

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BÜYÜME-GELİŞME VE PEDİYATRİK ENDOKRİNOLOJİ
BİLİM DALI**

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ (KAH)
VAKALARINDA
İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI
(YAN DAL UZMANLIK TEZİ)**

Prof. Dr. Firdevs BAŞ

Tez danışmanı : Prof. Dr. Hülya GÜNÖZ

İSTANBUL 2010

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİYATRİK ENDOKRİNOLOJİ VE BÜYÜME-GELİŞME
BİLİM DALI**

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ (KAH)
VAKALARINDA
İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI
(YAN DAL UZMANLIK TEZİ)**

Prof. Dr. Firdevs BAŞ

Tez danışmanı : Prof. Dr. Hülya GÜNÖZ

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Yan dal tezimin tasarlanmasında ve yürütülmesinde destek olan, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım tez hocam Prof Dr Hülya GÜNÖZ’e,

Bilim Dalımızda sürekli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesi aşamasında da desteklerini esirgemeyen Prof Dr Nurçin SAKA’ya, Prof Dr Rüveyde BUNDAK’a, Prof Dr Feyza DARENDELİLER’e

Çalışma yaşamım süresince bilgi ve deneyimlerinden sürekli olarak yararlandığım, devamlı ilgi, destek ve katkılarını gördüğüm tüm değerli öğretim üyelerine,

Sürekli olarak dostluk, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen, çalışma yaşamımı güzelleştiren, klinik dışında olduğumda kliniği özlememe neden olan sevgili arkadaşlarıma,

Çalışma yaşamımda özel bir yere sahip olan, bilgi ve deneyimlerime yeni katkılar için sürekli bana motivasyon kaynağı olan ve tez vakalarımın toplanmasında da yardımcı olan uzmanlık öğrencilerine,

Vakaların çalışmaya alınmasında ve antropometrik ölçümlerin yapılmasında yardımcı olan Mine ŞÜKÜR’e,

Vakaların çalışmaya alınması sırasında arşiv işlerinde ve dosyaların çıkarılmasında yardımcı olan Tülay SAĞIR’a ve Meryem KARADENİZ’e,

Bilim Dalımızın vazgeçilmez elemanları içinde yer alan, vakalarımın zahmetli testlerinin yapılmasını sağlayan, özverili olarak çalışan ve tüm çalışmalarda bize desteğini esirgemeyen Saliha YILMAZ’a,

Ekip ruhunu daima bana hissettiren, sürekli dayanışma ve özveri içinde çalışan ve tez vakalarımın serviste karşılanmasında ve testlerinin yapılması sırasında desteklerini esirgemeyen başta Mukaddes ATLAS olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma,

Tezimin kan örneklerinin laboratuarda uygun koşullarda saklanmasını sağlayan, laboratuvar tetkiklerinin yapılması sırasında büyük özveri ile çalışan başta Nükhet KAPDAĞ olmak üzere Muammer CANGAR ve Nuray ŞEN’e,

Tezimin yazım aşamasında bana şekil ve tabloların yapılmasında yardımcı olan, ne zaman ihtiyaç duysam, destek veren Kader NOKTA’ya,

Çalışmaya katılan ve destek veren hastalarımıza ve yakınlarına,

Tüm yaşamım boyunca karşılıksız sevgi, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen anne-baba ve kardeşlerime, özellikle bu uzun tezin yazılmasında bana yardım eden kardeşim Safiye BAŞ SANDAL’a çok teşekkür ederim ve şükranlarımı sunarım.

Firdevs BAŞ, İstanbul, 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
SUMMARY	IV
ŞEKİLLER, GRAFİKLER VE TABLOLAR DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ	2
2.2 ADRENAL BEZ: Embriyoloji, Anatomi, Histoloji, Fizyoloji	6
2.3 ADRENAL KORTEKSDE STEROİD HORMON SENTEZİ	10
2.4 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ ŞEKİLLERİ	14
2.5 DİĞER KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TİPLERİ	33
2.6 İNSÜLİN DİRENCİ	35
3 GEREÇ VE YÖNTEM	93
4 BULGULAR	100
5 TARTIŞMA	138
6 SONUÇ VE ÖNERİLER	150
7 KAYNAKLAR	152
8 ÖZGEÇMİŞ	186

ÖZET

KONJENITAL ADRENAL HIPERPLAZİ VAKALARINDA İNSÜLİN DIRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Konjenital adrenal hiperplazi adrenal (KAH) hiperandrojenizmin eşlik ettiği kortizol ve aldosteron yapımının bozulması ile karakterize bir durumdur. Son yıllarda KAH vakalarında insülin ve leptin düzeylerinin yüksek olduğu ve insülin direncinin ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada konjenital adrenal hiperplazi vakalarında insülin direncinin araştırılması ve insülin duyarlılığı ile antropometrik ve metabolik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 49 KAH [21 hidrosilaz eksikliği(21OHE)(n=34),11β-hidrosilaz eksikliği(11β-OHE)(n=11), nonklasik 21 OHE(n=4)] ve 13 kontrol vakası alındı. Vakaların (26K, 23 E)ortalama yaşı±SD;11.5±3.7, kontrol grubunun(4K, 9E)9.9±4.5 yıl idi. Açlıkta biyokimyasal parametrelere, insülin, C-peptid, leptin(Lp), ghrelin(Ghr), adiponektin(AdN), 17OH progesteron(17OHP), androstenedion(AS), testosteron(T) düzeylerine bakıldı. HOMA-IR ve QUICKI indeksleri hesaplandı. Oral glukoz tolerans testi(OGTT) yapıldı, insülin toplamının 300 µU/ml ve üzerinde olması insülin direnci göstergesi alınarak, KAH vakaları iki gruba ayrıldı. İnsülin direnci olan vakalar Grup1'i(15K,7E; yaş:12.1±3.2 yıl), olmayanlar Grup 2'yi(11K,16E; yaş:10.9±4.1 yıl) oluşturdu. İnsülin direnci sıklığı %44.9, şişmanlık sıklığı ise %40.8 ve çok yüksekti. Grup 1'de vakaların %68.2'si, Grup 2'de %33.3'ü, kontrol grubunun(Grup3) %46.2'si pubertaldi. Vücut kitle indeksi(VKİ) SDS Grup1'de (3.4±2.7), Grup2'den(1.3±2.3) daha yüksekti (p=0.012). Grup1'de Grup2'ye göre Lp(34.9±39.7 ve 13.2 ±27.9ng/ml,p=0,001) düzeyi yüksek, ancak AdN(20.0±7.8 ve 27.9±6.4µg/ml,p<0.001) ve Ghr(1233.1±454.0 ve 1580.0±686.2pg/ml, p=0.047) düzeyleri düşüktü. İki grup arasında hidrokortizon dozu ve bazal adrenal androjen(17OHP,AS,T) düzeyleri açısından fark yoktu. Grup1'de Grup 2'ye göre total vücut yağı oranı (%27.6±5.8 ve %20.4±7.0,p=0,002) artmıştı. KAH vakalarında Lp ile VKİ SDS, total yağ oranı ve AdN arasında (r=0.735,p=0.000, r=0.785,p=0.000 ve r=0.476,p=0.035) pozitif, Ghr arasında (r=-0.330,p=0.029) negatif korelasyon mevcuttu. HOMA-IR ile Lp arasında (r=0.475, p=0.001) pozitif, AdN arasında(r=-0.370,p=0.011) negatif korelasyon vardı.

KAH vakalarında şişmanlık ve insülin direnci gelişme riski daha yüksektir. Artmış VKİ SDS ve yağ oranı insülin direnci göstergeleri olabilir. Leptin artışı, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde düşme insülin duyarlılığının azaldığına işaret etmektedir. KAH

vakalarında leptin ve ghrelin düzeyleri ile yağ oranı arasında yakın ilişki varlığı insülin direncinde bu hormonların rolü olduğunu göstermektedir. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve onun komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunabileceğinden, KAH vakaları, rutin izlem sırasında aynı zamanda insülin direnci açısından da takip edilmelidir.

SUMMARY

EVALUATION OF INSULIN RESISTANCE IN CHILDREN WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is characterized by defective cortisol and aldosterone secretion accompanied by adrenal hyperandrogenism. Recent studies have demonstrated elevated insulin and leptin concentrations and insulin resistance in children with CAH.

The aims of this study were to evaluate, in CAH patients; insulin resistance (IR) and the relationships between anthropometric measurements and metabolic parameters such as leptin, ghrelin, adiponectin, adrenal androgens and the hydrocortisone dose used.

Forty nine children with classic CAH [21 hydroxylase deficiency (21OHD)(n=34), 11 β -hydroxylase deficiency (11 β -OHD)(n=11), nonclassical 21 OHD(n=4)] and 13 controls were included in the study. Mean age of the patients (26F, 23M) was 11.5 $\pm$ 3.7 yrs. Mean age of the controls (4F, 9M) was 9.9 $\pm$ 4.5 yrs. Glucose, insulin, leptin (Lp), adiponectin (AdN), ghrelin (Ghr), 17-OH progesterone (17OHP), androstenedione (AS), testosterone (T) and other metabolic parameters such as lipids were measured in the morning in the fasting state. Homeostasis model assessment (HOMA) and quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) were calculated. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed and evaluated. The children were divided into two groups: those with IR (Group1; 15 F, 7 M, mean age: 12.1 $\pm$ 3.2 yrs) and those without IR (Group 2; 11 F, 16 M, mean age: 10.9 $\pm$ 4.1 yrs) by using a value of 300 μ U/ml for the sum of insulin levels during the OGTT as the cutoff point. Frequency of insulin resistance and obesity were 44.9% and 40.8%, respectively and very high. In Group1, 68.2 % of children were pubertal, while signs of onset of puberty were found only in 33.3 % of the children in group 2, 46.2 % of children were pubertal in Group 3. BMI SDS (3.4 $\pm$ 3.0 vs 1.3 $\pm$ 2.3) was markedly higher in Group1 (p=0.012). Lp (34.9 $\pm$ 39.7 vs 13.2 $\pm$ 27.9 ng/ml, p=0.001), was also significantly higher in Group1 while AdN (20.0 $\pm$ 7.8 vs 27.9 $\pm$ 6.4 μ g/ml, p<0.001), Ghr (1233.1 $\pm$ 454.0 vs 1580.0 $\pm$ 686.2 pg/ml, p=0.047) levels were significantly lower. The hydrocortisone dose and basal adrenal androgens (17OHP, AS, T) levels were not significantly different in the two groups. Total body fat ratio was higher in Group1 than Group2 (27.6 $\pm$ 5.8% vs 20.4 $\pm$ 7.0%, p=0.002). In CAH groups, Lp was positively correlated significantly with BMI SDS, total body fat ratio and AN (r=0.735, p=0.000, r=0.785, p=0.000 and r=0.476, p=0.035). Lp was

negative correlated significantly with Ghr($r=-0.330, p=0.029$). HOMA-IR was significantly correlated with Lp ($r=0.475, p=0.001$) and AN ($r=-0.370, p=0.011$).

We conclude that children with classic CAH have a higher risk of developing IR and obesity than the general population. Elevated BMI SDS and body fat ratio can be also useful predictors for IR in these children. Elevated leptin, reduced ghrelin and adiponectin can demonstrate in reduction of insulin sensitivity. We indicate that leptin, adiponectin and ghrelin may play a role in development of IR in CAH, because of a close correlation of body fat ratio with these hormones. Since IR may contribute to development of the metabolic syndrome and its complications, evaluation of IR should also be considered as part of the follow-up routine in children with classical CAH.

ŞEKİLLER, GRAFİKLER, TABLOLAR DİZİNİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Adrenal korteks hormonlarının sentezi

Şekil 2. Sağlıklı çocuk ve KAH vakalarında kortizol salınımının düzenlenmesi

Şekil 3. Fetal adrenal bez fonksiyonu ve fetoplasental ünite. Fetal adrenal bez fetal tabaka içinde bol miktarda DHEA-S yapar. Plasedada P450scc, 3 β -HSD, P450aro ve steroid sulfataz eksprese edilir, P45017 edilmez. Kolesterol P5 (pregnenolon) ve P4 (progesteron), sonrasında östrojenler ve DHEA-S'e çevrilir. Plasedal östrojenler otokrin mekanizma ile düşük dansiteli lipid reseptör ekspresyonunu, P450scc ve P4 sentezini uyarırlar. Östrojenler aynı zamanda oksitosin reseptörleri, gap birleşimleri ve prostaglandin yapımının arttırırlar. Gebeliğin sonlarında, östrojenler 11 β -HSD tip1 (1) ekspresyonunu, böylece kortizolün oksidasyonunu, inaktif metabolit olan kortizona dönüşümünü uyarırlar. Doğumdan önce kortizonun kortizole indirgenmesi (2) dominantır. Kortizol plasedal CRH yapımını uyarır, CRH fetal hipofizden ACTH salınımını, direkt olarak da fetal adrenal bezleri uyarır. CRH aynı zamanda direkt olarak prostaglandinlerin yapımını ve miyometriumun oksitosine duyarlılığını arttırır.

Şekil 4 . 17 OH progesteron normogramı

Şekil 5. 21 hidroksilaz eksikliğinde prenatal tanı ve tedavi

Şekil 6. Pankreas β hücrelerinden insülin salınımı

Şekil 7. İnsülin salınımı ve insülinin hedef dokuları. Yemek sonrası kanda glukoz artışı ile pankreas β - hücrelerinden insülin salınımı artar

Şekil 8. İnsülinin etki mekanizmaları

Şekil 9. Enerji dengesi yolakları

Şekil 10. Tip 2 diyabetes mellitus gelişimi

Şekil 11. İnsülin duyarlılığı ile insülin salınımı arasındaki hiperbolik ilişki. Glukoz toleransının değerlendirilmesinde; değer, eğrinin altında kalan alanda ise kötü üstünde ise iyi kabul edilmektedir. Oklar tedavi uygulamaları ile insülin duyarlılığını veya salınımını arttırarak kötü olan bölgeden iyi olan bölgeye hareket edilmesini göstermektedir

Şekil 12. Gruplar arasında leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri

Şekil 13. KAH vakalarında leptin düzeyleri ile bazı insülin direnci indeksleri, adiponektin, ghrelin düzeyleri arasında ilişkinin araştırılması

TABLÖLAR

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının ayırıcı bazı özellikleri

Tablo 2. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi vakalarının özellikleri

Tablo 3. 21 hidroksilaz eksikliği olan erkek ve dişi vakalarda değişik yaş gruplarındaki klinik bulgular

Tablo 4. KAH vakalarına eşlik edebilen sorunlar

Tablo 5. İnsülin direncinin fizyolojik, kalıtsal ve edinsel nedenleri

Tablo 6. İnsülinin direncinin klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo 7. Hiperinsülinizm ve insülin direncinin aracılık ettiği organa spesifik bulgular ve patolojiler

Tablo 8. Erişkinlerde (ATP III) ve çocuklarda (DSÖ) metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 9. İnsülin direncinin değerlendirilme yöntemleri

Tablo 10. Açlık ve OGTT'den elde edilen insülin ve glukoz değerlerinden hesaplanan bazı indeksler

Tablo 11. ADA kriterlerine göre OGTT'de glukoz toleransının yorumlanması

Tablo 12. Açlık ve OGTT'den elde edilen glukoz ve insülin değerlerinden hesaplanan indeksler ile glukoz klempi yöntemi ile ölçülen insülin duyarlılığı indeksinin karşılaştırılması

Tablo 13. İnsulin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan tekniklerin karşılaştırılması

Tablo 14. Tüm KAH vakalarının bazı genel özellikleri

Tablo 15. Üç grubun bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 16. Anne ve baba antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi

Tablo 17. Bazı antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi

Tablo 18. Vücuttaki yağ kitlesi ile ilgili ölçümlerin ve bazı muayene bulgularının değerlendirilmesi

Tablo 19. Biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Tablo 20. Lipid düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 21. Bazı hormon sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 22. OGTT sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 23. Açlık ölçümleri ve OGTT'den elde edilen bazı indekslerin karşılaştırılması

Tablo 24 . Grup 1'in (insülin direnci olan grup) antropometrik verilerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 25. Grup 2 (insulin direnci olmayan)'nin antropometrik verilerinin ergenlik durumuna gore karşılaştırılması

Tablo 26. Grup 3 (kontrol grubu)'ün antropometrik özelliklerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 27. Grup 1'in ergenlik alt gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 28. Grup 2'in ergenlik alt gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 29. Grup 1'in bazı laboratuvar tetkiklerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 30. Grup 2'nin bazı laboratuvar tetkiklerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 31. Grup 3 (kontrol) bazı laboratuvar bulgularının ergenlik alt gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 32. Tüm KAH vakalarının antropometrik verilerinin log leptin, ghrelin ve adiponektin ile ilişkilerinin araştırılması

Tablo 33. Tüm KAH vakalarının laboratuvar bulgularının log leptin, ghrelin ve adiponektin ile ilişkilerinin araştırılması

Tablo34.Tüm KAH vakalarının antropometrik verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan indeksler ile ilişkisinin araştırılması

Tablo 35. Tüm KAH vakalarının laboratuvar verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan indeksler ile ilişkisinin araştırılması

Tablo 36. Tüm KAH vakalarının antropometrik verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan bazı indeksler ile ilişkisinin araştırılması

Tablo 37. Tüm KAH vakalarının laboratuvar verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan bazı indeksler ile ilişkisinin araştırılması

Tablo 38. KAH vakalarında insülin direncini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 39. KAH vakalarında OGTT'deki toplam insülin düzeyi üzerine etkili log leptin, VKİ SDS, ghrelin, adiponektin, testosteron, androstenedion, ergenlik durumu, cinsiyet gibi değişkenlerin çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 40. KAH vakalarında HOMA-IR üzerine VKİ SDS, adiponektin düzeyi, günlük hidrokortizon dozu ve ghrelin düzeyinin etkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 41. KAH'lı vakalarda leptin düzeyi üzerine etkili değişkenlerin çoklu regresyon analizi ile araştırılması

Tablo 42. Kontrol grubunda HOMA-IR üzerine VKİ SDS, log leptin, ghrelin, adiponektin düzeylerinin etkisinin çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile araştırılması

Tablo 43. HOMA-IR, açlık glukoz/insülin oranı ve QUICKI'in duyarlılık, özgüllüğü ve pozitif kestirim değeri

KISALTMALAR

Sık kullanılanlar (alfabetik olarak)

ACTH	- Adrenokortikotropik hormon
AD	- Anlamlı değil
ALP	- Alkali fosfataz
ALT	- Alanin aminotransferaz
AN	- Akantozis nigrikans
AdN	- Adiponektin
AS	- Androstenedion
AST	- Aspartat aminotransferaz
BH	- Büyüme hormonu
βHF	- β hücre fonksiyonu
3β HSDE	- 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
BV	- Basit virilizan
Ca	- Kalsiyum
CPK	- Kreatinin fosfokinaz
CRP	- C-reaktif protein
CRH	-Kortikotrop salgılatıcı hormon
CYP11A	- Kolesterol desmolaz enzimi geni
CYP11B1	- 11 β hidroksilaz enzimi geni
CYP11B2	- aldosteron sentaz enzimi geni
CYP17	- 17 hidroksilaz enzimi geni
CYP21	- 21 hidroksilaz enzimi geni
DAX-1	- Dosage sensitivity sex reversal gene
DEXA	- Dual enerji X ray absorbsiyometri
DHEA	- Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	- Dehidroepiandrosteron sülfat
Dİ	- Dispozisyon indeks
DM	- Diyabetes Mellitus
DOC	- Dezoksikortikosteron
DSÖ	- Dünya Sağlık Örgütü
DYK	- Derialtı yağ dokusu kalınlığı
EHC	- Öglisemik hiperinsülinemik klemp

FGIR	- Açlık glukoz-insülin oranı
FIGR	- Açlık insülin-glukoz oranı
GGT	- Gamma glutamil transferaz
GHR	- Ghrelin
GK	- Glukokortikoid
GLUT	- Glukoz taşıyıcısı
HDL	- Yüksek dansiteli lipoprotein
HK	- Hidrokortizon
HOMA-IR	- Homeostatik model assessment – insülin resistansı
HOMA-B	- Homeostatik model assessment – β hücre yüzdesi
HSD	- Hidroksisteroid dehidrogenaz
HSD3B2	- 3- β HSD geni
IGF-1 ve 2	- İnsuline benzer büyüme faktörü 1 ve 2
IGFBP -1-6	- IGF bağlayıcı proteinler 1-6
IGI	- İnsülinojenik indeks
ID	- İnsülin direnci
IRMA	-İmmunoradiometrik assay
IS	- İnsülin sensitivitesi (duyarlılığı)
IVGTT	- İntravenöz glukoz tolerans testi
KKH	- Koroner kalp hastalığı
LDL	- Düşük dansiteli lipoprotein
LDH	- Laktat dehidrogenaz
Log	- Logaritmik transformasyon
Lp	- Leptin
NK	- Nonklasik
MK	- Mineralokortikoid
MS	- Metabolik sendrom
OGTT	- Oral glukoz tolerans testi
11 OHE	- 11 beta hidroksilaz eksikliği
21OHE	- 21 hidroksilaz eksikliği
17 OHP	- 17 hidroksi progesteron
17 OH Preg	- 17 hidroksi pregnenolon
P	- Fosfor
PKOS	- Polikistik over sendromu

PRA	- Plazma renin aktivitesi
RIA	- Radioimmunoassay
SD	- Standart deviyasyon
SDS	- Standart deviyasyon skor
SGA	- Düşük doğum tartılı
StAR	- Steroidojenik akut regülatör protein
T	- Testosteron
TK	- Tuz kaybettirici
TNF	- Tümör nekroz faktörü
VKİ	- Vücut kitle indeksi
VLDL	- Çok düşük dansiteli lipoprotein
QUICKI	- HOMA-IR'nin logaritmik transformasyonu

BÖLÜM I

GİRİŞ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kolesterolden glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan hastalıklar grubunu tanımlamaktadır. Enzim eksikliği tipine göre klinik bulgular farklılıklar göstermektedir. Vakalar yaşamın erken döneminde kuşkulu genitalya ve/veya tuz kaybı bulguları ile gelebilmektedirler. Daha geç dönemlerde ise erken kılınma, aşırı büyüme gibi hiperandrojenemi ile başvuran vakalarda steroid tedavisine başlanması hayat kurtarıcı olmaktadır (1,2). Bu vakalarda uygun steroid tedavisine rağmen, çocukluk döneminde obezite riskinin arttığı (3), erişkin dönemde uzun süreli hiperandrojeneminin insülin duyarlılığını azalttığı ve insülin direncinin ortaya çıktığı (4) bildirilmektedir.

Son yıllarda KAH'lı vakalarda adrenomedullar fonksiyonun bozulduğu, katekolaminler ve metabolitlerinin yapımının azaldığı yayınlanmıştır (5,6). Charmandari ve arkadaşları tarafından klasik KAH tanısıyla izlenen çocuklarda katekolamin düzeyleri düşük, insülin ve leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur, insülin direncinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. İadrenerjik reseptörler baskılanmadığından insülin ve leptin salınımının arttığına dikkat çekilmiştir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci nedeniyle bu çocukların daha ileri yaşlarda metabolik sendrom ve bu sendrom ile ilişkili diyabet, lipid metabolizması bozuklukları kardiyovasküler hastalık, polikistik over sendromu gelişimi riskinin arttığı vurgulanmıştır (7).

KAH'lı vakalarda ergenlik döneminde optimal steroid tedavisine rağmen hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen baskılanması yeterince olamamaktadır. Kortizol klirensinde artışı ile birlikte ACTH artışı hiperandrojenemiye yol açmaktadır. Hipokortizolemi, hiperandrojenemiye ve beraberinde insülin duyarlılığında azalma ve insülin direnci gelişmesine yol açmaktadır (8,9).

KAH'lı çocuklarda insülin duyarlılığındaki azalmanın erken dönemde tanınması ve önlem alınması ile erişkin yaşlarda gelişebilecek metabolik sendrom ve onun komplikasyonlarının ortaya çıkma riski azaltılabilir. Ayrıca insülin duyarlılığının arttırılmasına yönelik tedaviler, steroid yerine koyma tedavi dozunun en azda tutularak uygun metabolik kontrolün sağlanmasına da katkıda bulunabilir.

Bu çalışmada; 1) KAH'lı vakalarda ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde kontrol grubu ile karşılaştırılarak insülin direncinin araştırılması, 2) Bu vakalarda insülin direncini etkileyen faktörlerin ortaya konması amaçlandı.

BÖLÜM II

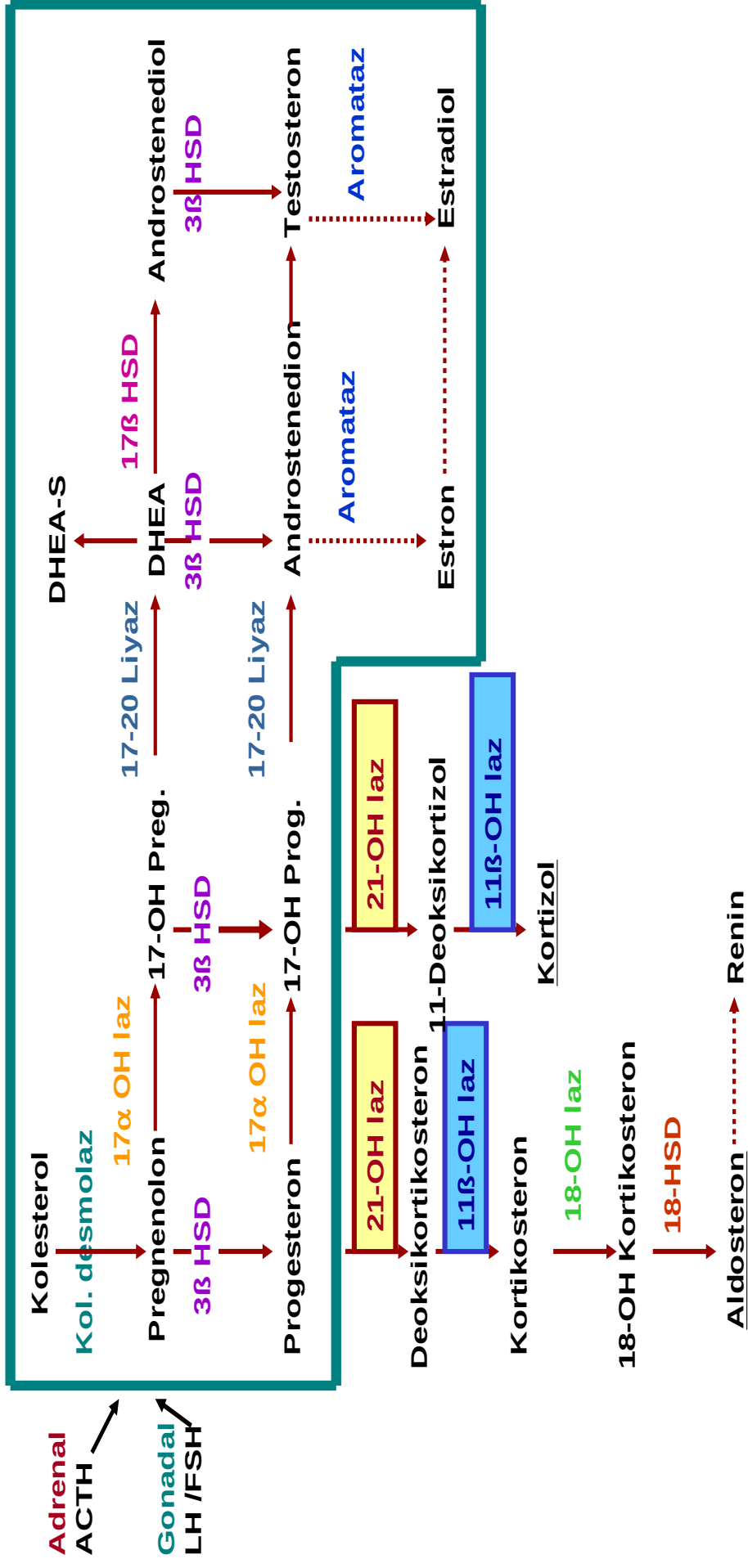
2. GENEL BİLGİLER

2.1 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ:

GENEL TANIM

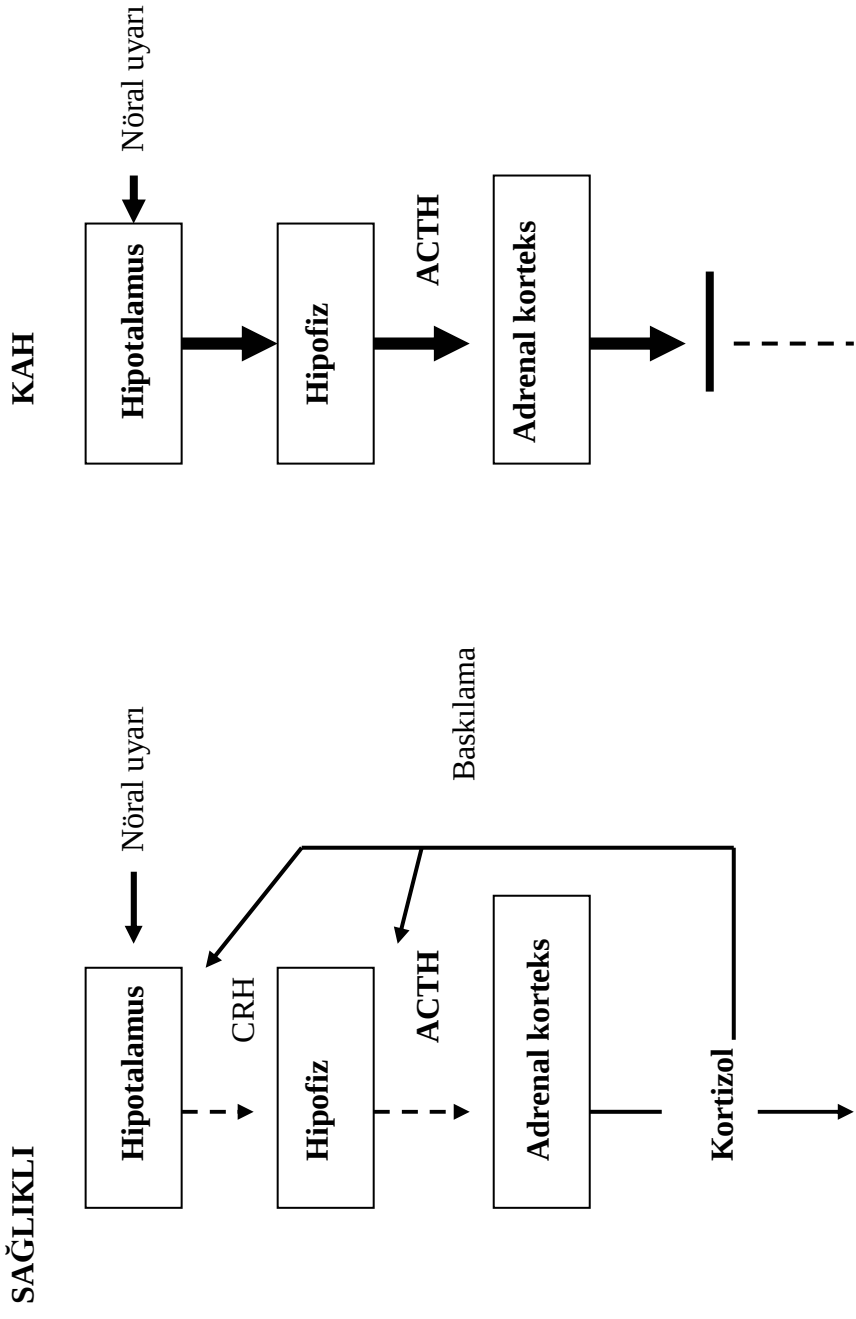
Konjenital adrenal hiperplazi adrenal steroid yapımının bozulduğu otozomal resesif geçiş gösteren ailevi hastalıklar grubunu tanımlamaktadır. Adrenal kortekste kolesterolden kortizol sentezini sağlayan enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Kortizol sentezinin olamaması nedeniyle hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen geri bildirim mekanizması işleyememektedir. ACTH düzeyi artmakta ve adrenal bez hiperplaziye uğramaktadır. Aşırı ACTH uyarısı ile adrenal bez sürekli uyarılmakta ve blok olmayan yönde hormon yapımı gerçekleşmektedir (Şekil 1 ve Şekil 2). Klinik bulgular enzim eksikliğinin yerine ve derecesine göre değişiklik göstermektedir. Androjenlerin aşırı yapıldığı durumlarda kızlarda virilizasyon, eksik olduğu hallerde ise erkeklerde maskülinizasyonda yetersizlik, ortaya çıkmaktadır. Mineralokortikoid etkili ara ürünlerin fazla yapıldığı durumlarda hipertansiyon, az yapıldığı hallerde ise tuz kaybı bulguları ortaya çıkar. Konjenital adrenal hiperplazi vakalarındaki bazı bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir. Mineralokortikoid eksikliğinden kaynaklanan tuz kaybı ve hiperpotasemi, konjenital lipoid adrenal hiperplazi, 3 β HSD ve 21 hidroksilaz eksikliğinin bulgusudur. Hipertansiyon ve hipopotasemiye yol açan 17 alfa hidroksilaz ve 11 β hidroksilaz eksikliğidir.

Dişilerde virilizasyona 21 hidroksilaz, 11-beta hidroksilaz ve 3 β HSD eksikliği yol açar. Erkeklerde yetersiz virilizasyon ve hipogonadizme ise 17 alfa hidroksilaz, 3 β HSD eksikliği ve konjenital lipoid hiperplazi neden olur (1,2,10-13). Yenidoğan döneminde en sık kuşkulu genital yapı nedeni konjenital adrenal hiperplazi olup, en sık 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (1). KAH tanısı konan ilk vaka 1865 yılında De Crecchio tarafından bildirilmiştir (10,11).



Şekil 1. Adrenal korteks hormonlarının sentezi

Kol. Desmolaz = Kolesterol desmolaz, 17-OH Prog. = 17 hidroksi progesteron, DHEA(S) = Dehidroepiandrosteron(sulfat), 17 β -HSD= 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, 3 β -HSD = 3 β hidroksisteroiddehidrogenaz, 18-HSD = 18 hidroksisteroiddehidrogenaz 21 OHlaz: 21 hidroksilaz enzimi, 11 β -OHLaz : 11 β hidroksilaz enzimi



Şekil 2. Sağlıklı çocuk ve KAH vakalarında kortizol salınımının düzenlenmesi

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının ayırıcı bazı özellikleri

Enzim eksikliği	21 OH	11 β OH	17 α OH /17,20 liyaz	3 β HSD	Lipoid hiperplazi	Aldosteron sentaz (CMO)
Gen	CYP21	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	StAR veya CYP11A	CYP11B2
Kromozom	6p21.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	8p11.2	8q24.3
Dağılım (%)	90 - 95	5 - 8	1	1	nadir	nadir
Adrenal kriz	+	-	-	+	+	+
Kuşkulu genital yapı	Kız	kız	Erkek Kızlarda püberte yok	Erkek Kız (hafif)	Erkek Kızlarda püberte yok	Yok
Yüksek hormonlar	17 OH P	DOC, 11-deoksikortizol	Pregnenolon DOC kortikosteron	DHE, 17OH Preg	Yok	Tip 1: kortikosteron $\uparrow$ Tip 2: 18OH- kortikosteron $\uparrow$
Plazma renin aktivitesi	$\uparrow$	$\downarrow$	N	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Elektrolit dengesizliği	Na $\downarrow$ K $\uparrow$	K $\downarrow$	K $\downarrow$	Na $\downarrow$ K $\uparrow$	Na $\downarrow$ K $\uparrow$	Na $\downarrow$ K $\uparrow$
Hipertansiyon	-	+	+	-	-	-

3 β HSD : 3 hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 α OH : 17 α hidroksilaz, 11 β OH : 11 β hidroksilaz, 17 OH Preg. : 17 hidroksi pregnenolon, 17 OH P : 17 hidroksi progesteron, 21 OH : 21 hidroksilaz, DHEA : Dehidroepiandrosteron, DOC :Dezoksikortikosteron

2.2 ADRENAL BEZ: EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ, FİZYOLOJİ

Adrenal bez böbreklerin üst kısmında yerleşmiş olup, iç kısmında nöroektodermden gelişen medulla, dış kısmında ise mezodermden gelişen korteks bölümü olmak üzere iki ayrı bölümden oluşmaktadır (14-16).

Adrenal korteks, adrenal bezin %80-90'ını oluşturmaktadır. Adrenal korteks en dışta mineralokortikoid sentezinden sorumlu zona glomeruloza, ortada glukokortikoid ve androjenlerin sentezinden sorumlu zona fasikülata ve en içte zona retikularis olmak üzere 3 ayrı tabakadan meydana gelmektedir (14-19).

EMBRİYOLOJİ:

Adrenal korteks fetal yaşamın 3-4 haftasında ürogenital katlantıya komşu sölomik kavitedeki sölomik epitelden (celomic epithelium), gonadların yanında gelişmeye başlamaktadır. Gebeliğin 4-6 haftalarından itibaren bu epitelde farklılaşma başlamakta ve böbreküstü bölgesindeki yerine göç ortaya çıkmaktadır (14,17). 8-10 haftalarda fetal adrenal korteks fetal ve erişkin tabaka olmak üzere iki farklı tabakaya ayrılmaktadır. Erişkin tabakasına ayrıca neokorteks veya kalıcı korteks tabaka adı da verilmektedir. Fetal tabaka içte yer alıp korteksin %80-90'ını, dışta ise erişkin tabaka adrenal korteksin %10-20'lik kısmını oluşturmaktadır. Erişkin tabaka esas steroid hormon sentezinden sorumludur. Fetal tabaka gebeliğin ortalarına (16-20 haftalara) kadar dominanttır. Doğumdan sonra fetal tabaka atrofiye olmaya başlar ve 3.ay civarında kaybolmaktadır ve bu tabakadan retikularis tabakası ortaya çıkmaktadır. Ultrastrüktürel çalışmalar erişkin tabaka ile fetal tabaka arasında üçüncü bir tabakanın varlığını göstermiştir. Bu tabakaya geçici tabaka (transitional zone) adı verilmektedir. Otuzuncu gebelik haftasından itibaren erişkin, kalıcı tabaka glomeruloza tabakasına, geçici tabaka ise fasikülata tabakasına farklılaşmaktadır(14). Doğumdan sonra da adrenal bezin büyümesi devam etmektedir. Bir yaşına kadar adrenal bezin büyümesi hızla devam ederken, 1 yaşından sonra 7-8 yaşına kadar büyüme yavaşlar, sonra yine büyüme hızlanır ve adrenal bezler pubertenin sonunda erişkin şekline ve ağırlığına ulaşmaktadır. Doğumda her iki adrenalın toplam ağırlığı yaklaşık 8 gramdır (14,17).

Adrenal bezlerin erişkindeki yapısı piramide benzer 2-3 cm genişliğinde, 4-6cm uzunluğunda ve yaklaşık 1cm kalınlığındadır.Yağ dokusu ile çevrili bir fibröz kapsül vardır. Aort, inferior frenik, renal, interkostal, nadiren de sol ovarian veya sol internal spermatik arterlerden kanlanır (15).

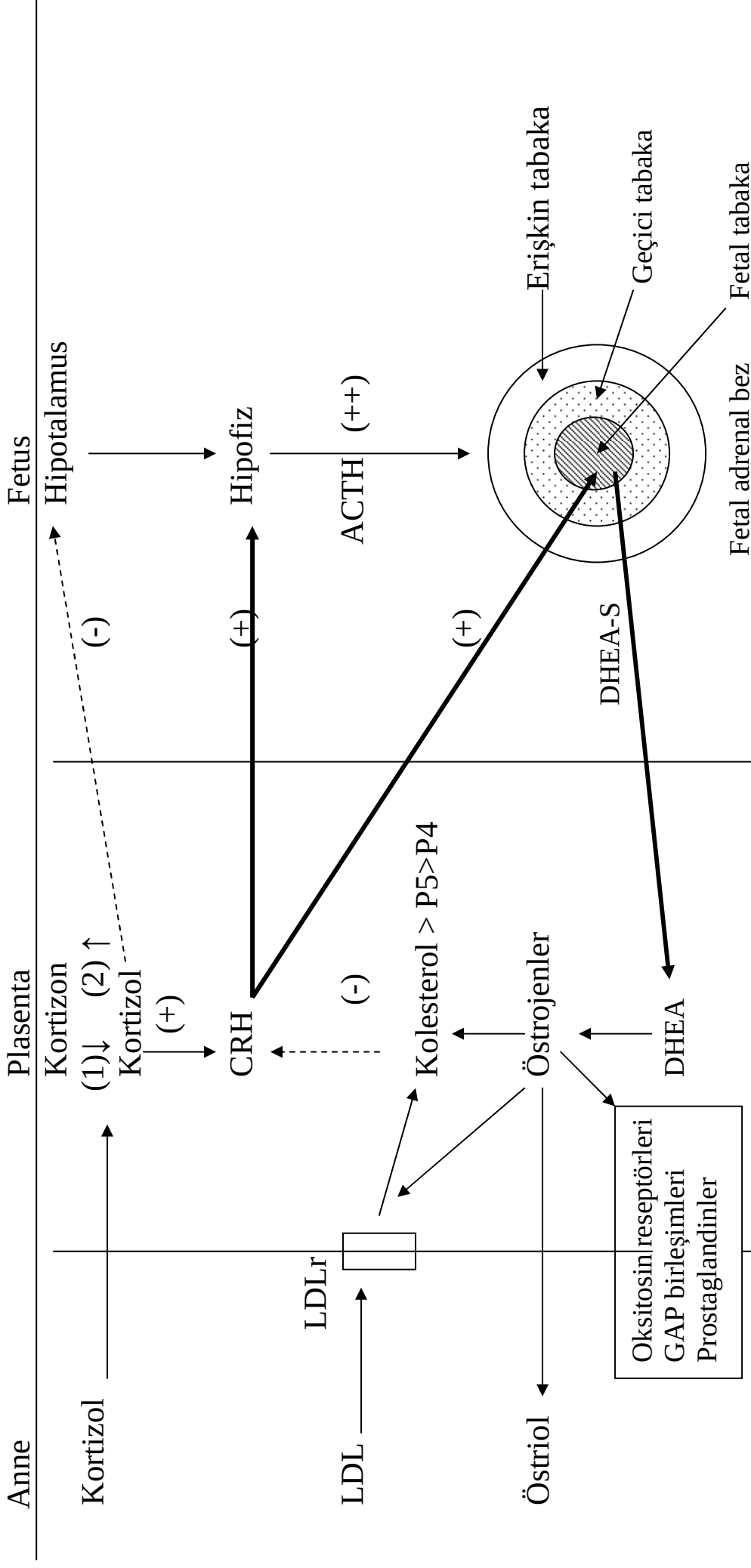
Adrenal bezin gelişiminde geni 9.kromozomun uzun kolunda yer alan steroidojenik faktör (SF-1) ve geni X kromozomunun kısa kolunda yerleşmiş olan doza duyarlı X'e bağlı

konjenital hipoplazi faktörü (= dosage sensitive sex reversal factor, DAX-1) olmak üzere iki transkripsiyon faktörünün önemli rolleri vardır (14-19).

