inactive Adipose Tissues—Preliminary Findings. *Journal of computer assisted tomography*. 2011;35(1):65.
121. Wehrli NE, Bural G, Houseni M, Alkhalaf K, Alavi A, Torigian DA, editors. Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Seminars in nuclear medicine*; 2007: Elsevier.
122. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009;58(7):1526-31.

123. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(1):22-9.
124. Betz MJ, Enerbäck S. Therapeutic prospects of metabolically active brown adipose tissue in humans. *Frontiers in endocrinology*. 2011;2:86.
125. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes*. 2015;64(7):2361-8.
126. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- $\alpha$  in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 2004;40(1):177-84.
127. McPherron AC, Lawler AM, Lee S-J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90.
128. Oh K-J, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae K-H. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(1):8.
129. Girard D, Paquet M-E, Paquin R, Beaulieu AD. Differential effects of interleukin-15 (IL-15) and IL-2 on human neutrophils: modulation of phagocytosis, cytoskeleton rearrangement, gene expression, and apoptosis by IL-15. 1996.
130. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, Rauch C, Srinivasan S, Fung V, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*. 1994;264(5161):965-8.
131. Fehniger TA, Caligiuri MA. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;97(1):14-32.
132. Budagian V, Bulanova E, Paus R, Bulfone-Paus S. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe. *Cytokine & growth factor reviews*. 2006;17(4):259-80.
133. Ye J. Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes. *Frontiers of medicine*. 2015;9(2):139-45.
134. Pedersen BK, Åkerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of applied physiology*. 2007.
135. Pierce JR, Maples JM, Hickner RC. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(12):E1131-E9.
136. Alvarez B, Carbó N, López-Soriano Jn, Drivdahl RH, Busquets SI, López-Soriano FJ, et al. Effects of interleukin-15 (IL-15) on adipose tissue mass in rodent obesity models: evidence for direct IL-15 action on adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2002;1570(1):33-7.
137. Quinn LS, Strait-Bodey L, Anderson BG, Argilés JM, Havel PJ. Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: Evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway. *Cell biology international*. 2005;29(6):449-57.
138. Almendro V, Fuster G, Busquets S, Ametller E, Figueras M, Argilés JM, et al. Effects of IL-15 on rat brown adipose tissue: uncoupling proteins and PPARs. *Obesity*. 2008;16(2):285-9.
139. Sun H, Liu D. Hydrodynamic delivery of interleukin 15 gene promotes resistance to high fat diet-induced obesity, fatty liver and improves glucose homeostasis. *Gene Therapy*. 2015;22(4):341-7.

140. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Wierzbicki Z, et al. Interleukins 6 and 15 levels are higher in subcutaneous adipose tissue, but obesity is associated with their increased content in visceral fat depots. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(10):25817-30.
141. Roczniak W, Mikołajczak-Będkowska A, Świętochowska E, Ostrowska Z, Ziara K, Balcerowicz S, et al. Serum interleukin 15 in anorexia nervosa: Comparison to normal weight and obese girls. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2019.
142. Almendro V, Fuster G, Ametller E, Costelli P, Pilla F, Busquets S, et al. Interleukin-15 increases calcineurin expression in 3T3-L1 cells: possible involvement on in vivo adipocyte differentiation. *International journal of molecular medicine*. 2009;24(4):453-8.
143. Fuster G, Almendro V, Fontes-Oliveira CC, Toledo M, Costelli P, Busquets S, et al. Interleukin-15 affects differentiation and apoptosis in adipocytes: implications in obesity. *Lipids*. 2011;46(11):1033-42.
144. Ajuwon KM, Spurlock ME. Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287(3):R608-R11.
145. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Therapeutic potential of interleukin-15: a myokine involved in muscle wasting and adiposity. *Drug discovery today*. 2009;14(3-4):208-13.
146. Barra NG, Palanivel R, Denou E, Chew MV, Gillgrass A, Walker TD, et al. Interleukin-15 modulates adipose tissue by altering mitochondrial mass and activity. *PloS one*. 2014;9(12):e114799.
147. Almendro V, Busquets S, Ametller E, Carbó N, Figueras M, Fuster G, et al. Effects of interleukin-15 on lipid oxidation: disposal of an oral [14C]-triolein load. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2006;1761(1):37-42.
148. Almendro V, Carbó N, Busquets S, López-Soriano J, Figueras M, Ametller E, et al. Interleukin-15 decreases lipid intestinal absorption. *International journal of molecular medicine*. 2005;15(6):963-7.
149. Quinn LS, Haugk KL, Damon SE. Interleukin-15 stimulates C2 skeletal myoblast differentiation. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;239(1):6-10.
150. Duan Y, Li F, Tan B, Yao K, Yin Y. Metabolic control of myofibers: promising therapeutic target for obesity and type 2 diabetes. *Obesity Reviews*. 2017;18(6):647-59.
151. Quinn LS, Anderson BG, Drivdahl RH, Alvarez B, Argilés JM. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Experimental cell research*. 2002;280(1):55-63.
152. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschnieder T, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle—effect of exercise and muscle fibre type composition. *The Journal of physiology*. 2007;584(1):305-12.
153. Kim H-J, Park JY, Oh SL, Kim Y-A, So B, Seong JK, et al. Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(5):358-64.
154. Yang H-T, Luo L-J, Chen W-J, Zhao L, Tang C-S, Qi Y-F, et al. IL-15 expression increased in response to treadmill running and inhibited endoplasmic reticulum stress in skeletal muscle in rats. *Endocrine*. 2015;48(1):152-63.