Fetal hipofizin ön ve orta lobundan 6.haftadan itibaren adrenokortikotrop hormon (ACTH, adrenocorticotrophic hormone) salgınır. Fetal adrenal bezin büyümesinin ilk trimestrde, ilk 15 haftada ACTH'dan bağımsız olduğu düşünölmektedir (14). Onuncu haftadan itibaren fetal adrenal bezin steroid hormon sentezi yapmaya başladığı invivo ve invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Östrojenler özellikle östrodiol düzeyi, fetal adrenal bezin aktivitesi hakkında bilgi verir. Gebeliğin 8. haftasından itibaren anne kanında fetus kaynaklı östriol artışı saptanabilmektedir. Fetal adrenal bez yaklaşık 8. hafta civarlarında dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S) sentezi de yapmaya başlar. DHEA-S üretimindeki artış fetal bezin ağırlığının artışı ile paralellik gösterir. Fetal tabakada 3-β hidrolesisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) enzimi dışında steroid sentezinde görevli tüm enzimler eksprese olur ve DHEA-S yapılır. Bu tabakanın erişkin adrenal bezindeki retikülaris tabakasına eştir. Dıştaki tabakada (erişkin tabaka) P450c17 dışındaki tüm enzimler eksprese edilir ve böylece aldosteronun sentez yeridir. Erişkin adrenal bezinin glomeruloza tabakasına eşdeğerdir. Geçici (ortadaki) tabaka, gebeliğin ikinci yarısında gelişmeye başlar, P45011B2 dışında tüm enzimleri eksprese eder. Kortizol ve androjen sentezi yapılır. Bu tabaka erişkindeki fasikülat tabakasına (zona fasciculata) eşdeğerdir (14-17). 16-20. gebelik haftaları arasında umblikal arterde aldosteron ve kortikosteron konsantrasyonu umblikal venden daha yüksektir. Bu da her iki steroid hormonunun fetus tarafından sentez edilebildiğini gösterir. Doğumda fetusun dolaşımındaki aldesteronun %80'nin kaynağı fetal adrenal bezlerdir (17).

ACTH, adrenal bezin fonksiyonunun düzenlenmesinde esas faktördür. Anensefali gibi ACTH'nın yok olduğu durumlarda fetal tabaka atrofik veya hipoplaziktir. ACTH'nın da aşırı artışı sırasında adrenal hiperplazi ve steroid hormon yapımında artış olur. Geçici tabakanın da gelişimi ve fonksiyonu ACTH'ya bağımlıdır. Proopiomelanokortin (POMC) genindeki bozukluklar adrenokortikal dokunun tüm olarak gelişmemesine neden olmaktadır. Bazık fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor), epidermal büyüme faktörü/transforming büyüme faktörü-β ve insülin benzeri büyüme faktörleri fetal adrenal hücre proliferasyonunu, özellikle erişkin (kalıcı) tabakadaki hücrelerin artışıını uyarır. Bu faktörler lokal olarak salgınrlar, hem ACTH salgınımını uyarırlar, hem de ACTH'nın fetal adrenal büyüme üzerine etkisini potansiyalize ederler. IGF-1 ve IGF-2, ACTH'ın bazı steroid sentezinde görevli enzimlerin ekspresyonunu ve steroid üretimini arttırıcı etkilerini potansiyalize ederler. Transforming büyüme faktörü β ise fetal adrenal hücreler üzerine proliferasyon ve işlevi inhibe etmek yoluyla etkilidir. Plasenta tarafında salgılanan

kortikotropin salgılatıcı hormon (corticotropin releasing hormone, CRH) fetal adrenal bez fonksiyonu üzerine etkilidir. CRH hipofizden ve plasentadan ACTH salınımını arttırarak indirekt olarak, adrenal bezlerdeki tip 1 ve 2 CRH reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak direkt olarak etki gösterir. CRH ayrıca DHEA-S ve kortizol üretimini, fetal adrenal hücrelerde P450scc ve P450c17 ekspresyonunu arttırır. Östrojenler de hipofiz-adrenal aksının gelişmesinde rolleri vardır. Plasentada steroid hormon sentezinde görevli olan P450scc, 3 β -HSD ve P450 aro enzimleri eksprese edilir, P450c17 enzimi ekspresyonu yoktur. Plasentada kolesterolden pregnenolon ve progesteron yapılır, ancak androjenlere dönüşüm olamaz. Fetal adrenal bezde androjenlerden östrojenlere dönüşüm olur. Östrojenler düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein, LDL) reseptörleri ekspresyonunu ve P450scc enzim aktivitesi arttırırlar. Ayrıca östrojenler miyometriumda oksitosin reseptör ekspresyonunu, gap birleşimlerini (gap junctions), amniyon ve desiduadan prostaglandin üretimini arttırır. Östrojen artışı aynı zamanda plasentada 11 β -HSD-2 ekspresyonunu uyarır, böylece kortizol konsantrasyonu düşer ve fetal hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen aktive olur. Gebeliğin ortalarında esas olarak plasentada 11 β -HSD-1 ekspresyonu olur ve kortizondan kortizole dönüşüm artar. Gebeliğin sonlarında östrojenler ile 11 β -HSD-2 ekspresyonunda artış olur, anneden plasentaya ulaşan kortizol kortizona dönüştürülür. Gebeliğin ortalarında fetal kortizol düzeyinin %90'ından fazlası anne kaynaklı iken, gebeliğin sonlarında bu oran %40'dan daha azdır (17) (Şekil 3).



Şekil 3. Fetal adrenal bez fonksiyonu ve fetoplazental ünite. Fetal adrenal bez fetal tabaka içinde bol miktarda DHEA-S yapar. Plazentada P450_{sc}, 3 β-HSD, P450_{aro} ve steroid sulfataz ekspresye edilir, P450₁₇ edilmez. Kolesterol P5 (pregnenolon) ve P4 (progesteron), sonrasında östrojenler ve DHEA-S'e çevrilir. Plazental östrojenler otokrin mekanizma ile düşük dansiteli lipid reseptör ekspresyonunu, P450_{sc} ve P4 sentezini uyarırlar. Östrojenler aynı zamanda oksitosin reseptörleri, gap birleşimleri ve prostaglandin yapımını artırırlar. Gebeliğin sonlarında, östrojenler 11β-HSD tip1 (1) ekspresyonunu, böylece kortizolün oksidasyonunu, inaktif metabolit olan kortizona dönüşümünü uyarırlar. Doğumdan önce kortizonun kortizole indirgenmesi (2) dominantır. Kortizol plazental CRH yapımını uyarır, CRH fetal hipofizden ACTH salınımını, direkt olarak da fetal adrenal bezleri uyarır. CRH aynı zamanda direkt olarak prostaglandinlerin yapımını ve miyometriumun oksitosine duyarlılığını artırır (Kaynak 17).

Adrenal korteksten glukokortikoidlerin sentezi hipotalamustan salınan CRH ve ön hipofizden salınan ACTH kontrolündedir(13,19). Aldosteron salınımı serum potasyum düzeyleri ve ACTH tarafından kontrol edilmektedir. ACTH'nın androjen salınımı üzerine etkisi olduğu bilinmekle birlikte, ACTH'dan başka yine hipofizer kaynaklı bir peptidin (adrenal androjen uyarıcı hormon) etkisi olduğu düşünülmektedir (20,21). ACTH ve kortizol salınımında normalde diurnal ritm vardır, sabah en yüksek gece en düşük düzeylerdedir. Yenidoğan döneminde diurnal ritm yoktur, yaklaşık 3 yaş civarında erişkinlerdeki gibi diurnal ritmin gelişmesi tamamlanır (13,20). Stres sırasında CRH salınımı ve ADH (vazopressin) salınımı uyarılarak ACTH ve kortizol salınımı artar. Preterm bebeklerde hipotalamo-hipofizer adrenal eksenin strese yanıtı düşüktür ve kolaylıkla adrenal yetersizlik gelişebilir(18).

2.3 ADRENAL KORTEKSDE STEROİD HORMON SENTEZİ

Kolesterol bütün steroid hormonlar için ana maddedir. Adrenal korteks hücreleri tarafından dolaşımdan alınır veya adrenal bez içinde asetil koenzim A'dan sentezlenir. İhtiyacın önemli bir bölümü LDL-kolesterolden sağlanır (19).

Steroid biyosentezindeki enzimler:

Sitokrom P450 enzimleri

Bu enzimler oksidatif enzimler olup, yaklaşık 500 aminoasitten oluşmaktadırlar. Karbonmonoksitle indirgendiklerinde ışığı 450nm'de absorbe ederler;

1. P450_{scc} (kolesterol yan zincir ayırıcı enzim, CYP11A1, kolesterol desmolaz): Mitokondriyal bir enzimdir ve kolesterolün 21. karbonundan yan zinciri ayırır. Bu enzimin geni 15. kromozom üzerindedir.
2. P450_{c11}(11-beta hidroksilaz, CYB11B1):11.karbonun hidroksilasyonunu katalize eden enzimdir.
3. P450_{c17} (17-alfa-hidroksilaz, CYP17) ve P450_{c21} (21-hidroksilaz, CYP21A2): Düz endoplazmik retikülümde yer alan enzimler 17. ve 21.karbonların hidroksilasyonunu katalize eden enzimlerdir.
4. 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz: Düz endoplazmik retikülümde yer alan bu enzim pregnenolonun progesterona dönüşümü için gereklidir.

Hidroksisteroid dehidrogenazlar:

3- alfa ve 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenazlar, 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz bu grupta yer alır. 35-45 kDa moleköl ağırlığındadırlar. Kofaktör olarak okside formda nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD^+) ve NADP^+ 'ye ihtiyaç gösterirler (13,19). Adrenal steroid hormon sentezinde görevli enzimler ve genleri Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi vakalarının özellikleri

		KLİNİK SINIFLAMA			
		Klasik – Tuz kaybettiren		Klasik – Basit virilizan	
Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Tanı yaşı	İlk 6 ay	İlk 1 ay	İlk 2-4 yaş	İlk 2 yaş	Çocukluktan erişkin döneme kadar
Dış genital yapısı	N	Kuşkulu	N	Kuşkulu	N
Aldosteron	↓		↓		Genelde N, Hafif kliteromegali
PRA	↑		↑		N
Kortizol	↓		↓		N
17 OHP (ng/ml)	bazal > 200	bazal 100-200		ACTH uyarı ile 15-100ng/ml	
Testosteron	↑ (puberte öncesi)	↑	↑ (puberte öncesi)	↑ (değişken)	↑ (değişken)
Tedavi	GK +MK + Na	GK(+MK)		Bulgu varsa GK	
Boy	(-1)-(-2) SD	(-1)-(-2) SD		Normal ile -1 SD	
Hastalık insidansı	1/15 000	1/60 000		1/1000	
En yaygın mutasyon	Delesyon NT 656 g (intron 2g)	G110Δ8nt I236N/ V237E/M239K Q318X R356W	I172N Nt656g	V281L P30L	
Enzim aktivitesi (%)	0		1 – 2	20 – 50	

GK: Glukokortikoid, MK: Mineralokortikoid

Steroid sentezindeki ilk basamak kolesterolün sitozolden iç mitokondri membranına taşınmasıdır. Kolesterol taşınmasını steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) sağlar. Bu protein 30 kDa molekül ağırlığındadır, 8p11.2 üzerindeki bir gen tarafından kodlanır. SF-1, StAR ekspresyonunu artırır. IGF-1, kortizol-sekresyonunu artırırken leptin, DAX-1, StAR ekspresyonunu ve kortizol sentezini azaltırlar. CYP11A1 ile kolesterolden yan zincir ayrılması sırasındaki elektron transferi adrenodoksin ile temin edilir. Adrenodoksin mitokondride solubl formda bulunur, adrenodoksin redüktaz ise elektronları kabul edip adrenodoksin transfer eden mitokondriyal membrana bağlı bir flavoproteindir.

Kolesterolden pregnenolon oluştuktan sonra 17 α hidroksilaz ile 17 hidroksi pregnenolon'a dönüşür ya da 3 β HSD ile progesteron'a dönüşür. Pregnenolonun progesterona, 17 OH pregnenolonun 17 α hidroksi progesterona, DHEA'nın androstenediona dönüşümünü sağlayan 3 β HSD'nın iki izoenzimi vardır. Tip1 plasenta, deri ve memede, tip 2 ise adrenal bez ve gonadlarda eksprese edilir. Her iki tip % 93.5 oranında birbirine benzerdir. 3 β HSD geni 1p13.1 bölgesinde yer almaktadır. Glukokortikoid biyosentezinde 17 α -hidroksilasyonu, androjen biyosentezinde ise 17 α hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitesi ile anrojen ve östrojen biyosentezi yapılır. Glomeruloza tabakasında CYP17 aktivitesi yoktur. Progesteron ve 17 OH progesteronun 21 hidroksilasyonu CYP21A2 ile oluşur. 11-dezoksi kortizolün 11 β hidroksilasyonu CYP11B1 ile katalize edilir. Adrenodoksin redüktaz ve adrenodoksin yoluyla NADPH'dan elektron alır, 11-dezoksikortizolden kortizol oluşur (Şekil 1).

CYP11B2 (aldosteron sentaz) aldosteron biyosentezinde görevli bir enzimdir. Progesteron mineralokortikoid sentezi için de kullanılır. Glomeruloza tabakasında progesteron, CYP11A2 ile dezoksikortikosterona hidroksillenir. CYP11B2 ile 3 basamak (11-beta hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon, 18 metil-oksidasyon) katalizlenir. Glomeruloza tabakasında kortizol ve androjen sentezinde görev alan CYP17 aktivitesi düşüktür. CYP11B2 yalnızca glomeruloza tabakasında bulunmaktadır (13,14,19). Adrenal kortekste steroid biyosentezi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Adrenal bezden salınan esas androjenler DHEA, DHEA-S ve androstenediondur. Bunlar periferde testesterona çevrilirler. Adrenal bezde çok az miktarda testosteron yapılır. Adrenal androjenler süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde az miktarda salgılanırlar. Retikülaris tabakası yaşla paralel gelişim gösterir (13). Aromataz enzimi (P450aro): Mikrozomal aromataz enzimi androjenlerin aromatisasyonunu sağlayarak östrojen üretimini sağlar. Geni 15q21.1 üzerinde lokalizedir.

5 alfa redüktaz enzimi: Testosteronu daha güçlü etkiye sahip olan dihidrotestosterona dönüştüren enzimdir. İki ayrı formu vardır. Tip1 kafa derisi ve periferik dokularda bulunur ve geni 5. kromozomun üzerindedir. Tip 2 ise esas olarak erkek üreme organlarında bulunur ve geni 2p23'de yer almaktadır.

11beta hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi:

Mineralokortikoidlere duyarlı dokularda, örneğin böbreklerde kortizol, 11 beta HSD enzimiyle inaktif form olan kortikosterona dönüştürülür. Bu enzimin iki izoenzimi vardır, her iki izoenzim hem oksidaz hem de redüktaz aktivitesine sahiptir. Tip1 11β HSD esas olarak glukokortikoidlere duyarlı karaciğer, akciğer, testis ve proksimal tubulusta eksprese edilir. Hem NADP⁺'yi kullanarak kortizolün kortikosterona oksidasyonunu hem de NADPH'yi kullanarak kortikosteronun kortizole indirgenmesini katalizler. Tip2 11β HSD ise yalnızca kortizolün kortikosterona oksidasyonunu katalizler. Bu tip mineralokortikoide duyarlı dokularda eksprese edilir. Böbreklerde, plasenta ve fetal dokularda tip2 11β HSD eksprese edilir (13,19).

2.4 KAH'ın KLİNİK ŞEKİLLERİ

21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ:

21 hidroksilaz eksikliği %90-95 oranında, en sık konjenital adrenal hiperplazi nedeni olarak bildirilmektedir. Klasik ve nonklasik olmak üzere iki klinik şekli mevcuttur (1).

Yenidoğan döneminde yapılan tarama çalışmalarının sonuçlarına göre klasik 21 hidroksilaz eksikliği insidansı 1/10000-1/15000 canlı doğum olarak saptanmıştır (22,23). Sıklık açısından etnik gruplar arasında farklılıklar vardır. Çinlilerde 1/28000 (24), Alaska'daki Yupik Eskimolarında 1/282 (25), Amerikalı beyaz ırkta 1/15600, Amerika'daki Meksikalılarda 1/14500, Afrikalı Amerikalılarda 1/42300 (26) oranında görüldüğü bildirilmiştir. Klasik 21 hidroksilaz eksikliğinin basit virilizan (BV) ve tuz kaybettiren (TK) olmak üzere iki ayrı alt tipi mevcuttur (1).

Nonklasik şekli daha yaygın olup beyaz ırkta genel olarak insidansı 1/1000 olarak bildirilmesine rağmen Askenazi Yahudilerinde 1/27, İspanyollarda 1/53, Yugoslavlarda 1/63 İtalyanlarda 1/333 oranında bulunmuştur. Taşıyıcı sıklığı ise nonklasik, klasik KAH vaka popülasyonunda %10, genel popülasyonda %1.5 olarak bildirilmektedir (27,28,29).

Türkiye'den bildirilen çalışmalarda konjenital adrenal hiperplazi tanılı vakalarda 21 hidroksilaz eksikliği oranı %85.7-79.6 olarak verilmektedir (30,31).

Klinik Bulgular

Bu vakalarda 17 OH progesteron, 11 dezoksikortizole çevrilemediğinden yeterli miktarda kortizol sentezi yapılamaz. ACTH, yeterli kortizol olmadığından ve böylece geri

bildirim ile baskılanamadığından aşırı miktarda artar. Adrenal androjen yapımı artar. ACTH ile birlikte ACTH prekürsörleri olan pro-opiomelanokortin artarak, özellikle genital bölge ve meme uçlarında hiperpigmentasyona yol açar. Adrenal androjen sentezi artışı ise dişi bebeklerde hafif klitoris büyümesinden bilateral kriptorşidili erkek görünümüne kadar ağır derecede virilazyona neden olur, erkeklerde ise penisin iri ve uzun olmasına yol açması dışında, dış genital yapı normaldir (1,2,10-13,32,33). Dişi bebeklerde virilizasyonun ağırlığına göre Prader evrelemesine göre 1'den 5'e kadar derecelendirme yapılabilir (34).

21 hidroksilaz eksikliğinin klinik tipleri ve bazı özellikleri Tablo 2'de, değişik yaş gruplarındaki klinik bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir. Dış genital yapı kuşkulu olmasına rağmen iç genital yapı normaldir, Wolf kanal yapıları ile ilgili gelişimler yoktur. Wolf kanallarının gelişimi için çok yüksek düzeylerde lokal testosteron etkisine ihtiyaç vardır. Adrenal androjen fazlalığında bu yüksek düzeylere ulaşamaz (1).

Tablo 3. 21 hidroksilaz eksikliği olan erkek ve dişi vakalarda değişik yaş gruplarındaki klinik bulgular

Dişi		Erkek	
Yaş	Klinik bulgular	Yaş	Klinik bulgular
Klasik KAH	Yenidoğan dönemi	Geç yenidoğan döneminden-Süt çocukluğuna kadar	- Bazen skrotal hiperpigmentasyon % 75’inde tuz kaybı
		Erken çocukluk dönemi	- Penis büyümesi - Pubik kılınma - Büyümede hızlanma - Kaslanma
	Geç süt çocukluğu dönemi		
	Çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	- Pubik kılınma - Uzun boy
	Ergenlik dönemi	Ergenlik dönemi	Boy kısalığı
	Erişkinlik dönemi	Erişkinlik dönemi	- Adrenal kalıntı dokusu – - Testis tümörü (!)

Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren klasik tip olup, ayrıca kendi içinde tuz kaybettiren ve basit virilizan olmak üzere iki ayrı klinik tabloya ayrılır. Daha geç dönemde erken kıllanma, hirsutizm, adet düzensizliği gibi aşırı androjen artışı bulguları ile ortaya çıkan tip ise nonklasik KAH'dır (1,2).

Tuz kaybettiren tip 21 hidroksilaz eksikliği:

Klasik vakaların yaklaşık %75'ini oluşturur ve aldosteron sentezi de bozuktur (1,2). Aldosteron normal sıvı-elektrolit dengesi için gereklidir. Eksikliğinde böbrek, kolon, deri ve ter bezlerinden Na kaybedilir. Aldosteron eksikliği yanında kortizol eksikliği de olması bulguların şiddetini artırır. Yaşamın ilk haftalarında tuz kaybı bulguları, genellikle de 1-4. haftalar arasında ortaya çıkar. Vakalar; tartı alımında yetersizlik, tartı kaybı, ishal, kusma, hiponatremik-hiperpotasemik dehidratasyon, metabolik asidoz, hipoglisemi, kardiyovasküler kollaps v.b. adrenal kriz bulguları ile başvurabilir. Bu vakalar uygun tedavi edilemezse kaybedilebilir. Sonuç olarak bu tip ağır form olup, erken tanınması hayat kurtarıcı olabilir. Plazma renin aktivitesi yüksektir (1,2,10-13,19). Bazen bulgular daha geç, birkaç aylık iken ortaya çıkabilir. Kortizol; kardiyak kontraktilite, kardiyak out-put ve katekolaminlere damar yanıtının düzenlenmesinde rol alır. Kortizol eksikliğinde aynı zamanda katekolamin sentezi, strese yanıt bozulur (19,36). Aldosteron düzeyinin yeterli olmasına karşın KAH'lı vakaların %25'inde biriken adrenal ön maddelerden olan progesteron direkt olarak aldosteron etkisini reseptör düzeyinde engelleyerek aldosteron eksikliğine yol açabilir (37).

Basit virilizan tip:

Tuz kaybı bulguları yoktur. Kızlarda doğumda kuşkulu genital yapı fark edilir. Erkekler ise normaldir. Her iki cinste özellikle genital bölge, meme uçlarında hiperpigmentasyon, doğumdan sonra süt çocukluğu döneminde pubik ve aksiller kıllanma başlaması, fallusun büyümesi, akne, hızlı boy uzaması, kemik yaşının ilerlemesi erişkin boyunun kısa kalmasına yol açabilir. Erkeklerde kuşkulu genital yapı bulunmaması nedeniyle tanı gecikebilir (1,2,10-13,32,33).

21 hidroksilaz eksikliği tanısı ile izlediğimiz 43 vakanın %72'si (n=31) basit virilizan %27.9 (n=12)'si tuz kaybettiren tip olup (31), Türkiye'den bildirilen başka bir çalışmada ise 21 hidroksilaz eksikliği tanılı vakaların (n=234) %57'sinin basit virilizan, %36'sının ise tuz kaybettiren tip olduğu bildirilmektedir (30). Tuz kaybettiren tipin daha yüksek oranda beklenmesine karşın, Türkiye'de basit virilizan tipin yüksek oranda bulunması tuz kaybettiren tiplerin daha yenidoğan döneminde tanı alamadan kaybedildiğini düşündürmektedir (30,31).

Nonklasik KAH:

Klasik olmayan ve doğumdan sonraki herhangi bir dönemde tanı konan tiptir. Dış genital yapı doğumda normaldir. Bazı dişi vakalarda çok hafif kliteromegali saptanabilir.

Akne, erken kıllanma, adet düzensizliği, temporal tipte saç dökülmesi, kemik yaşı ilerlemesi, hirsutizm, infertilite gibi bulgularla başvurulabilirler. Bazı vakalar ise bulguları belirgin olmadığı halde aile taramalarında ortaya çıkartılabilir. Bazal 17 OHP düzeyi klasik tipteki kadar yüksek değildir. Tanı için ACTH uyarı testine ihtiyaç duyulabilir (1,2,10-13).

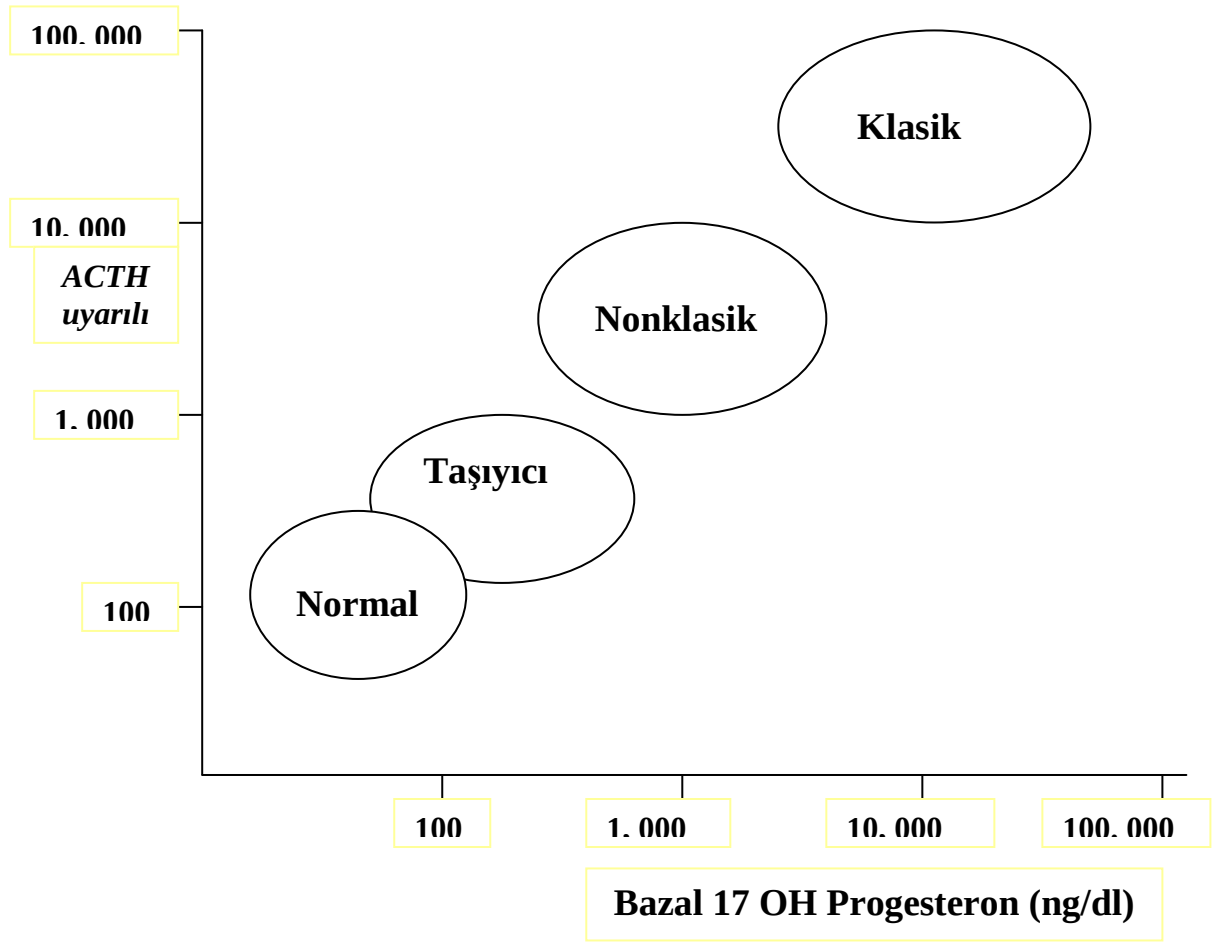
Tablo 2’de bazı klinik bulguların yanında laboratuvar bulguları da özetlenmiştir. Bazal serum 17 OHP düzeyi yüksektir. Klasik 21 OHE’de 17 OHP düzeyleri 10000 ng/dl’nin üzerinde bulunur. Sağlıklı yenidoğanda bu düzey 100 ng/dl’nin altındadır (2,6,32). Hasta ve prematüre bebeklerde 21 OHE olmadan bazal 17 OHP düzeyleri yüksek saptanabilir. Hormon ölçümlerinin tekrarlanması tanıya yardımcı olur. Bazal 17 OH P düzeyi için kan örneği sabah, saat 08.00’e kadar alınmalıdır (38,39)

ACTH uyarı testi 21 OHE tiplerinin de ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. ACTH uyarısına 17 OHP düzeyi artışı ölçülür. New ve arkadaşları tarafından geliştirilen normogram bu amaçla kullanılmaktadır (40) (Şekil 4). Tuz kaybettiren tip 21 OHE olan vakalar en yüksek 17 OHP düzeyine sahiptir, ACTH uyarısı ile 17 OHP düzeyi 100000ng/dl’ye kadar ulaşabilir. Nonklasik tip 21 OHE’de bazal serum 17 OHP düzeyleri 200ng/dl üzerinde olup ACTH uyarı ile 60.dakikada 1500ng/dl’nin üzerine çıkması beklenir. Heterozigot taşıyıcı vakalar ACTH uyarısına daha düşük yanıt verirler, hafifçe 17 OHP yükselir, 200-1000ng/dl’a arasındaki değerlere ulaşır (1,32,33,40).

ACTH uyarısı standart (250µg) veya düşük doz (1µg) olarak uygulanabilmektedir (41).

Steroid hormon ölçümleri, yüksek standartta kalite kontrolü yapılan laboratuvarlarda yapılmalı ve çocuk için normal sınırlar belirlenmeli, diğer bazı hormonlarla çapraz reaksiyonlardan sakınmak için kromatografi yöntemi uygulanmalıdır. Gerekğinde yüksek bulunan değerler için sulandırma yapılarak ölçümler tekrarlanmalıdır (32).

17 OHP dışında progesteron, androstenedion ve testosteron düzeyi de artar. 24 saatlik idrarda 17 OHP metaboliti olan pregnantriol ölçümü de tanıda yardımcı olabilir. Tuz kaybettiren tipte hiponatremi, hiperpotasemi saptanabilir, Serum aldosteron ve 11 dezoksikortisteron düzeyi düşük, plazma renin aktivitesi ise artmıştır (10-13,32).



Şekil 4 . 17 OH progesteron normogramı

21 Hidroksilaz-Genetik

21 hidroksilaz enzimi geni (CYP21A2) ve psödogen (CYP21P) major histokompatibilite kompleksi, sınıf 3 içinde, serum kompleman sisteminin 4. komponenti C4'ün C4B ve C4A genleri ile birlikte kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır (42-44). CYP21A2 ve CYP21 P genlerinin her biri 10 ekzonlu ve 3.1 kilobaz büyüklüğündedir. Bu genlerin ekzonlarının %98'i, intronlarının ise %96'ı eşittir. İki gen arasında en önemli fark fonksiyonel aktivite kazanabilmek için gerekli okuma çerçevesini, CYP21P geni içermez. CYP21A2 ekspresyonu esas olarak ACTH tarafından düzenlenir (33,44).

Monojenik otozomal resesif kalıtılan 21 OHE'nin HLA kompleksi ile ilişkisi vardır. Diğer KAH tiplerinde böyle bir ilişki yoktur (33,45,46). CYP21A2 geni klonlanmadan, mutasyonları tanımlanmadan önce HLA göstergeleri 21 OHE prenatal tanısında önemli bir araçtı (47). 21 OHE tipleri ile HLA tipleri arasında ilişki bulunmuştur. HLA-B60 ve HLA-B40 tipi tuz kaybettirenlerde, HLA-BW51 basit virilizan tipte (48), nonklasik tipte HLA-B14, DR1 saptanmıştır (48,49).

Günümüze kadar CYP21A2 geninde 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Büyük gen delesyonu ve gen konversiyonu, nokta mutasyonları gösterilmiştir (50). Mutasyon tiplerinin fonksiyonel etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar enzim eksikliğinin derecesi ile klinik tipler arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Tuz kaybettiren tiplerde enzim aktivitesi hiç yok iken, basit virilizan tipte %1, klasik olmayan (nonklasik) tipte %20-50 arasında ve mutasyon dağılımları da genotip ve fenotip ilişkisi olduğuna dikkat çekmektedir (51,52). Günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğu genotip ve fenotip ilişkisinin olduğunu göstermektedir (33,53-64). Tuz kaybettiren tipte büyük gen delesyonu ve gen konversiyonları intron 2 nt 656G, basit virilizan tipte I172N, nonklasik tipte V281L, P30L mutasyonları daha sık bulunmuştur. Heterozigot kompozit, her iki farklı mutasyon taşıyan vakalar her iki mutasyonun hafif tipi şeklinde bulgular göstermektedir. Sık rastlanılan 10 ayrı mutasyonun aranması ile vakaların %95'inde mutasyon saptanabilmektedir (32,33) (Tablo 2). 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH vakalarında genotip ve fenotip ilişkisinin kesin olmadığı, mutasyon tiplerinde farklılıklar görülebileceği de bildirilmektedir (55,65). Aynı mutasyonu taşıyan kardeşler arasında bile klinik bulguların ağırlığı açısından farklılık olduğu gözlenmiştir. Başka genlerin de etkisi olabileceğine dikkat çekilmektedir (66).

Tedavi:

Konjenital adrenal hiperplazili vakaların idame tedavisinin amacı normal büyüme, pubertal gelişme, cinsel fonksiyon ve fertilitiyi sağlamaktır (1,33,67,68).

Glukokortikoid tedavi

21 OHE KAH tedavisinde glukokortikoid yerine koyma tedavisi ana temeli oluşturur. Böylece hem glukokortikoid eksikliği giderilip,: hipofizden ACTH salınımı baskılanır, adrenal korteksten cins steroidi yapımı engellenir.Yeni tanılı vakalarda adrenal korteksi baskılamak için başlangıçta kısa bir dönem yüksek dozda glukokortikoid tedavi gerekebilir. Glukokortikoid tedavisinde hidrokortizon, kortizon asetat, prednizolon, deksametazen gibi ilaçlardan biri tercih edilir. Özellikle çocukluk döneminde diğer glükokortikoid ilaçlara göre yan etkileri daha az ve büyüme üzerine olumsuz etkisi en az olan hidrokortizon tercih edilir (1,67,68). Normalde fizyolojik ihtiyaç 6-7 mg/m²/gün hidrokortizon olmasına karşın KAH'lı vakalarda adrenal korteksten cins hormonu yapımını baskılamak için 10-15 mg/m²/gün ve 3 dozda hidrokortizon tedavisinin verilmesi gerekmektedir. Yeni doğan döneminde endojen kortizol salınımı biraz yüksektir.(7-9 mg/m²/gün) ve 15-20 mg/m²/gün gibi daha yüksek dozda hidrokortizon tedavisi verilmesine gereksinim olur (1,33,67,68).

Geç ergenlik dönemi ve erişkinlerde prednizolon (5-7.5 mg/gün, 2dozda) veya deksametazon (toplam doz: 0.25-0.5 mg/gün veya iki günde bir) verilir (1). Testislerde adrenal kalıntı dokusu bulunan hastalarda ACTH salınımını baskılamak için daha yüksek dozlarda deksametazon tedavisine ihtiyaç duyulabilir (1,67). Glukokortikoid tedavisi sırasında aşırı tedaviden kaçınmak için aşırı tartı alımı, hipertansiyon, stria, osteopeni, büyüme duraklaması v.b. iyatrojenik Cushing sendromu bulgularının izlenmesi gerekir. Tedavi sırasında 17 OHP, androstenedion ve testosteron düzeylerine bakılması önerilir. Çocuğun antropometrik ölçümlerinin (tartı, boy, büyüme hızı, vücut kitle indeksi, oturma yüksekliği, baş çevresi v.b.) ve kemik yaşının yakından izlenmesi önem taşır. Süt çocukluğu döneminde 3 ay aralıklarla, ve daha büyük çocuklarda ise 4-12 ay aralıklarla 17 OHP, AS, PRA, serum elektrolitleri, testosteron düzeylerine, büyüme hızı ve kemik yaşı ilerlemesine bakılarak tedavi dozlarının ayarlanması uygundur (67). Alternatif olarak 17 OH P'un idrar metaboliti pregnanetriol, DHEA-S veya filtre kağıdına emdirilmiş kan ve tükürük örneklerinde hormon değerlerine bakılması da tedavinin ayarlanması için yararlı olabilir. Hormon düzeylerine bakılmak üzere kan örneğinin sabah ilaç tedavisi uygulanmadan önce, saat 07³⁰-08³⁰ arasında alınması önerilir. 17 OH P düzeyinin 100-1000 ng/dl arasında olması, androstenedion, testosteron, DHEA-S düzeylerinin yaşa ve cinse uygun normal sınırlar içinde bulunması tedavinin yeterli olduğunu gösterir (1,32,33,67,68).

Klasik KAH vakalarında, stres hallerinde daha fazla glukokortikoid tedaviye ihtiyaç vardır. Ateşli hastalık sırasında glukokortikoid dozu en az 2-3 kat arttırılmalıdır. Ağızdan steroid tedavisi uygulanamadığı hallerde, ishal yoksa rektal veya parenteral yol

kullanılmalıdır. Ağır egzersiz sırasında da ilave steroid tedavisine ihtiyaç olmasına karşın, okulda sınav v.b. emosyonel ve mental stresler sırasında steroid dozunun arttırılmasına gerek yoktur. Stres hallerinde yüksek dozlarda mineralokortikoid etkisi de olan hidrokortizon ilk tercihtir (1,67,68). Ameliyat, travma, adrenal kriz v.b. ciddi stres hallerinde önerilen dozlar; hidrokortizon, 3 yaş altında 25 mg IV tek doz verilir, sonra 25-30mg/gün, 3-12 yaş arasında ise 50 mg IV tek doz verilir, sonra 50-60mg/gün, 12 yaş üstünde adolesan ve erişkinlerde 100mg tek doz bolus yapılır, 100mg/gün ilk 24 saat 4 doza bölünerek IV olarak verilmeye devam edilmelidir. 24 saat sonra doz %25 azaltılarak birkaç günde yeniden fizyolojik dozlara inilir (69). Uzun dönem steroid tedavisi almayan nonklasik KAH vakaları stres dozunda steroid tedavisine ihtiyaç duymazlar. Literatürde öldürücü adrenal yetersizliğe girdiği bildirilen nonklasik KAH vakası bildirilmemiştir (1).

Mineralokortikoid tedavi:

Tuz kaybettiren 21 OH E vakalarında glukokortikoid tedavi yanında 9α fludrokortizon (0.1-0.2 mg/gün) ve yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde sodyum replasmanına (1-3 gr/gün NaCl veya 17-51 mEq/gün Na) ihtiyaç duyulur (70). Mineralokortikoid ve Na yerine koyma tedavi miktarları için kan basıncı, serum elektrolitleri ve plazma renin aktivitesi izlenmelidir. Hipertansiyon ortaya çıkması ve PRA'nın baskılanması aşırı mineralokortikoid ve Na tedavisinin göstergesidir. Süt çocukları yiyeceklerle çok az Na alır. Büyük çocuklar tuz ihtiyacı duyduklarında tuzlu yiyeceklerle Na ihtiyacını karşılayabilirler(1,67,68,70). Fludrokortizon, tuz kaybı olmadan da basit virilizan tipte yenidoğan döneminde adrenal bez baskılanmasına yardımcı olduğu ve glukokortikoid dozunun daha azda tutulmasını sağladığı için tedavisi önerilmektedir (67,68).

Cerrahi tedavi

Dişi (46,XX) vakaların kuşkulu genitalyası olmasına karşın iç genital yapıları normal dişi ve fertilitate olanaklı olduğundan dişi kimliğinde yetiştirilmeleri ve dış genital yapı evresi Prader 3-4 evresinden itibaren olanlara dış genital düzeltme ameliyatı yapılması önerilmektedir. Operasyon için en uygun zaman ilk 2-6 ay arası olup, 1 yaşına kadar yapılabilir. Bir yaş-ergenlik dönemi arasında ise zorunlu kalınmadıkça cerrahi girişim önerilmemektedir. Kuşkulu genitalyası olan kız çocuklarına kliteroplasti (damar ve sinir yapıları korunarak, klitoris küçültülür) ve vajinoplasti uygulanır. Ergenlik döneminde yeniden vajinoplastinin revizyonu gerekebilmektedir. Aile ile de görüşülerek ergenlik döneminde yeniden vajinoplasti onarımı yapılmalıdır. Cerrahi düzeltme operasyonlarının bazen birkaç aşamalı olması zorunluluğu olabilir (67,68,71). Erkek kimliğinde yetiştirilmiş ve geç tanı konmuş çocukların erkek kimliğinde yetiştirilmesine devam edilmesi zorunluluğu olmakta ve

bu vakaların uterus,fallop tüpleri ve overlerinin çıkarılıp, dış genital yapının erkek yönünde düzeltilmesi gerekmektedir. Ergenlik döneminde testis protezi konulur. Hayat boyu testosteron yerine koyma tedavisi alması gerekmektedir. Testosteron tedavisine puberte yaşlarında başlanmalıdır. Bir buçuk yaşından büyük ve kimlik değişimi düşünülen çocukların mutlaka çocuk cerrahi uzmanı, psikiyatr, çocuk endokrinoloji uzmanının bulunduğu bir ortak ekip tarafından ayrıntılı değerlendirilmesi ve ailenin bilgilendirilip onayı alındıktan sonra kimlik değişimi yapılması uygun olmaktadır (68,69,71,72).

Yeni tedavi yaklaşımları

KAH vakalarında uygun GK/MK tedavilerine rağmen erişkin dönemde boy kısalığı, hiperandrojenemi, infertilite, iyatrojenik Cushing sendromu v.b. sorunlar yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur (73).

Bilateral adrenalectomi: Tedaviye dirençli; hiperandrojeneminin engellenemediği, hiperkortizolemi bulguları gelişen olgularda bilateral adrenalectomi önerilmektedir (74-78). Klasik 21 OHE olan ciddi vakalarda yeni bir tedavi yaklaşımı olarak dış genital bölge onarımı yapılırken adrenalectomi yapılmasını öneren bazı yayınlar bulunmaktadır (75,76). Bilateral adrenalectomili vakalarda fizyolojik dozlarda glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavileri yeterli olmaktadır. Ancak DHEA eksikliği, adrenal kalıntı gelişimi, Nelson sendromu gelişme riski gibi durumlar yaşam kalitesini bozan ve adrenalectominin istenmeyen etkileridir. Seçilmiş vakalara adrenalectomi önerilebilir (74,77,78).

CRH antagonistleri : GK ve MK tedavi yanında CRH antagonistlerinin kullanımı henüz deneysel aşamadadır (67,73). CRH hormon reseptörü (tip1) antagonisti olan “antalarmin” tip 1 CRH reseptörlerine bağlanır ve reseptör işlevini bloke eder, böylece ACTH ve dolayısıyla kortizol sentezi azalır, ancak adrenal yetersizliğe yol açmaz (79,80).

Anti-androjen ilaçlar ve aromataz inhibitörleri: GK ve/veya MK tedaviye ek olarak anti-androjen etkili flutamid ve aromataz inhibitörü testolakton tedavisinin steroid tedavi dozunu azalttığı, büyüme hızı ve kemik yaşı ilerleme hızını yavaşlatarak tedaviye yardımcı olduğu bildirilmektedir. Bu ilaçlarla henüz uzun süreli çalışmalar yoktur ve fertilitateye etkileri de henüz bilinmemektedir. Kısa süreli sonuçlar ümit verici görünmektedir. Bu ilaçların kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir (67,81).

GnRH analog tedavisi ve/veya büyüme hormonu tedavisi: Erken puberte gelişen vakalarda GnRH analog tedavisi ile puberte durdurulup, yanında boy prognozunu düzeltmek için büyüme hormonu tedavisi kullanılmıştır ve olumlu sonuç alınmıştır (82). Bu konudaki çalışmaların sayısı sınırlıdır ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Henüz erişkin boya erişen vaka sayısı çok sınırlı ve yeterli veri yoktur (67).

11-β hidroksisteroid dehidrogenaz inhibitörleri: 11-βHSD inhibitörleri glukokortikoidlerin doku düzeyinde etkilerini düzenlerler. Henüz 11-βHSD tip1 ve tip 2 için selektif inhibitör bileşikler yoktur ve nonspesifik inhibitörlerle de klinik deneyimler çok kısıtlıdır (67,83).

Gen tedavisi: Gen tedavisi ile ilgili henüz insan çalışmaları yoktur. Hayvan çalışmalarında adenoviral vektör ile bozuk CYP21A2 geni yerine sağlam genin aktarılması ile kortizol düzeyi normal sınırlara ulaşmış, glukokortikoid replasmanına gerek kalmamıştır. Aynı zamanda KAH'lı vakalar uygun steroid replasmanı aldıkları halde epinefrin yapımı da normal sınırlara ulaşmıştır (84).

DHEA yerine koyma tedavisi: Adrenal yetersizliği olan erişkin hastalarda DHEA denenmesine karşın henüz KAH vakalarında kullanımı tartışmalıdır, yeteri kadar veri yoktur (67).

KAH vakalarına eşlik edebilen sorunlar:

Büyüme gelişme geriliği, puberte bozuklukları ve infertilite, polikistik over sendromu, psikoseksüel gelişim kusurları, insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, adrenal medulla hipofonksiyonu, adrenal, gonad ve hipofiz tümörleri eşlik edebilen sorunlar arasında sayılabilir. Tablo 4'de KAH vakalarına eşlik edebilen sorunlar gösterilmiştir.

KAH'lı vakalarında büyüme ve gelişme:

Hem erkek hem de dişi klasik KAH vakalarının erişkin boyunun hedef boylarının 1-2 standart deviasyon altına düştüğü bildirilmiştir (85). Geç tanı konan veya iyi tedavi edilemeyen vakalarda adrenal androjenlerin etkisiyle hem büyüme hızı hem de kemik yaşı ilerleme hızı arttığından erişkin boyu belirgin olarak etkilenmekte ve boy kısalığı sorunu ile karşı karşıya kalınmaktadır. KAH vakalarında esas artan androjen androstenediondur. Androstenedion, androjen reseptörlerine bağlanmaz, fakat %5-15'i testosteron ve dihidrotestosterona dönüşerek metabolize olur. Bu ürünlerin etkisi büyümeyi hızlandırır ve ileri de erişkin boyu kısa kalır (86). Tedavisiz basit virilizan 21 OHE vakalarında ilk 1.5 yılda androjen etkilerine direnç olduğu, somatik ve kemik büyümesinde belirgin bir hızlanma olmadığı, bu nedenle bu vakalarda adrenal baskılanması için yüksek doz glukokortikoid tedaviden kaçınılması gerektiği bildirilmektedir (87). Büyümenin olumsuz etkilenmesinden androjenler ve yüksek dozda glukokortikoid tedavinin yarattığı etkiler sorumlu tutulmaktadır (86).

Tablo 4. KAH vakalarına eşlik edebilen sorunlar

- Büyüme gelişme geriliği
- Puberte bozuklukları ve infertilite
 - Gerçek erken puberte
 - Ergenlik geçikmesi
 - Adet düzensizliği (kızlarda)
- Polikistik over sendromu
- Psiko-seksüel gelişim kusurları
- Adrenal medulla hipofonksiyonu
- Metabolik sendrom- İnsülin direnci – Tip 2 diyabet
- Tümörler

Adrenal bez :

- adrenal adenoma, insilendatoma
- adreno-kortikal karsinom

Testis:

- adrenal kalıntı
- malign testis tümörü

Overler

- adrenal kalıntı

Hipofiz

- mikroadenom

Yakın zamanlarda Avrupa’da çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada; tedavi edilen tuz kaybettiren ve basit virilizan tipteki vakalarda pubertal büyüme büyüme sıçraması normal olmasına karşın her iki cinste de erişkin boyunun hedef boyun altına düştüğü bildirilmiştir (88). KAH’lı vakalarda yüksek doz glukokortikoid tedavi adrenal androjenleri süprese etmesi yanında, büyümeyi de baskılamaktadır (89). Ağır ve orta derecede 21 OHE vakalara yaşamın ilk yıllarında fizyolojik dozların üzerinde glukokortikoid ve beraberinde mineralokortikoid tedavi uygulanmasının büyümeyi olumlu etkilediği gösterilmiştir. Genotip analizi ile vakaların erken tanınması ve uygun tedavinin seçimi ile boy prognozunun düzeltilebildiği bildirilmiştir (90). Nonklasik KAH vakalarında çocukluk döneminde kemik yaşı ileri olmasına karşın erişkin boyu normalden kısa kalmamaktadır (91). KAH’lı vakalarda boy ve vücut kompozisyonundaki değişimleri göstermek için yapılan bir çalışmada 1-10 yaş arasında prepübertal kız ve erkek çocuklarında median vücut kitle indeksinin zirve değerini KAH’lı çocuklarda 6.8 aylıkta iken, normal çocuklarda ise 8 aylıkta yaptığı saptanmıştır. Yağ dokusunun yeniden artışı (adiposity rebound) ise KAH’lı vakalarda 1.74 yaş, normal çocuklarda 5.5 yaşta ortaya çıktığı ve bu durumun da KAH’lı vakalarda obezite riskini arttırdığı gösterilmiştir (3).

Kemik yoğunluğu çocukluk döneminde steroid tedavisinden olumsuz etkilenmemesine karşın (92), erişkin dönemde ise hem lomber hem de femur başında düşük bulunmuştur (93). *KAH’lı vakalarda püberte bozuklukları ve infertilite:*

Gerçek erken puberte; hem kız hem erkeklerde, yeni tedaviye başlanmış vakalarda cins steroidlerin birden düşmesinin hipotalamik aktivasyona yol açmasıyla veya iyi tedavi edilen bazı vakalarda ortaya çıkabilir. GnRH analog tedavisi ile pubertenin durdurulması gerekebilir(94). Uygun tedavi edilmeyen ya da tedavisiz vakalarda ise püberte bulgularının ortaya çıkışında geçikme olur (11).

Kızlar: Kızlarda süt çocukluğu döneminde lüteinizan hormon (LH) düzeyi erkek çocuklardan daha yüksek bulunmuştur. Adolesan dönemde genellikle jinekolojik problemler ortaya çıkmaktadır. Menarş yaşı akranlarından biraz daha ileri yaşlarda olduğu bildirilmektedir. Tedavi yetersiz kaldığında adet düzensizliği ortaya çıkar. Adrenal progesteron ve östrojene dönüşen adrenal androjenler hipotalamik-hipofizer-gonad eksenini baskılayarak reproduktif fonksiyonu bozabilir. Ayrıca adrenal korteksten salınan cins steroidleri hipotalamik erken gelişimi programlayarak ovarian fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Adrenal androjenlerin artması veya gonadda yerleşmiş adrenal kalıntı dokusu direkt olarak gonadda hasara sebep olabilir. Bu mekanizmaların tümü veya bazıları ile kızlarda ovarian fonksiyon

bozulur (1). KAH'lı dişi vakalarda, özellikle tuz kaybettiren klasik KAH vakalarında fertilitenin azaldığı, gebe kalma oranının düşük olduğu bildirilmektedir (95).

Erkekler: Uygun şekilde tedavi edilen erkek vakalarda genellikle fertilité, puberte gelişimi, spermatogenez ve testis fonksiyonları normaldir. Hem klasik hem de nonklasik tipteki vakalarda oligospermi gözlenmiştir (1,96). Testislerde adrenal kalıntı ortaya çıkabilir ve bu kalıntıların büyümesi ile testisler büyüyebilir, spermatogenez bozulabilir, Leydig hücre yetersizliği gelişebilir (97).

Polikistik over sendromu:

Dişi KAH vakalarında polikistik over sendromu gelişme riski yüksektir. PKOS ise adet düzensizliği veya amenore, hirsutizm, akne v.b. hiperandrojenemi bulguları, ultrasonografi ile overlerde multikistik görünüm, ovulasyon yokluğu ile karakterize bir klinik tablodur (98,99).

Psiko-seksüel gelişim kusurları:

Dişi KAH'lı vakalarda prenatal dönemde androjenlere maruz kalmanın beyinde yapısal değişikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir. Homoseksüel eğilim, cinsel kimlik bozukluğu ortaya çıkabilmektedir (1,100). KAH'lı vakaların çoğunda zeka düzeyi normaldir, ancak sık olarak ciddi tuz kaybı epizodları geçiren tuz kaybettiren vakalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma ortaya çıktığı gösterilmiştir (101).

Metabolik sendrom-insülin direnci-tip 2 diyabet:

Klasik olmayan, nonklasik KAH vakalarında çocukluk döneminde insülin duyarlılığının azaldığı, insülin direncinin geliştiği bilinmektedir (4). Son yıllarda klasik KAH vakalarında adrenal hipofonksiyon (5,6) gösterilmiştir ve adrenal hipofonksiyonunun yanında bu vakalarda daha çocukluk döneminde insülin direnci, leptin düzeyinde yükseklik olduğu bildirilmiştir. Charmandari ve arkadaşları yaşları 2-12 yaş arasında değişen klasik KAH tanılı vakalarda, kontrol vakalarına göre hem insülin düzeyinin hem de leptin düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (7). İnsülin direncinin varlığı bu vakalarda metabolik sendrom gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Dislipidemi, hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ile karakterize metabolik sendrom yaşam kalitesini bozmakta ve yaşam süresini kısaltmaktadır. Riskli grupların tanınması, insülin direncine yönelik tedavi yöntemlerinin uygulanması ile bu sendromun bütün bulgularının ortaya çıkması engellenebilir, erken tanı konduğu için yaşam kalitesinin bozulması önlenir. Günümüzde artık çocukluk döneminde de insülin direnci saptanmakta ve insülin direncinin yol açtığı sorunların temeli bu döneme dayanmaktadır (102). KAH'lı vakaların da insülin

duyarlılığının bozulması açısından da dikkatle izlenmeleri ve önlem alınması önerilmektedir (7,9).

Adrenal medulla hipofonksiyonu

Son yıllarda KAH'lı vakalarda adrenal medulla fonksiyonunda da bozulduğunu gösteren yayınlar vardır (5,6,103). Adrenal medulla, sempatik sinir sisteminin %10'luk bölümünün fonksiyonunu sağlar. Adrenal medulladan yapılan katekolaminlerin %80'i epinefrin, %20'si norepinefrindir. Adrenal medulla adrenal korteks tarafından sarıdır. Kromaffin hücrelerinden katekolamin salınımı için farklılaşmış postganglionik hücrelerden oluşan modifiye bir sempatik sinir sistemi ganglionudur. Splanik sinirden orijin alan bir preganglionik sinir lifi tarafından innerve edilir. Norepinefrinden epinefrin sentezi feniletanolamin-N-metil transferaz (PNMT) tarafından indüklenir. PNMT'nin sentezini ise kortizol uyarır. Sempatik sinir sisteminin etkisi katekolaminlerin dokularda α ve β reseptörlerini uyarması ile ortaya çıkar. Bu iki ayrı reseptörlerin etkisi de ayrı agonist ve antagonistik etki şeklindedir. Örneğin alfa reseptörlerinin uyarılması vazokonstriksiyonunu sağlarken, β reseptörlerinin uyarılması ise vazodilatasyona yol açar. Katekolaminler katekol o-transferaz ve monoaminoksidaz ile metabolize olurlar, metanefrin, normetanefrin ve vanil mandelik asite parçalanır. Akut ve kronik stres halinde katekolamin salınımı artar. Epinefrin artışı ile glukoz ve serbest yağ asidi artar. Karaciğerlerde fosforilaz enzimi aktivasyonu artar, glukojenoliz ortaya çıkar, glukojenden glukoz ayrılır ve glukoz konsantrasyonu artar. Ayrıca kaslarda Cori siklusunun aktivasyonu, glukoz ve serbest yağ asidi artışına yol açar. Kaslarda glukoz-6-fosfataz aktivitesi olmadığından glukoz laktata metabolize olabilir. Yağ hücrelerinde ise trigliseridleri serbest yağ asidi ve gliserole parçalayan lipaz aktivitesi artar. Katekolaminler böylece %20-30 oranında vücutta metabolik hızı artırır. Kardiyovasküler sistemde direkt etki ile kalp hızını artırır, damarlar üzerinde vazokonstriksiyon etki ile hipertansiyona yol açar. Kronik epinefrin salınımı kalıcı hipertansiyona yol açabilir(19). Klasik KAH vakalarında adrenomedullar fonksiyonunun bozuk olduğu ve bu fonksiyon bozukluğunun derecesinin hastalığın ağırlık derecesiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Tuz kaybettiiren vakalarda adrenal medulla fonksiyonu belirgin olarak bozuktur. Serum epinefrin ve metanefrin düzeylerinin hastalığın ağırlık derecesini göstermede kullanılabileceğine dikkat çekilmektedir (6,79). Glukokortikoid yerine koyma tedavisi uygulandığı halde, adrenal medulla fonksiyonunda düzelme olmaması, kortizolün yalnızca epinefrin yapımını uyarması yanında intraüterin dönemde medullanın gelişiminde de rolü olduğunu düşündürmektedir (6). Klasik KAH'lı vakalarda ağır ve uzun süreli egzersiz sırasında epinefrin yetersizliğine bağlı

glukoz metabolizmasının bozulduğu, hipoglisemi riskinin arttığı saptanmıştır. Akut enfeksiyon veya travma sırasında hipoglisemi ve kardiyovasküler instabilite riskinin artmasında, hipokortizolemi yanında epinefrin eksikliğinin de rolü olabileceğine dikkat çekilmektedir (103). Epinefrin eksikliği nedeniyle pankreas beta hücrelerinden insülin salınımında rol oynayan sempatik sinir sistemi β reseptörleri bloke olamadığından insülin salınımının arttığı ileri sürülmektedir. Charmandari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klasik KAH vakalarında çocukluk döneminde insülin ve leptin salınımının arttığı ve epinefrin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

Tümörler

Adrenal kitleler:

Adrenokortikal hiperplazi uygun dozda steroid tedavisi alan çocuklarda geriler ve görüntüleme ile hiperplazi gösterilemez. Yalnızca yenidoğan döneminde iyi görüntülenebilir (32). KAH'lı vakalarda ve KAH taşıyıcılarında adrenal kitle sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (104). Geç tanı konan bazı KAH vakalar, ilk başvuruda virilizasyona neden adrenal adenomlarla karışabilir. Ancak KAH zemininden gelişen adrenal nodüller steroid tedaviye yanıt verirler ve küçülürler (105).

KAH tanılı vakalarda adrenal kitlelerin çoğu selimdir(106). Erişkin KAH vakalarında çok nadir olarak selim olmayan, virilizasyona neden olan adrenal karsinom bildirilmiştir (107). Uygun steroid tedaviye rağmen hiperandrojeminin devam ettiği bazı KAH tanılı vakalarda steroid hücreli tümör akla gelmelidir (108,109).

Adrenal kalıntı

Adrenal kalıntı; testis, overler, geniş ligament, çölyak pleksus yakınında v.b. bazı bölgelerde saptanabilmektedir. Gonadlardaki adrenal kalıntılar ACTH baskılanması yetersiz ise büyüyüp, mekanik baskı ile çevre dokuya zarar verebilir. Yüksek doz steroid tedavisine yanıt verirler. Adrenalektomi yapılan vakalarda adrenal kalıntıların büyüyebildiği bildirilmektedir. Adrenal kalıntı dokusunu baskılamak için uzun süreli yüksek dozlarda steroid tedavisi gerekebileceğinden ve uzun süreli yüksek doz steroid tedavisinin yan etkilerinden kaçınmak için ya da steroid tedavisine yanıt yoksa bu kitlelerin cerrahi olarak çıkarılmaları gerekebilir (97,110).

Hipofizer kitle:

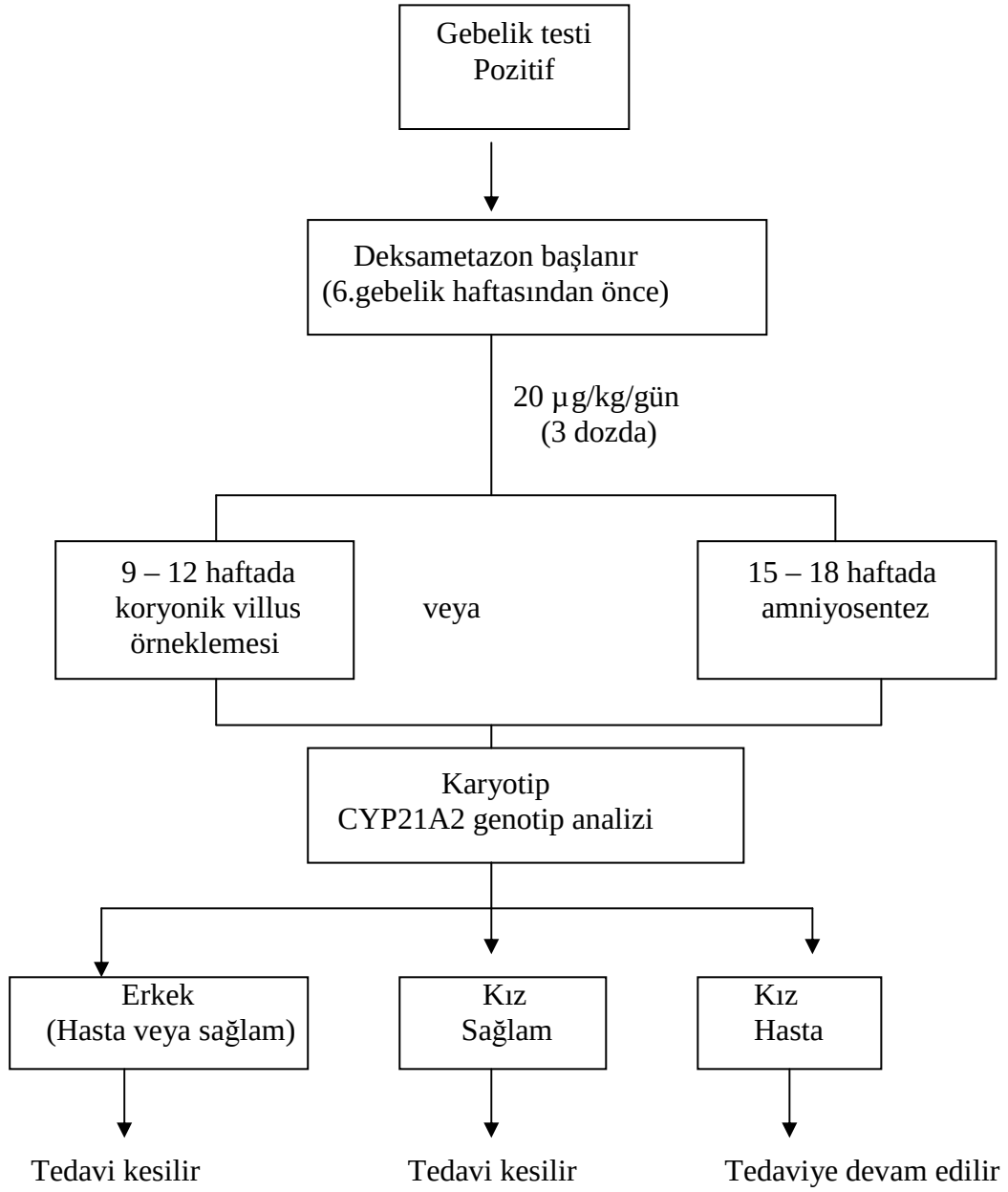
KAH'lı vakalarda, steroid yerine koyma tedavisi ile CRH ve ACTH salgısı tam olarak baskılanamaz. Bir çalışmada MRI ile KAH'lı 7 vaka değerlendirilmiş, üçünde hipofizde

mikroadenom ve birinde boşsella saptanmıştır. Bazı vakalarda ise nörolojik bir bozukluğa yol açmayan beyaz madde değişiklikleri gösterilmiştir (111).

KAH'lı vakaların Prenatal Tanı ve Tedavisi

KAH'lı vakalar için 1965 yılından beri prenatal tanı uygulanmaktadır. Başlangıçta amniyotik sıvıda pregnanetriol düzeyinin ölçülmesiyle prenatal tanı konurken daha sonraki yıllarda 21 hidroksilaz eksikliği için 17 OHP ve HLA tipleme ile prenatal tanı yapılmaya başlanmıştır. En son olarak hastalığın mutasyonları tanımlandığı için mutasyon analizi ile prenatal tanı yapılmaya başlanmıştır (11,112,113).

Altıncı gebelik haftasından önce anneye üç dozda, 20µg/kg/gün deksametazon tedavisi başlanarak dişi bebeklerde kuşkulu genitalya oluşumu engellenebilmektedir. Gebeliğin 9-11. haftaları arasında koryonik villusdan kan örneği alınır veya 2. trimestrde, 15-18 gebelik haftasında amniyosentez yapılarak fetusun cinsiyeti tayin edilir, KAH için mutasyon taraması yapılır. Fetus erkek cinsiyetinde veya hasta olmayan dişilerde anneye verilen deksametazon tedavisi kesilir. Hasta ve dişi bebeklerde doğuma kadar anneye deksametazon tedavisi verilmesine devam edilir. Deksametazon tedavisi ile dişi bebekte kuşkulu genitalya önemli derecede önlenabilir ve böylece bebeğin doğum sonrasında dış genital düzeltme operasyonlarına gerek kalmayabilir. Deksametazon tedavisinin annede fazla tartı alımı dışında önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmektedir (112-113). Prenatal tanı ve tedavi aşamaları Şekil 5'da özetlenmiştir.



Şekil 5. 21 hidroksilaz eksikliğinde prenatal tanı ve tedavi (Kaynak 113)

KAH vakalarının yenidoğan döneminde taranması:

Yenidoğan tarama testleri ilk kez 1960'lı yılların başında Guthrie'nin fenilketonüri tarama yöntemi geliştirmesi ile gündeme gelmiştir. Adrenal kriz riski taşıyan vakaların tanınip, mortalitenin engellenmesi ve kuşkulu genital yapılı dişilerin yanlışlıkla erkek kimliğinde yetiştirilmesinin önlenmesi için KAH vakaları için yenidoğan tarama testleri geliştirilmeye çalışılmıştır. KAH yenidoğan taraması 1977 yılında filtre kağıdına alınan kan örneğinde 17 OHP tayini yöntemlerinin geliştirilmesi ile başlamıştır (114). İlk yenidoğan KAH taraması Alaska'da pilot çalışma şeklinde gerçekleştirilmiştir (25). Bundan sonra 8 yıl içinde 6 ülkede (Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, İtalya, Yeni Zelanda, Japonya İrlanda'da) 1 milyon yenidoğan taranmıştır ve KAH prevalansı 1/14000 olarak bildirilmiştir (23). 1991 yılına kadar 13 ülkede (ilave olarak Brezilya, İsveç,İsviçre, Almanya, Portekiz, Kanada ve İspanya) 29 tarama programı yürütülmüş ve yaklaşık 6.5 milyon yenidoğanın taranmıştır ve klasik KAH prevalansı canlı doğumlarda 1/15000 – 1/16000 bulunmuştur. Bu KAH'lı vakaların %66'sının tuz kaybettiren , %32'sinin basit virilizan tip olduğu saptanmıştır (22). Tarama programı ile adrenal kriz görülme sıklığı azalmış ve adrenal krizden ölümler engellenebilmiş ve yanlış cinsiyet seçimi önlenebilmiştir (114).

Yenidoğan taraması filtre kağıdındaki kan örneklerinde 17 OHP ölçümü ile yapılmaktadır. Yüksek bulunan vakalarda serum 17 OHP, androjen düzeyleri ölçülür. Yenidoğan döneminde 17 OHP yanlışlıkla yüksek bulunma olasılığı yüksektir. Bu dönemde pek çok steroid ile çapraz reaksiyon oluşması olasılığı vardır ve yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Yenidoğan döneminde 17 OHP ölçümü için ekstraksiyon yapılması önerilmekte, halen duyarlılık ve özgüllüğü yüksek ölçüm metodları geliştirmeye çalışılmaktadır (114,115). Kan örneğini doğumdan sonra 2-3 günden itibaren ilk 1 hafta içinde filtre kağıdına alınmalıdır. Bebek kan transfüzyonu alacaksa transfüzyon öncesi veya en erken transfüzyondan sonra 4. günde alınmalıdır. Anneye doğum öncesinde deksametazon verilmişse yanlışla negatif sonuç alınabilir. Hasta veya prematüre bebeklerde 17 OHP düzeyi KAH olmadığı halde yüksek bulunabilir. Böyle durumlarda yeniden 17 OHP düzeylerine bakılmalıdır. İkinci örnek genellikle bebek 2 haftalık iken alınmalıdır (39,114,115). Bebeğin gebelik haftasına ve ağırlığına göre 17 OHP düzeyi farklılık gösterir. Gebelik haftasına ve tartısına göre 17 OHP düzeyinin yüksek olup olmadığı değerlendirilmelidir (39,116-117). KAH vakalarında mutasyon tiplerinin belirlenmesinden sonra genotipleme yapılarak da yenidoğan taraması ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Bu şekilde tarama yapılması henüz yaygın değildir. Bu şekilde tarama yapmanın maliyeti halen yüksektir (38,39,114,118).

2.5 DİĞER KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TİPLERİ

11 β-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi:

11 β-hidroksilaz eksikliği (11 β OHE) pek çok toplumda KAH vakalarının %5-8'ini oluşturur ve genel sıklık 1/100 bin olarak bildirilmektedir (119). Bazı toplumlarda daha sık olduğu, Fas'tan İsrail'e göç eden Yahudi toplumunda sıklığın 1/5000-1/7000 arasında olduğu yayınlanmıştır (120). Bizim toplumumuzda sıklığı henüz bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda KAH vakaları arasındaki dağılımının %13-13.5 ve yüksek olduğu bildirilmektedir (30,31). 11 β hidroksilaz eksikliğinde; 11 dezoksikortizol kortizole, 11-dezoksikortikosteron ise kortikosterona dönüşemez. Kanda 11-dezoksikortizol ve 11-dezoksikortikosteron artar. Bu steroid prekürsörleri mineralokortikoid etkilidir. Hafif orta derecede hipertansiyon ve hipertansiyonun yol açtığı hipertansif retinopati ve sol ventrikül hipertrofisi saptanabilir. ACTH artışı nedeniyle, adrenal androjen yapımı da arttığı için 21 hidroksilaz eksikliğine benzer şekilde hiperandrojenemi bulguları ortaya çıkar. Vakaların 2/3'ü klasik formda olup, hayatın birkaç yılı içinde başvurur. Kızlarda adrenal androjenlerin artışına bağlı kuşku genitelya vardır. Virilizasyon kriptorşidik erkek görünümüne yol açacak kadar ağır olabilir. Erkeklerde penis iri olabilir. Adrenal artışına bağlı kemik yaşı ileri gider, büyüme hızı artmıştır. Erken kılınma, akne gibi bulgular ile gelebilirler (119,120). Klasik olmayan, nonklasik vakalar geç dönemde erken kılınma, kızlarda hirsutizm, adet düzensizliği gibi bulgularla başvurur. Bu vakalarda hipertansiyon mevcut değildir. 11-β hidroksilaz eksikliğinin nonklasik tipi 21 hidroksilaz eksikliğinkinden daha nadir görülür. KAH tipleri Tablo 1'de özetlenmiştir ve bu tabloda 11β-OHE'nin de bazı özellikleri vurgulanmıştır.

Laboratuvar bulguları:

Hem bazal hem de ACTH uyarısı sonrası 11-dezoksikortizol ve 11-dezoksikortikosteron düzeyleri artmıştır. Ayrıca 17 OH P, androstenedion, testosteron v.b. diğer steroid prekürsörleri de artar. 24 saatlik idrarda tetrahidrodezoksikortizol düzeyi yüksek bulunur. Hipopotasemi saptanabilir. Plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyi düşüktür (119).

11-β hidroksilaz eksikliği- genetik:

İnsanlarda CYP11B1 ve CYP11B2 8q24.3 bölgesinde yerleşmiş iki ayrı gen tarafından kodlanır. Her bir gen yaklaşık 7 kilobaz baz çifti içeren 9 ekzondan oluşur. Bu genlerin %95'i eşit ve intronların ise %90'ı eşitir. Her iki gen esas olarak kortizol ve aldosteron sentezinde görevlidir. CYP11B2 ekspresyonunda esas olarak plazma renin-anjiyotensin sistemi rol oynar. Bu genin ekspresyonu ile aldosteron sentezi artar. Günümüze

kadar CYP11B1 geninde yaklaşık 20 mutasyon tanımlanmıştır. (119,121). CYP11B1 geninde Fas'lı Yahudi grubunda Arg448His(p.R448H) mutasyonu yüksek oranda bulunmuştur. Günümüze kadar yapılan genotip-fenotip ilişkisini göstermek için yapılan çalışmalarda kesin bir ilişki gösterilememiştir. Klinik bulguların ağırlığı ile mutasyon tipleri arasında da ilişki bulunmamıştır. Fenotipik farklılığın CYP11B2 lokusunun dışındaki faktörlerle de ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir (119).

11 β hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH vakalarında prenatal tanı ve tedavi :

Prenatal tanı için amniyotik sıvıda tetrahidro-11-dezoksikortizol düzeyinin ölçülmesinden yararlanılır. Moleküler tanı yöntemleri de yardımcı olabilir, ancak hastalığa neden olan mutasyonların saptanması 21 OHE vakalarınınkinden zordur. Aile bireylerinde önceden mutasyon analizi yapılması gerekmektedir. Prenatal tedavi 21 OHE'de olduğu gibidir (119).

11 β -hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH vakalarında tedavi:

Glukokortikoid tedavisi olarak özellikle hidrokortizon verilmesi esastır. ACTH, dezoksikortizol ve aşırı androjen üretiminin baskılanması amaçlanır. Hipertansiyon tedaviden önce uzun süreli mevcut ise ilave olarak antihipertansif ilaçlara da ihtiyaç duyulur. Bunun için potasyum tutucu diüretiklerden spirinolakton veya amilorid ya da kalsiyum kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin veya verapamil) kullanılır. Bazen bu ilaçlar birlikte de kullanılmak zorunda kalınabilir. Anjiyo konverting enzim inhibitörleri ve β -adrenajik blokerler hipertansiyon tedavisinde etkisizdir. Çünkü bunlar etkilerini anjiyotensin-renin sistemini baskılayarak yaparlar(119,121). Cerrahi tedavi 21 hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi uygulanır(2,119).

3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 hidroksilaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi diğer KAH tiplerine çok nadir olarak rastlanılmakta olup, bu tiplerin özelliklerine kısaca Tablo 1'de değinilmiştir.

2.6 İNSÜLİN DİRENCİ

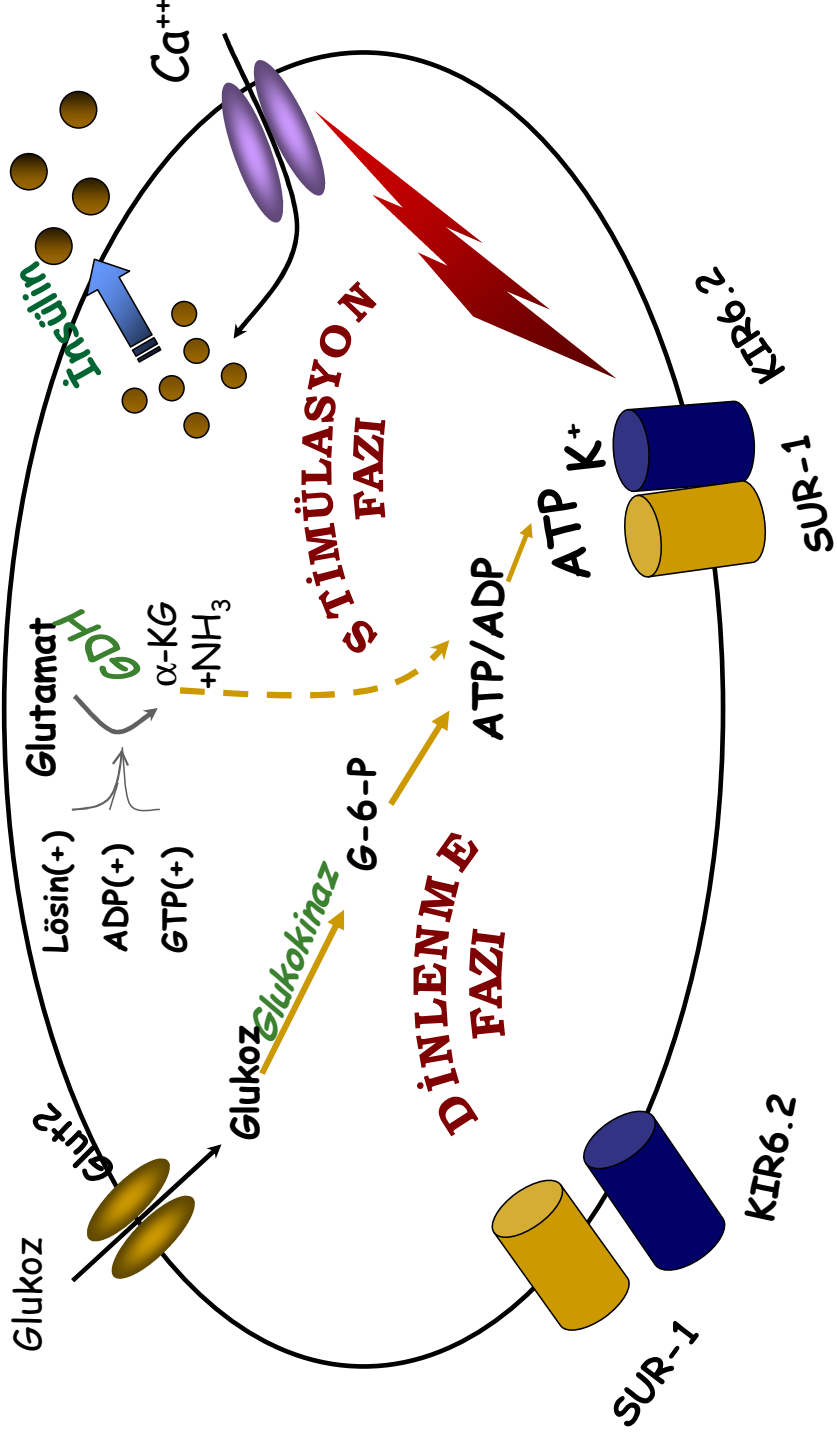
Tanımı ve Önemi

İnsülin direnci; hücre ve dokuların fonksiyonlarını yapabilmesi için normalden daha fazla insüline ihtiyaç duyması veya dolaşımdaki insülinin yeterince etkili olamaması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin etkisi yetersiz olduğundan periferik glukoz kullanımı sağlanamaz ve karaciğerden glukoz çıkışı baskılanamaz. Puberte, gebelik ve yaşlanma döneminde fizyolojik olarak insülin direnci ortaya çıkar. Hem endojen hem de ekzojen insüline karşı direnç gelişebilir (122,123). İnsülin direnci genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmakta ve çocukluk döneminde başlayabilmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları, obezite, hiperandrojenemi, polikistik over sendromu, metabolik sendrom gibi sağlık sorunlarının ortaya çıkışında insülin direncinin temel rolü oynadığını göstermektedir. İnsülin direnci, Amerika Birleşik Devletler’inde koroner kalp hastalıklarından; tip 2 diyabetlilerde %46.8, tip 2 dışı diyabetiklerde %62 ve genel popülasyonda ise %12.5 bulunmuştur (102).

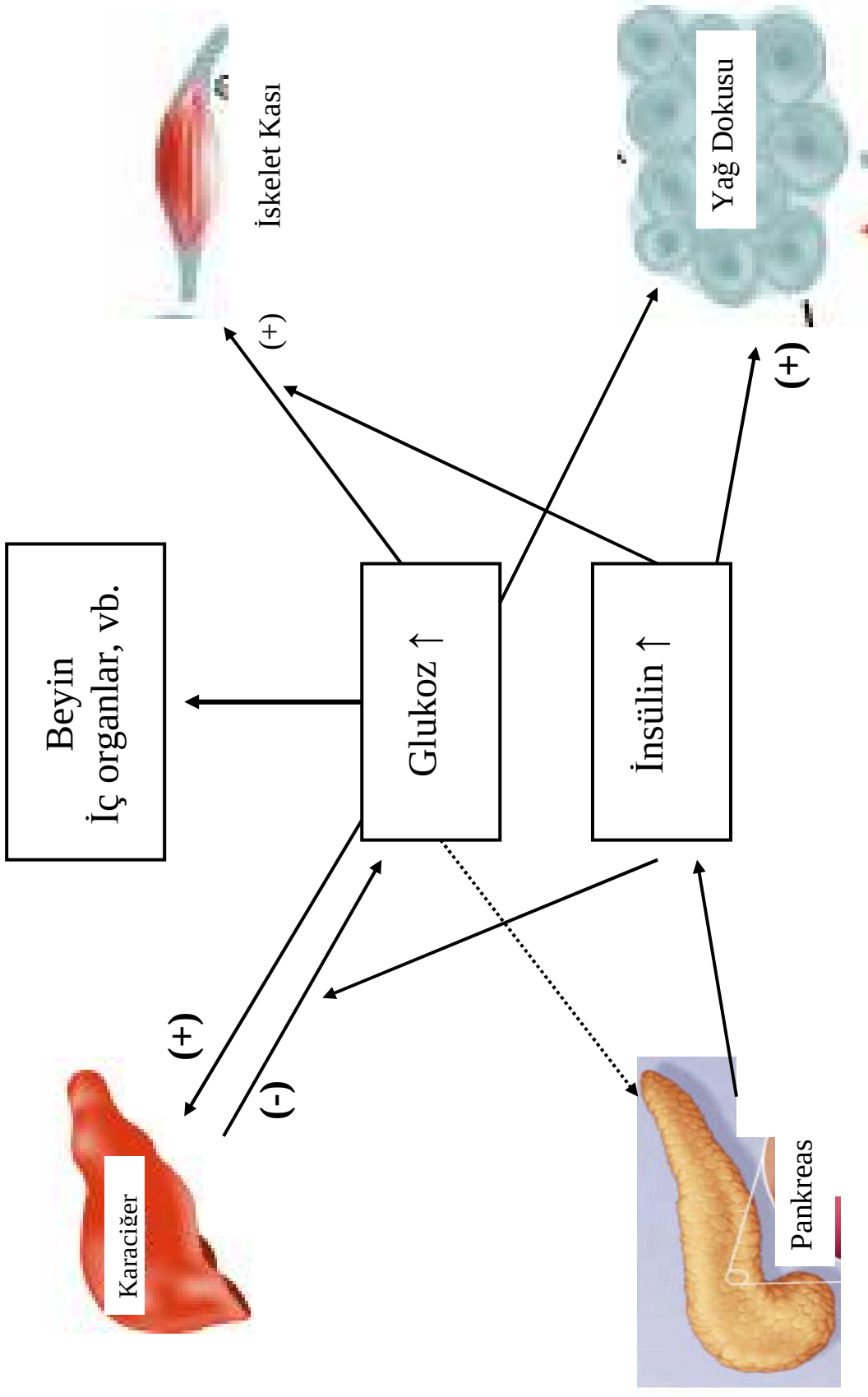
İnsülinin sentezi, etkileri ve insülin reseptörleri

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salınan, enerji metabolizmasında önemli role sahip olan, anabolizan polipeptid bir hormondur (124). İnsülin geni 11. kromozomun kısa kolu (11p15) üzerindedir. Preproinsülin β hücrelerinde endoplazmik retikülüm içinde sentez edilir, mikrozomlarda peptidazlar ile proinsüline dönüştürülür, proinsülin depolanmak üzere golgi aygıtına taşınır. Golgi aygıtında 86 aminoasitli proinsülin proteazlarla A (21 aa) ve B (30 aa) zincirinden oluşan insüline, yaklaşık 30-35 aminoasit taşıyan, A ve B zincirini bağlayan C-peptide parçalanır. İnsülin salınımının esas uyararı glukoz olup, diğer besinlerin de alınması insülin sekresyonuna yol açar (125,126). Yemekten sonra β hücrelerinden insülin salınımı başlar. Glukoz, glukoz taşıyıcılarından GLUT-2 aracılığı ile β hücresi içine taşınır. Glukoz glukoz-6-fosfata fosforillenir, ATP artışı olur. ATP, ATP’ye duyarlı K^+ kanallarını kapatır. Beta hücresi membranı depolarize olur. Depolarizasyon kalsiyum kanallarını uyarır, hücre içine kalsiyum girer ve insülin salınımı gerçekleşir (Şekil 6). Glukoz ve besin maddeleri dışında hormonlar, otonom sinir sistemi insülin salınımını arttırır. Hormonlar içinde kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibe edici peptid, glukagon benzeri polipeptid-1 sayılabilir. Parasempatik sistemin uyarılması ile asetilkolin salınır ve asetilkolin insülin salınımını arttırır. Stres, egzersiz sırasında sempatik sistem aktive olur. Adrenal medulladan epinefrin salınımı, pankreas adacık hücrelerindeki sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımı sonucunda β hücrelerinden insülin salınımı baskılanır, glukagon salınımı uyarılır.