155. Nedergaard J, Cannon B. The browning of white adipose tissue: some burning issues. *Cell metabolism*. 2014;20(3):396-407.
156. Kuczmarski RJ. CDC growth charts: United States: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2000.
157. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(3):709-57.
158. Program NHBPE. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health ...; 2005.
159. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-80.
160. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;298(4):E824-E31.
161. Wells J. A Hattori chart analysis of body mass index in infants and children. *International journal of obesity*. 2000;24(3):325-9.
162. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6428):1401-4.
163. Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Stroud AM, Argilés JM. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009;296(1):E191-E202.
164. Haroun D, Croker H, Viner RM, Williams JE, Darch TS, Fewtrell MS, et al. Validation of BIA in obese children and adolescents and re-evaluation in a longitudinal study. *Obesity*. 2009;17(12):2245-50.
165. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:342.
166. Ruige J, Assendelft W, Dekker J, Kostense P, Heine R, Bouter L. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97(10):996-1001.
167. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):469-80.
168. Barra N, Chew M, Holloway A, Ashkar A. Interleukin-15 treatment improves glucose homeostasis and insulin sensitivity in obese mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(2):190-3.
169. Wallström J, Andersson AK, Sandler S. Effects of interleukin-15 on suppression of rat pancreatic islets in vitro induced by proinflammatory cytokines. *Immunology letters*. 2003;88(2):141-5.
170. Signore A, Annovazzi A, Giacalone P, Beales P, Valorani M, Vestri A, et al. Reduced cumulative incidence of diabetes but not insulinitis following administration of chimeric human IL-15—murine IgG2b in NOD mice. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2003;19(6):464-8.

171. Sun H, Ma Y, Gao M, Liu D. IL-15/sIL-15R $\alpha$  gene transfer induces weight loss and improves glucose homeostasis in obese mice. *Gene Therapy*. 2016;23(4):349-56.
172. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(5):765-73.
173. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(10):1267-77.
174. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *Jama*. 2004;291(17):2107-13.
175. Urrutia-Rojas X, Egbuchunam CU, Bae S, Menchaca J, Bayona M, Rivers PA, et al. High blood pressure in school children: prevalence and risk factors. *BMC pediatrics*. 2006;6(1):1-7.
176. Arellano-Ruiz P, García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martínez-Vizcaíno V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2019:1-10.
177. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
178. Elkins C, Fruh S, Jones L, Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019;33(4):494-504.
179. Pratt RE, Kavey R-E, Quinzi D. Combined dyslipidemia in obese children: response to a focused lifestyle approach. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(2):181-6.
180. Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(1):10-4.
181. Busquets S, Figueras M, Almendro V, López-Soriano FJ, Argilés JM. Interleukin-15 increases glucose uptake in skeletal muscle An antidiabetogenic effect of the cytokine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2006;1760(11):1613-7.
182. Pistilli EE, Alway SE. Systemic elevation of interleukin-15 in vivo promotes apoptosis in skeletal muscles of young adult and aged rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;373(1):20-4.
183. Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation, and apnea: what is the future for our children? : American Thoracic Society; 2005.
184. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.
185. Quinn LS, Anderson BG. Interleukin-15, IL-15 receptor-alpha, and obesity: concordance of laboratory animal and human genetic studies. *Journal of obesity*. 2011;2011.
186. Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, Ferrell RE. Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *Journal of Applied Physiology*. 2004;97(6):2214-9.

187. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *The Journal of physiology*. 1998;513(3):889-94.
188. Andersson H, Bøhn S, Raastad T, Paulsen G, Blomhoff R, Kadi F. Differences in the inflammatory plasma cytokine response following two elite female soccer games separated by a 72-h recovery. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010;20(5):740-7.
189. Özer S, Kazanc NÖ, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Altunta B, Kuyucu YE. Higher HDL levels are a preventive factor for metabolic syndrome in obese Turkish children. *Nutricion hospitalaria*. 2015;31(1):307-12.
190. Pistilli EE, Devaney JM, Gordish-Dressman H, Bradbury MK, Seip RL, Thompson PD, et al. Interleukin-15 and interleukin-15R $\alpha$  SNPs and associations with muscle, bone, and predictors of the metabolic syndrome. *Cytokine*. 2008;43(1):45-53.