Epinefrin ve norepinefrin β hücrelerinde α_2 adrenerjik reseptörler üzerinden etki göstererek insülin salınımını engeller, β adrenerjik reseptör aracılığı ile de alfa hücrelerinden glukagon salınımı artar. Pankreas delta hücreleri tarafından yapılan somatostatin hem insülin hem de glukagon yapımını parakrin etki ile baskılar. Kortizol, büyüme hormonu, tiroid hormonlarının da düzenleyici mekanizmalar üzerinde etkisi bilinmektedir. Etkilerini esas olarak pankreas dışı etkiler ile yapmaktadırlar. Ancak yine de adacık hücresi üzerinde de etkileri vardır. Kortizol özellikle karaciğerde glukoneojenik kapasiteyi, glukoneogenezde rol oynayan enzimlerin sentezini uyararak insülin salınımını arttırır (124). İnsülin vücutta yakıt olarak kullanılan maddelerin depolandığı yağ dokusu, karaciğer ve kas dokusu üzerinde etkilerini gösterir (127) (Şekil 7). Dolaşımdaki insülin benzeri immunoreaktif maddelerin %20'sini oluşturan proinsülin, biyolojik etkisi insülinin %10'u kadardır. Proinsülin dolaşımda insüline dönüşmez. Pankreastan insülin ve C-peptid eş miktarda salınır. C-peptid biyolojik olarak aktif değildir, insanlarda karaciğerde metabolizma edilmez. Bu nedenle C-peptid pankreasın periferik dokulara insülin salınımının iyi bir göstergesidir. İnsülinin %60'ı karaciğerde, %30'u böbreklerde, %10'u da barsaklarda ve kaslarda metabolizma edilir (128).

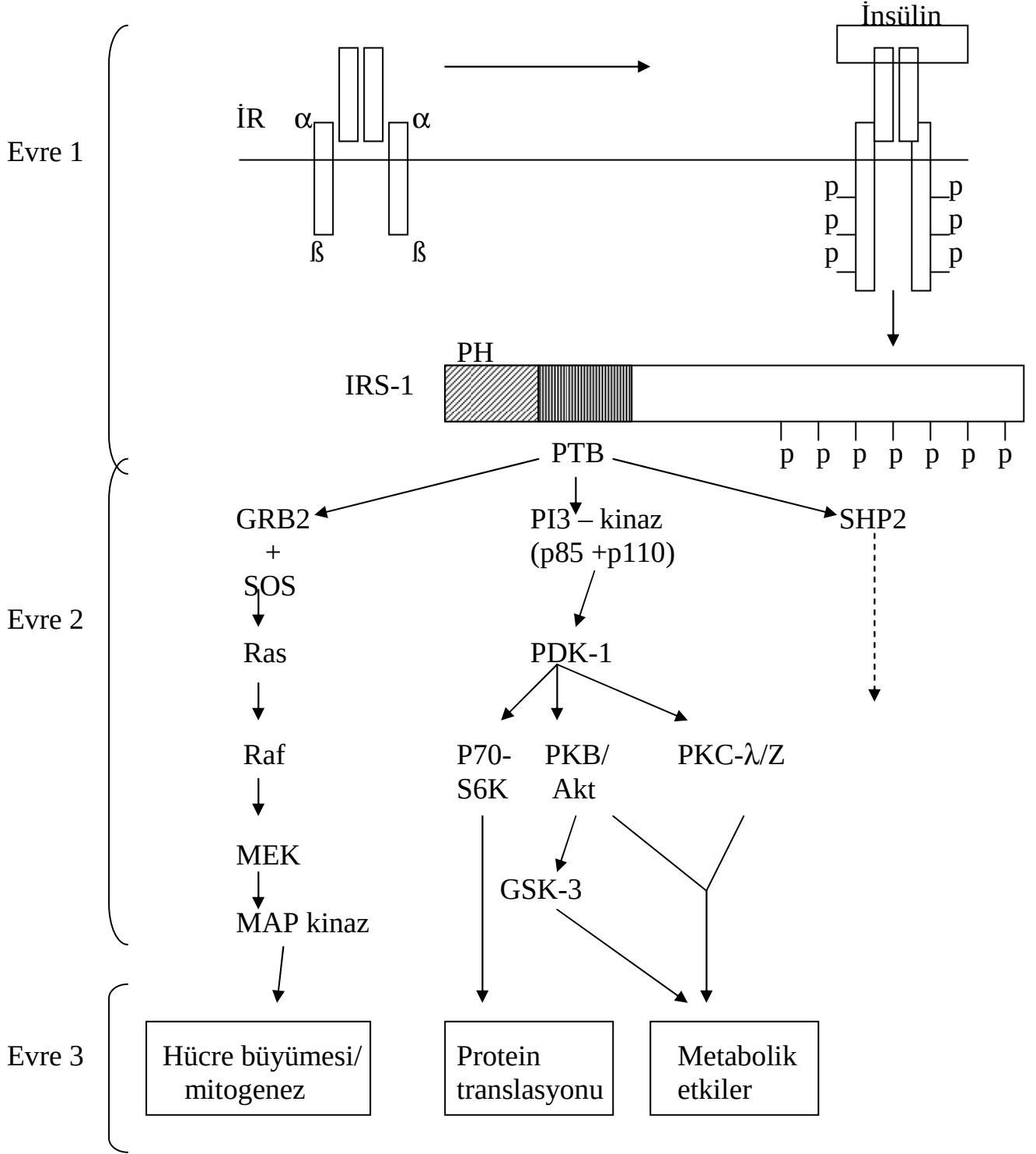


Şekil 6. Pankreas β hücresinden insülin salınımı



Şekil 7. İnsülin salınımı ve insülinin hedef dokuları. Yemek sonrası kanda glukoz artışı ile pankreas β - hücrelerinden insülin salınımı artar

İnsülin dokular üzerindeki etkilerini insülin reseptörleriyle yapar. İnsülin reseptörleri insülinin etkilediği esas hedef dokular olan hepatosit, yağ hücreleri, kas hücreleri, beyin, gonad hücreleri ve ilave olarak eritrosit ve monosit gibi hücrelerin yüzeyinde yer alır ve glikoprotein yapısındadır. İnsülin reseptörü geni 19.kromozomun kısa kolu üzerinde (19p13.2 –p13.3), LDL reseptör geninin yanında yer alır. Yirmi iki ekzondan oluşur, 150 kilobazdan daha büyük bir gendir (127,129). 1985 yılında iki ayrı grup tarafından insan insülin reseptör geni kolonlanmıştır (130,131). İnsülin reseptör geni 300 – 400 kilo dalton büyüklüğündedir ve 2 alfa ve 2 beta 4 alt ünitelerden oluşur. Alt üniteler birbirlerine sülfid bağları ile bağlıdır. Alfa alt üniteleri hücre dışında ve insülin bağlayan bölgedir. Beta alt üniteleri ise hücre içinde yer alır ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin etkisi yolağı 3 evreye ayrılır. İnsülinin etkisi, insülin reseptörünün ekstrasellüler parçasına, α alt birimine bağlanması ile başlar. IRS-1, 2, 3 ve 4 gibi substratların fosforillenmesini temin eden protein tirozin kinaz aktivite olur. İkinci evrede kinazların aracılık ettiği bir takım reaksiyonlar dizisi aktivite olur. Ras'dan başlayan bu reaksiyonlar içinde fosfoinosid kinaz-1 (PI3K), protein kinaz B (PKB/Akt), protein kinaz C (PKC- λ /Z), p70S6 kinaz, Raf / MEK / MAP kinaz yer alır. SH-2 ihtiva eden fosfotirozin fosfataz-2 (SHP2) bu evrede yer alır. Üçüncü evre insülinin son evre biyolojik etkileri içine alan evredir. İnsülinin biyolojik etkileri hücre büyümesi/mitogenez, protein translasyonu ve metabolik etkileri olmak üzere üç ana grup içinde gerçekleşir. Glukozun taşıyıcı GLUT-4 ile plazma membranından hücre içinde taşınması önemli metabolik işlevidir. Böylece glukojen, protein ve trigliserid sentezi aktivite olur, glukoneojenez, glukojenoliz, lipoliz ve protein yıkımı inhibe olur. Fosfoenol pirüvat karboksikinaz gen transkripsiyonu inhibe olur. Bu etkiler insülinin metabolik etkileridir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasını da uyaran etkileri mevcuttur. Ras yolağının uyarılması esas olarak büyüme / mitogenezi ortaya çıkarırken PK-3 kinaz yolağının uyarılması protein yapımı ve metabolik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. İnsülinin etki mekanizmaları Şekil 8'de özetlenmiştir (127,129).



Şekil 8. İnsülinin etki mekanizmaları (kaynak 127, 128)

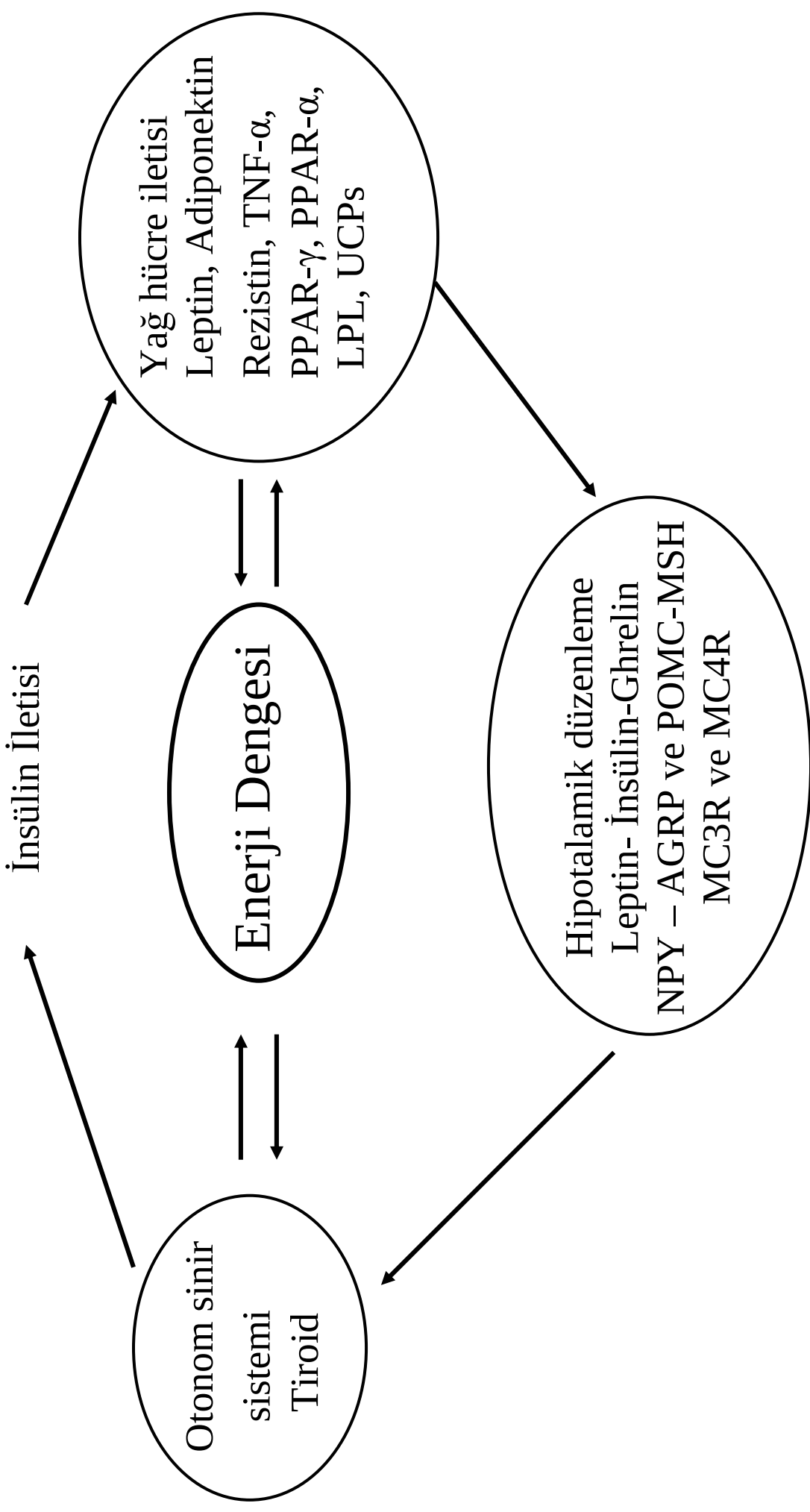
İR : İnsülin reseptörü, İRS : İnsülin reseptör substratı, PTB : Fosfotirozin bağlayan parça, PI3 : Fosfoinozitol -3, PH : plekstrin homoloji (pleckstrin homology, fosfoinozitolleri bağlayan bölge)

İnsülinin etkileri hücre düzeyinde hemen (immediate), kısa süreli (intermediate) ve uzun süreli etkiler (long-term) olmak üzere 3 zaman diliminde gerçekleşir. Hemen ortaya çıkan etkileri metabolik etkiler olup saniyeler, dakikalar içinde ortaya çıkar. Kısa süreli etkileri ise birkaç dakika veya saat içinde meydana çıkar. Bu etkiler içinde spesifik bazı genlerin etkilerinin artması veya inhibe olması ya da yeni protein sentezi sayılabilir. Pirüvat kinaz, malik enzim ve glukokinaz sentezinin uyarılması, fosfoenolpirüvat karboksikinaz (PEPCK), karbamoil fosfat sentaz I ve fruktoz 1,6 difosfatazın baskılanması yer alır. İnsülinin uzun dönem etkilerinin ortaya çıkması için saatler, günlere ihtiyaç vardır. Bu etkiler içinde DNA sentezinin, hücre çoğalması ve hücre farklılaşmasının uyarılması sayılabilir. Bu uzun dönem etkilerin ortaya çıkmasından serum yanıtı faktör (serum response factor, srf) ve protoonkogenler c-fos ve c-myc'nin transkripsiyonun uyarılması rol oynar (129).

İNSÜLİN DİRENCİ NEDENLERİ :

Genetik yatkınlığın yanında karbonhidratlı, yağlı besinlerin aşırı tüketimi, fiziksel aktivitenin azalması gibi çevresel faktörlerin etkisi ile enerji metabolizması bozulur. Harcanandan çok enerji alınması tartı artışına, yağ dokusunun fazlalaşmasına neden olur. Enerji dengesinde rol oynayan insülin reseptör ileti yolağı, lipid metabolizması, sitokinler, serin proteaz inhibitörleri (SERPINS) ve diğer proteaz düzenleyicilerindeki bozukluklar insülin direnci, obezite ve lipodistrofinin gelişmesinde rol oynar (Şekil 9)

İnsülin direnci kalıtsal veya edinsel nedenlerle ortaya çıkmaktadır (102) (Tablo 5).



Şekil 9. Enerji dengesi yolakları

Tablo 5. İnsülin direncinin fizyolojik, kalıtsal ve edinsel nedenleri (Kaynak 102)

- | | |
|------|---|
| I- | Fizyolojik nedenler |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ergenlik dönemi 2. Yaşlanma 3. Gebelik |
| II- | Kalıtsal nedenler |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. İnsülin reseptör ileti yolağındaki bozukluklar :
 <div style="padding-left: 20px;">Tip A insülin direnci sendromu, Löproşönizm (Leprechaunism), Rabson-Mendenhall sendromu, plazma hücre membran glukoprotein-1 (PC-1) polimorfizmi</div> 2. Lipid metabolizması yolağındaki bozukluklar
 <div style="padding-left: 20px;">Konjenital generalize distrofi (Seip-Berardinelli sendromu), Dunnigan sendromu (lamin mutasyonu), Kobberling sendromu (PPAR-γ gen mutasyonu), PPAR-α gen mutasyonu, β_2-β_3 adrenerjik reseptör polimorfizmleri, lipoprotein lipaz gen mutasyonu, v.b.</div> 3. Hipotalamik seviyede leptin-POMC-MCR4 yolağındaki bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> • POMC, MC4R, MC3R mutasyonları • Leptin mutasyonları • Leptin reseptör mutasyonları • Ghrelin, NPY, kolesistokinin A reseptör bozuklukları • Prader Willi, Alström, Bardet-Biedle, Cohen, Beckwith Wiedemann sendromu • Diğer (daha nadir) : Proteazlar - CALP10, prohormon konvertaz eksiklikleri, östrojen reseptör mutasyonları |
| III- | Edinsel nedenler |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Tip B otoimmün insülin direnci (insülin reseptör ileti sisteminde bozukluk) 2. Yağ dokusu düzeyinde bozukluklar (HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörlerinin yol açtığı lipodistrofi, edinsel yaygın lipodistrofi, edinsel parsiyel lipodistrofi) |

3. Diğer

- Cushing sendromu
- Glukokortikoid tedavi
- Akromegali
- Hiperparatiroidi
- Ağır hastalık (ağır enfeksiyonlar, sepsis, üremi, siroz, ketoasidoz)
- Ekzojen obezite
- Feokromositoma
- Hipertiroidi – Tirotoksikoz
- İnsulinoma
- Glukagonoma
- Büyüme hormonu tedavisi (geçici)
- Fiziksel aktivite azlığı
- Uzamış açlık

FİZYOLOJİK NEDENLER :

Ergenlik : ergenlik döneminde; gonadal steroidlerin, büyüme hormonu ve IGF-1'lerin etkisi ile vücut kompozisyonunda değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Cinsiyet ve puberte evresine göre de insülin duyarlılığının farklılık gösterdiği bildirilmiştir (132-135). Puberte döneminde; dokuların insüline duyarlı glukoz kullanımı ile BH ve IGF-1 düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (134).

Yaşlanma : Tartı alımına yatkınlık, fiziksel aktivitede azalma, BH ve IGF-1 düzeylerinin azalması ile lipolizin yavaşlaması, bu dönemde kortizol yüksekliğinin bulunması insülin direncinin gelişmesine neden olmaktadır. Düzenli egzersiz ve dengeli beslenme ile vücut yağ oranı azalmakta ve insülin duyarlılığı artmaktadır (136).

Gebelik : Fetusün beslenmesinin sağlanması için periferik dokularda insülin duyarlı glukoz kullanımı, glukoz taşıyıcılarının gen ekspresyonu ve aktivitelerini düşürmektedir (123).

KALITSAL VE EDİNSEL İNSÜLİN DİRENCİ NEDENLERİ

Tip A insülin direnci sendromları ve varyantları : İnsülin reseptör ileti sisteminin değişik aşamalarında mutasyonlar ile ortaya çıkabilir. Büyüme-gelişme normal olup, tümünde akantozis nigrikans gelişir. Kızlarda ovarian hiperandrojenizm mevcuttur. Zayıf veya şişman olabilirler. İlk kez 1976 yılında dolaşımdaki monositlerde insülin bağlanmasının azaldığını gösteren çalışmanın ardından insülin direncinin moleküler temeli ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Aile çalışmaları ile otozomal resesif taşınan ve ağır seyirli olan form ile daha hafif seyreden ve otozomal dominant kalıtılan form olmak üzere iki ayrı formu olduğu gösterilmiştir (122,137).

Löpreşönizm (Leprechaunism): Bu sendrom ilk kez 1954 yılında, intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, akantozis nigrikans, kliteromegali, yağ dokusu dağılımında azlık saptanan ve erken ölen iki kardeşle tanımlanmıştır. Hastaların globüler gözleri, büyük kulakları ve mikrognatiası mevcut olup, yüz görünümü tipiktir, erkeklerde penis büyük, kızlarda kistik görünümlü, büyük overler gözlenmiştir (122). Ayrıca rektal prolapsus, meme büyümesi ve akciğerlerde distrofi eşlik edebilir. Bozulmuş glukoz toleransı, açlıkta belirgin hipogliseminin eşlik ettiği ağır hiperinsülinemi bu hastalığın esas bulgularıdır. Prognoz kötüdür ve genellikle bebekler ilk yıl içinde kaybedilir. İnsülin reseptör otofosforilasyonunda ve kinaz aktivitesinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. İnsülinin, insülin reseptör genine bağlanmasında düşüklük vardır. İnsüline bağımlı hücre büyümesi ve farklılaşmasında protein sentezinde bozukluk gelişme geriliğine yol açar. Otozomal resesif taşınır. Son yıllarda

yalnızca insülin reseptör mutasyonu değil, IGF-1, epidermal büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin reseptörlerinde bozukluklar olduğu gösterilmiştir (137).

Rabson-Mendenhall sendromu : Otozomal resesif kalıttır. Akantozis nigrikans, boy kısalığı, karın şişliği, kalın ve hızlı büyüyen saçlar, belirgin tırnak ve diş anomalileri, pineal bezde hiperplazi önemli bulguları arasında sayılabilir. Büyüme hızlanması, penis büyüklüğü ve yalancı erken puberte ortaya çıkabilir. Çocukluk döneminde insülin tedavisine dirençli diyabet gelişir. Ketoasidoz tablosu tanımlanmıştır, fakat tipik değildir. İnsülinin, insülin reseptörüne bağlanmasında azalma vardır. İnsülin reseptör geninde mutasyon gösterilmiştir. Prognoz kötüdür (122,137).

Lipodistrofi sendromları: Ağır insülin direnci ve pankreatite yol açan ağır hipertrigliseridemi, siroza yol açan karaciğerde yağlanma ile karakterize bir hastalık grubudur. Generalize ya da lokalize olabilir. Konjenital veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Generalize lipodistrofi (Seip-Berardinelli sendromu) yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde klinik bulgu vermeye başlayan konjenital lipodistrofi sendromlarından biridir. Otozomal resesif kalıttır. Hem subkutan hemde visceral yağ dokusu azalmıştır. Glukoz toleransı bozulmuştur veya diyabet ortaya çıkabilir. Erken puberte, büyüme hızlanması, kas hipertrofisi, trigliserid yüksekliği diğer bulgularıdır (122,137). Edinsel generalize lipodistrofide (Lawrence sendromu) çocuklar doğumda normaldir. Lipoatrofi doğumdan günler veya haftalar sonra gelişir. Bazen bir enfeksiyon hastalığı sonrası ortaya çıkar (122). İnsülin reseptör ekspresyonu, ileti sisteminde bozukluklar tanımlanmıştır. Bazı vakalarda reseptör kinaz aktivitesinde bozukluklar saptanmıştır. Nadir hastalıklar olan lipodistrofi durumlarının patogenezi çok açık değildir. Vakaların verileri çok değişkenlik göstermektedir (137).

Yüze yayılan lipodistrofi (Kobberlius-Dunnigan sendromu), mandibula akral displazi konjenital parsiyel (lokalize) lipodistrofi durumlarıdır. Kobberlius-Dunnigan sendromu X'e bağlı dominant geçiş gösterir. Mandibula akral displazisinde mandibuladan progresif olarak kemik erimesi (osteoliz) vardır. Belirgin hiperinsülinemiye karşın akantozis nigrikans yok veya çok hafif olarak eşlik eder (102,137).

Sefalotorasik lipodistrofi yüz bölgesi başta olmak üzere vücut üst yarısı tutulur, akut olarak bir enfeksiyon sonrası gelişebilir. Kompleman sistemi de aktive olur. Serum C₃ nefritik faktör artar, mezangiokapiller glomerulonefrit gelişir. İnsülin direnci hafif veya orta derecededir. Akantozis nigrikans ve hiperandrojenizm eşlik eder (137).

HIV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde kullanılan HIV-1 proteaz inhibitörlerinin lipodistrofi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlipidemiye yol açtığı gözlenmiştir. Proteaz

inhibitörlerinin kullanıldığı hastalarda ekstremitelerde ve yüzde belirgin yağ dokusu azalmasına karşın boyun ve gövde de yağ depolanması ortaya çıkmıştır (102,137).

İnsülin direnciyle birlikte psödoakromegali : İnsülin direnci ile birlikte akromegalik yüz görünümü, ellerde ve ayaklarda aşırı büyüme vardır. Psödoakromegalik değişikliklerden insülin düzeyinin yüksek olmasının sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Psödoakromegalik vakalarda insüline duyarlı glukoz taşıyıcılarından GLUT-4 ekspresyonunda ve yapısında bozukluk gösterilmiştir. Bu bozuklukların aşırı derecede insülin düzeylerinin yükselmesine ve psödoakromegalik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (137). Ayrıca son yıllarda üç hastada PI-kinaz aktivitesinde bozukluk olmasının da psödoakromegali ve ağır insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (138).

Tip B sendromu: Tip A sendromundan farklı olarak otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkar. İnsülin reseptörüne karşın antikolar mevcuttur. İnsülinin reseptöre bağlanmasının inhibe olması ciddi insülin direncinin gelişmesine yol açar (122,137). Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Tip B sendromu ortalama 40 yaş civarında başlar, 17-78 yaşlar arasında herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. Hiperglisemi, poliüri, polidipsi, nadiren ketoasidoz tablosu gelişebilir. Bazı vakalarda insülin reseptör antikoları açlık hipoglisemisine neden olabilir. Akantozis nigrikans ciddidir ve genellikle diyabet gelişimi ile aynı zamandadır. Yüksek doz insülin tedavisine ve glukokortikoid tedaviye genellikle cevap alınamaz. Sulfonilurea ilaçlar da etkisiz olup, biguanidlerin etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (137). Lipid metabolizması yolağındaki, hipotalamik seviyede leptin – POMC – MCR4 yolağındaki bozukluklar insülin direncine yol açmaktadır (Tablo 5) (102).

SPESİFİK DOKULARDA İNSÜLİN DİRENCİ

İskelet kasında insülin direnci : Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının yaklaşık % 80'i iskelet kasına aittir. Kas dokusunda insülin direnci durumunda glukozun oksidatif ve nonoksidatif kullanımı ve insülinin glikojen sentaz enzim aktivitesini artırıcı etkisi azalmıştır. İnsülin direnci nedeniyle lipoliz sonucu serbest yağ asitleri (SYA) artar. Hem karaciğer, hemde kas hücre mitokondrisinde β oksidasyona uğramadan önce acil-CoA sentaz enzim aktivitesi ile yağ asidi-CoA deriveleri ortaya çıkar. Bunların kas hücresinde birikimi glukoz transportunu, insülin reseptör ileti sistemini, glukozun fosforilasyonu ve okside olmasını, glikojen sentaz aktivitesini bozmaktadır. Kas dokusunda GLUT-4'ün sentezi ve translokasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Yağ asidi-CoA ve açıl-CoA artışı kas dokusunda IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu ve PI-3 kinaz iletişimini bozarak glukoz alımını

engellemektedir. Kas hücresinde kullanılamayan glukoz, laktata parçalanır ve laktat da karaciğerde glukoz yapımında kullanılır ve hiperglisemiye yol açar (102, 139).

Karaciğerde insülin direnci : Hiperinsülinemi özellikle karaciğer ve yağ dokusunda serbest yağ asidi sentezinin artmasına neden olur. Kompansatuar olarak glukoz oksidasyonu ve malonil koenzim A (CoA) artar. Bunun sonucunda karaciğerde uzun zincirli CoA ve trigliserid sentezi de artmaktadır. Kanda trigliserid yükselmesi intrasellüler hepatik uzun zincirli CoA birikiminin ve VLDL sentezinin arttığına iyi bir göstergesidir. Artan malonil CoA yağ asidi oksidasyonunu bloke eder, kas ve karaciğerde trigliserid birikimine yol açar. IRS-1 serin fosforilasyonu bozulur, GLUT-4 translokasyonu azalır ve sonuç olarak glukoz oksidasyonu azalır. Bu durum adacık hücrelerinde kaspaz enzimlerinin aktivasyonuna ve seramid düzeylerinin artmasına yol açar. Seramidler β hücrelerinde apoptoza neden olur. İlerleyici β hücre harabiyeti ile insülin eksikliği ve sonunda diabetes mellitus gelişir (102). İnsülin direncinde karaciğerde glukoneogenez ile glukoz yapımı artmıştır ve glukoz yapımı baskılanamaz. Hepatik glukoz yapımında glukoneogenetik SYA, laktat vb. substratların artışının rolü vardır. Glukoz yapımının artması hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır (102,139).

Yağ dokusunda insülin direnci : Normalde trigliseridlerin yıkımı hormona duyarlı lipaz tarafından kontrol edilir. Bu enzim aktivitesi katekolaminler ile artar, insülin ile ise baskılanır. İnsülin direnci durumunda, insülin yağ dokusunda lipolizi baskılayamadığından SYA'leri yağ dokusunda trigliserid sentezinde kullanılamaz ve dolaşımda SYA artar. Yağ hücrelerinden dolaşıma yalnızca trigliseridlerin yıkımından kaynaklanan SYA ve gliserol dışında, leptin, adiponektin, resistin, tümör nekroz faktörü - α (TNF- α) ve interlekin - 6 (IL-6) gibi bazı sitokinler de salınır (139,140).

Lipotoksisite : Dolaşımdaki SYA artışı karaciğerden glukoneogenezi artırır, böylece endojen glukoz yapımı artar. Hiperglisemi yanında trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin artışı, β - hücre fonksiyonunu etkiler. Lipidlerin yol açtığı bu etkiye lipotoksisite adı verilmiş olup, adacık hücre kültürlerinde yüksek oranda SYA varlığında; glukozun uyardığı insülin salınımının azaldığı, proinsülin sentezinin bozulduğu ve β -hücre apoptozunun arttığı gösterilmiştir. SYA asitleri yüksek olduğunda; β -hücre gelişimi, glukoz ve proinsülin metabolizmasında anahtar rolü oynayan PDX-1 transkripsiyon faktörünün ekspresyonu da azaltmaktadır. SYA'lerinin artışıyla, aynı zamanda piruvat dehidrogenaz enzim aktivitesi yükselmekte ve glukoz oksidasyonunun ortaya çıktığı Randle siklusu baskılanmaktadır. Hayvan çalışmalarında da trigliserid ve SYA'lerinin direkt olarak β hücre fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir (140,141).

İskelet kasında SYA'lerinin artışı ile hücre içinde acil KoA, diacilgliserol ve seramid gibi SYA metabolitleri artar. İskelet kasında glukoz taşıyıcılarından GLUT-4'ün ekspresyonu baskılanır. SYA metabolitleri glukoz transportunu baskılayan insülin ileti sistemini etkileyen protein kinaz C izoformlarını uyarır. Böylece glukoz transportu inhibe olur (140).

Glukotoksisite : Uzun süreli hiperglisemi β hücre fonksiyonunu etkiler ve bozukluğa yol açar. Hipergliseminin bu etkisine glukotoksisite adı verilir. Hipergliseminin uzun süre β hücrelerini etkilemesi sonucunda β hücresinde insülin gen transkripsiyonu, glukoz taşıyıcısı GLUT-2'nin sentezi, glukozu duyarlı insülin salınımı azalır. Bazı hayvan ve insan çalışmalarında hiperglisemi kontrol edilince insülin salınımının normale döndüğü gösterilmiştir (139,141).

Hiperinsülinemi insülin reseptörlerinin duyarlılığının azalmasına ve postreseptör düzeyinde insülin direncine yol açmaktadır (142).

Hayvan ve insan çalışmalarında iskelet kası, karaciğerdeki trigliserid birikimi miktarı ile β hücre fonksiyonu, insülin konsantrasyonu, insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir (143).

İNSÜLİN DİRENCİNİN BULGULARI

İnsülin direnci çocukluk döneminden itibaren başlayabilmektedir. Genetik yatkınlığın yanında aşırı karbonhidrat ve yağdan zengin beslenme, sedanter yaşam insülin direncinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Tablo 6'da insülin direncinin yol açtığı klinik ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir. Ayrıca Tablo 7'de de sistemlere göre bulgular ve patolojiler sınıflanmıştır (102).

Tablo 6. İnsülinin direncinin klinik ve laboratuvar bulguları (Kaynak 102)**Klinik bulgular****Süt çocukluğu dönemi**

Ailede obezite ve diyabet (tip 2) öyküsü

SGA ve LGA

Gestasyonel diyabet

Çocukluk dönemi

Akantozis nigrikans

Erken adrenarş

Obezite, psödoakromegali

Adolesan dönemi

Stria, deri bulguları, amenore

Uzun boy, psödoakromegali

Erişkin Dönemi

Karaciğer yağlanması, fokal glomeruloskleroz

Hirsutizm, ovarian hiperandrojenizm, PKOS

Endotelial disfonksiyon, ateroskleroz

Artmış karotis duvar kalınlığı, inme, KKH

Glukoz intoleransı, tip 2 diyabet

Hiperinsülinemi ve insülin direnci

IGFBP-1, SHBG↓, serbest T ↑

CBG↓, serbest kortizol ↑

VLDL↑, TG↑, HDL↓

PAI-1↑, CRP↑, fibrinojen↑

Adhezyon molekülü ve ürikasit ↑

İlk faz insülin salınımının azalması

Dekompanse insülin direncinin artması

Yemek sonrası hiperglisemi

Açlık hiperglisemisi

DİYABET**Laboratuvar bulguları**

Tablo 7. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin aracılık ettiği organa spesifik bulgular ve patolojiler

Deri :

Hiperkeratotik akantozis nigrikans

Striae

Hirsutizm

Frontal saç dökülmesi

Akne

Aşırı terleme

Yağ Dokusu :

Obezite, intraabdominal yağ artışı

Kas, karaciğer ve pankreasta yağ infiltrasyonu

Kardiyovasküler sistem :

Arteriyel duvar kalınlığı artışı

Endotelyal disfonksiyon

Erken ateroskleroz

KKH, inme

Hipertansiyon

Böbrekler:

Fokal segmental glomeruloskleroz

İmmün sistem:

Hücrel immünite bozukluğu

Astım, ekzema

Kanser riski artar (örn. meme Ca)

Psikolojik:

Depresyon, kendini kontrol etme zayıflığı

Zihinsel bozukluklar

Solunum sistemi:

Hipoventilasyon sendromu

Uyku-apne, ventilasyon/perfüzyon bozuklukları

Gastrointestinal sistem:

Karaciğer yağlanması

Non-alkolik hepatosteatoz

Kolon kanseri

Kolesistit

Gonadlar:

Virilizasyon veya hirsutizm

Menstrüel bozukluklar

İnfertilite, erken pubarş

Adrenal:

Prematür adrenarş

Kortizol yapım ve

atılımının artışı

Adrenal androjenlerin ve

DHEA'nın artışı

Büyüme hormonu aksı:

Psödoakromegali, kemik yaşının

ilerlemesi, lineer büyümenin

hızlanması, BH salınımının azalması

IGFBP-1 düşüklüğü

Nörolojik bulgular.

İnme, psadotümör serebri

Kas- iskelet sistemi:

Koksa vara, femur başı,

epifiz kayması,

dejeneratif artrit

Blount hastalığı, gut,

kas krampları

Pankow ve arkadaşları anne veya babası insülin direnci (metabolik) sendromu tanımlı çocuklar ile her iki ebevyini de sağlıklı olan çocukları insülin direnci varlığı ve kardiyovasküler hastalık riski açısından karşılaştırmışlardır. İnsülin direncinin belirlenmesi için öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi uygulamışlardır. İnsülin direnci sendromlu ebeveyne sahip çocuklarda insülin direnci ve obezite sıklığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (144). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda hem Afrikalı Amerikalılarda (145), hem de beyaz çocuklarda (146), öglisemik hiperinsülinemik klemp incelemeleri ile ailesinde tip 2 diyabet öyküsü bulunmasının insülin direnci açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise tip 1 diyabetli annelerin çocuklarında, babasında tip 1 diyabetli olan çocuklara göre erişkin dönemde tip 2 diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (147).

Düşük doğum tartılı (SGA) doğan çocuklarda erişkin dönemde kardiyovasküler sistem hastalıkları, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (148-150).Cianfarani ve arkadaşları SGA'lı doğan çocuklarla, normal tartılı kısa çocukları karşılaştırmışlardır. SGA'lı çocuklarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. SGA'lı çocukların postnatal büyüme yakalaması yapanlarında adiponektin düzeyleri daha düşük, tip 2 diyabet ve ateroskleroz gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (151). Ayrıca Hofman ve arkadaşları tarafından 4-10 yaş arasında prepubertal prematüre doğan çocuklarda da insülin duyarlılığının düşük olduğu saptanmıştır. Günümüzde prematüre doğan erişkinlerde henüz gerçek tip 2 diyabet sıklığı bilinmemektedir. Fakat prematüre doğan çocukların obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişme riski açısından izlenmeleri önerilmektedir (152). Fetal büyüme bozukluğu olanlarda insülin direnci veya tip 2 diyabet arasındaki ilişki çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Neel tarafından 1962 yılında tutumlu genotip (thrifty genotype) hipotezi ileri sürülmüştür. Tutumlu genotipte birbirini izleyen kıtlık ve bolluk süreçlerinde kalorinin depolanması ile yaşamın sürdürülmesi mümkün olmaktadır. Yiyecek miktarı sabit ve fazla olduğunda Pimalar gibi belirli toplumlarda obezite ve insüline bağımlı olmayan diyabet prevalansı artmaktadır. Hales ve Barker tarafından ileri sürülen tutumlu genotip (thrifty genotype) hipotezinde ise intrauterin beslenme bozukluğunun insülin direncinin göstergesi olduğu bildirilmektedir. Beslenme bozukluğu nedeniyle bazı endokrin değişiklikler ortaya çıkmakta, büyüme gerilemektedir. Pankreas gibi hayati organların gelişimi yetersiz besinsel destek nedeniyle sınırlanmaktadır. İ hücre kitlesi azalmakta, yaşamın ileri dönemlerinde tip 2 diyabet gelişme riski artmaktadır, genetik etkilerin rolünün çok az olduğu sanılmaktadır (153). Fetal kurtarma

(Fetal salvage) modelinde ise beslenme bozukluğu olan fetusun periferik insülin direnci geliştirerek hayati organların besin ihtiyacını karşıladığı ileri sürülmektedir. Periferik insülin direnci nedeniyle insülin miktarını arttırmak için insülin salınımı uyarılır. Daha sonraki aşamada ise β -hücre kitlesi azalır. Cianfarani ve arkadaşları intraüterin büyüme geriliği olan bebeklerde doğumdan hemen sonra büyüme yakalaması yapabilmeleri için IGF-1 düzeylerinin yüksek olmasına programlandıklarını ve bunun sonucunda da yaşamın ileri dönemlerinde insülin direnci gelişimine ve insüline bağımlı olmayan diyabete yatkınlık olduğunu ileri sürmüşlerdir (154,155). McChange ve arkadaşları longitudinal olarak yürüttükleri bir çalışmalarında Amerika'daki Pimalarda doğum ağırlığı ile diyabet prevalansı arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu ve parental diyabet varlığının da bu ilişkide rolü bulunduğunu göstermişlerdir. Hem SGA'lı, hemde iri doğum tartılı doğanlarda yaşamın ileri döneminde diyabet prevalansı yüksektir (153). Boney ve arkadaşları bir kohort çalışmasında iri doğum tartılı ve normal doğum tartılı doğan, annede gestasyonel diyabeti olan ve olmayan çocukları 6- 11 yaşları arasında izlemişlerdir. Hem iri doğum tartılı hem de gestasyonel diyabet öyküsü olan çocuklarda metabolik sendrom gelişme riskini belirgin olarak yüksek saptamışlardır (156).

Viseral yağ dokusu karaciğerde glukoz yapımının önemli bir düzenleyicisidir. Santral yağ dokusunun artışı koroner kalp hastalığı, diyabet inme riskini arttırmaktadır. Santral yağlanmanın göstergesi olan bel çevresi ile kardiyovasküler morbidite arasında, vücut kitle indeksi veya vücut yağ oranı arasında olduğu gibi korelasyon vardır. Leptin düzeyleri subkutan yağ dokusunda daha fazladır ve viseral yağ dokusundan daha çok subkutan yağ dokusu ile arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Viseral yağ dokusu portal drenajı nedeniyle önemli bir SYA kaynağı olup karaciğerde lipogenezi artırır, glukoz oksidasyonunu azaltır (102). Subkutan yağ dokusu ile karşılaştırıldığında viseral yağ dokusu daha fazla glukokortikoid reseptör içerir ve glukokortikoid düzeyi yüksektir. Omental yağ dokusu anlamlı düzeyde daha fazla 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) tip 1 aktivitesine sahiptir. 11- β HSD tip 1 inaktif şekil olan kortizondan kortizole dönüşümü artırır(157). Büyüme hormonu ve/veya IGF-1'in 11 β HSD tip 1 enzim aktivitesini baskıladığı öne sürülmüştür. Obezitede BH düzeyleri düşüktür ve 11 β HSD tip 1 aktivitesi artmaktadır. İnsülin direnci ile 11 β HSD tip 1 aktivitesi arasında korelasyon vardır (158). 11 β HSD tip 1 nakavt edilmiş (knockout) farelerde diyetle dirençli insülin duyarlılığında azalma ve hiperglisemi olduğu gösterilmiştir (159). Cushing sendromlu hastalarda serum kortizol düzeyi yüksek, insülin direnci sendromlu hastalarda ise normale göre düşük bile olabilir. Ancak her iki grupta da idrarda serbest kortizol düzeyi artmıştır. İnsülin direnci sendromlu

olanlarda kortizol bağlayıcı globulin (CBG) düzeyleri azalmıştır. Dolaşımdaki kortizol serbest ve biyoaktiftir, ayrıca kortizondan aktif form olan kortizole dönüşüm artmıştır. İnsülin direnci sendromunda lineer büyüme hızlı olduğu halde, Cushing sendromunda değişik derecelerde büyüme geriliği vardır. Gelecekte 11 β HSD tip 1 inhibitörleri insülin duyarlılığının artırılmasında yardımcı olacaktır (102).

Sinha ve arkadaşları ağır derecede obezitesi saptanan 4-10 yaş arasında yaşları değişen çocuk ve 11-18 yaş arasındaki 112 obez çocukta glukoz intoleransı prevalansını araştırmışlardır. İspanyol, İspanyol olmayan beyaz ve zenci çocuk ve adolesanlardan oluşan çalışma grubuna oral glukoz tolerans testi uygulamışlar, glukoz ve insülin yanında açlık C-peptid, proinsülin düzeylerine de bakmışlardır. Çocuklarda bozulmuş glukoz toleransını % 25, adolesanlarda ise % 21 bulmuşlardır. Ayrıca % 4 oranında gizli tip 2 diyabet saptamışlardır. Glukoz intoleransı saptanan çocuk ve adolesanlarda hiperinsülinemi, hiperproinsülinemi, proinsülin/ insülin oranı yüksek bulunmuştur (160). Viner ve arkadaşları 2- 18 yaş arası 103 obez çocuk ve adolesanda insülin direnci sendromu prevalansını DSÖ kriterlerine göre saptamaya çalışmışlardır. Glukoz metabolizması bozukluğunu %46 oranında (%40 hiperinsülinemi, % 0.8 bozuk açlık kan şekeri, % 11 bozulmuş glukoz toleransı), %30 vakada dislipidemi, %32 vakada hipertansiyon belirlemişlerdir. İnsülin direnci sendromunun bulgularından vakaların yalnız % 31'inde tek bulgu olarak obezite, % 36'sında iki bulgu, %28'inde 3 bulgu, % 5'inde 4 bulgu saptamışlardır. Ayrıca yaş büyüdükçe insülin direnci sendromu riskinin arttığını gözlemişlerdir (161).

Akantozis nigrikans (AN) ciltte özellikle kıvrım yerlerinde (boyun, koltukaltı, antekubital bölge, avuç içi, bel bölgesi, popliteal bölge) görülen siyah- koyu kahverengi hiperkeratotik, kadife görünümlü lezyondur. Epidermal papillomatozis ve melanosit sayısında artış vardır. Bu lezyon insülin direncinin bir deri göstergesidir. Edinsel ya da kalıtsal nedenle AN ortaya çıkabilir (102, 137, 162, 163). Polikistik over sendromu, hiperandrojenemisi olan kadınlarda % 5-30 oranında AN saptanmıştır (164, 165). İspanyol ve zenci çocukların % 5-13'ünde AN ve hiperinsülinemi belirlenmiştir (166).

İnsülin direnci hirsutizm, menstrüel düzensizlik, akne, saç dökülmesi, infertilite, aşırı terleme, çocukluk döneminde erken adrenarş gibi bulgular ile de karşımıza çıkabilir. Hiperandrojenemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci polikistik over sendromunun bulguları olarak da ortaya çıkabilir (98,102). Arslanian ve arkadaşları bir çalışmada 21 PKOS tanılı adolesan kız çocuğunu glukoz intoleransı açısından değerlendirdiklerinde; obez 11 adolesanın glukoz intoleransının olduğunu saptadılar. Bu vakalarda hiperinsülinemik klemp ile erken insülin salınımının azaldığı, glukoz pozisyon indeksinin azaldığı ve hepatik

glukoz yapımının arttığını gözlemişlerdir (167). Hiperinsülinemi, hiperandrojenemiyi arttırmaktadır. İnsülin direnci olan vakalarda hipofizden LH salınımı artar, overlerde 17 hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesi yükselir. Serum SHBG ve CBG düzeyleri baskılanır ve hem östradiol hemde SHBG yapımını uyaran T₄ inhibe olur. SHBG düzeyleri düşüktür, bunun sonucunda da serumda serbest ve biyoaktif testosteron (T) düzeyi artar. Metformin, PPAR δ agonistleri, D-chiro-inozitol veya leptin serum serbest T düzeylerini düşürür, sitokrom P450c17 (17 OH) aktivitesini düşürür, SHBG düzeylerini normale getirir, kemik olgunlaşması ve adrenarşi yavaşlatır (98).

Lewy ve arkadaşları 20 obez PKOS'lu kız çocuk ile 10 obez ve hiperandrojenemisi olmayan kız çocuğunu karşılaştırmışlardır. PKOS'lu kızların % 50'sinde periferik insülin duyarlılığının yaklaşık %50 oranında azaldığını, kompensatuar hiperinsülinemi geliştiğini gözlemişlerdir. Sonuç olarak PKOS'lu kızlarda tip 2 diyabet riskinin arttığını da göstermişlerdir (168).

Lineer ve akral büyüme (psödoakromegali) genellikle insülin direnci sendromunda hızlanır. Hiperinsülinemi iskelet sistemindeki IGF-1 reseptörlerini uyararak, IGFBP düzeylerini düşürerek, IGF-1 etkisini arttırarak büyümeyi hızlandırır. Androjenlerin aromatisasyonu ile androjenlerden, östrojen yapımı artar. Östrojenler sekonder olarak yağlanmayı da arttırır. Erkek çocuklarda jinekomasti ortaya çıkar. Büyüme hormonu yapımı artar. Ghrelinin BH salınımını arttırdığı bilinmektedir, obez çocuklarda ghrelin düzeyi düşüktür (102). Korbonits ve arkadaşları Ghrelin geninde polimorfizm belirlenen 14 çocuğun hem obez, hem de uzun boylu olduklarını saptamışlardır. Ghrelin geninin hem boy hem de vücut kitlesi üzerinde etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir (169).

Leptin direkt olarak kemik büyümesini etkileyerek psödoakromegaliye yol açabilir. Psödoakromegali plazma BH düzeyinin düşük bulunduğu obezlerde yüzde ortaya çıkmaktadır. Leptin; GHRH geni transkripsiyonunu azaltarak, BH seviyelerini ve GHRH'ya yanıtı azaltabilir (102).

Hipertansiyon : Hiperinsulinemi birkaç mekanizma ile kan basıncının artışına neden olabilmektedir. İnsülin direncinde renal tubuluslardan Na reabsorbsiyonunu artar. SYA'lerinin de uyarısı ile adrenerjik sistem, sempatik sinir sistemi aktivasyonu artar ve kan basıncı yükselir. İnsülin direncinde anjiyotensine duyarlılık artar ve aynı zamanda endotel fonksiyonlarının da bozulması ile nitrik oksid sentezi ve vazodilatatör etkisi azalır (102, 170, 171). İnsülin ayrıca vasküler kaslarda hipertrofiye yol açar, IGF-1 ve diğer büyüme faktörlerinin yapımını arttırır. Damar lümeninde daralma ve kan basıncında yükselme ortaya çıkar (170).

Lipid bozuklukları : İnsülin direncinde; aterojenik düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kolesterol, trigliserid düzeyinde artış, HDL-kolesterol düzeyinde düşme ortaya çıkar. SHBG düzeyinin de düşük olması ateroskleroz riskini artırır. Lipid anormalliklerinin ortaya çıkışı erken kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet ortaya çıkma riskini artırır. Karotis arter duvarında kalınlaşma, koroner arterlerde kalsifikasyonlar, plakların ortaya çıkışına neden olabilir. Endotelyal disfonksiyon, damarlarda plak oluşumu gibi aterosklerotik bozukluklar daha çocukluk döneminde başlamaktadır.

Sorof ve arkadaşları adolesan ve genç erişkinlerde ateroskleroz riskinin göstergesi olan karotis arter duvar kalınlığının artışına bakmışlardır. Karotis arter duvarı kalınlığının artışı ile kolesterol ve trigliserid düzeyleri, kolesterol alımı, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, sigara içilmesi, açlık kan şekeri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (172).

Metabolik Sendrom (Sendrom X) (MS) : İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından şişman, tip 2 diyabeti, hipertansiyonu ve lipid metabolizmasında bozukluğu ortaya konan erişkinlerde tanımlanmıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmakta olup bu sendromun oluşumdan insülin direncinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (173). Metabolik sendrom tanısı erişkinlerde ATPIII (Adult Treatment Panel III) kriterlerine göre beş kriterden en az 3'ü bulunmalıdır (Tablo 8) (174). Halen çocuklarda metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterler tam olarak belirlenememiştir. Weiss ve arkadaşları DSÖ kriterlerini modifiye ederek metabolik sendrom tanı skalasını düzenlemişlerdir (Tablo 8). Bulgulardan en az 3'ünün olması ile çocuk ve adolesanlara metabolik sendrom tanısını koymuşlardır. Bu çalışmada İngiltere'de yaşları 4-20 yaş arası değişen 439 obez, 31 fazla tartılı ve 20 normal tartılı vakada metabolik sendrom sıklığı araştırılmıştır. Sıklık orta derecede obezitesi olan vakalarda % 38.7, ağır obezitesi olanlarda % 49.7 saptanmıştır. Fazla tartılı ve normal tartılı olanlarda ise metabolik sendrom gözlenmemiştir. Weiss ve arkadaşları VKİ z skorunun 0.5'lik artışı için metabolik sendrom riskinin % 55 oranında arttığını belirlemişlerdir (175).

Tablo 8. Erişkinlerde (ATP III) (174) ve çocuklarda (DSÖ) metabolik sendrom tanı kriterleri (175).

Erişkinlerde (ATP III kriterleri)

- 1- Obezite : $VKİ \geq 95.p$
Bel çevresi : (♀) ≥ 88 cm, (♂) ≥ 102 cm
- 2- Hipertansiyon : $\text{Sistolik} \geq 130$ mmHg
 $\text{Diastolik} \geq 80$ mmHg
- 3- Hipertrigliseridemi ≥ 150 mg/dl
- 4- HDL düşüklüğü $\text{♀} < 50$ mg/dl , $\text{♂} < 40$ mg/dl
- 5- Açlık kan şekeri yüksekliği veya bilinen diyabet (≥ 110 mg/dl)

Çocuklarda (Modifiye DSÖ kriterleri)

- 1- VKİ (yaşa ve cinse göre) z skoru > 2 SD ($>97.p$)
- 2- Hipertansiyon : $\text{Sistolik ve diastolik kan basıncı} \geq 95p$
- 3- Trigliserid $\geq 95p$
- 4- HDL – kolesterol < 5 p
- 5- Bozulmuş glukoz toleransı

Günümüzde çocukluk ve adolesan döneminde de obezite sıklığı arttığı için obezite prevalansının artışı ile birlikte metabolik sendrom sıklığı da artmaktadır. Bu konudaki çalışmaların sayısının artması da bu konunun önemini vurgulamaktadır.

Rodriguez – Moran ve arkadaşları Meksika’da hem obez hemde obez olmayan 10 – 18 yaş arasındaki çocuk ve adolesanlarda farklı tanı kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığını araştırmışlardır. Aile hikayesi olan obez olmayanlarda metabolik sendrom sıklığını % 21.3 iken, obez çocuklarda sıklığı % 26.1 belirlemişlerdir (176). Chen ve arkadaşları tarafından Bogalusa’da yürütülen başka kohort bir çalışmada 1474 (552 Afrikalı ve 922 beyaz) kardiyovasküler risk nedeniyle incelenmiştir. 1982 – 2003 tarihleri arasında, ilki 4 – 17 yaş arasında, ikincisi ise tekrar 19-41 yaş arasında olmak üzere iki kez değerlendirme yapılmıştır. Vücut kitle indeksi, insülin direnci indeksi, kan basıncı ve total kolesterol / HDL kolesterol oranına göre çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı yaklaşık % 9 olarak saptanmıştır (177). Farklı tanı kriterleri kullanıldığında sıklıklar değişiklik gösterebilmektedir. Goodman ve arkadaşları NCEP ve DSÖ olmak üzere iki ayrı tanı kriterleri skalası ile MS sıklığını araştırmışlardır. NCEP kriterlerine göre [hipertansiyon (diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg, sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg), obezite; (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kızlarda ≥ 88 cm), lipid bozukluğu; (HDL erkeklerde ≤ 40 mg/dl, kızlarda ≤ 50 mg/dl, trigliserid ≥ 150 mg/dl); glukoz metabolizması; açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl veya bilinen diyabeti olması], MS prevalansı % 4.2 bulunurken DSÖ kriterlerine göre ise [hipertansiyon (kan basıncı diastolik ≥ 85 , sistolik ≥ 130 mmHg), obezite (VKİ ≥ 95 p, bel çevresi kızlarda ≥ 88 cm, erkeklerde ≥ 102 cm) lipid bozukluğu (HDL erkeklerde ≤ 35 mg/dl, kızlarda ≤ 39 mg/dl, trigliserid ≥ 150 mg/dl) glukoz metabolizması (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl veya hiperinsülinemi varlığı)] % 8.4 bulunmuştur. Adolesan arasında obezite varlığının MS için güçlü bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. NCEP kriterlerine göre cins ve ırklar arasında MS prevalansı açısından fark olmamasına karşın DSÖ kriterlerine göre ise beyaz olmayanlarda ve kızlar arasından sıklık daha yüksek bulunmuştur. Halen MS tanımında kesin fikir birliği yoktur ve kesin sınırları ile tanı kriterlerinin geliştirildiği skalalara ihtiyaç vardır (178).

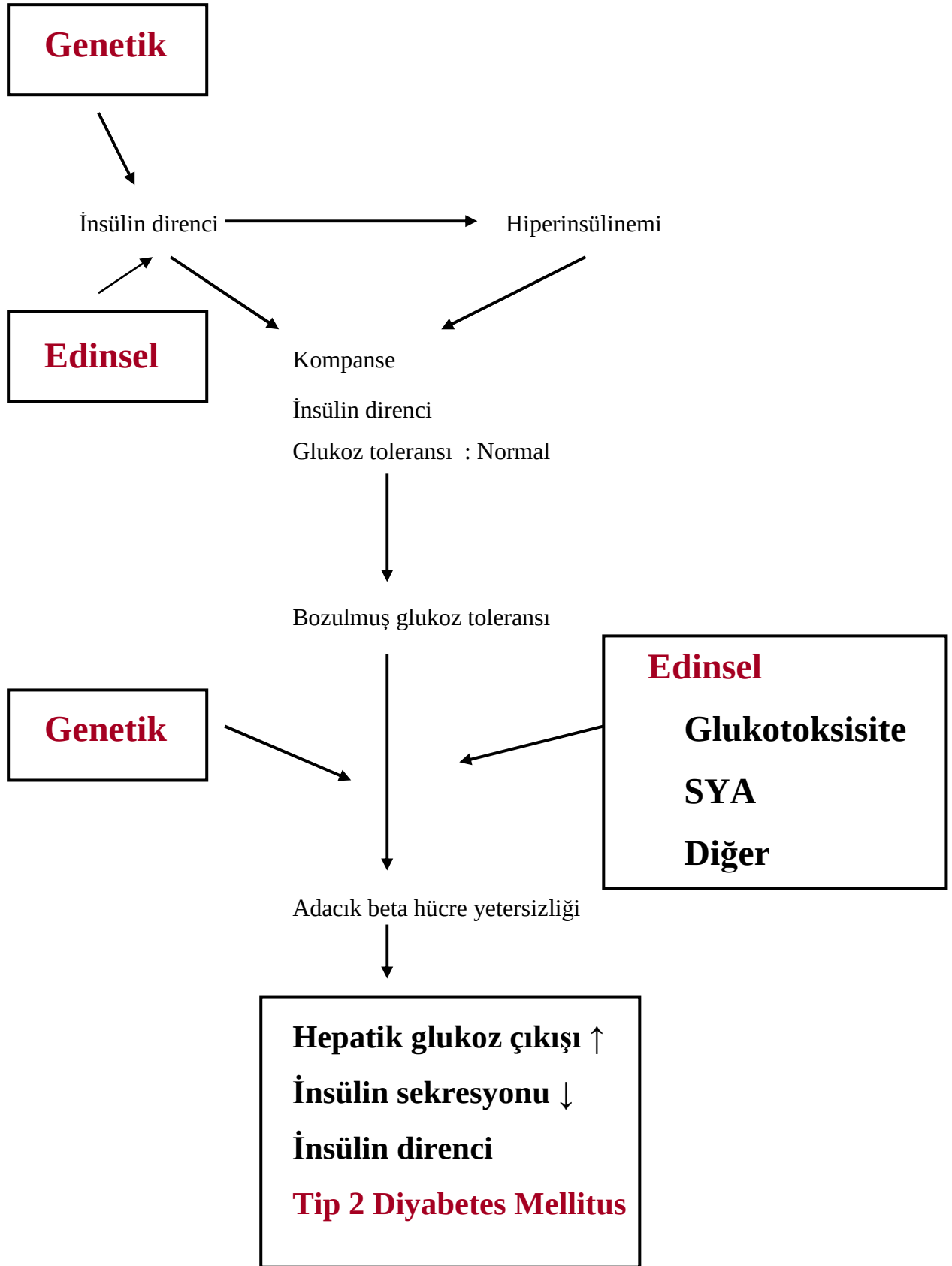
Tip 2 Diyabetes Mellitus

İnsülin direncine bağlı olarak periferik dokularda insüline duyarlı glukoz kullanımında azalma, karaciğerde glukoz yapımında artış ve ilerleyen dönemlerde β hücre fonksiyonunda bozulma ve insülin yapımında azalma sonucu tip 2 diyabet gelişir. İnsülin direncini kompanse etmek için devreye giren koruyucu mekanizmalar ile diyabet gelişimi bir süre baskılanmaktadır. Çocukluk yaş grubunda obezitenin ve fiziksel hareketsizlik oranının

artmasına bağı olarak tip 2 diyabet prevalansının arttığı ileri sürülmektedir. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin direnci en önemli rolü oynamakta, diyabet gelişiminden yıllar önce ortaya çıkmaktadır. Ailede diyabet öyküsü olanlar ve belirli etnik gruplarda tip 2 diyabet sıklığının yüksek olması insülin direncinde genetik faktörlerin etkisinin önemli olduğunu düşündürmektedir (179,180). Şekil 10'de tip 2 diyabet gelişimi aşamaları özetlenmiştir. İnsülin direnci olanların çoğunda başlangıçta kompensatuar hiperinsülinemiye bağı kan şekeri normal sınırlarda, glukoz toleransı normaldir. Hiperinsülinemiye bağı olarak yemekten 3-4 saat sonra kan şekeri çok düşebilir ve geç reaktif hipoglisemi ortaya çıkabilir. Bir süre sonra açlıkta ve toklukta kan şekeri yükselmeye başlar, glukoz intoleransı gelişir. Bozulmuş glukoz toleransı sonrasında tip 2 diyabet gelişir (102,179). Çalışmaların çoğunda bozulmuş glukoz toleransı olanların 10 yılın üzerinde her yıl %2-6'sında tip 2 diyabete geçiş olduğu gözlenmiştir (181).

İntravenöz glukoz yükleme testinde; glukoz intoleransında ilk faz yanıtı bozulur. Tip 2 diyabet geliştiğinde ise ilk faz yanıtı yok olur, ikinci faz yanıtı ise azalmıştır (102).

Diyabetin aşıkarak ortaya çıkmasından çok önce ya da diyabet gelişmese bile insülin direncine bağı olarak obezite, hipertansiyon, ateroskleroz, karaciğer yağlanması, lipid bozuklukları, v.b. diğer klinik bozukluklar gelişebilir (102). Karaciğer yağlanması (hepatik steatoz), insülin direncine bağı olarak gelişebilmektedir. Karaciğerde iltihabi reaksiyon ve fibroze yol açabilir. Non-alkolik steatohepatit de denilen durumda, vakaların %20'sinde karaciğer sirozu, karaciğer yetersizliği veya hepatosellüler karsinom ortaya çıkabilmektedir. Çocuklarda karaciğer yağlanmasının %2.6 oranında ortaya çıktığı, bu oranın obez çocuklarda %22.5-52.8'e, obez ergenlerde ise %20-25'e kadar çıktığı bildirilmektedir (102). Marceau ve arkadaşları metabolik sendrom tanılı, ciddi obezitesi olan erişkinlerin %86'sında steatoz, %70'inde fibrozis, %24'ünde hafif iltihabi değişiklikler veya steatohepatit, %2'sinde ise siroz saptamışlardır. Kadınlarda steatoz oranı erkeklerden 2.6 kat daha fazla bulunmuştur. Glukoz intoleransı veya diyabeti olan vakalarda karaciğerde steatoz, fibrozis ve siroz riskinin çok arttığı gözlenmiştir (182). İnsülin direncinde steatoza bağı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma; serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transferaz (GGT) ve alkali fosfataz yükselmesi ortaya çıkar. Bu bulgular karaciğerde yağ birikiminin olduğunun göstergesi olarak değerlendirilebilir. İnsülin direncinin düzeltilmesine yönelik tedavilerle karaciğer yağlanmasının azaltılabileceğini ve düzeltilebileceğini gösteren çalışmalar vardır (102).



Şekil 10. Tip 2 diyabetes mellitus gelişimi

İnsülin direnci sendromunda plazminojen aktivatör inhibitör-1, fibrinojen, von-Willebrand faktörü düzeyleri artar ve hiperkoagulabiliteye eğilim vardır. Kardiyovasküler hastalık gelişiminde hemostatik bozukluklar da rol oynar. İnsülin direnci sendromunda hiperinsülinemiye bağlı olarak geliştiği düşünülen ürik asit düzeyinde de artış söz konusudur. Ürik asit klirensi azalmıştır(183). İnsülin direnci sendromunda hormon bağlayıcı globülinlerin düzeyinde azalma ortaya çıkmaktadır. SHBG, IGF Bağlayıcı Protein-1 (IGFBP-1), tiroid bağlayıcı protein (TBG), D vitamini bağlayıcı globülin (VitD-BP), kortizol bağlayıcı globülin (CBB) v.b. düzeyleri düşmektedir. Bu bağlayıcı proteinlerin düşmesi klinik olarak hirsutizm, PKOS, Cushing benzeri bulgular, psödoakromegali, iltihabi değişiklikler, tromboz, hatta kolon kanseri gibi kanser gelişme riskinin artışına yol açmaktadır (102).

İnsülin direnci sendromunda inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (102). Aterosklerotik hastalık ve diyabet gelişimi ile de korelasyon gösteren CRP düzeyleri ile VKİ arasında ilişki olduğu saptanmıştır (184).

Kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve tümoral hastalıklarda rol oynayan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) düzeyi hiperinsulinemi ve obezitesi olanlarda artmaktadır(140). Hiperinsülinemi derecesi ile obezitenin pozitif ilişki gösterdiği belirlenmiştir (185-186). TNF- α ; insülin direncini uyarır, anoreksi, tartı kaybı ve apoptoza yol açar (185). İnsanlarda yağ dokusundan fazla miktarda IL-6 salgınır. Obezite, insülin direncinde plazma IL-6 düzeyi artar (140).

İnsülin direncinde IGFBP-1 düzeyi düşük bulunur. Serbest IGF-1 düzeyi artar. IGFBP-1 düzeyi insülin tarafından ayarlanmaktadır. İnsülin karaciğerde IGFBP-1 sentezini azaltır.

Saitoh ve arkadaşları prepubertal obez çocuklarda IGFBP-1 düzeylerini hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak düşük saptamışlardır. IGFBP-1 düzeyinin düşüklüğünün insülin direncinin erken bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (187).

Ibanez ve arkadaşları ise erken pubarşi olan pubertal ve prepubertal kız çocuklarında hiperinsülinemi ile birlikte IGFBP-1 düzeyinin düşük olduğunu saptamışlardır (188).

İnsülin direncinde IGF-1 düzeyinin artışı mikrovasküler komplikasyonlara ve psödoakromegaliye yol açar. Ayrıca IGFBP-3 düzeyleri ile insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (102).

Yağ hücreleri enerji dengesinde önemli rol oynayan spesifik hücrelerdir. Obezite ve metabolik sendrom ile ilgili araştırmalarda yağ dokusunun fizyolojisi de araştırılmıştır. Yağ dokusunun insülin etkisi, inflamasyon, hemostaz ve diğer bazı fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan endokrin organ gibi olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusundan leptin, adiponektin, resistin, adiponutrin, açillenmeyi stimüle eden protein

(ASP), TNF- α , PAI-1, anjiyotensin II, IL-6, v.b. adipositokinler adı verilen bazı moleküller salgılanmaktadır (140).

İNSÜLİN DİRENCİNDE ROL OYNAYAN YAĞ DOKUSU KAYNAKLI HORMONLAR

LEPTİN: Leptin 16 kDa ağırlığında bir proteindir ve organizmada enerji dengesinde önemli rolü vardır. Obezite geni (ob) olarak da bilinen leptin geni insanlarda 7.kromozomun uzun kolu üzerinde (7q31.3) bulunur. Leptin ob ürünü olarak yağ dokusunda, az miktarda karaciğer ve midede yapılır. Hem santral sinir sistemi hem de periferik dokular üzerinde etkisini gösterir, iştahı azaltır, enerji harcamasını artırır ve tartı kaybına yol açar. Leptin insülin duyarlılığını artırır, karaciğerden glukoz çıkışını azaltır. Karaciğerde glukoneogenezin hız belirleyici enzimi PEPCK aktivitesini azaltarak, karaciğerde glukoz yapımını engeller. Ayrıca karaciğer ve kas hücrelerinde lipid içeriğini azaltır, insülinin hücreler üzerine etkisini, insülin ileti yolağı üzerinden artırır (140,189). Leptin hücre üzerinde etkisini leptin reseptörlerine (Ob-R) bağlanarak gösterir. Reseptöre bağlanma ile JAK/STAT (Janus kinase /signal transducer and activator of transcription) ileti sistemi aktive olur (189). Serin fosforilasyonu uyarılır, STAT proteini hücre çekirdeğine transloke olur. Hipotalamusta bir veya daha fazla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir. Leptin reseptörünün kısa formu leptinin santral sinir sistemi içine taşınmasından sorumludur (191). Toklukta; büyük olasılıkla santral sinir sisteminde leptin reseptör sisteminin uyarılması ile selektif leptin reseptörleri inaktive edilir ve leptin eksikliği etkileri taklit edilir (192). Enerji dengesinde ayrı bir yolağa, STAT3'e ihtiyaç duyulur. Üreme fonksiyonunda bu yolağa ihtiyaç yoktur (193). Leptinin kaslarda AMP-aktive edici protein kinazi aktive ederek, 5'AMP yoluyla yağ asidi oksidasyonunu düzenleme etkisi vardır. Karaciğerde trigliserid sentezinde hız sınırlayıcı olarak rol oynar. Stearoil CoA desatüraz-1'in enzimatik aktivitesini azaltır ve böylece karaciğerde trigliserid sentezini engeller. Leptin aynı zamanda adiponektin gibi diğer adipokinlerle sinerjistik olarak etki gösterir (191). Leptin glukozu yanıtı hipotalamustaki nöronları hiperpolarize eder, ATP'ye duyarlı potasyum kanalları aktive olur (194). Aynı zamanda pankreastaki benzer kanalların da etkilenmesi ile β hücrelerinden insülin salınımı baskılanır (195).

Leptin direkt olarak hipotalamustaki paraventriküler nükleusdaki nöronları depolarize eder ve hipotalamusta kalsiyum kanallarının aktivitesini düzenleyerek NPY salınımını baskılar; midede vagal uyarıyı düzenler. Leptinin immün sistem üzerinde de etkisi olduğu, CD4 +

lenfositleri uyararak, sitokin yapımını, fagositoz ve anjiyogenezi arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca glukokortikoid, östradiol ve ön hipofiz hormonlarının salınımını da düzenler. Leptinin bu etkilerine hipotalamus dışı leptin reseptörlerinin aracılık ettiği zannedilmektedir (189). Leptin ile otoimmunité arasında ilişki gözlemlendiği bildirilmiştir. Th1 lenfositlerin artışına yol açarak, otoimmun hastalık gelişimine neden olmaktadır (102). Diyabetik obez olmayan farelere intraperitoneal olarak leptin verildiğinde, pankreasta insülin yapan β hücrelerinin harabiyeti, otoimmunitéyi tetiklemek yoluyla artmıştır. IFN- α düzeyi de anlamlı derecede yükselmiştir. Leptin eksikliği olan farelere leptin verildiğinde otoimmun ensefalomiyelit şiddetlenmiştir (102,196). Leptin malnütrisyonunun yol açtığı immunosüpresyonda da rol oynar. Leptin mutasyonu olan ailede 11 çocuktan 7'si çocukluk çağında enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir (197). Farmakolojik dozlarda glukokortikoidler yağ dokusundan leptin yapımını uyarırlar. İnsanlarda fizyolojik sınırlar içindeki glukokortikoid değişikliklerin leptin düzeylerini ayarladığını gösteren çalışmalar vardır (198). Cushing hastalığında uzun dönemde leptin düzeylerinin artmasına karşın, akut dönemde leptin düzeyleri etkilenmez (189,199). Leptin insan ve farelerde sirkadian ritm gösterir (189).

Hem insanlarda, hem farelerde insülinin leptin yapımının güçlü bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (189). BH kısa dönemde uyarıcı, uzun dönemde baskılayıcı etki gösterir (200).

Kısacası; leptin yapımı yemek yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon/sepsis, glukozamin ile artarken; açlık, testosteron, β -adrenerjik agonistler, tiazolidonlar, tiroid hormonları, sigara içme, soğuğa maruz kalma gibi durumlarda azalmaktadır. Leptin düzeyleri ile LH, östradiol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (189). Leptin düzeyleri kızlarda erkeklerden daha yüksek düzeylerde dir. Kızlarda düzeyleri pubertenin ilerlemesi ile artarken, erkeklerde vücut yağ oranı arttığı halde düşer. Bu duruma erkeklerde androjenlerin leptin yapımını engellemesinin katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (201-204).

Amenorezi olan atlet kadınlarda leptinin diurnal ritminin kaybolduğu görülmüş ve leptin düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca 9 ay boyunca düzenli egzersiz programına alınan kadınlarda leptin düzeyinin düştüğü belirlenmiştir (205). İnsanlarda yenidoğan bebeklerde leptin düzeyi doğumda yüksektir ve ilk 3 gün içinde hızla düşer. Erişkinlerde leptin düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon vardır, 60 yaşından itibaren ise yaklaşık %50 oranında azalır (205). Çalışmalarda insanlarda plazma leptin düzeylerinin vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, insülin düzeyleri ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (202,206-212). Bir çalışmada ise sağlıklı çocuklar ile yeme bozukluğu olan çocukların serum

leptin düzeyleri karşılaştırılmış, obez çocuklarda yüksek, anoreksia nervoza ve bulimia nervoza tanılı çocuklarda ise düşük bulunmuştur. Obez çocuklarda tartı kaybı ile leptin düzeyleri düşerken, anoreksia ve bulimia nervosa çocuklarda tartı alımına rağmen leptin düzeylerinde yükselme saptanmamıştır. Normal çocuklarda leptin düzeyleri ile VKİ arasında yüksek derecede korelasyon olmasına karşın, yeme bozukluklarında böyle bir ilişki bulunamamıştır (213). Subkutan yağ dokusunda belirgin azalma, belirgin insülin direnci, hiperlipidemi gibi bulguların mevcut olduğu konjenital veya edinsel lipodistrofilerde leptin düzeyi çok düşük bulunmuştur (214-216).

Lipodistrofisi olan farelerde esas olarak ağır insülin direncine bağlı bulguların leptin yerine koyma tedavisi ile gerilediği, hiperglisemi, hiperinsülinemi, trigliserid yüksekliği, karaciğer yağlanmasında düzelme olduğu gözlenmiştir. Morbid obezite, hipogonadizm, insülin direnci v.b. bulgularla ortaya çıkan konjenital leptin eksikliğinde de leptin tedavisi ile düzelme sağlanmaktadır. Konjenital olarak leptin geninde mutasyonlara bağlı leptin eksikliğinde leptin tedavisine yanıt alınırken, leptinin etki etmesinde rol oynayan leptin reseptörlerinde mutasyona bağlı, leptin etkisindeki eksikliğe bağlı durumlarda leptin tedavisine yanıt alınamaz (191). Leptin düzeylerini Brezchffa ve arkadaşları (217) çalışmalarında PKOS'lu kadınlarda yüksek bulmalarına karşın, Laughlin ve arkadaşları ise PKOS'da insülin direnci varlığına rağmen leptin düzeylerini beklendiği gibi yüksek bulmamıştır (218). Bazı çalışmalar leptinin VKİ'ten bağımsız olarak insülin duyarlılığını arttırdığını göstermektedir. Leptin yüksekliğinin metabolik sendromun bir parçası olduğu ileri sürülmektedir (219). Birçok çalışmada insülin direnci ile yüksek leptin düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Obezlerde leptin düzeylerinin artması hücrelerde leptin reseptörü ekspresyonunu azalttığı bir çeşit leptin direnci geliştiği bildirilmektedir (140).

ADİPONEKTİN:

Leptin gibi yağ dokusundan salınan obezite ve insülin direnci ile ilgisi olan bir proteindir. 1990'lı yılların ortalarında tanımlanmıştır. İnsan adiponektini 30 kDa ağırlığında, 247 aminoasit içerir. Adiponektin geni (apM1) 17 kb büyüklüğündedir ve 3q27 üzerinde yer alır, 3 ekzon ve 2 intron içerir. Başlangıçtaki çalışmalar insülinin adiponektin salınımı üzerine pozitif bir düzenleyici olduğunu göstermesine rağmen, son yıllardaki çalışmalar ise hem farelerde hem de insanlarda insülinin adiponektin ekspresyonunu düşürdüğünü göstermektedir. IGF-1, adiponektin ekspresyonunu artırırken; TNF- α salınımının uyarılması veya glukokortikoidler azaltır. β -adrejenik agonistler ve dibutiril-cAMP; adiponektin transkripsiyonu ve sekresyonunu azaltırlar. Araştırmalar adiponektin düzeylerinin yağ

dağılımına bağlı olduğunu göstermektedir. Adiponektinin metabolik etkilerine aracılık eden adiponektin reseptörleri 2003 yılında hem fare hem de insanda klonlanmıştır. AdipoR1 ve AdipoR2 olarak bildirilen iki ayrı reseptör bildirilmiştir. AdipoR1 geni insanlarda 1p36.13-q41, AdipoR2 geni ise 12p13.31 üzerinde yer alır. Her iki reseptör tipi de hem kas, hem de karaciğer hücrelerinde bol miktarda eksprese edilmektedir. Bu reseptörlerin aktivitelerine AMP kinaz ve PPAR- α yolakları aracılık etmektedir. Bu yolakların aktive olması ile insülin duyarlılığının artmasına bağlı olarak yağ asidi oksidasyonu ve glukoz alımı-kullanımı hızlanır (220). Karaciğerde insülin ileti sisteminden bağımsız olarak glukoz alımını arttıran AMP kinazı aktive ederek glukoz yapımını azaltır (140). Son yıllardaki çalışmalar ile hem AdipoR1, hem de AdipoR2 adiponektin reseptörlerinin insanlarda ve farelerde pankreas β hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir. Adiponektin aynı zamanda lipoprotein lipaz ekspresyonunu da artırır (220).

Antiinflamatuvar ve anti-aterojenik etkili adiponektin aterom plağı oluşumunda temel rolü oynayan makrofaj hücrelerinden köpük hücreleri gelişimini baskılar, vasküler stenozu önler. Adiponektin eksikliği olan farelerde ağır derecede vasküler neointimal kalınlaşma gözlenmiştir (221). Endotelin-1 gibi bazı vasküler faktörlerin adiponektin salınımında anahtar rolü oynadığı saptanmıştır. Çalışmalar adiponektinin aterosklerozdan koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (220). Bir çalışmada yaşamın ilk yılında açlık adiponektin düzeyleri yüksek, fakat yaşla birlikte, özellikle hızlı tartı alımı olan SGA'lı doğanlarda düştüğü saptanmıştır. Leptin düzeylerinden farklı olarak insülin düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (222). Kamoda ve arkadaşları yaşamın ilk günü SGA'lı ve AGA'lı doğan yenidoğan bebeklerde ve kontrol grubu olarak da nöroendokrinolojik problemi olmayan çocuklarda (yaş; ort. $\pm$ SD:10.1 $\pm$ 0.7 yıl) serum adiponektin düzeylerini ölçmüşlerdir. Bebeklerde adiponektin düzeyi cinsiyet farkı olmaksızın sağlıklı kontrol grubunu oluşturan çocuklardan yüksek bulunmuştur. Doğum tartısı ve baş çevresi ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. SGA'lı bebeklerde adiponektin düzeylerinin düşük bulunmasının ileride insülin direnci gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (223). Pima yerlilerinde, beyazlarda, Asyalılarda adiponektin düzeylerinin hiperinsülinemi ve insülin direnci ile obeziteden daha yakın bir ilişki gösterdiği gözlenmiştir (220,224-226). Etnik gruplar arasında adiponektin düzeyleri açısından farklılık bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri diyabetik olmayan Pima yerlilerinde beyazlardan daha düşük bulunmuştur (225). Pima yerlilerinde obeziteden bağımsız olarak düşük adiponektin düzeyleri, insülin duyarlılığının azalmasına işaret etmektedir(227). Adiponektin düzeyleri obezitesi olan ve tip 2 diyabet tanılı erişkinlerde de düşük bulunmuştur (228,229).

Bir çalışmada diyabetik olmayan adolesanlarda adiponektin düzeylerine bakılmıştır, kızlarda erkeklerden daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Adiponektin düzeyleri ile VKİ, yağ kitlesi, yağ yüzdesi, bel çevresi, bel çevresi/kalça oranı, insülin direnci, plazma insülin ,trigliserid, ürik asid düzeyleri arasında negatif, HDL-kolesterol arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır (230). Park ve arkadaşları düşük adiponektin, yüksek leptin düzeylerinin metabolik risklerle ilişkili olduğunu, serum adiponektin düzeylerinin daha çok visceral yağ dokusundan, leptin düzeylerinin ise subkutan yağ dokusundan etkilendiğini göstermişlerdir (231). Erişkinlerde olduğu gibi obez çocuklarda da adiponektin düzeyi ile vücut yağ yüzdesi, insülin direnci negatif korelasyon gösterir. Adiponektin düzeylerinde puberte öncesi kız-erkek ayırımı yokken, pubertal kız çocuklarında, erkeklerden daha yüksektir. Obez çocuklarda başlangıçta ve bir yıl, tartı kaybından sonra serum adiponektin düzeylerine bakıldığında adiponektin düzeylerinin yükseldiği, insülin direncinin düzeldiği belirlenmiştir. Bu durum da insülin direnci gelişiminde vücut yağ oranı ve adiponektin düzeyleri arasında ilişkinin de rolü olduğunu desteklemektedir (232).

PPAR- γ agonisti tiazolidonların kullanımının hem insan hem hayvan çalışmalarında, invitro olarak adiponektin transkripsiyon ve salınımlarında artış yaparak, direkt veya TNF- α etkilerini antagonize ederek adiponektin promoter'lerini etkileyerek glukoz toleransında artış, insülin direncinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Lipoatrofik veya obez farelere adiponektin verilmesi ile glukoz toleransının ve insülin duyarlılığının düzeldiği gözlenmiştir. Henüz insanlarda adiponektin kullanımı ile ilgili veri yoktur. Kısacası adiponektin AMPK ve PPAR- γ aktivasyonu ile karaciğerde glukoneogenezin azalmasına, kaslarda glukoz kullanımının artmasına ve böylece kan glukoz düzeylerinin düşmesine yol açar. Hem karaciğer hem de kaslarda yağ asidi oksidasyonu artar. Adiponektin, lipid metabolizması ve insülin etkilerinin düzenlenmesine aracılık eden önemli bir hormon olarak görünmektedir. Hem çocuk hem de erişkinlerde adiponektin düzeylerinin düşük olması insülin direnci ve lipid değişiklikleri ile birliktedir (220).

REZİSTİN: Rezistin ve rezistin benzeri moleküller (RELM: Resistin Like Molecules) yağ dokusundan salınan insülin duyarlılığının düzenlemesinde rolü olan bir peptiddir. Son yıllarda tanımlanmıştır. Hayvan çalışmalarında rezistin obezite ve tip2 diyabet ile ilişkisi ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada obez sıçanlarda rezistin düzeylerinin arttığı gösterilmesine rağmen, başka bir çalışmada ise obez ve tip2 diyabet geliştirilen sıçanlarda rezistin ekspresyonunun azaldığı belirlenmiştir (140). Başlangıçta insanlarda insülin direnci patogenezinde rolü gösterilememesine karşın son yıllardaki çalışmalarda adiponektin, leptin

gibi adipositokinlerle birlikte insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rolü olduğu belirlenmiştir (210,212).

INSULİN DİRENCİ İLE İLGİLİ DİĞER PEPTİDLER

GHRELİN: Büyüme hormonu salınımına yol açan reseptörlere (GHS-R, growth hormone secretagogue receptor) bağlanan Ghrelin 28 aminoasit içeren proteindir. GHS-R'leri G-protein bağlayıcı reseptörler olup, 1996'da klonlanmıştır, Ghrelin ise 1999'da izole edilmiştir. Ghrelin esas olarak midede enteroendokrin hücrelerde yapılır, daha az miktarlarda ise barsak, pankreas, böbrek, immun sistem, testisler, hipofiz ve hipotalamusta saptanmıştır. GHS-R'leri hipotalamus-hipofizde ve diğer santral sinir sistemi yapılarında ve periferik dokularda yer alır. Büyüme hormonu salınımını artırması yanında, prolaktin ve ACTH salınımını artırır (233-235). Ghrelin endokrin sistem dışında da etkileri vardır. Oreksijenik bir peptiddir. Ghrelin POMC/ α MSH baskılanması yoluyla NPY ve oreksin salınımını artırır. Hipotalamik NPY/Y1 reseptör yolağının aktive olması ile leptin etkileri antagonize edilir. Hem sıçanlarda hem insanlarda Ghrelin'in verilmesi ile GHS-R Tip1 a reseptörleri uyarılır ve BH salınımı artar, yağ kullanımı azalır, tartı alımı gözlenir (233-236). GHS-R'lerinin tip1a ve tip1b olarak iki tipi vardır. Tip1 b'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir, GHS-R geni 3q26.2 üzerinde yer alır. GHS-R'ler hem testis hem de overlerde mevcuttur. Leydig hücrelerinin Ghrelin sentezi yapabildiği bildirilmiştir. Ghrelinin farelerde pulsatil LH salgısını baskıladığının gösterilmesine karşın insanlarda periferik GHS-R veya Ghrelin verilmesi ile LH/FSH düzeyleri değişmez. Ghrelin ve GHS-R tip1a reseptörleri normal ve neoplastik pankreasta saptanmıştır. Sıçanlarda hem invivo hem de invitro insülin salınımını uyarabildiği gözlenmiştir. Ayrıca ghrelin ile insülin salınımı arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda ise ghrelin, plazma glukoz düzeyinde artışa ve insülin salınımında azalmaya yol açar (234).

Ghrelin mide motilitesini ve asit sekresyonunu artırır. Bu etkileri için parasempatik sinir sistemi etkisine ihtiyaç gösterir. Vagus siniri kesilen insan ve hayvanlarda ghrelinin mide üzerine etkileri gözlenemez. Ghrelinin mide üzerine etkilerinde GHS-R tip1a reseptörleri aracılık eder. Motilin reseptörü 1a ile GHS-R tip1a reseptörü yakın yapısal benzerlik gösterir (233-235). Ghrelinin kardiyovasküler etkileri de vardır. GHS-R tip1a reseptörleri hem insan hem de hayvanlarda kardiyak dokularda tespit edilmiştir. Ghrelin sistemik vasküler direnci azaltır. Arteriyel vazodilatasyon ve kardiyak ard yükün (afterload) azaltarak veya plazma epinefrin düzeyini arttırarak kardiyak fonksiyonu düzeltir, pozitif inotropik etki gösterir (233).

GHS-R bağlanma yerleri hem endokrin hem de endokrin olmayan tümör dokularında saptanmıştır. Memede normalde eksprese edilmediği halde tümöral dokuda GHS-R alt tipleri belirlenmiştir. Hem fizyolojik hem de tümöral tiroid dokusunda GHS-R ve ghrelin saptanmıştır. İyi differensiye meme karsinomunda GHS-R bağlanma affinitesi yüksek iken kötü farklılaşması olan tümörlerde azalmıştır. Ghrelin ve sentetik GHS hücre proliferasyonunun baskılanmasına yol açar. GHS-R alt tipleri meme kanserinde kanser hücrelerinde anti proliferatif etkiye aracılık eder(233).

İnsanlarda ghrelin verilmesi ile uyku paterninde değişiklik ortaya çıktığı, geceye doğru yavaş dalga uykusunun arttığı, gecenin ikinci yarısında delta dalga aktivitesinin arttığı, REM (rapid-eye-movement) uykusunun azaldığı bildirilmiştir. Sıçanlarda ghrelinin ayrıca anksiyete benzeri davranışa ve hafıza birikimine yol açtığı gösterilmiştir. Ghrelin ve GHS-R'ler immun sistemde de saptanmıştır. İmmun sistemde BH salgısını arttırmanın yanında başka etkilere de yol açarlar. Ghrelin immun sistem hücreleri üzerinde proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 α , IL-6 ve TNF- α ekspresyonu ve yapımı üzerine spesifik ve selektif baskılayıcı etki göstermektedir (234). Endokrin ve endokrin olmayan etkileri olan enerji dengesinin düzenlenmesinde de rol oynayan ghrelinin şişman ve normal tartılı çocuklarda, çocukluktan erişkinliğe kadar hem cinsiyet hem de puberte evresi ile değişiklik göstermediği ve şişmanlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (237). Ghrelin gebelik sırasında fetal dolaşımında saptanmıştır. Doğuma kadar 20.gebelik haftasından sonra umbilikal kordan alınan venöz kanda anlamlı bir değişim göstermeksizin saptanabilir. Cinsiyet ve etnik farklılığı gözlenmemiştir. Bazı araştırmacılar tarafından doğum tartısı ile ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yaşamın ilk 2 yılında dolaşımdaki ghrelin düzeyleri gittikçe artar, geç çocukluk dönemi ve ergenlik döneminde azalır. Pubertal çocuklarda prepubertal çocuklara göre ghrelin düzeyi %30-50 daha düşüktür(235). Bir çalışmada erişkinlerde yiyecek alımı ile ghrelin salınımı baskılanabilirken, çocuklarda beslenmeden sonra ghrelin supresyonu olmadığı bildirilmiştir(238). Şişman Japon çocuklarında ghrelin düzeyleri ile insülin düzeyleri ve insülin direnci indeksleri arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir(239). Aynı zamanda Pima yerlisi çocuklarda da açlık insülin düzeyi ile ghrelin düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur(240). İnsanlarda oral veya venöz glukoz yüklenmesi ghrelin salınımı baskılayabilir. Serbest yağ asidi ve arginin yüklemesi dolaşımdaki ghrelin düzeylerini etkilemez (234,241). Shiiya ve ark. hem diyabetik, hem diyabet olmayan Japon erişkinlerde plazma ghrelin düzeyleri ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir(241). Tschop ve ark. tarafından erişkin Pima yerlileri ve beyazlarda plazma açlık ghrelin düzeyleri ile vücut yağ yüzdesi, insülin ve leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu

saptanmıştır(242). Son yıllardaki çalışmalarda açlık ghrelin düzeyleri ile insülin düzeyleri ve insülin direnci indeksleri arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Hiperinsülinemide ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur(239,243-251).

Bir çalışmada obez çocuklarda, normal tartılı çocuklarla karşılaştırıldığında ghrelin düzeyi düşük bulunmuştur. Düşük kalori diyet ile tartı kaybından sonra ghrelin sekresyonunda değişiklik olmamıştır. Fakat leptin düzeylerinde düşme, adiponektin düzeylerinde artış saptanmıştır. İnsülin direnci indekslerinde ve insülin düzeyinde düşme ve insülin direncinde düzelme belirlenmiştir(251). Çocuklardan farklı olarak iki ayrı çalışmada gastrik bandaj ameliyatları uygulanan obez erişkinlerde tedavi öncesi ve sonrası ghrelin düzeylerine bakıldığında ghrelin düzeylerinde artış belirlenmiştir (250,252). Obez erişkinlerde plazma ghrelin düzeyleri ile visceral obezite (bel çevresi bel/kalça oranı) ve insülin direnci arasında negatif ilişki saptanmıştır(248). Katsuki ve arkadaşları tip 2 diyabetli hastalarda plazma ghrelin düzeyleri ile abdominal yağlanma, hiperinsülinemi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Tip 2 diyabetli hastalarda hiperinsülinemi ile birlikte insülin direnci varlığında plazma ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur. Ghrelin düzeyleri ile visceral, subkutan ve total yağ dokusu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Düşük ghrelin düzeylerinin obezite gelişimi ve tip 2 diyabet ortaya çıkmasında karşı koruyucu rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir, ancak bu hipotezi destekleyen henüz bilimsel kanıt yoktur(249). Obezite, hiperfaji, mental retardasyon, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizmin eşlik ettiği genetik obezite sendromlarından, Prader Willi sendromunda obezite varlığına rağmen ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda ghrelin yüksekliği belki ağır hiperfajiyi açıklayabilir(253,254). Anoreksia nervosa hastalarda plazma ghrelin düzeyleri yüksektir ve beslenmeye başladıktan sonra tartı alımı ile birlikte ghrelin düzeyleri düşmeye başlar (255,256). Ghrelin, BH salınımına aracılık ederken açlığa karşı metabolik yanıtları ve nöroendokrin düzenlemeleri de yapmaktadır. Büyüme hormonu eksikliği dışında, endokrin dışı bozukluklarda ghrelin ve analoglarının klinik uygulamalarda kullanımı ile ilgili bazı araştırmalar yürütülmektedir(234).

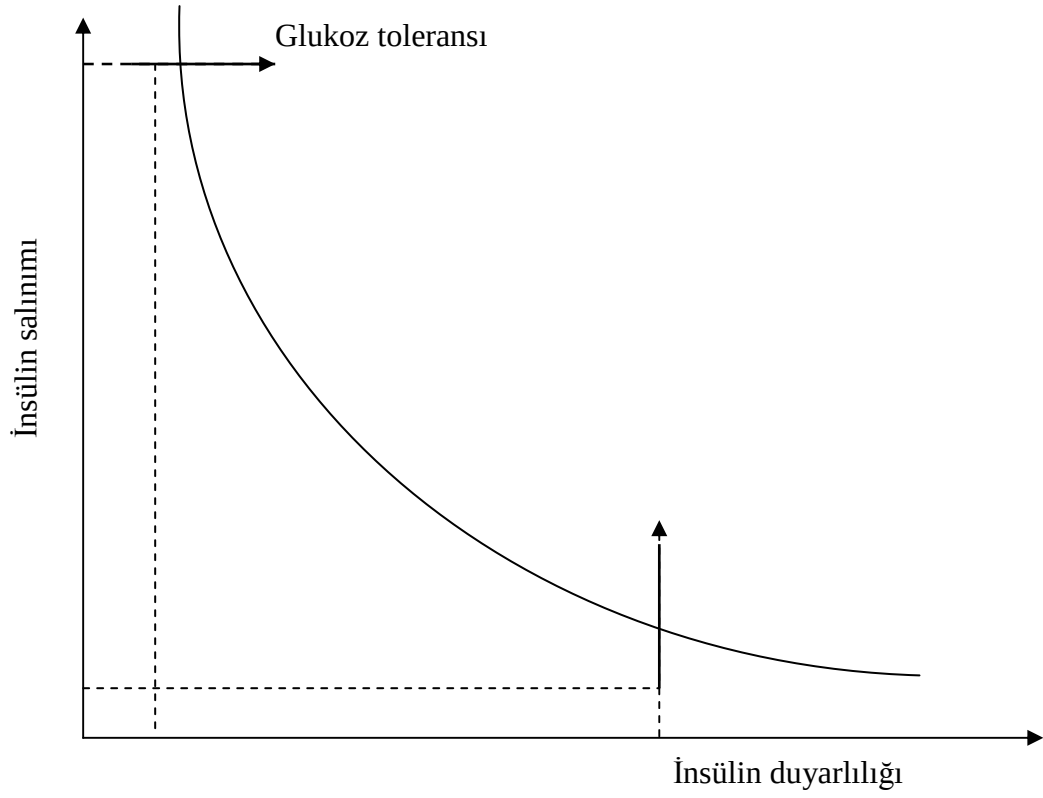
İNSÜLİN DUYARLILIĞI, PERİFERİK İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜM TESTLERİ

İnsülin duyarlılığı (IS) insülinin glukoz alımını (glukoz uptake) artırarak ve glukoz yapımını azaltarak kan şekerini düşürme etkisi olarak tanımlanmaktadır. Glukoz toleransının IS ile insulin salınımı arasında dengeye bağlı olduğu kabul edilmektedir. İnsülinin normal düzeylerde periferik glukoz kullanımı sağlayamadığı ve karaciğerden glukoz çıkışını baskılayamadığı durumda IS azalmakta ve insülin direnci gelişmektedir (257). β hücre fonksiyonunun (BHF) göstergesi olan insülin salınımı ile IS arasında negatif korelasyon olup, biri artarken diğesinde azalma ile fizyolojik kompensasyon olmaktadır. IS azaldığında insülin direnci ortaya çıkmaktadır ve pankreastan insülin salınımı artmaktadır (258).

Richard Bergman tarafından 1980 yılında glukozu pankreas duyarlılığı olarak tanımlanan insülin duyarlılığı ile insülin salınımı arasında matematiksel bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir(259). Bergman ve arkadaşları tarafından ilk kez 1981 yılında IS ile ikinci faz insülin salınımı (I_2) arasındaki ilişkinin hiperbol bir eğriye uyduğu bildirilmiştir(260).

İnsülin duyarlılığı indeksi (Si) ile ikinci faz insülin salınımı (I_2) çarpımı dispozal indeks (disposition index, DI) ($Si \times I_2 = DI$) olarak tanımlanmıştır(261). DI sabit bir sayıdır. İnsülin duyarlılığı azaldıkça insülin salınımı artar, böylece DI normal kalır ve glukoz toleransı da normaldir. Kompensasyon yetersiz hale gelince insülin direncine göre insülin salınımı düşünce, DI düşer ve glukoz intoleransı ve tip2 diyabet gelişir(258) (Şekil 11).

İnsülin duyarlılığı ölçümü için altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir. Bu tekniğin uygulanmasının zor ve zahmetli olması bir dezavantajdır (262). Sık örnekli IVGTT (frequently sampled IVGTT, FSIVGTT) ile de minimal model tekniğiyle insülin duyarlılığı hesaplanabilmektedir. Akut insülin yanıtı (AIR_G) olarak tanımlanan ilk faz insülin yanıtı ile Si birbirleriyle ilişkilidir. Arginin uyarı testi ile de Si ile akut yanıt arasında hiperbolik ilişki olduğu belirlenmiştir. Şekil 11’de insülin duyarlılığı ile insülin salınımı arasındaki hiperbolik ilişki gösterilmiştir.



Şekil 11. İnsülin duyarlılığı ile insülin salınımı arasındaki hiperbolik ilişki. Glukoz toleransının değerlendirilmesinde değer eğrinin altında kalan alanda ise kötü üstünde ise iyi kabul edilmektedir. Oklar tedavi uygulamaları ile insülin duyarlılığını veya salınımını arttırarak kötü olan bölgeden iyi olan bölgeye hareket edilmesini göstermektedir (Kaynak 258).

Obezlerde insülin direnci obeziteye eşlik eder ve kompensatuar olarak insülin salınımı artmıştır. Glukoz intoleransı olan obezlerde β hücre kompensasyonu bozulmuş ise insülin duyarlılığı ile insülin salınımı öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve glukoza bağımlı arginin uyarı testi ile birlikte ölçülmelidir. Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda glukoz dengesi normal olanlara göre insülin salınımı daha düşüktür. Ayrıca bozulmuş glukoz toleransı olan obez kişilerde, obez olmayan, glukoz duyarlılığı ve glukoz dengesi normal olanlara göre insülin salınımı daha yüksektir. Eğer sadece insülin salınımı değerlendirilirse, yanlış olarak bu kişilerde insülin salınımının normal olduğu sonucuna varılabilir. Bu nedenle glukoz toleransı değerlendirilirken hem insülin salınımı hem de insülin duyarlılığı birlikte değerlendirilmeli ve hiperbolik eğride kontrol edilmelidir(258). Dolaşımdaki insülin düzeyi ölçümüne dayandırılan hesaplamalar gerçek insülin salınımı hakkında bilgi veremez. Bu hesaplamalarda posthepatik insülin salınımı kullanılmaktadır. Oysa prehepatik insülin karaciğerden geçişte hepatik ekstraksiyona uğramaktadır. C-peptid pankreas β hücresinden insülin ile birlikte eşit molar miktarda salınır, karaciğerde metabolize olmaz. Bu nedenle gerçek insülin salınımı göstermesi için minimal model tekniği ile C-peptid ölçümüne dayandırılan adaptasyon (uyum) indeksi geliştirilmiştir. Bu indeks BHF'nun daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(263).

Prepubertal çocuklarda insülin duyarlılığının yaşla değişiklik göstermediği bildirilmiştir(134).

İNSÜLİN DUYARLILIĞI VE β HÜCRE FONKSİYONU ÖLÇÜMLERİ

Minimal model ve glukoz klemp teknikleri DI indeksin hesaplanması epidemiyolojik çalışmalarda zordur. Daha basit yöntemlerin ve hesaplamaların kullanılması gerekmektedir. Bazal insülin, glukoz, C-peptid ölçümlerinden elde edilen bazı indekslerde insülin direncinin saptanmasında kullanılmaktadır. Son yıllarda dinamik test olarak oral glukoz yükleme testinin (OGTT) insülin duyarlılığı ve BHF değerlendirilmesinde yeterli bilgi sağlayacağına dikkat çekilmektedir (102,257,258). İnsülin duyarlılığının ve insülin salınımının yaş, etnik grup, vücut tartısı, yağ dağılımı ve tedavi uygulamalarından etkilendiği gösterilmiştir(258). Tablo 9'de insülin direncinin değerlendirme yöntemleri özetlenmiştir.

Tablo 9. İnsülin direncinin değerlendirilme yöntemleri**İnsülin duyarlılığı**

- Klemp yöntemi (hiperinsülinemik, öglisemik)
- IVGTT ve FSIVGTT
- Minimal model (FSIVGTT'den hesaplanır)
- Açlık ölçümleri :
 - İnsülin ve glukoz düzeyi
 - HOMA-IR
 - Açlık glukoz /insülin oranı
 - QUICKI
- OGTT ve OGTT'den elde edilen indeksler

 β hücre fonksiyonu

- Klemp yöntemi (hiperglisemik)
- C-peptid, proinsulin düzeyi
- Proinsulin/insulin oranı
- Birinci ve ikinci faz insülin salınımı (Klemp, IVGTT ve OGTT'den hesaplanabilir)
- İnsülinojenik indeks (Δ İnsülin₃₀/ Δ Glukoz₃₀): OGTT'den hesaplanır
- HOMA sekresyonu : HOMA-B %

GLUKOZ KLEMPI

Glukoz klempi teknikleri; insülin duyarlılığı ve BHF'nun saptanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Andres ve ark tarafından ilk kez 1966 yılında glukoz klemp teknikleri kullanılmaya başlanmıştır(262). Bu glukoz klempi teknikleri iki çeşit olup; öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği daha çok insülin duyarlılığını, hiperglisemik klemp tekniği ise β hücre fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır(257). *Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)*: Bu testin ana ilkesi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, glukoz düzeyinin normal sınırlarda tutulmasını sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Kan glukozu sık aralıklarla ölçülür ve glukoz infüzyon hızı glukoz düzeyini istenen sınırlarda tutacak şekilde ayarlanır (258,262). Maksimum düzeyde insülinin uyardığı glukoz alımı (uptake) öglisemi sağlayacak düzeydeki glukoz infüzyon hızına eşittir. Yüksek insülin düzeylerinde karaciğerden glukoz çıkışı tümüyle baskılanmakta ve ihmal edilebilecek düzeyde olmaktadır. İdrarla glukoz atılımı ve insüline bağımlı olmayan glukoz alımı da ihmal edilebilecek düzeyde düşüktür. Glukoz alımı esas olarak kas dokusu tarafından olmaktadır(262). Teste 10 saatlik açlık sonrası başlanır. Teorik olarak insulin uyarılı durumlarda arteriyo-venöz glukoz gradyenti geliştiğinden örnekler arteriyel olarak alınmalıdır ve bunun için de venöz kan bir ısıtma kutusu yardımı ile arteriyelize edilmelidir(257). Kan örneklerinin alınacağı ven bir ısıtma kutusu yardımıyla o kolun 60 °C'de 30 dakika tutulması ile arteriyelize edilir, damara anjiyokat (damar kanülü) yerleştirilir. Diğer bir damardan hem insülin, hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem ayarlanır. Testin ilk 10 dakikasında 127.6 mU/m²/dak'dan başlayıp, bir dakikalık azalan periyodlar halinde 40 mU/m²/dakika dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonuna devam edilir. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2mg/kg/dak hızında %20'lik dekstrozu solüsyonu ile başlatılır. İnsülin infüzyonu hızı 10.dakikadan sonra, testin bitimine kadar sabit kalır. Test sırasında 5-10 dakikada bir kan şekeri ölçümü yapılır, kan şekeri düzeyine göre glukoz infüzyonu değiştirilir. Kan şekeri 4-7 mmol/L (72-126 mg/dl) arasında tutulur. Test süresi 2-3 saattir. İnsülin düzeyi için 20 dakikada bir kan örneği alınır. Genellikle testin son 30 dakikasında denge sağlanır, glukoz infüzyon hızı ve kan şekeri düzeyleri sabit kalır. Glukoz ve insülin düzeylerini tayin etmek için test başlangıcında ve son 40-60 dakikada kan örnekleri alınır(257,262). HECT ile değişmez infüzyonla insülin verilmesi insülinin endojen salınımindaki değişiklikleri yansıtmaz. Fizyolojik olarak periferden insülin verildiğinde, portal ve periferik dokuda insulin düzeyleri ile etkileşim

gösterir. İnsülin hepatik ve periferik cevabı paralellik gösterdiği kabul edilmektedir ve periferik insülin direncini göstermede başvurulan bir yöntemdir(264).

İnsülin duyarlılığı indeksi glukoz infüzyonunun sabit kaldığı, dengeli dönemdeki glukoz klirens hızı, yani glukoz infüzyon hızı olarak (mg/kg/dakika veya $\text{mg/m}^2/\text{dakika}$) verilir.

Glukoz alımı, glukoz yapımı baskılandığından glukoz infüzyon hızına hemen hemen eşdeğerdir. HECT'ten elde edilen indeks genellikle M (mg/dak veya $\mu\text{mol/dak}$) olarak ifade edilir. Obez kişilerde yanlılıkla düşük glukoz kullanımı saptanabileceğinden M değeri yağsız vücut kitlesine oranlanır ($\text{mg/dk/kg}_{\text{yağsız vücut kitlesi}}$) Bazı çalışmalarda ise M değeri dengeli evredeki insülin konsantrasyonuna bölünüp ve M/I indeksi olarak adlandırılan yeni bir indeks tarif edilmiştir(257). Normal kişilerde glukoz kullanım hızı $4.7\text{-}8.8\text{mg/kg/dak}$ olarak bulunmuştur, insülin direnci varsa bu indeks azalmıştır(265).

Hiperglisemik klemp: β hücre fonksiyonu yalnızca bu test ile ölçülebilmektedir. Glukoza β hücre duyarlılığını ölçen bir tekniktir. Bu klemp tekniğinde glukoz verilerek birinci ve ikinci faz insülin salınımı uyarılır. Glukoz kademeli olarak artırılarak verilir. Glukoz infüzyonu glukoz düzeyini $\approx 10 \text{ mmol/L}$ (180mg/dl) düzeyinde devam ettirecek şekilde ayarlanır. Glukozun uyardığı insülin salınımı bifaziktir, ilk faz insülin salınımı genellikle $8\text{-}10$ dakikalarda gerçekleşmekte ve ikinci faz salınımı ise bundan sonra yavaş olarak ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan hiperinsülinemi glukoz alımını arttırır, $2\text{-}3$ saatin sonunda glukoz kullanımı ile insülin konsantrasyonu arasında denge sağlanır. Birinci faz indeksi ilk $8\text{-}10$ dakikadaki insülin salınımı alanı, 2.faz indeksi ise insülinin doruk yaptığı insülin salınımı alanı olarak hesaplanır. BHF aynı zamanda gerçek insülin salınımının göstergesi C-peptid dekonvolasyonu (C-peptide deconvolution) hesaplanarak da değerlendirilebilir(257).

Klemp teknikleri IS ve BHF için altın standarttır, fakat testler karmaşık, invazif, özel deneyimli kişiler ve ekipman gerektirir, uzun sürelidir. Bu nedenle rutin olarak değil, ancak araştırma amacıyla kullanılırlar(257,263). Hiperglisemik klemp tekniğinde de IS ölçülebilir, ancak öglisemik teknikteki kadar güvenilir değildir(257). Öglisemik klemp uygulamasında glukoz işaretleycileri kullanılarak karaciğerden glukoz çıkışı, kas ve karaciğerin insülin duyarlılığına katkısı hesaplanabilir(266).

İNTRAVERNÖZ GLUKOZ TOLERANS TESTİ (IVGTT)

Hem IS hem de BHF değerlendirmek için kullanılır. Glukozun intravenöz olarak verilmesinin ardından glukoz ve insülin düzeylerine, mümkün olursa C-peptid düzeyine bakılır. Bu yöntemle IS direkt olarak ölçülememesinden, Bergman ve ark. tarafından tanımlanan “minimal model” kullanılır, bu model bilgisayar programı yardımıyla Si

hesaplanmasını sağlar. IVGTT normal ve modifiye sık örnekli IVGTT (FSIVGTT) olarak iki şekilde uygulanmaktadır. Teste 10-12 saatlik açlık sonrası başlanır. Kan örneklerinin alınma zamanları ve sıklığı normal, sık örnekli IVGTT ve modifiye FSIVGTT değişebilmektedir, genellikle örnek sayısı 12-30 arasındadır. Test öncesi -15,-10,-5,-1 ve 0. dakikalarda kan örneği alınır, 0.3gr/kg glukoz (maks. 35gr) 0.5-1 dakika içinde intravenöz olarak verilir. Sonrasında 2,3,4,5,7,8,10,12,14,16,19,22,24,25,27,30,40,50,60,70,80,90,100,120,160,180. dakikalarda tekrar kan örnekleri alınır. Sık örnekli olmayan IVGTT testinde 1., 3., 5.10.15.,20., 30 ve 60.dakikada kan örnekleri alınır(257,264). Modifiye FSIVGTT’de 20.dakikada 0.03-0.05 Ü/kg insülin enjeksiyonu veya insülin yerine tolbutamid verilir(257). IS indeksi (S_i) ve glukoz etkinliği (S_G) minimal model ile hesaplanır. S_i , insülinin glukoz alımını artırıcı ve karacigerde glukoz yapımını baskılayıcı etkisini, S_G ise bazal insülin düzeyinde glukozun plazmadan kaybolma hızını göstermektedir. S_i ’nin ölçüm duyarlılığı klemp testlerine eşdeğerdir, fakat S_G ’nin yorumu tartışmalıdır ve tam olarak duyarlı değildir(257). En basit BHF, tüm test süresince hesaplanan insülin alanıdır. Bu indeks insülin ile uygulanan modifiye FSIVGTT modeli için uygun değildir. Çünkü ekzojen insülin, endojen insülin salınımını maskeler. Hem normal hem de modifiye FSIVGTT ΔAIR_G ’nin (glukoza akut insülin yanıtı, acute insulin response to glucose) hesaplanmasında kullanılır. Bu değer ilk faz insülin salınımı indeksidir ve normal glukoz dengesinden bozulmuş glukoz toleransına gidişi göstermede önemlidir. ΔAIR_G ilk pikte, 2-10. dakikalar arasında bazale göre insülin artışını gösterir ve ilk faz salınımı için iyi bir parametredir(257).

FSIVGTT ile MINMOD adı verilen bir bilgisayar programıyla minimal model tekniğiyle IS ve BHF değerlendirilebilmektedir(267). Minimal model klemp testleri ile karşılaştırıldığında güvenilir bilgi sağlaması , daha az invazif olması, kompleks donanım ve özel eğitilmiş bireyler gerektirmemesi nedeniyle araştırmalarda klemp testlerine alternatif olarak kullanılmaktadır (257,268). Gower ve ark. tarafından obez olmayan çocuklarda AIR ’nin normal sınırları bildirilmiştir. Puberte evresi Tanner 1-3 arasında olan çocuklarda AIR beyazlarda $747 \pm 122 \mu U/ml$, Afrikalı-Amerikalılarda $1210 \pm 116 \mu U/ml$ ve İspanyol kökenlilerde $938 \pm 38 \mu U/ml$ bulunmuştur. S_i ise beyaz çocuklarda $6.3 \pm 0.6 \times 10^{-4} / \text{dak}/(\mu U/ml)$, zenci çocuklarda $4.1 \pm 0.6 \times 10^{-4} / \text{dak}/(\mu U/ml)$, İspanyol kökenlilerde $4.5 \pm 0.5 \times 10^{-4} / \text{dak}/(\mu U/ml)$ saptanmıştır Latent β hücre defektinin saptanmasında duyarlı bir indeks olan DI ise beyazlarda 0.29 ± 0.07 zencilerde 0.45 ± 0.07 , İspanyol kökenlilerde 0.35 ± 0.05 olarak hesaplanmıştır(267). Başka bir çalışmada ise S_i prepubertal çocuklarda $6.57 \pm 0.45 \times 10^{-4} / \text{dak}/(\mu U/ml)$, ergenlik döneminde $2.92 \pm 0.45 \times 10^{-4} / \text{dak}/(\mu U/ml)$, puberte sonrası dönemdeki adolesanlarda ise $4.63 \pm 0.86 \times 10^{-4} / \text{dak}/(\mu U/ml)$ bulunmuştur(269).

AÇLIK ÖLÇÜMLERİ

Ön hazırlığa gerek duyulmaz. Açlıkta kan şekeri ve insülin düzeyleri ölçümü için kan örnekleri alınır (257,264). Bazal insülin ölçümlerinde stresin ve insülin salınımındaki değişkenliğin etkisinin en aza indirilmesi için tek örnek yerine 15 dakika içinde 3 kez kan örneği alınması önerilmektedir (270). Bazal insülin düzeyinin puberte öncesi 15µU/ml, puberte döneminde 30µU/ml, puberte sonrası dönemde 20µU/ml ve üzerinde olmasının insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (271-272). Bazı araştırmacılar tarafından da açlık insülin düzeyinin 12.2µU/ml, 13µU/ml, 15µU/ml, 20µU/ml ve üzerinde olması insülin direncini gösterdiği saptanmıştır (273,274). Laakso epidemiyolojik çalışmalarda açlık insülin düzeyinin özellikle de glukoz toleransı bozuk olanlarda insülin duyarlılığını değerlendirmede kullanılabileceğini bildirmiştir(275).

A.Açlık ölçümleri ile insülin duyarlılığının değerlendirilmesi

İnsülin duyarlılığının doğru, güvenilir olarak belirlenmesi için açlık glukoz ve insülin değerlerinden açlık insülin direnci indeksi HOMA (homeostasis model assessment) (270), açlık glukoz/açlık insülin oranı (FGIR) (276), kantitatif insulin duyarlılığı indeksi (QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index) (277) gibi bir takım indeksler geliştirilmiştir.

1. HOMA-IR: İnsülin direncini basit olarak öngörmek için açlık glukoz ve insülin düzeylerinden matematiksel bir modelle geliştirilmiştir. Bu indeks açlık glukoz (mmol/L)x açlık insülin (µU/ml)/22.5 formülü ile hesaplanır. Bu indeks normal insülin ve glukoz değerlerinde 1'dir (270). HOMA-IR açlıkta hesaplandığı için insülinin glukoz yapımı ve glukoz alımı (uptake) üzerine olan duyarlılığını göstermektedir. Bu indeks insülin duyarlılığından çok insülin direncinin göstergesidir. HOMA-IR ile klemp sonuçları arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir ve bu ilişki doğrusal değildir (257). Klemp çalışmaları sonuçları HOMA-IR karşılaştırıldığında sonuçlar çok değişken bulunmuştur. Bazı çalışmalarda güçlü bir ilişki (270,277,278), bazı çalışmalarda ise zayıf bir ilişki (279), bazı çalışmalarda ise aradaki ilişkinin anlamsız olduğu (280) gösterilmiştir. Bergman ve ark. FSIVGTT ile minimal model tekniği ile hesaplanan insülin duyarlılığı indeksinin HOMA-IR ve açlık insülin düzeyleri ile yaklaşık %50 korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (281). HOMA-IR sınırı değişik çalışmalarda farklılık göstermektedir. Erişkinlerde bu sınır değer bir çalışmada >2.5 olduğu bildirilmiştir (270).

Başka bir çalışmada ise adolesanlarda sınır değer >4.0 bulunmuştur (282). Keskin ve arkadaşları obez çocuk ve adolesanlarda insülin direnci göstergesi olarak sınır değeri 3.16 olarak saptamışlardır (283).

Büyük kitle çalışmalarında diğer testler ile insülin direncinin belirlenmesinin güç olması nedeniyle HOMA-IR indeksleri epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olmaktadır (257).

Bir çalışmada yaşla bozulmuş glukoz toleransı riski arttığından, bozulmuş glukoz toleransı olan orta yaşın üstündeki erişkinlerde insülin direncinin belirlenmesinde HOMA-IR yeterli olmayabileceği ve bu indeksin kullanımının kısıtlı olduğu gösterilmiştir (284).

2. Açlık glukoz/insülin oranı (FGIR): Bu oranın insülin duyarlılığını göstermede kullanılabileceği bildirilmiştir. Açlık glukozunun (mg/dl) açlık insülin değerine (μ U/ml) oranıdır. Legro ve arkadaşları tarafından polikistik over sendromu tanılı kadınlarda FSIVGTT'den minimal model tekniği ile hesaplanan insülin duyarlılığı indeksi ile FGIR'nin güçlü bir korelasyon ($r = 0.73$, $p < 0.0001$), açlık insülin düzeyinin ise daha zayıf bir korelasyon gösterdiği ($r = 0.50$, $p < 0.001$) bildirilmiştir. Bu çalışmada 18 yaş üzeri PKOS'lu kadınlarda FGIR sınırı < 4.5 olarak alınınca insülin direncini belirlemenin duyarlılığı %95 , özgünlüğü ise %84 olarak saptanmıştır(276).

Prematür adrenarş tanılı prepubertal kızlarda tolbutamid uyarılı IVGTT'den hesaplanan insülin duyarlılığının FGIR ($r = 0.76$, $p < 0.001$) açlık insülin düzeyi ($r = 0.75$, $p < 0.001$) ve IGFBP-1 ($r = 0.59$, $p < 0.005$) ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. İnsülin direncini FGIR < 7 alınınca, gösterebilmenin duyarlılığı %87 , özgünlüğü ise %89 olarak saptanmıştır. Prematür adrenarşlı prepubertal çocuklarda insülin direncini taramada yararlı bulunmuştur (285). Başka bir çalışmada ise prematür adrenarş veya obezite tanılı çocuklarda insülin duyarlılığını değerlendirmek için OGTT'den elde edilen Si FGIR, QUICKI ile karşılaştırılmıştır. Prepubertal 25 prematür adrenarşlı ve/veya obez kız çocuğunda insülin duyarlılığı ile FGIR ve QUICK I arasında güçlü korelasyon saptanmıştır(286).

Açlık hiperglisemisinde FGIR'in değerlendirilmesi zor olabilir. Diyabetik olmayan insülin direnci olan kişiler, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında FGIR, 1/insülin oranı ve QUICKI değerleri düşer, HOMA-IR değeri yükselir. Diyabetiklerde QUICKI düşük, HOMA-IR yüksek, 1/insülin değeri açısından diyabetik olanlarla olmayanlar arasında fark yoktur. Fakat diyabetik olanlarda yanlışlıkla ve paradoksal olarak FGIR yüksek bulunur. Bu nedenlerdir ki FGIR diyabet olmamış kişilerde insülin duyarlılığını belirlemede kullanılması önerilmez (287).

3. Açlık insülin direnci indeksi (FIRI): İnsülin (μ U/ml)x glukoz (mmol/L)/25 formülü ile hesaplanır. HOMA-IR ile arasında güçlü korelasyon vardır(288).

4. QUICKI (kantitatif insülin duyarlılığı indeksi, quantitative insülin sensitivity check index): Özgün bir indeks değildir, HOMA-IR'nin doğrusal olmayan bir transformasyonudur [QUICKI: $1/\log(\text{HOMA-IR})$] (257).

QUICKI; $1/\log Gb(\text{mg/dl}) + \log Ib(\mu\text{U/ml})$ formülü ile hesaplanır (289). Hem erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda (289, 290,291), hem de çocuk ve adolesanlarda sınırlı sayıdaki araştırmada (278,292,293) klemp çalışmaları ve/veya FSIVGTT’de hesaplanan insülin duyarlılığı indeksi ile QUICKI arasında iyi korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada QUICKI ile klemp çalışması ile elde edilen insülin duyarlılığı indeksi arasında obez olmayanlarda ($r=0.49$, $p<0.01$), obezlerde ($r=0.89$, $p<2\times 10^{-5}$) ve diyabetlerde ($r=0.7$, $p<4\times 10^{-3}$) korelasyon saptanmıştır. Obez olmayanlarda korelasyon daha zayıf bulunmuştur (289). Başka bir çalışmada obez olmayan erişkinlerde hiperinsülinemik öglisemik klemp ile insülin duyarlılığı saptanmış ve QUICKI ile karşılaştırılmıştır ve korelasyon katkısı düşük ($r=0.27$, $p<0.05$) bulunmuştur. Serbest yağ düzeylerine göre düzeltilmiş QUICKI ile insülin duyarlılığı karşılaştırıldığında korelasyon gücünün arttığı ($r=0.51$, $p<0.0001$) belirlenmiştir (294). Obez olmayanlarda QUICKI’nın insülin duyarlılığını göstermedeki gücünün azalması bu kişilerde insülin düzeylerinin düşük olmasına, glukoz ve insülin düzeylerinin daha dar sınırlar içinde değişmesine, sağlıklı kişilerde insülin salınımında osilasyonların bulunmasına, klemp uygulamasında fizyolojik dozun üzerinde insulin infüzyonunun kullanılmasına bağlanabilir(289,294). Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ve diyabetiklerde insülin salınımındaki osilasyonlar azalmıştır(289). Çocuklarda ve adolesanlarda yapılan çalışmalar da minimal model tekniğiyle veya hiperinsülinemik öglisemik klemp ile hesaplanan insülin duyarlılığı ile QUICKI arasında obez olanlarda kuvvetli korelasyon gösterilmiştir (286,292,293). Bir çalışmada 3 farklı zaman diliminde FSIVGTT’den elde edilen insülin duyarlılığı ile QUICKI üç farklı zaman diliminde de anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.89$, $r=0.90$, $r=0.81$, $p<0.01$), HOMA-IR ile negatif korelasyon ($r=-0.89$, $r=-0.90$, $r=-0.81$, $p<0.01$) gösterdiği belirlenmiştir. Fakat HOMA- β , FGIR ve açlık insulin düzeyi ve akut insülin yanıtı arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır(293). Bir çalışmada prepubertal çocuklarda minimal model ile insulin duyarlılığı indeksi hesaplanıp, HOMA-IR ve QUICKI indeksleri ile karşılaştırılmıştır. Obez olanlarda Si, obez olmayanlarda karşılaştırıldığında daha düşük iken HOMA-IR ve QUICKI açısından obez olanlarla, olmayanlar arasında fark bulunmamıştır. Prepubertal çocuklarda; obez veya büyüme hormonu tedavisi alanlarda insülin duyarlılığındaki değişimleri göstermek için HOMA-IR ve QUICKI ölçümlerinin yetersiz olduğu ileri sürülmüştür(295). Başka bir çalışmada ise 23 prepubertal ve erken puberte dönemindeki çocuğa hem bazal hem de 6 ay sonra işaretlenmiş glukoz ile FSIVGTT uygulanmış, minimal model ile total vücut insülin duyarlılığı indeksi hesaplanmıştır. İşaretlenmiş glukoz konsantrasyonları ile de periferik insülin duyarlılığı, son bir saatlik ortalama insülin değeri ile glukoz üretimi çarpılarak hepatik

insülin direnci ölçülmüştür. HOMA-IR, QUICKI, açlık glukoz/insülin oranı total vücut insülin duyarlılığı yakın ilişkili, periferik insülin duyarlılığı ve hepatik insülin direnci ile ilişiksiz bulunmuştur. HOMA-IR ve açlık insülin düzeyi total vücut insülin duyarlılığını ve hepatik insülin direncini yansıttığı halde, periferik insülin duyarlılığını gösterememektedir(296).

Bir grup sedanter erişkinde egzersiz öncesi ve 6 aylık egzersiz sonrası insulin duyarlılığı indeksinin değişimi FSIVGTT'den minimal model tekniği ile Si hesaplanarak araştırılmıştır. Ayrıca sonuçlar açlık insülin ve glukoz düzeyleri ile hesaplanan OUIICKI ile karşılaştırılmıştır. Egzersiz sonrası insülin duyarlılığı indeksinde düzelme olduğu halde QUICKI değerlerinde önemli bir değişim gözlenmemiştir. QUICKI ile egzersiz uyarılı insülin duyarlılığında ortaya çıkan değişimlerin doğru olarak saptanamayacağı sonucuna varılmıştır(297). Basit olarak insülin direncini gösteren bazı indeksler geliştirilmiştir, ancak bir çoğunun insülin direncinin tanınması için eşik değer hem erişkinlerde, hem de çocuklarda kesin olarak henüz belirlenmemiştir. Son yıllarda Hrebicek ve arkadaşları tarafından erişkin bireylerde QUICKI için eşik değer 0.357 olarak bildirilmiştir. QUICKI < 0.357'nin altında olanlarda metabolik sendromun tipik bulgularının ortaya çıktığı gözlenmiştir. QUICKI indeksi sağlıklı prepubertal çocuklarda sağlıklı orta yaş erişkinlerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda insülin direncini gösterebilmektedir (ortalama $\pm$ SD; 0.339 ± 0.02) ve VKİ artışı ile anlamlı bir değişim göstermemektedir (298).

B. Beta hücre fonksiyonun değerlendirilmesi:

Birinci faz ve ikinci faz insülin salınımı, C-peptid düzeyi proinsülin düzeyi, insülinojenik indeks, HOMA-B indeksi ile değerlendirilebilir. (HOMA-B; $20 \times \text{bazal insülin } (\mu\text{U/ml}) / \text{bazal glukoz (mmol/L)} - 3.5$ formülü ile hesaplanır (257).

Weiss ve arkadaşları 30 obez ve normal glukoz toleransı, 22 bozulmuş glukoz toleransı ve 10 tip 2 diyabetik adolesanda hiperglisemik klemp tekniği ile BHF'nunu değerlendirmişlerdir. Glukoz, C-peptid, proinsülin, insülin düzeylerine bakılmıştır. Proinsülin/insülin oranı; bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ve diyabetiklerde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu oran birinci faz insülin salınımı ile de yakın ilişki göstermektedir (299). Çocuk ve adolesanlarda farklı çalışmalarda HOMA-B indeksi ile insülin duyarlılığı ve salınımı arasında kuvvetli bir ilişki gösterilememiştir (292,293).

Güngör ve arkadaşları 156 zenci ve beyaz adolesanı hiperinsülinemik öglisemik ve hiperglisemik klemp teknikleri ile değerlendirip, insülin duyarlılığı ve salınımını hesaplamışlardır. Bazal değerlerden elde edilen bazı indeksler ile karşılaştırma yapmışlardır.

HOMA-IR ve QUICKI indeksleri klemp sonuçları ile güçlü bir ilişki göstermiştir. BHF'nu göstergesi olarak HOMA-B indeksinin hem birinci ($r=0.82$) hem de ikinci faz ($r=0.86$) insülin salınımı ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (278).

ORAL GLUKOZTOLERANS TESTİ (OGTT)

OGTT glukoz kullanımı ve insülin salınımının uyarıldığı basit testtir. Hem insülin duyarlılığının hem de BHF değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. OGTT açlık sonrası uygulanır. Glukoz 1.75 gr/kg (maks. 75gr) bazal kan örnekleri alındıktan sonra oral olarak verilir. İki-üç saat boyunca 30 dakikada kan alınır. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinde kan şekeri ve insülin ölçümü yapılır. Ayrıca bu örneklerde C-peptid düzeyi de ölçülerek dekonvülyasyon veya matematiksel bir model yardımı ile insülin salınımı da hesaplanabilir (257).

A. İnsülin duyarlılığı ölçümü:

1. OGTT'de açlık insülin değerinin 15 μ U/ml ve/veya zirve insülin değerinin 150 μ U/ml ve/veya 120. dakika değerinin 75 μ U/ml'nin üzerinde olması insülinin direncinin göstergesidir (300).

2. OGTT'de 0.,30.,60.,90. ve 120. dakikalardaki insülin değerlerinin toplamının 300 μ U/ml'nin üzerinde olması hiperinsülenimi ve insülin direncinin varlığını göstermektedir (301,302).

3. **Matsuda indeksi:** OGTT'den tüm vücut duyarlılık indeksi [the whole body insulin sensitivitiy index, ISI composite, ISI (comp)] geliştirilmiştir. Bu indeksin hesaplanabilmesi için 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikada glukoz ve insülin ölçümü yapılması gerekmektedir(303):

ISI(comp): $10\,000 / \sqrt{(\text{Açlık glukoz} \times \text{açlık insülin}) \times (\text{ortalama glukoz} \times \text{ortalama insülin})}$
(Glukoz: mg/dl, insülin: μ U/ml)

Bu indeksin öglisemik insülin klemp ile elde edilen tüm vücut glukoz kullanım hızı ile kuvvetli derecede korelasyon gösterdiği ($r=0.73$, $p<0.001$) saptanmıştır. Bu indeksin ana temeli glukoz ve insülin düzeyleri ne kadar yüksekse, o kadar insülin duyarlılığında azalma olmasına dayanmaktadır(303).

4. MCRest (Stumvoll indeksi)

OGTT'den elde edilen glukoz ve insülin değerleriyle hesaplanmaktadır (304):

MCRest= $18.8 - (0.271 \times \text{VKİ}) - (0.0052 \times \dot{I}_{120}) - (0.27 \times G_{90})$

[VKİ (kg/m^2): Vücut kitle indeksi, $\dot{I}_{120}$: 120. dakikadaki insülin düzeyi (pmol/L), G_{90} : 90.dakikadaki glukoz düzeyi (mmol/L)]

MCRest

Multipl lineer regresyon modeli ile hesaplanmıştır. Bu indeksin hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi ile hesaplanan metabolik klirens hızı ($r= 0.78$, $p<0.00005$) ve insülin duyarlılığı ($r= 0.78$, $p<0.00005$) ile güçlü korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca hiperglisemik klemp ile hesaplanan birinci ($r= 0.71$, $p<0.00005$) ve ikinci ($r= 0.71$, $p<0.00005$) insülin salınımı ile de kuvvetli derecede korelasyon göstermektedir. Bu indeksin hem insülin duyarlılığını hem de insülin salınımını göstermedeki duyarlılığı HOMA-IR ve insülinojenik indekse göre daha yüksek bulunmuştur (304).

5. OGIS: OGTT'den elde edilen bir indeks olup, 0., 90. ve 120. dakikadaki glukoz ve insülin değerlerinden aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (280):

$$OGIS = f(G_0, G_{90}, G_{120}, I_0, I_{90}, D_0)$$

[G_0 : 0.dakikadaki glukoz , G_{90} : 90.dakikada glukoz , G_{120} : 120. dakikada glukoz,

I_0 : 0 dakikadaki insülin , I_{90} : 90. dakikadaki insülin , D_0 : Oral yüklemde kullanılan glukoz dozu (gr/m^2)]

Ayrıca 3 saatlik OGTT ile 0., 2., 3. saat değerleri ile de hesaplanabilmektedir. Bu hesaplamalar kompleks olup bir web sayfası (<http://www.isib.cnr.it/bioing/ogis/home.html>) yardımıyla kolaylıkla hesaplanabilmektedir. İnsülin duyarlılığının ölçülmesinde OGIS'in klemp yöntemi kadar ($r=0.77$, $p<0.0001$) duyarlı olduğu saptanmıştır. OGIS indeksinin performansının 2 saatlik OGTT ve 3 saatlik OGTT'dekine benzer olduğu bulunmuştur. OGTT'nin klemp yönteminden daha kolay uygulanabilir olması nedeni ile OGIS indeksinin geniş kitleleri içeren epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabileceğine dikkat çekilmiştir(280).

6. Gutt indeksi ($ISI_{0,120}$) : OGTT'den geliştirilen bu indekste yalnızca 0. ve 120. dakika glukoz ve insülin değerleri kullanılmaktadır. Aşağıdaki formül yardımıyla insülin duyarlılığı indeksi hesaplanır (305):

$$ISI_{0,120} = 75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0.19 \times \text{tartı} / 120 \times G_{ort} \times \log I_{ort}$$

$$\text{veya } MCR(\text{Metabolik klirens hızı}) / \log [\text{ort. insülin düzeyi } (\mu U/ml)]$$

$$[MCR: M/\text{ortalama glukoz düzeyi } (mg/dl)]$$

$$M: 75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0.19 \times \text{tartı} / 120$$

OGTT'den elde edilen bu indeks hiperinsülinemik öglisemik klemp ile karşılaştırıldığında kuvvetli korelasyon ($r=0.63$, $p<0.001$) vardır. Bu indeks de geniş kitle çalışmalarında, epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olabilir (305).

7. ISI_{OGTT} : (Soonthornpun indeksi): Bu indeks 3 saatlik, yarım saatlik aralarla kan örneği alınan OGTT'den geliştirilmiştir (306):

ISI_{OGTT}: $[1.9/6 \times \text{tartı(kg)} \times \text{açlık plazma glukozu (mmol/L)} + 520 - 1.9/18 \times \text{tartı} \times \text{glukoz için AUC (mmol/saat.litre)} - \text{idrar glukozu (mmol/1.8)}] / [\text{insülin için AUC (pmol/saat.litre)} \times \text{tartı}]$

AUC: Eğri altında kalan alan (area under curve) insülin duyarlılığı değerlendirilmesinde klemp ile ISI_{OGTT} karşılaştırıldığında güçlü korelasyon bulunmuştur ($r= 0.869$, $p<0.0001$). HOMA-IR, Gutt, Matsuda, Stumvoll, Belfiore ve Cederholm gibi indeksler ile karşılaştırılmıştır, normal glukoz toleransı olanlarda daha güvenilir bir indeks olduğu ileri sürülmüştür(306).

OGTT'den geliştirilen Avignon (307), Cederholm(308) ve Belfiero (309) indekslerinin hesaplanması da Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Açlık ve OGTT'den elde edilen insülin ve glukoz değerlerinden hesaplanan bazı indeksler

İndeksler	Hesaplamalar	Kaynaklar
1. HOMA-IR	$\frac{\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (}\mu\text{U/ml)}}{22.5}$	270
2. QUICKI	$1 / \log \dot{I}_0 (\mu\text{U/ml}) + \log G_0 (\text{mmol/L})$	289
3. Belfiore	$2 / (\text{AUC}_{\text{insülin}} \times \text{AUC}_{\text{glukoz}}) + 1$	309
4. Cederholm	$\frac{75000 + (G_0 - G_{120}) \times 1.15 \times 180 \times 0.19 \times \text{tartı (kg)}}{120 \times \log(\dot{I}_{\text{ort}}) \times (G_{\text{ort}})}$	308
5. Gutt	$\frac{75000 + [G_0 - G_{120}] \times 0.19 \times \text{tartı (kg)}}{120 \times \log([\dot{I}_0 + \dot{I}_{120}]/2) \times [G_0 + G_{120}]/2}$	305
6. Matsuda	$10\,000 / \sqrt{(G_0 \times I_0) \times (G_{\text{ort}} \times I_{\text{ort}})}$	303
7. Stumvoll	$0.22 - 0.0032 \times \text{VKI} - 0.0000645 \times I_{120} - 0.0037 \times G_{90}$	304
8. Soonthornpun	$[1.9/6 \times \text{tartı (kg)} \times G_0 + 520 - 1.9/18 \times \text{tartı} \times \text{AUC}_{\text{g-idrar glukozu (mmol/1.8)}}] / \text{AUC}_{\text{ins}} \times \text{tartı}$	306

Yeckel ve arkadaşları tarafından 8-18 yaş arası obez olan çocuk ve adolesanlar iki gruba ayırarak bir gruba (n=38) hem hiperinsülinemik öglisemik klemp, hem de OGTT, daha geniş diğer gruba (n=368) ise yalnızca OGTT uygulayarak ISComp (tüm vücut insülin duyarlılığı indeksi) ve ISI insülin duyarlılığı indeksi hesaplanmıştır. Klemp ile OGTT insülin duyarlılığını değerlendirmede benzer duyarlılık göstermektedir (ISComp $r = 0.78$, ISI $r = 0.74$; $p < 0.0005$). ISI comp insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde HOMA-IR'den daha üstün bulunmuştur. OGTT'den glukoz ve insülin düzeyleri ile hesaplanan insülin duyarlılığı indekslerinin de hem glukoz toleransı normal hem de glukoz toleransı bozuk obezlerde insülin duyarlılığını değerlendirmede güvenle kullanılabileceğine dikkat çekilmiştir (310). Bir çalışmada klemp ve FSIVGTT ile minimal model insülin duyarlılığının değerlendirilmesi açısından karşılaştırılmıştır. Tip 2 diyabetik olanlarda vakaların %50'sinde insülin duyarlılığı doğru olarak değerlendirilebilmiştir. Minimal modelin daha çok diyabetik olmayan gruplarda insülin direncinin saptanmasında kullanılması uygun bulunmuştur (311).

B. Beta hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi:

OGTT'de kişiden kişiye glukoz değerleri çok farklı olabileceğinden BHF direkt insülin değerleri ile değerlendirilemez. Glukoz değerlerinin göz önünde bulundurulduğu bir matematiksel β hücre modeline ihtiyaç vardır (257).

1. İnsülinojenik indeks (IGI): Bu indeks OGTT'deki 0 ve 30.dakikadaki insülin ve glukoz değerleri ile hesaplanır(312).

$$IGI = \frac{I_{30} - I_0}{G_{30} - G_0} = \frac{\Delta I_{30}}{\Delta G_{30}}$$

[Glukoz: mmol/L, İnsülin: pmol/L, insülin için pmol/L= 7.175 x μ U/ml]

2. Birinci faz ve ikinci faz insülin salınımı: Stumvoll ve arkadaşları tarafından 104 diyabetik olmayan gönüllüde hiperglisemik klemp ile OGTT'den elde edilen HOMA-IR, insülinojenik indeks ve 120.dakika insülin gibi parametrelerin BHF karşılaştırmasında birinci ve ikinci faz insülin salınımından daha üstün olmadığı gösterilmiştir(304). OGTT'den birinci faz ve ikinci faz insülin salınımı aşağıdaki formüller ile hesaplanmaktadır (304):

$$\text{Birinci faz insülin salınımı: } 1.283 + 1.829 \times I_{30} - 138.7 \times G_{30} + 3.772 \times I_{30}$$

$$\text{İkinci faz insülin salınımı: } 287 + 0.4164 \times I_{30} - 26.07 \times G_{30} + 0.9226 \times I_0$$

Hiperglisemik klemp ile OGTT'den elde edilen 1.faz insülin salınımı ($r = 0.78$, $p < 0.00005$) ve 2.faz insülin salınımı ($r = 0.79$, $p < 0.00005$) güçlü korelasyon göstermektedir. Bu hesaplamalar üzerine cinsiyetin etkisi yoktur (304).

OGTT basit ve fizyolojik olarak insülin sekresyonunun uyarıldığı bir testtir ve BHF değerlendirmede önem taşımaktadır. IVGTT ile de birinci faz insülin salınımı uyarılırken,

OGTT ile diğer β hücre işlevleri de uyarılır. Glukoz oral verildiği için entero-insülar eksenle ilgili bir sorun varsa IVGTT kullanılmalıdır (257). OGTT’de BHF değerlendirmek için C-peptid ölçümü yapılırsa daha yararlı olmaktadır. C-peptid ve insülin pankreastan eş molar miktarda olduğu halde karaciğerden geçişte C-peptid metabolize olmadığı halde insülinin bir kısmı hepatik ekstraksiyona uğramaktadır. Beta hücre fonksiyonu göstergesi olarak C-peptid düzeyi daha iyi bir gösterge olmaktadır (312).

OGTT İle AUC hesaplanması:

Glukoz ve insülin değerlerinin altında kalan alan hesaplanabilir. Aynı formülle hem insülin hem de glukoz için hesaplanır. AUC ‘nın artması insülin direncini gösterir (313):

$$\text{AUC glukoz: } 0.25 \times G_0 + 0.5 \times G_{30} + 0.75 \times G_{60} + 0.5 \times G_{120}$$

$$\text{AUC insülin: } 0.25 \times I_0 + 0.5 \times I_{30} + 0.75 \times I_{60} + 0.5 \times I_{120}$$

(Glukoz: mg/dl , insülin: μ U/ml)

OGTT’de glukoz toleransının yorumlanması; Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) (314) kriterlerine göre glukoz toleransı yorumlanması Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. ADA kriterlerine göre OGTT’de glukoz toleransının yorumlanması

	<i>Kan Şekeri (mg/dl)</i>	
	<i>Açlık</i>	<i>2.saat</i>
Normal glüköz toleransı	< 100	< 140
Bozulmuş glüköz toleransı	100-125	140 – 200
Tip 2 diyabet	≥ 126	> 200

DİĞER TESTLER :

İnsülin tolerans testi: 10-12 saatlik açlık sonrasında bazal kan alınıp 0.05-0.1 Ünite/kg dozunda kısa etkili insülin IV olarak verilir, sonra 0,3,6,9,12 ve 15. dakikalarda kan örneklerinde glukoz yarılanma zamanı ($t_{1/2}$) " least square " analiz yöntemi ile hesaplanır. Serumdan glukozun kaybolma hızı sabitesi (KITT) ise Lundbaek formülü ile tayin edilir (315).

$$\text{KITT: } 0.693 / t_{1/2} \times 100$$

İnsülin duyarlılığının ölçülmesinde kullanılır.

Sürekli glukoz infüzyonu ile insülin direnci ve β hücre fonksiyonunun ölçülmesi (CIGMA= Continuous infusion of glucose with model assessment): Glukoz toleransı, insülin direnci ve β hücre fonksiyonu hakkında bilgi verir. Açlıktan sonra (10 saat) başlanır. Kan örneklerinin alınacağı ven klemp testlerinde olduğu gibi arteriyelize edilir. Diğer koldan 5mg/kg ideal kilo dozunda glukoz infüzyonuna başlanır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu örneklerde glukoz, insülin ve C peptid tayinleri yapılır ve 3 örneğin ortalaması alınır. CIGMA hem diyabetik hem de diyabetik olmayan sağlıklı kişilerde insülin direncinin ölçülmesinde kullanılabilir. Her iki grupta da hiperinsülinemik klemp ile karşılaştırıldığında insülin direncini belirlemede güçlü korelasyona ($r_s=0.78$, $p<0.0001$) sahiptir. İnsülin direnci değeri sınırları CIGMA ile normal kişilerde 0.7-3.2 , hiperglisemik klemp ile 0.4-1.9, median değer ise CIGMA ile 1.6 , klemp ile 0.97'dir. Diyabetik olanlarda ise median değer CIGMA ile 2.8, hiperglisemik klemp ile 1.1 dir (316).

CIGMA ve ITT v.b. yöntemler günümüzde daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Daha önce tanımlanan ölçüm metodlarına bir üstünlükleri yoktur.

OGTT veya yemek sonrası glukoz tolerans testi (MGTT) ile de insülin duyarlılığını ölçmek için minimal model indeksi denilen matematiksel bir model kullanılmaktadır. Bu indeks FSIVGTT'den hesaplanan ISI kadar duyarlıdır, FSIVGTT ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyona ($r= 0,89$, $p<0.001$) sahiptir (317).

Soonthornpun ve arkadaşları insülin duyarlılığını ölçmede hiperinsülinemik öglisemik klemp ile açlık ve OGTT'den elde edilen bazı indeksler ile karşılaştırmışlardır. Bu sonuçlar Tablo 12'de özetlenmiştir. Glukoz toleransı normal olan kişilerde insülin duyarlılığının ölçülmesinde OGTT'den hesaplanan bazı indekslerin klemp sonuçlarına benzerlik gösterdikleri bildirilmiştir (306).

Tablo 12. Açlık ve OGTT'den elde edilen glukoz ve insülin değerlerinden hesaplanan indeksler ile glukoz klemp yöntemi ile ölçülen insülin duyarlılığı indeksinin karşılaştırılması (kaynak : 306)

İndeks	korelasyon katsayısı (r)	p
HOMA-IR	0.404	0.02
QUICKI	0.434	0.012
Belfiore	0.643	< 0.0001
Cederholm	0.533	0.001
Gutt	0.584	< 0.0001
Matsuda	0.734	< 0.0001
Stumvoll	0.508	0.033
Soonthornpun	0.869	< 0.0001

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde klemp, OGTT ve IVGTT'nin karşılaştırılması Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan tekniklerin karşılaştırılması

	Klemp	IVGTT	OGTT
Noninvazif	++	++	+++
Kantitatif	+++	++	-
Fizyolojik	+	++	++
Basit	+	++	+++
Ekonomik	-	++	+++
Pratik	+	++	++
Araştırma	+++	++	-

İNSÜLİN DİRENCİNDE TEDAVİ PRENSİPLERİ

İnsülin direncinin yol açacağı zararların önlenmesinde ilk basamak sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yapılmasını gerektiren bir yaşam tarzının ayarlanmasıdır. Aile bireylerinin tümünün içine alındığı davranış ayarlaması insülin direncinin düzeltilmesi ve çocukluk çağı obezitesinin azaltılmasında güvenli ve yararlı olmaktadır (102,318).

Obezitenin yol açtığı insülin direncinin düzeltilmesinde kalori ve özellikle karbonhidratların kısıtlanması, tartı kaybı anahtar rolü oynar (319). Ayrıca çocuklarda kalori kısıtlamasının büyüme ve gelişmeyi engellememesi için beslenme programında karbonhidrat, protein, yağ ve diğer besin öğelerinin dengeli ve yeterli miktarda verilmesine dikkat çekilmektedir(320). Özellikle trigliserid düzeyleri yüksek bireylerde, hayvansal yağlar kısıtlanmalı, trigliserid düzeyi >500mg/dl olanlar ise akut pankreatit ve safra kesesi taşı oluşumunu önlemek için fibrat verilmesi önerilmektedir (102).

Diyetin temel hedefleri ve özellikleri aşağıda özetlenmiştir (319):

- 1) Kalori kısıtlaması ve tartı kaybı hedeflenmelidir. 2) Doymuş yağların alımı azaltılmalıdır.
- 3) Soda, meyve suları, şeker, beyaz ekmek, pasta ve patates gibi glisemik indeksi yüksek

yiyeceklerin alımı azaltılmalıdır. 4) Sebze, meyve, tahıl, lifli besin, yağsız et, balık ve yağ oranı düşük süt ve süt ürünleri tüketilmelidir.

Sedanter yaşam şekli obezite ve diyabet gelişimi riskini artırır. IRS'li çocuklarda agresif egzersiz tedavisi uygulanmalıdır. Yürüme ve yüzme v.b. egzersiz 30-40 dakika/gün önerilmektedir. Düzenli egzersiz yapma tartı kaybını kolaylaştırır ve insülin duyarlılığını artırır(102). Henüz diyabet gelişmemiş IRS olanlarda fiziksel aktivitenin total vücut insülin duyarlılığını %40 arttırdığı, 45 dakikalık egzersiz sonrası insüline bağımlı glukojen sentezinin iki katına çıktığı belirlenmiştir (321). Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda 12 haftalık aerobik fiziksel aktivitenin kas dokusunda GLUT-4 sentezinin %60, insüline duyarlı glukoz kullanımının %11 arttırdığı saptanmıştır (322). Erişkinlerde yoğun bir diyet ve egzersiz protokolünden sonra visceral yağ kitlesinin azalması ile yağ dokusunda insülin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir. Açlık ve tokluk SYA, LDL, ve trigliserid düzeylerinde azalma, HDL düzeylerinde artış saptanmıştır (323). Egzersiz hepatik glukoz alımını, ve glukojen sentezini artırır, hepatik glukoz yapımını azaltır ve böylece açlık glukoz ve insülin düzeyleri düşer. Kaslarda egzersiz ile insüline bağımlı glukoz alımı uyarılır, tokluk glukoz düzeyleri düşer. GLUT-4 artışıyla glukozun kas hücresine girişi uyarılır (319).

Egzersiz ve diyet düzenlemesini kapsayan yaşam tarzının ayarlanmasıyla IRS'da düzelme olmazsa ilaç tedavisine başvurulur. Yüksek riski olan çocuklarda tip 2 diyabet gelişimini engellemek için ilk seçilecek ilaç metformindir. Çocuklarda metformin aynı zamanda tip 2 diyabet tedavisi için de onaylanmıştır. Metformin, IRS'de değişik mekanizmalar ile etki gösterir. Biguanid grubundan olan metforminin esas etki yeri karaciğerdir. Karaciğerde ve kaslarda AMP protein kinaz aktivitesini artırır. Hepatik glukoz alımını artırır, glukoneogenezi, hepatik glukoz yapımını azaltır. Hepatik glukoz çıkışı azalır. Gastrointestinal glukoz emilimini azalttığı gösterilmiştir. İnsülinin insülin reseptörlerine bağlanmasını artırarak periferik insülin duyarlılığını da artırır. Metforminin kaslarda glukoz alımı veya plazma adiponektin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(102,318,319). Hem karaciğerden glukoz çıkışını azaltarak, hem de anorektik etkisi nedeniyle iştahın azalması ve buna paralel kalori alımının azalması sonucu tartı artışını engeller. IGFBP-1 düzeyini artırır, bir vaskülopati göstergesi olan entotelin-1 düzeyini düşürür. Karaciğerde lipid sentezi azalır. Metformin çocuklarda IRS tedavisinde etkili ve güvenlidir. En önemli yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Bulantı,kusma ve gaz sancısına yol açabilir. Nadir ve önemli yan etkisi ise laktik asidozdur. Karaciğer, böbrek, kalp ve solunum yetersizliği olan çocuklarda kullanılmamalıdır (324).

İnsülin direnci saptanan obez çocuk ve adolesanlarda Freemark ve arkadaşları tarafından metformin tedavisinin glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişimini engellemedeki etkinliği araştırılmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü yürütülen bu çalışmada adolesanların hiperinsülinemileri olmasına karşın açlık kan şekeri normal sınırlar içindeydi. Bu çocukların aile öyküsünde tip 2 diyabet mevcuttu. Diyet düzenlemesi yapılmadan yalnızca metformin tedavisi (2x500mg,PO) 6 ay, kontrol grubuna (obez) ise plasebo verilmişti. Metformin tedavisi alanlarda, tüm grupta VKİ %1.3 , kızlarda leptin düzeyi %5.5 azalmıştı. Plasebo alan kontrol grubunda ise VKİ %2.3, leptin düzeyi %16.2 oranında artmıştı. Aynı zamanda metformin tedavisi alanların açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri de düşmüştür. Sonuç olarak Metformin IRS saptanan yüksek riskli çocuk ve adolesanlarda glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişimini engellemede etkili ve güvenli olduğu belirlenmiştir (325).

Metformin çocuk ve adolesanlarda tip 2 tedavisinde de güvenli ve etkin bulunmuştur (326).

Thiazolidinedionlar da lipid ve karbonhidrat metabolizmasını PPAR- γ reseptörlerine bağlanarak düzenlerler. Fatal hepatik yetersizliğe yol açabildiklerinden erişkinlerde kısıtlı sayıda da olsa glukoz toleransı, lipid profili ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkilerini araştıran çalışma olmasına karşın, çocuklar ve adolesanlarda hiç çalışma yoktur (319).

PPAR γ agonistleri insülin duyarlılığının arttırılmasında etkili, ancak tartı kaybında daha az yararlıdır. PPAR γ izotipleri esas olarak yağ dokusunda eksprese edilir. Adipogenez ve lipogenez uyarırlar. İnflamatuar proteinleri ve adhezyon moleküllerini azaltırlar. Sitokin üretimini azaltıp, lipid oksidasyonunu düzeltir. Yağ hücrelerinden SYA salınımını azaltır. Aynı zamanda 11 β HSD1 aktivitesini, intramiosellüler lipid düzeylerini, insülin direncini, endotel hücrelerinde PAI-1 ekspresyonunu düşürür. Yağ hücrelerinde gliserol kinaz gen ekspresyonunu belirgin olarak uyarır (102).

Lipid düşürücü ilaçlar; fibratlar trigliserid düzeylerini düşürürler. PPAR γ transkripsiyon faktörü esas olarak karaciğerde yağ asidi oksidasyonu , glukoneogenez ve aminoasid metabolizması üzerine etkilidir. PPAR γ agonisti olan fenofibrat ile endotel hücrelerinde vasküler hücre adhezyon molekülü-1 ekspresyonu, CRP, fibrinojen, PAI-1 ve IL-6 düzeyleri düşer. Trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri artar. Bazı fibratlar ile statinlerin kombinasyonu ciddi rabdomiyoliz yapabilir. Statinler 3-OH-3-metil glutaril CoA redüktaz enzimini inhibe ederek endojen kolesterol yapımını baskırlar. Bu enzim mevalonat yolağında hız sınırlayan enzimdir. Kolesterol sentezinin azalmasını kompanse etmek için LDL reseptör ekspresyonu artar. Ekstrasellüler kolesterolün esas taşıyıcı olan LDL'nin

plazma düzeyinin düşmesi ile ateroskleroz lezyonunun ilerlemesi azalır ve geriler. Statinler önemli immunomodulator etkilerine sahiptir. Arteriyel duvar içinde monosit ve T hücrelerinde azalmaya, in vitro çalışmalarda T hücre aktivasyon ve proliferasyonunda baskılanmaya yol açar (102).

Düşük doz aspirin, araziidonik asitten prostaglandin ve H_2 dönüşümünü katalizleyen siklooksijenaz enzimini inaktive eder. Prostaglandinler tromboksanın prekürsörüdür. Tromboksan ise proagregant ve vasokonstriksiyon etkilidir. Enterik kaplı aspirinin düşük dozları tercih edilmelidir. Yüksek kardiyovasküler hastalık riski ve pankreatit eğilimi olan IRS'li dislipidemik çocuklarda önemli bir yere sahiptir (102).

Mide fundusuna silikon band yerleştirilerek kısıtlayıcı cerrahi girişim uygulanması erişkinlerde başarılıdır. Fakat solid gıda alımının azaltılmasına karşılık, yüksek kalorili fazla miktarda sıvı içeceklerin alınması tartı kaybını önleyebilir. Çocuk ve adolesanlarda intestinal by-pass gibi cerrahi girişimler ancak uyku-apne sendromu gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları olanlarda uygulanmaktadır (102).

Yeni tedavi uygulamaları

Henüz yaygın kullanılmayan veya deneysel aşamada ilaç tedavileri mevcuttur. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), amilin, IGF-1 insülin direnci ve tip 2 diyabeti olanlarda yeni kullanılmaya başlanmıştır (327). Adiponektin, poliADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri vb yeni geliştirilen metabolik inhibitörler ve sitokinler ile tedavi uygulamaları deneme aşamasındadır (319).

BÖLÜM III

3. GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile izlenen, yaşları 4.3-20.7 yaş arasında değişen 49 vaka, yaş ve cins dağılımı çalışma grubuna benzerlik gösteren yaşları 4.4-16.9 yaş değişen 13 sağlıklı çocuk ve ergen kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Grupların Tanımlanması

Konjenital adrenal hiperplazi (34 klasik 21OHE, 4 nonklasik 21 OHE, 11 klasik 11ß OHE) vakaları insülin direnci olanlar veya olmayanlar olarak 2 ayrı gruba ayrıldı (Grup 1: insülin direnci olan, Grup2 : insülin direnci olmayan). İnsülin direncinin değerlendirilmesinde OGTT’de (0, 30 ,60 ,90 ve 120. dakikalarda) insülin toplamının 300 µU/ml’nin üzerinde olmasıyla (301,302) insülin direncinin var olduğuna karar verildi. İstatistik değerlendirme yapılırken ayrıca KAH grupları puberte bulgularının varlığına göre de alt gruplara ayrıldı.

Genel Poliklinik veya Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, sağlıklı, yaş ve cins dağılımı çalışma grubuna uyan vakalar kontrol grubunu (Grup 3) oluşturdu.

Grupların Değerlendirilmesi

A. Öykü ve Fizik Muayene

Ayrıntılı öykü alındı ve ardından fizik muayeneleri yapıldı. Öykü bilgilerinin alınmasında bir formdan yararlanıldı. Ailede diyabet, hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı v.b durumlar ayrıntılı olarak sorgulandı. Muayene tarihi ve doğum tarihi ile desimal yaş hesaplandı. Kan basıncını ölçmek için Erka marka sfingomanometre kullanıldı. 10-15 dakikalık bir dinlenme sürecinden sonra 5 dakika ara ile 3 kez sistolik ve diastolik kan basıncı ölçülüp ortalaması alındı. Kan basıncının yorumunda çocuklar için kullanılan persentil eğrileri kullanıldı (328).

Ergenlik evrelemesi Tanner sınıflamasına göre meme gelişimi, testis volümü, pubik ve aksiller kıllanma derecesine bakılarak yapıldı (329).

B. Antropometrik ölçümler

Vakaların ölçümleri [boy, ağırlık, oturma yüksekliği, baş çevresi, derialtı kıvrım kalınlıkları (DYK) (triceps, biceps, subskapüler, suprailiyak), üst kol çevresi, bel çevresi, kalça çevresi] iç giysileri ile Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Polikliniğinde tek bir görevli tarafından yapıldı. Ağırlık ile 100 grama duyarlı baskül ile, boy ölçümü iç çamaşırlarıyla, ayakta, dik durumda Harpenden stadiometre ile yapıldı. Oturma yüksekliği Harpenden oturma yüksekliği aletiyle, baş, üst kol, bel ve kalça çevresi esnemeyen şerit mezura ile ölçüldü. Anne ve babanın boyları Harpenden stadiometre, ağırlıkları baskül ile ölçülüp forma kaydedildi.

Derialtı kıvrımı kalınlıkları John Bull derialtı yağ dokusu aleti ile triceps, biceps, subskapüler, suprailiyak bölgeden ölçüldü. Derialtı kıvrım kalınlığı 3 kez ölçülerek ortalaması alındı.

C. Laboratuvar tetkikleri, oral glukoz tolerans testi

Vakaların aileleri yapılacak tetkikler hakkında bilgilendirildikten sonra ailelerin rızası alındı, onam formu imzalatıldı. Vakalara karbonhidrattan zengin 3 günlük beslenme programı verildi. 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah 08⁰⁰ – 08³⁰ sırasında vakalara anjiokot takıldı, 15-30 dakikalık dinlenme sonrası bazal tetkikler için serum örneği için 6-7 ml venöz kan, 5 ml EDTA'lı venöz kan alındı. Bundan sonra OGTT'ye başlandı. Glukoz 1.75gr/kg (maks.75gr) şekerli su halinde içirildi. Glukoz verilmesinden sonra 30, 60,90 ve 120. dakikalarda her seferinde serum örneği için 5 ml venöz kan alındı (330). Test sırasında 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda alınan serum örneklerinde glukoz düzeyi tayini hemen yapıldı. Çalışma yapılınca kadar kalan bazal serum örneği insülin, kan biokimyası (ALT,AST,γ-GT, LDH,CPK), lipid düzeyleri (kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid) leptin, IGF-1, IGFBP-3, 17 OHP, androstenedion, testosteron, C-peptid, LH, FSH düzeylerine bakılması için (-20° C)'de saklandı. Bazal plazma örneği ise adiponektin, ghrelin düzeyleri tayini için (-80°C)'de saklandı. OGTT sırasında alınan 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda alınan serum örnekleri insülin düzeyi tayini için -20°C 'de bekletildi.

D. Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi

1. Boy ve ağırlık değerlerinin standart deviasyon skoru (z skoru) Türk çocuklarının yaşa, cinse uygun normal değerlerinden aşağıdaki formül ile hesaplandı (331):

SDS (z skoru): (çocuğun ölçüm değeri - ortalama toplum değeri)/toplum SD değeri

2. Baş çevresi değerlerinin Tanner ve arkadaşları hazırladığı normal değerler kullanılarak (332,333) SDS değeri hesaplandı.

3. Derialtı yağ dokusu kalınlıklarının (DYK) (subskapuler ve triceps) Tanner ve arkadaşları standartlarına göre (334) SDS'leri hesaplandı.

F. Antropometrik ölçümlerden elde edilen indeksler

1. Vücut kitle indeksi , aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$Tartı(kg) / [boy(m)]^2$

Bundak ve arkadaşları tarafından yayınlanan Türk çocuğu standartlarına göre VKİ SDS'si hesaplandı. VKİ >2 SDS olanlar obez kabul edildi (335).

2. Hedef Boy: Anne ve babanın boylarından hedef boy ortalaması aşağıdaki formül ile hesaplandı ve hedef boy SDS olarak da ifade edildi (331):

Hedef boy(kız için): Anne boy(cm)+[baba boy (cm) -13]/2

(erkek için): [Anne boy(cm)+13] +baba boy (cm) /2

3. Boya uyan ağırlık hesaplandı (336).

Boya uyan ağırlık (relatif ağırlık): (çocuğun ağırlığı/aynı boyda normal çocuğun ağırlığı)x100

4.Öngörülen boy Bayley- Pinneau yöntemine göre hesaplandı(337) ve SDS olarak ifade edildi.

5.Oturma yüksekliği(cm) /boy(cm) oranı alındı.

6.Derialtı yağ dokusu kalınlıklarını istatistiksel olarak değerlendirmek için Cameron'un uyguladığı formül kullanılarak (338) hesaplamalar yapıldı ve elde edilen değerlerin SDS hesaplamaları yapıldı (334): Derialtı kıvrım kalınlığı transformasyonu: $100 \log_{10} (\text{okunan değer} / 10\text{mm} - 18)$

7. Bel çevresi SDS'si hesaplandı (339).

7. Bel çevresi(cm) ve kalça çevresi(cm) oranı alındı.

8.Yağ kitlesi: Yağ kitlesi aşağıdaki formüle göre deri kıvrımı kalınlıklarından hesaplandı (340):

$$\text{Yağ yüzdesi} = 1.33 \times (\text{triceps} + \text{subskapular}) - 0.013(\text{triceps} + \text{subskapular})^2 - 2.5$$

$$\text{Yağ kitlesi(kg)} = \text{Yağ yüzdesi} \times (\text{tartı} / 100)$$

$$\text{Yağ doku kitlesi(kg)} = \text{Tartı(kg)} - \text{yağ kitlesi(kg)}$$

G. Laboratuvar tetkikleri ve değerlendirilmesi

Kemik yaşı tayini : Sol el-el bileği grafisi ektirildi ve Greulich-Pyle atlası kullanılarak kemik yaşı tayini yapıldı (337).

Kan biyokimyası

Kan glukozu, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, total protein, albümin, kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL düzeyleri serum örneklerinde Roche firmasına ait kitler ile Cobas Integro 800 aletinde ölçüldü. Glukoz ölçümü için heksokinaz enzimatik yöntemi kullanıldı. Kalsiyum ve fosfor son nokta yöntemi, alkali fosfataz kinetik yöntemle tayin edildi.

Biyokimyasal ölçümler için sınır değerler yaş ve cinsiyete göre Olcay Neyzi Pediatri (Cilt 2) kitabında belirtilen normal değerler esas alınarak değerlendirildi (341). Kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol düzeyleri Amerikan Pediatri Akademisi Komitesinin normal değerlerine göre değerlendirildi (342).

Hormonal tetkikler:

İnsülin düzeyi serum örneklerinde DSL-1600 insülin radioimmunoassay kitleri ile (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas) tayin edildi. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 4.5- 8.3, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 4.7-12.2, insülin duyarlılık ölçümü sınırı 1.3 µIU/ml idi.

C-peptid tayini serum örneklerinde DSL-7000 C-peptid radioimmunoassay kitleri ile (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas) yapıldı. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 3.3-7.9, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 2.4-5.3, ölçülebilen en düşük düzey sınırı 0.01 ng/ml idi.

IGF-1 düzeyi DSL-5600 ACTIVE® Insulin-Like Growth Factor-I Coated-Tube immunoradiometrik assay (IRMA) kiti ile (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas) kantitatif olarak ölçüldü. . İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %1.5-3.4, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %1.5-8.2, en düşük ölçümü sınırı 0.8 ng/ml idi.

IGFBP-3 serum örneklerinde DSL-6600 ACTIVE® Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Coated-Tube immunoradiometrik assay (IRMA) kiti ile (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas) kantitatif olarak ölçüldü. . İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %1.8-3.9, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 0.5-1.9, en düşük ölçümü sınırı 0.5 ng/ml idi.

IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin SDS'si kitin standartlarına göre hesaplandı.

Leptin serum örneklerinde DSL-7800 ACTIVE® Leptin Coated-Tube immunoradiometrik assay (IRMA) kiti ile (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas) kantitatif olarak ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 2.6-4.9, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 3.7-6.6, en düşük ölçümü sınırı 0.10 ng/ml idi.

Adiponektin plazma örneklerinde radioimmunoassay kiti (Linco Research, Inc., St Charles, Missouri, USA) ile ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %1.78-6.21, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %6.9- 9.25, en düşük ölçümü sınırı 1 ng/ml idi.

Ghrelin (total) plazma örneklerinde radioimmunoassay kiti (Linco Research, Inc., St Charles, Missouri, USA) ile ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %3.3-10.0, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %14.7-17.8, en düşük ölçümü sınırı 93 pg/ml idi.

17 OH progesteron düzeyi DSL-5000 Active® 17 α OH progesterone coated tube radioimmunoassay (RIA) kiti ile ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 8.1-9.5, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 6.3-10.8, en düşük ölçümü sınırı 0.01 ng/ml idi.

Androstenedion düzeyi ölçümü için DSL-3800 Active® androstenedione coated tube radioimmunoassay (RIA) kiti kullanıldı. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 2.8-5.6, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 6.0-9.8, en düşük ölçümü sınırı 0.03 ng/ml idi.

Testosteron düzeyi DSL-4000 Active® testosterone coated tube radioimmunoassay (RIA) kiti kullanıldı. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 7.8-9.6, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 8.4-9.1, en düşük ölçümü sınırı 0.08 ng/ml idi.

LH düzeyi DSL-4600 Active® LH coated tube immunoradiometric assay (IRMA) kiti ile ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 4.8-8.9, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 6.8-8.9, en düşük ölçümü sınırı 0.12 mIU/ml idi.

FSH düzeyi DSL-4700 Active® FSH coated tube immunoradiometric assay (IRMA) kiti ile ölçüldü. İntra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %1.6-3.6, inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 5.6-7.7, en düşük ölçümü sınırı 0.11 mIU/ml idi.

OGTT sonuçlarının değerlendirilmesinde DSÖ ve ADA kriterleri esas alındı (271, 314, 343). OGTT’de 0., 30., 60., 90. ve 120. dakika insülin değerleri toplamının 300 µU/ml’nin üzerinde olması insülin direnci, hiperinsülinemi göstergesi olarak kabul edildi (301,302).

H. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler

İnsülin direnci değerlendirilmesinde bazal ve OGTT’de alınan örneklerden elde edilen insülin ve glukoz değerlerinden türetilmiş indeksler kullanıldı. Bu indeksler aşağıdaki formüller ile hesaplandı.

İnsülin duyarlılığı (IS) , insülin direncinin (IR) değerlendirilmesi:

1. Açlık insülin düzeyi
2. HOMA-IR : Açlık glukoz (mmol/L)x Açlık insülin(µU/ml)/22.5
3. FGIR: Açlık glukoz(mg/dl) / açlık insülin (µU/ml)
4. FIGR: Açlık insülin (µU/ml)/ açlık glukoz(mg/dl)
5. QUICKI: $1/[\log G_0 \text{ (mg/dl)} + \log \dot{I}_0 \text{ (µU/ml)}]$
6. Matsuda indeksi: $10000/ \sqrt{(G_0 \times \dot{I}_0) \times (G_{ort} \times \dot{I}_{ort})}$
(Glukoz: mg/dl, insülin: µU/ml , G_0 : açlık glukoz değeri, $\dot{I}_0$: açlık insülin değeri; G_{ort} , $\dot{I}_{ort}$: 0., 30.,60.,90. ve 120 değerleri ortalamaları)
7. İkinci saatteki Glukoz / İnsülin oranı : $G_{120} \text{ (mg/dl)} / \dot{I}_{120} \text{ (µU/ml)}$

Beta hücre fonksiyonu (BHF) için :

1. HOMA %B : $20 \times \text{İnsülin}_0 \text{ (µU/ml)} / \text{Glukoz (mmol/L)} - 3.5$
2. OGTT’de insülinojenik indeks (IGI): $\Delta I_{30} \text{ (pmol/L)} / \Delta G_{30} \text{ (mg/dl)}$
 ΔI_{30} OGTT’de 30. ve 0. dakika insülin farkı (pmol/L)
 ΔG_{30} OGTT’de 30. ve 0. dakika glukoz farkı (mmol/L)
 İnsülin pmol/L: $7.1750 \times \mu\text{U/ml}$

I. İstatiksel analizler

İstatiksel değerlendirme için bilgisayar SPSS paket programı (10.0 version, Chicago) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Shapiro–Wilk testi kullanıldı. Değerleri normal dağılıma uygunluk göstermediği için leptinin doğal logaritması alınarak, logaritmik leptin değerleri istatistik analizler için kullanıldı. Normal dağılıma uymayan leptin için aritmetik ortalama±SD yanında ek olarak median değeri verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; parametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili grup için t-student ve çoklu gruplar için anova testleri, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili gruplar için

Mann-Whitney-U ve çoklu gruplar için Friedman testleri kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar için parametrik veriler için “eşleştirilmiş T testi”, nonparametrikler için Wilcoxon-Rank testi uygulandı. Veriler arasında ilişkinin araştırılmasında; parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı:r), nonparametrikler için Sperman (korelasyon katsayısı:r_s) korelasyon testleri kullanıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0.05$ olarak alındı.

İ. Etik kurul onayı

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (2008/304).

BÖLÜM IV

4. BULGULAR

A..GRUPLARIN GENEL ÖZELLİKLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm KAH vakalarının bazı özellikleri Tablo 14’de özetlendi. Çalışmaya alınan KAH vakaları kendi içinde insülin direnci olan (Grup 1) ve insülin direnci olmayan (Grup 2) vakalar olarak ayrıldı. Çalışma grupları (Grup 1 ve Grup 2)’nın ve kontrol grubu (Grup 3)’nun özellikleri ise Tablo15’de özetlendi.

KAH vakalarından karyotipi 46, XX olan 5 vaka, erkek kimliğinde yetiştirilmişti ve histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi uygulanmıştı. İntraüterin büyüme geriliği yalnızca 4 vakada mevcuttu. Bu vakaların doğum tartı SDS’si -2’nin altında altında ve hepsi zamanında doğmuştu. KAH’lı vakaların 3’ü preterm (2’si 32, biri 36 haftalık) doğmuştu. Preterm doğan vakaların hepsinin doğum tartı SDS’si -2 ile + 2 SDS arasında ve normal idi.

KAH vakalarında akraba evliliği sıklığı %40.8 ve yüksekti.

Kontrol grubunda (Grup 3) yalnızca bir çocuk 34 haftalık preterm olarak doğmuştu. Doğum tartı SDS’si 0.46 ve normaldi. İntraüterin büyüme geriliği veya iri doğum tartılı çocuk yoktu.

İzlem sırasında gerçek erken puberte tanısı konan ve GnRH analog tedavisi ile ergenliği durdulan 5 KAH tanılı çocuk, tedaviye başladıktan en az 6 ay sonra, LH ve FSH ve gonad hormonları (testosteron veya östrojen) düzeyleri baskılandıktan sonra çalışmaya alındılar. Bu vakalardan yalnızca birinde (21 OHE-TK) insülin direnci saptandı. Diğer 4 vakada (2’si 21 OHE-BV, 1’i 21 OHE-TK, 1’i 11ß OHE) insülin direnci yoktu.

Mutasyon analizi yalnızca 21 OHE vakalarının bir kısmına yapılabilmmişti. Toplam 38 21 OHE tanılı vakanın 24’ünün (%63.1) mutasyon analizi sonucu vardı. KAH’lı vakaların %49’unda puberte bulguları ortaya çıkmıştı.

KAH vakalarının %44.9’unda insülin direnci mevcuttu. Obezite sıklığı (VKİ SDS’si 2’nin üzerinde olanlar) %40.8 (20/49) idi. Kontrol grubunda hiç obez çocuk yoktu.

Cinsiyet dağılımı açısından her üç grup arasında fark olmamasına karşın, karyotip dağılımı açısından farklılık vardı (p=0.007), Grup 1 (insülin direnci olan)’de karyotipi 46,XX olan vakaların oranı % 81.8 idi.

Grup 1 ve Grup 2’de tanı dağılımı, tanı yaşı, akraba evliliği, her üç grupta gebelik haftası, ailede obezite, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diyabet öyküsü açısından anlamlı fark yoktu.

Doğum ağırlığı ve doğum ağırlığı SDS’si açısından üç grup arasında anlamlı fark vardı, Grup1 vakalarının doğum ağırlığı ve ağırlık SDS’si daha yüksekti (gruplar arasında

doğum ağırlığı ve ağırlık SDS'si karşılaştırıldığında; sırasıyla $p=0.011$ ve $p=0.038$) (Tablo 15).

Ergenlik varlığına göre Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında ergen çocuk oranı Grup 1'de daha fazlaydı ($p=0.015$) (Tablo 15).

Tüm KAH grubunda ergenliği olan ($n=24$) 13 vaka şişman, 11 vaka normal tartılı; ergenlik öncesi dönemde olan ($n=25$) 7 vaka şişman, 18 vaka normal tartılı idi. Ergenlik varlığına göre şişman olan ve olmayan vakaların dağılımı karşılaştırıldığında arada istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($\chi^2= 2.472$, $p=0.116$).

Grup 1 ve Grup 2 arasında HK ve fludrokortizon dozu, glukokortikoid tedavi süresi açısından fark yoktu. Grup 1'de obezite sıklığı (%63.6), Grup 2 (%22.2)'den belirgin olarak yüksekti ($p=0.004$).

Tablo 14. Tüm KAH vakalarının bazı genel özellikleri

	KAH Vakaları (n : 49)
Yaş (yıl): ort. $\pm$ SD (alt-üst sınır)	11.4 $\pm$ 3.7 (4.3 – 20.7)
Yetiştirildiği Kimlik n (%)	K E 26 (53.1) 23 (46.9)
Karyotip n (%)	XX XY 31 (63.3) 18 (36.7)
Gebelik haftası. ort. $\pm$ SD (alt-üst sınır)	39.1 $\pm$ 1.82 (32 – 42)
Doğum tartısı (gr) : ort. $\pm$ SD (alt-üst sınır)	3308.8 $\pm$ 515.56 (1800 – 4000)
Doğum tartı SDS: ort. $\pm$ SD (alt-üst sınır)	- 0.23 $\pm$ 1.14 (- 3.35 – 1.97)
Akraba evliliği n (%)	20 (40.8)
Ailede obezite n (%)	9 (18.4)
Ailede hipertansiyon n (%)	2 (4.1)
Ailede diyabet n (%)	8 (16.3)
Ailede koroner kalp hast. n (%)	2 (4.1)
Ailede hiperlipidemi n (%)	0 (0)
Tanı grupları n (%)	
Klasik 21OHE Tuz kaybettiren	16 (32.7)
21OHE Basit virilizan	18 (36.7)
Nonklasik 21 OHE	4 (8.2)
Klasik 11 β OHE	11 (22.4)
Erken ergenlik (tedavili) n (%)	5 (10.2)
Ergenlik n (%) Var	24 (49)
İnsülin direnci n (%) Var	22 (44.9)
Yok	27 (55.1)
VKİ SDS n (%) <2 SDS	29 (59.2)
>2 SDS	20 (40.8)

Tablo 15. Üç grubun bazı özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1 (n:22 İD olan)	Grup 2 (n: 27 İD olmayan)	Grup 3 (n: 13 kontrol)	P (üç grubun birlikte karş.)
Cinsiyet † n (%)	K E	15 (68.2) 7 (31.8)	11 (40.7) 16 (59.3)	4 (30.8) 9 (69.2)	0.058
Karyotip n (%)	XX XY	18 (81.2) 4 (18.8)	13 (48.1) 14 (51.9)	4 (30.8) 9 (69.2)	0.007 (χ^2 : 10.00)
Gebelik haftası (hafta)		39.4 ± 0.82	38.9 ± 2.32	39 ± 1.73 (34-40)	0.623
Tanı yaşı (ay) ort. ± SD		26.7 ± 49.0	18.1 ± 26.2	-	0.485
Ergenlik (var) * n (%)		15 (68.2)	9 (33.3)	6 (46.2)	0.052 (χ^2 : 5.928)
Erken ergenlik n (%)		1 (4.5)	4 (14.8)	0	-
Doğum tartısı (gr)** ort. ± SD		3558.3 ± 300.6	3121.7 ± 567	3339.23 ± 469.0 (2500 – 4000)	0.011
Doğum tartısı SDS*** ort. ± SD		0.24 ± 0.64	- 0.59 ± 1.3	- 0.19 ± 0.8 (-1.5 – 0.8)	0.038
Akraba evliliği n (%)		7 (33.3)	13 (48.1)	0.0	0.302
Ailede obezite n(%)****		6 (33.3)	3 (12.5)	6 (46.2)	0.07
Ailede hiper TA n (%)		1 (4.5)	1 (3.7)	0	0.75
Ailede diyabet n (%)		3 (13.6)	5 (18.5)	0	0.26
Ailede KKH n (%)		1 (4.5)	1 (3.7)	0	0.75
Tanı grubu (n)					
Klasik 21 OHE TK		8	8		
BV		9	9		
Nonklasik 21 OHE		3	1	-	0.172
Klasik 11 β OHE		2	9		
HK dozu (mg/m ² /gün) ort. ± SD		16.9±7.1	15.7±5.6	-	0.277
Fludrokortizon dozu (µg/gün) ort. ± SD		87.5±42.8 (n=10)	90.0±51.2 (n=10)	-	0.971
GK tedavi süresi (yıl)		9.6±3.9	9.5±3.9	-	0.925
Obezite (VKİ> 2 SDS) n (%)*****		14 (63.6)	6 (22.2)	0	0.004

† :Yetiştirildiği cinsiyet

Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırılması

*p:0.015 ** p : 0.009 *** p : 0.008 **** p : 0.212 *****p:0.004

B.GRUPLARIN ANTROPOMETRİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her üç grup anne ve baba antropometrik ölçümleri, hedef boy ve SDS, öngörülen boy ve SDS gibi antropometrik verileri açısından hem toplu olarak ve hem de ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (Tablo 16).

Çalışma gruplarının antropometrik verileri hem tüm gruplar olarak hem de ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında (Tablo 17 ve Tablo 18) yaş, kemik yaşı, kemik yaşına göre boy SDS'i, oturma yüksekliği/boy oranı, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı fark yoktu. Ağırlık SDS, VKİ SDS, bel çevresi SDS, kalça çevresi, triceps DYK, triceps DYK SDS, subskapular DYK, subskapular DYK SDS, biceps DYK, suprailiak DYK, üst kol çevresi, yağ kitlesi Grup 1 (insülin direnci olan)'de istatistiksel açıdan anlamlı derecede hem Grup 2 (insülin direnci olmayan) hem de Grup 3 (kontrol)'den yüksekti. Grup 2 ile kontrol grubu arasında ise fark yoktu. Ağırlık SDS'si insülin direnci olmayan grupta kontrol grubuna göre biraz yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.052$). KAH vakalarında baş çevresi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İstatistiksel karşılaştırmalar Tablo 17 ve Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 16. Anne ve baba antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
Anne ağırlık (kg)	68.2 $\pm$ 12.6	69.5 $\pm$ 12.2	70.1 $\pm$ 16.7	0.759	0.671	0.657	0.857
Anne boy (cm)	154.7 $\pm$ 6.0	154.5 $\pm$ 4.8	153.7 $\pm$ 2.5	0.907	0.345	0.374	0.591
Anne boy SDS	-0.89 $\pm$ 1.0	-0.92 $\pm$ 0.8	-1.06 $\pm$ 0.4	0.883	0.345	0.393	0.595
Anne VKİ (kg/m ²)	28.0 $\pm$ 5.0	28.9 $\pm$ 4.8	29.7 $\pm$ 2.4	0.624	0.249	0.508	0.509
Baba ağırlık (kg)	83.7 $\pm$ 30.1	78.3 $\pm$ 5.9	78.2 $\pm$ 10.5	0.532	0.871	0.892	1.000
Baba boy (cm)	167.3 $\pm$ 7.8	167.8 $\pm$ 5.1	167.5 $\pm$ 4.2	0.806	0.980	0.885	0.939
Baba boy SDS	-0.89 $\pm$ 1.2	-0.9 $\pm$ 0.8	-0.94 $\pm$ 0.66	0.806	0.980	0.885	0.939
Baba VKİ (kg/m ²)	29.6 $\pm$ 9.5	28.0 $\pm$ 1.9	28.0 $\pm$ 4.1	0.527	1.000	0.892	0.985
Hedef boy SDS	-0.94 $\pm$ 11.1	-0.93 $\pm$ 0.7	-0.9 $\pm$ 0.5	0.975	0.893	1.000	0.994
Öngörülen boy SDS	-1.35 $\pm$ 1.24	-1.39 $\pm$ 1.46	-0.85 $\pm$ 0.86	0.909	0.262	0.461	0.576
Boy SDS – hedef boy SDS	0.67 $\pm$ 1.1	0.59 $\pm$ 1.7	-0.12 $\pm$ 0.7	0.852	0.104	0.104	0.205

Tablo 17. Bazı antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
Yaş (yıl)	12.1 $\pm$ 3.2	10.9 $\pm$ 4.1	9.9 $\pm$ 4.5	0.288	0.203	0.345	0.137
Kemik yaşı (yıl)	14.0 $\pm$ 3.2	12.4 $\pm$ 2.9	14.1 $\pm$ 2.4	0.075	0.864	0.271	0.076
Ağırlık SDS	1.53 $\pm$ 1.9	0.22 $\pm$ 1.66	-0.62 $\pm$ 0.73	0.012	0.000	0.052	0.000
Boy SDS	-0.34 $\pm$ 1.3	-0.13 $\pm$ 1.8	-1.2 $\pm$ 1.0	0.410	0.073	0.021	0.055
Kemik yaşına göre boy SDS	-8.12 $\pm$ 30.14	-1.9 $\pm$ 1.34	-1.1 $\pm$ 0.8	0.794	0.172	0.173	0.332
VKİ SDS	3.38 $\pm$ 2.7	1.27 $\pm$ 2.3	-0.07 $\pm$ 1.0	0.012	0.000	0.023	0.000
Boya uyan ağırlık (%)	131.9 $\pm$ 29.3	107.0 $\pm$ 21.6	97.7 $\pm$ 9.3	0.001	0.000	0.217	0.000
OY SDS	-0.83 $\pm$ 1.3	-0.67 $\pm$ 1.9	-2.08 $\pm$ 1.1	0.594	0.019	0.013	0.029
OY/Boy (%)	54.1 $\pm$ 1.5	52.4 $\pm$ 10.6	58.0 $\pm$ 2.1	0.463	0.807	0.612	0.879
Kemik yaşı-kronolojik yaş	1.9 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 2.6	-0.3 $\pm$ 0.5	0.792	0.004	0.094	0.076

Tablo 18. Vücuttaki yağ kütlesi ile ilgili ölçümlerin ve bazı muayene bulgularının değerlendirilmesi (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
Baş çevresi SDS	-0.24 $\pm$ 0.92	-0.49 $\pm$ 0.96	-1.3 $\pm$ 0.9	0.424	0.006	0.035	0.024
Kalça çevresi (cm)	85.0 $\pm$ 12.9	69.3 $\pm$ 10.9	66.0 $\pm$ 12.7	0.000	0.001	0.434	0.000
Bel çevresi SDS	2.5 $\pm$ 1.1	0.9 $\pm$ 1.2	0.3 $\pm$ 1.6	0.000	0.007	0.328	0.000
Bel/kalça oranı	0.96 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.043	0.94 $\pm$ 0.01	0.471	0.099	0.289	0.203
Triceps (cm)	14.76 $\pm$ 5.6	9.1 $\pm$ 4.2	8.0 $\pm$ 3.3	0.001	0.000	0.584	0.000
Triceps SDS (log.transf.)	0.76 $\pm$ 0.85	-0.31 $\pm$ 1.44	-0.91 $\pm$ 2.0	0.007	0.021	0.457	0.021
Subskapüler (mm)	14.9 $\pm$ 5.6	9.1 $\pm$ 4.5	8.0 $\pm$ 3.3	0.001	0.000	0.611	0.000
Subskapüler SDS	1.22 $\pm$ 0.54	0.62 $\pm$ 1.2	0.2 $\pm$ 0.9	0.045	0.002	0.254	0.012
Biceps (mm)	14.3 $\pm$ 5.7	8.7 $\pm$ 4.1	7.8 $\pm$ 3.6	0.002	0.001	0.785	0.001
Suprailiak (mm)	14.1 $\pm$ 5.4	8.7 $\pm$ 4.3	7.9 $\pm$ 3.5	0.002	0.001	0.785	0.000
Üst kol çevresi (cm)	25.9 $\pm$ 5.5	20.7 $\pm$ 2.9	21.3 $\pm$ 1.5	0.001	0.009	0.252	0.005
Yağ kitlesi (%) (hesaplama)	27.6 $\pm$ 5.8	20.4 $\pm$ 7.0	17.3 $\pm$ 7.6	0.002	0.001	0.327	0.001
Kan basıncı (mmHg) (sistolik)	108.1 $\pm$ 12.9	102.3 $\pm$ 11.9	105.0 $\pm$ 21.2	0.118	0.957	0.963	0.220
Kan basıncı (mmHg) (diyastolik)	67.6 $\pm$ 9.9	66.3 $\pm$ 10.9	60.0 $\pm$ 0.0	0.681	0.285	0.429	0.426

C. GRUPLARIN LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar Ca, P, ALP, AST, CPK, CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Gruplar tüm ve ikili olarak karşılaştırıldığında ALT düzeyleri tüm grup ($p=0.014$), Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı ($p=0.003$) idi. GGT ($p=0.002$) ve LDH ($p=0.042$) düzeyleri tüm gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı idi. GGT düzeyi insülin direnci olan grupta yüksekti. Grup 1 ve Grup 2 ($p=0.012$), Grup 1 ve Grup 3 ($p=0.002$) karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı idi. LDH düzeyi Grup 1’de yüksekti. Grup1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark vardı ($p=0.013$). Total protein düzeyi insülin direnci olan grupta yüksek, tüm ve ikili gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Albümin düzeyleri açısından yalnızca Grup 1 ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0.032$) (Tablo 19).

Tablo 19. Biyokimyasal bulguların karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
Ca (mg/dl)	9.5 $\pm$ 0.3	9.6 $\pm$ 0.7	9.5 $\pm$ 0.4	0.843	0.851	0.810	0.851
P (mg/dl)	4.5 $\pm$ 0.4	4.7 $\pm$ 0.8	4.8 $\pm$ 0.5	0.504	0.146	0.936	0.368
ALP (IU/L)	245.0 $\pm$ 116.7	293.3 $\pm$ 199.2	203.1 $\pm$ 70.4	0.341	0.353	0.384	0.579
ALT (IU/L)	17.6 $\pm$ 10.0	12.6 $\pm$ 8.3	9.5 $\pm$ 3.5	0.062	0.003	0.527	0.014
AST (IU/L)	22.6 $\pm$ 7.5	19.8 $\pm$ 6.6	22.4 $\pm$ 5.7	0.179	0.906	0.231	0.396
GGT (IU/L)	14.2 $\pm$ 5.8	10.2 $\pm$ 2.5	8.7 $\pm$ 2.1	0.012	0.002	0.071	0.002
LDH (IU/L)	328.5 $\pm$ 146.2	256.5 $\pm$ 121.1	208.0 $\pm$ 58.8	0.09	0.013	0.489	0.042
CPK (IU/L)	84.1 $\pm$ 45.1	74.8 $\pm$ 53.9	78.4 $\pm$ 41.9	0.404	0.501	0.529	0.608
CRP (mg/dl)	5.4 $\pm$ 12.3	1.4 $\pm$ 1.5	3.2 $\pm$ 4.5	0.347	0.852	0.755	0.700
Total Protein (gr/dl)	7.6 $\pm$ 0.5	7.6 $\pm$ 0.6	6.9 $\pm$ 0.5	0.825	0.001	0.001	0.002
Albümin (gr/dl)	4.6 $\pm$ 0.25	4.5 $\pm$ 0.22	4.4 $\pm$ 0.2	0.174	0.032	0.168	0.065

Lipid düzeyleri açısından karşılaştırıldığında insülin direnci olan grupta LDL düzeyi, kolesterol/HDL oranı daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyi daha düşüktü. Tablo 20’de lipid düzeyleri ile ilgili karşılaştırmalar gösterilmiştir.

Tablo 20. Lipid düzeylerinin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
Kolesterol (mg/dl)	156.2 $\pm$ 26.6	154.0 $\pm$ 23.3	146.7 $\pm$ 24.5	0.780	0.389	0.493	0.660
Trigliserid (mg/dl)	84.4 $\pm$ 46.6	76.7 $\pm$ 39.1	90.8 $\pm$ 31.5	0.546	0.408	0.135	0.348
LDL (mg/dl)	91.4 $\pm$ 20.9	85.1 $\pm$ 19.5	73.0 $\pm$ 22.6	0.282	0.045	0.113	0.077
HDL (mg/dl)	45.5 $\pm$ 12.5	53.1 $\pm$ 13.2	55.6 $\pm$ 15.5	0.046	0.043	0.864	0.103
VLDL (mg/dl)	19.1 $\pm$ 10.1	15.8 $\pm$ 6.6	15.8 $\pm$ 6.6	0.179	0.775	0.303	0.362
Kolesterol/HDL oranı	3.6 $\pm$ 1.0	3.1 $\pm$ 1.3	2.7 $\pm$ 0.54	0.134	0.007	0.458	0.015

İnsülin direnci olan ve olmayan gruplar 17 OH progesteron, androstenedion ve testosteron düzeyleri açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı fark yoktu.

IGF-1 düzeyleri insülin direnci olan grupta yüksekti. Grup 1 ve Grup 2 arasında IGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aradaki fark sınırda anlamsızdı ($p=0.053$). Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark anlamlı idi ($p=0.007$). IGF-1 SDS'si açısından gruplar arasında fark yoktu. IGFBP-3 düzeyi hem Grup 1 ($p=0.000$) hem de Grup 2'de ($p=0.000$) kontrol grubuna göre yüksekti. Grup 1 ve Grup 2 arasında da fark vardı ($p=0.037$), Grup 1'de daha yüksekti. IGFBP-3 SDS'si Grup 1 ($p=0.001$) ve Grup 2'de ($p=0.003$) kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. Tüm gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark çok anlamlı ($p=0.000$) idi. Grup 1'de IGFBP-3 SDS'si yüksek, fakat Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.635$).

C-peptid düzeyi Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında beklendiği gibi Grup 1(insülin direnci olan)'de belirgin olarak yüksekti ($p=0.017$). Leptin düzeyi Grup 1'de Grup 2'ye ($p=0.001$) ve Grup 3'e ($p=0.000$) göre belirgin olarak yüksek ve Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.214$). Adiponektin düzeyi ise Grup 1'de belirgin olarak düşüktü, Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark ($p=0.000$) olmasına karşın, beklenin karşıtı olarak Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı yoktu ($p=0.169$). Grup 2 'de (insülin direnci olmayan) adiponektin düzeyi Grup 1 ve Grup 3'e göre yüksekti. Fakat Grup 2 ve Grup 3 arasında aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.064$). Ghrelin düzeyi Grup 1 (insülin direnci olan)'de biraz düşüktü, Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel açıdan sınırda anlamlıydı ($p=0.047$). Hormon sonuçları ile gruplar arasındaki karşılaştırma Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Bazı hormon sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
17OH P (ng/ml)	24.4 $\pm$ 32.4	12.6 $\pm$ 11.5	-	0.211	-	-	-
Androstenedion (ng/ml)	2.5 $\pm$ 3.2	2.1 $\pm$ 2.5	-	0.664	-	-	-
Testosteron (ng/ml)	0.75 $\pm$ 1.2	0.55 $\pm$ 0.6	-	1.000	-	-	-
IGF-I (ng/ml)	417.4 $\pm$ 151.8	334.8 $\pm$ 130.1	273.4 $\pm$ 134.4	0.053	0.007	0.259	0.011
IGF-I SDS	0.48 $\pm$ 1.38	0.71 $\pm$ 1.21	0.43 $\pm$ 1.1	0.421	0.727	0.411	0.594
IGFBP-3 (ng/ml)	5709.5 $\pm$ 1095.2	5103.9 $\pm$ 816.3	3523.2 $\pm$ 774.1	0.037	0.000	0.000	0.000
IGFBP-3 SDS	1.4 $\pm$ 0.8	1.36 $\pm$ 1.1	0.2 $\pm$ 1.03	0.635	0.001	0.003	0.003
C-peptid (ng/ml)	4.8 $\pm$ 2.6	2.6 $\pm$ 1.3	-	0.017	-	-	-
Leptin (ng/ml)* <i>median</i> <i>(alt-üst sınır)</i>	34.6 $\pm$ 39.7 15.75 (1.41-120.0)	12.7 $\pm$ 27.4 2.97 (0.86-120.0)	3.7 $\pm$ 4.2 2.26 (0.37-14.0)	0.001	0.000	0.214	0.000
Adiponektin (ng/ml)	20058.3 $\pm$ 7754.6	27980.2 $\pm$ 6421.7	24325.9 $\pm$ 5484.9	0.000	0.169	0.064	0.002
Ghrelin (pg/ml)	1233.1 $\pm$ 454.8	1580.0 $\pm$ 686.2	1349.8 $\pm$ 501.1	0.047	0.326	0.627	0.189

*İstatistik analizlerde log leptin değeri kullanıldı.

KAH ve kontrol vakaları kız-erkek alt gruplarına ayrılarak incelendiğinde; adiponektin, ghrelin, leptin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu.

D.GRUPLARIN İNSÜLİN DUYARLILIĞI VE DİRENCİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Grupların OGTT sonuçları ve bu sonuçların karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir. Açlık kan şekeri tüm gruplarda normal sınırlar içinde ve gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu. Grup 1 ve Grup 2 OGTT’de kan şekeri düzeyi açısından karşılaştırıldığında kan glükozu insülin direnci olan grupta daha yüksekti. Her iki grupta da glükoz intoleransı olan vaka yoktu. Açlık ve OGTT’de insülin düzeyleri insülin direnci olan grupta yüksekti ve aradaki fark anlamlıydı (Tablo 22). İnsülin direnci olmayan grupta da kontrol grubuna göre açlık insülin düzeyi daha yüksekti ($p=0.012$).

Tablo 22. OGTT sonuçlarının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
Glukoz (mg/dl) 0.dk	74.2 $\pm$ 9.4	73.6 $\pm$ 10.3	76.5 $\pm$ 12.6	0.824	0.329	0.475	0.596
30.dk	133.4 $\pm$ 19.2	113.6 $\pm$ 23.1	-	0.004	-	-	-
60.dk	117.4 $\pm$ 19.2	113.6 $\pm$ 23.1	-	0.000	-	-	-
90.dk	145.5 $\pm$ 12.5	153.1 $\pm$ 13.2	-	0.015	-	-	-
120.dk	119.1 $\pm$ 10.1	115.8 $\pm$ 6.6	-	0.034	-	-	-
İnsülin (μ U/ml) 0.dk	21.5 $\pm$ 15.9	5.6 $\pm$ 3.0	3.2 $\pm$ 2.4	0.000	0.000	0.012	0.000
30.dk	181.5 $\pm$ 131.4	67.9 $\pm$ 49.3	-	0.001	-	-	-
60.dk	175.1 $\pm$ 140.0	34.1 $\pm$ 19.7	-	0.000	-	-	-
90.dk	160.6 $\pm$ 156.1	32.2 $\pm$ 17.7	-	0.001	-	-	-
120.dk	154.2 $\pm$ 107.7	32.5 $\pm$ 20.8	-	0.001	-	-	-

İnsülin duyarlılığı ve insülin direncini değerlendirmek için açlık ölçümleri ve OGTT'den elde edilen bazı indeksler karşılaştırıldı. Grup 1'de HOMA-IR en yüksekti. Grup 1 ve Grup 2, Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı idi (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.000$ ve $p=0.021$) (Tablo 23).

Açlık glukoz/insülin, insülin/glukoz oranı, QUICKI Grup 1'de düşüktü. Bu indeksler Grup 2'de de kontrol grubundan daha düşük ve gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.000$) (Tablo 23). İnsülin salınımını değerlendirmek için kullanılan HOMA-B indeksi Grup 1'de Grup 2 ve Grup 3'e göre belirgin olarak yüksekti. Grup 1 ve Grup 2 ($p=0.000$), Grup 1 ve Grup 3 ($p=0.000$) arasında anlamlı fark vardı. İnsülin direnci olmayan grupta kontrol grubuna göre HOMA-B indeksi biraz daha yüksekti, ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.150$). OGTT'den elde edilen indeksler Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında; 2.saat glukoz/insülin oranı ($p=0.000$), Matsuda indeksi ($p=0.000$) Grup 1'de düşük ve aradaki fark anlamlı idi. İnsülinojenik indeks insülin direnci olan grupta yüksek ve aradaki fark anlamlı idi ($p=0.015$) (Tablo 23).

Tablo 23. Açlık ölçümleri ve OGTT'den elde edilen bazı indekslerin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Tüm grup (Grup 1,2,3)
HOMA – IR	4.06 $\pm$ 3.55	1.03 $\pm$ 0.62	0.63 $\pm$ 0.55	0.001	0.000	0.021	0.000
Açlık Glukoz/İns.	5.98 $\pm$ 6.44	43.7 $\pm$ 145.3	39.4 $\pm$ 34.3	0.000	0.000	0.005	0.000
Açlık İns./Glukoz	0.28 $\pm$ 0.18	0.07 $\pm$ 0.04	0.042 $\pm$ 0.03	0.000	0.000	0.005	0.000
QUICKI	0.32 $\pm$ 0.04	0.42 $\pm$ 0.14	0.44 $\pm$ 0.06	0.006	0.000	0.021	0.000
OGTT 2.saat Glukoz/İns.	1.07 $\pm$ 1.03	6.05 $\pm$ 12.04	-	0.000	-	-	-
MATSUDA	3.27 $\pm$ 2.43	10.7 $\pm$ 5.6	-	0.000	-	-	-
HOMA-B	894.6 $\pm$ 1215.6	89.3 $\pm$ 308.7	68.45 $\pm$ 62.99	0.000	0.000	0.150	0.000
İnsülinojenik indeks İnsülin (0-30) / Glukoz (0-30)	20.8 $\pm$ 140.0	34.1 $\pm$ 19.7	-	0.015	-	-	-

E. GRUPLARIN ERGENLİK DURUMUNA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplar kendi içinde ergenlik bulgusu olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrıldı. Grup 1'in antropometrik verileri ergenlik alt gruplarına göre karşılaştırıldığında ergenlik bulguları olan grupta beklendiği gibi yaş ($p=0.021$), kemik yaşı ($p=0.007$), suprailiak DYK ($p=0.04$) yüksekti. Yağ kitlesi ergen olan grupta yüksek olmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.055$). Diğer veriler arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 24).

Tablo 24 . Grup 1'in (insülin direnci olan grup) antropometrik verilerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Ergenlik : Var n = 15	Ergenlik : Yok n = 7	p
Yaş (yıl)	13.2 $\pm$ 2.6	9.65 $\pm$ 3.2	0.021
Kemik yaşı (yıl)	15.2 $\pm$ 1.9	11.45 $\pm$ 3.9	0.007
Ağırlık SDS	1.8 $\pm$ 2.12	0.92 $\pm$ 1.25	0.332
Boy SDS	-0.59 $\pm$ 1.3	0.18 $\pm$ 1.3	0.162
VKİ SDS	3.8 $\pm$ 2.8	2.4 $\pm$ 2.6	0.298
Boya uyan ağırlık (%)	130.1 $\pm$ 30.7	116 $\pm$ 20.1	0.123
OY SDS	-1.06 $\pm$ 1.09	-0.34 $\pm$ 1.73	0.407
Bel çevresi SDS	2.8 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 0.9	0.082
Kalça çevresi (cm)	87.98 $\pm$ 11.3	78.5 $\pm$ 15.1	0.001
Bel/kalça çevresi	0.96 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.01	0.320
Triceps DYK(cm)	16.03 $\pm$ 5.8	12.2 $\pm$ 4.5	0.250
Triceps DYK SDS	0.99 $\pm$ 0.7	0.32 $\pm$ 1.02	0.515
Subskapüler DYK (mm)	16.45 $\pm$ 5.9	11.8 $\pm$ 3.6	0.125
Subskapüler DYK SDS	1.37 $\pm$ 0.5	0.93 $\pm$ 0.56	0.437
Biceps DYK (mm)	15.8 $\pm$ 5.8	11.2 $\pm$ 4.7	0.437
Suprailiak DYK (mm)	15.8 $\pm$ 5.4	10.6 $\pm$ 3.4	0.04
Yağ kitlesi (%) (hesaplama)	29.9 $\pm$ 4.2	23.1 $\pm$ 6.2	0.055

Grup 2'nin antropometrik verileri p b rte alt gruplarına göre karşılaştırıldığında p b rte bulguları olan grupta ya  (p=0.001), kemik ya ı (p=0.006) daha yüksek ve aradaki fark anlamlı idi. Diğer veriler arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 25).

Tablo 25. Grup 2 (insulin direnci olmayan)'in antropometrik verilerinin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Ergenlik: Var n = 9	Ergenlik: Yok n = 18	p
Yaş (yıl)	15.0 $\pm$ 4.7	8.9 $\pm$ 1.6	0.001
Kemik ya�ı (yıl)	14.9 $\pm$ 2.4	11.3 $\pm$ 2.4	0.006
Ağırlık SDS	-0.07 $\pm$ 2.3	0.37 $\pm$ 1.2	0.298
Boy SDS	-0.93 $\pm$ 2.4	0.27 $\pm$ 1.3	0.275
VKİ SDS	1.5 $\pm$ 2.9	1.14 $\pm$ 1.9	0.980
Boya uyan ağırlık (%)	114.7 $\pm$ 29.3	103.1 $\pm$ 16.2	0.596
OY SDS	-1.5 $\pm$ 2.3	-0.25 $\pm$ 1.5	0.322
Bel �evresi SDS	1.3 $\pm$ 1.5	0.7 $\pm$ 1.1	0.294
Kalça �evresi (cm)	75.0 $\pm$ 11.8	67.0 $\pm$ 10.1	0.154
Bel/kalça çevresi	0.95 $\pm$ 0.016	0.95 $\pm$ 0.045	1.000
Triceps DYK(cm)	9.7 $\pm$ 6.4	8.8 $\pm$ 3.1	0.850
Triceps DYK SDS	-0.8 $\pm$ 1.9	-0.13 $\pm$ 1.3	0.340
Subskapüler DYK (mm)	9.8 $\pm$ 6.9	8.7 $\pm$ 3.5	0.791
Subskapüler DYK SDS	0.046 $\pm$ 1.5	0.85 $\pm$ 1.0	0.205
Biceps DYK (mm)	9.5 $\pm$ 6.4	8.4 $\pm$ 2.97	0.850
Suprailiak DYK (mm)	9.5 $\pm$ 6.9	8.4 $\pm$ 2.9	0.791
Ya� kitlesi (%) (hesaplama)	21.9 $\pm$ 7.96	11.4 $\pm$ 1.9	0.980

Kontrol grubunun ergenlik bulguları olan alt grubunda ya  (p=0.001), ağırlık SDS (p=0.014), trisept DYK (p=0.03), subskapular DYK (p=0.03) ve bisept DYK (p=0.03) daha yüksekti. Diğer veriler açısından p b rte alt grupları arasında fark yoktu (Tablo 25).

Kontrol grubunda ergenlik alt gruplarına göre karşılaştırma yapıldığında; beklenildiği gibi yaş, ağırlık SDS'si, triceps DYK ve subskapuler DYK arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı. Diğer antropometrik veriler ve yağ kitlesi açısından fark bulunamadı (Tablo 26).

Tablo 26. Grup 3 (kontrol grubu)'ün antropometrik özelliklerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Ergenlik : Var n = 6	Ergenlik : Yok n = 7	p
Yaş (yıl)	14.4 $\pm$ 2.2	6.2 $\pm$ 1.3	0.001
Ağırlık SDS	-1.1 $\pm$ 0.4	-0.2 $\pm$ 0.7	0.014
Boy SDS	-1.6 $\pm$ 0.8	-0.8 $\pm$ 1.1	0.101
VKİ SDS	-0.13 $\pm$ 0.9	-0.02 $\pm$ 1.2	0.945
Boya uyan ağırlık (%)	96.8 $\pm$ 10.0	98.6 $\pm$ 9.4	0.945
OY SDS	-1.7 $\pm$ 0.7	-2.5 $\pm$ 1.5	0.247
Bel çevresi SDS	0.1 $\pm$ 1.7	0.5 $\pm$ 0.1	0.571
Kalça çevresi (cm)	73.6 $\pm$ 10.2	56.9 $\pm$ 9.1	0.052
Bel/kalça çevresi	0.95 $\pm$ 0.01	0.94 $\pm$ 0.02	0.329
Triceps DYK(mm)	9.8 $\pm$ 2.8	5.9 $\pm$ 2.8	0.03
Triceps DYK SDS	0.3 $\pm$ 0.6	-0.03 $\pm$ 2.2	0.052
Subskapüler DYK (mm)	9.8 $\pm$ 2.7	5.9 $\pm$ 2.9	0.03
Subskapüler DYK SDS	0.54 $\pm$ 0.5	-0.2 $\pm$ 1.3	0.177
Biceps DYK (mm)	9.8 $\pm$ 3.2	5.8 $\pm$ 3.0	0.03
Suprailiak DYK (mm)	9.7 $\pm$ 2.8	5.9 $\pm$ 3.2	0.052
Yağ kitlesi (%) (hesaplama)	21.2 $\pm$ 4.8	12.7 $\pm$ 8.2	0.082

Grup 1'in kan biyokimyası, lipid düzeyleri ergenlik alt gruplarına göre karşılaştırıldığında fark yoktu. OGTT'de açlık dışında, tüm zamanlarda insülin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Ergenlik bulguları olan grupta açlıkta insülin düzeyi yüksekti ve istatistiksel açıdan aradaki fark anlamlı idi (p=0.014) (Tablo 27).

Tablo 27 . Grup 1'in ergenlik alt gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

		Ergenlik : Var n = 15	Ergenlik : Yok n = 7	p
ALT (U/L)		17.6 $\pm$ 11.6	17.7 $\pm$ 6.2	0.535
AST (U/L)		21.7 $\pm$ 5.8	24.7 $\pm$ 10.6	0.837
GGT (U/L)		15.5 $\pm$ 6.4	11.7 $\pm$ 3.5	0.250
CRP (mg/L)		6.9 $\pm$ 15.8	2.8 $\pm$ 2.7	0.622
OGTT Glukoz (mg/dl)	0.dak	74.7 $\pm$ 9.6	73.1 $\pm$ 9.5	0.630
	30.dak	131.5 $\pm$ 20.6	137.4 $\pm$ 16.5	0.407
	60.dak	117.1 $\pm$ 20.1	118.1 $\pm$ 18.4	0.891
	90.dak	106.5 $\pm$ 22.4	104.7 $\pm$ 17.9	0.971
	120.dak	104.2 $\pm$ 20.5	97.7 $\pm$ 21.2	0.535
İnsülin (μ U/ml)	0.dak	25.9 $\pm$ 17.4	12.05 $\pm$ 4.75	0.014
	30.dak	188.3 $\pm$ 92.4	167.94 $\pm$ 200.2	0.162
	60.dak	178.5 $\pm$ 108.8	167.9 $\pm$ 202.2	0.298
	90.dak	177.1 $\pm$ 170.1	127.6 $\pm$ 129.1	0.287
	120.dak	175.8 $\pm$ 110.9	107.8 $\pm$ 90.7	0.091
Kolesterol (mg/dl)		163.5 $\pm$ 25.2	140.7 $\pm$ 24.1	0.091
Trigliserid (mg/dl)		95.2 $\pm$ 55.8	61.3 $\pm$ 21.0	0.078
LDL-Kolesterol (mg/dl)		95.7 $\pm$ 23.8	82.1 $\pm$ 8.6	0.078
HDL- Kolesterol (mg/dl)		46.4 $\pm$ 11.5	43.7 $\pm$ 15.1	0.731
VLDL (mg/dl)		21.1 $\pm$ 10.7	15.0 $\pm$ 7.9	0.185

İnsülin direnci olmayan grupta ergenlik alt gruplarına göre karşılaştıma yapıldığında tüm biyokimyasal bulgular açısından fark yoktu (Tablo 28).

Tablo 28. Grup 2'in ergenlik alt gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

		Ergenlik : Var n = 9	ergenlik : Yok n = 18	p
ALT (U/L)		10.7 $\pm$ 4.7	13.6 $\pm$ 9.7	0.672
AST (U/L)		19.9 $\pm$ 7.2	19.8 $\pm$ 6.5	0.958
GGT (U/L)		10.9 $\pm$ 2.2	9.9 $\pm$ 2.6	0.312
CRP (mg/L)		1.1 $\pm$ 1.2	1.7 $\pm$ 1.7	0.589
OGTT Glukoz (mg/dl)	0.dak	74.0 $\pm$ 11.0	73.4 $\pm$ 10.2	0.940
	30.dak	108.1 $\pm$ 18.0	116.3 $\pm$ 25.4	0.400
	60.dak	100.8 $\pm$ 20.2	84.3 $\pm$ 25.7	0.149
	90.dak	91.6 $\pm$ 17.9	88.5 $\pm$ 23.3	0.799
	120.dak	93.1 $\pm$ 19.7	87.7 $\pm$ 20.4	0.433
İnsülin (μ U/ml)	0.dak	6.5 $\pm$ 4.3	5.1 $\pm$ 2.2	0.433
	30.dak	59.8 $\pm$ 47.2	72.0 $\pm$ 51.5	0.535
	60.dak	36.5 $\pm$ 25.6	32.9 $\pm$ 17.0	0.856
	90.dak	33.3 $\pm$ 18.5	31.7 $\pm$ 17.9	0.913
	120.dak	33.1 $\pm$ 18.9	32.2 $\pm$ 22.2	0.940
Kolesterol (mg/dl)		156.9 $\pm$ 26.9	152.9 $\pm$ 22.1	0.781
Trigliserid (mg/dl)		72.1 $\pm$ 36.2	79.0 $\pm$ 41.2	0.668
LDL-Kolesterol (mg/dl)		90.3 $\pm$ 21.1	82.4 $\pm$ 18.8	0.212
HDL-Kolesterol (mg/dl)		49.7 $\pm$ 12.8	54.8 $\pm$ 13.3	0.212
VLDL (mg/dl)		16.5 $\pm$ 7.2	15.5 $\pm$ 6.5	0.743

Grupların hormonal verileri, insülin duyarlılığı ve direncini değerlendirmek için kullanılan indeksler ergenlik alt gruplarına göre de karşılaştırıldı. İnsülin direnci olan grubun puberte bulguları olan alt grubunda 17 OH progesteron (p=0.032), androstenedion (p=0.005),

testosteron ($p=0.016$) düzeyleri daha yüksekti. HOMA-IR ($p:0.017$), açlık glukoz/insülin ($p=0.032$), açlık insülin/glukoz ($p=0.032$) oranı daha yüksekti, QUICKI ($p=0.017$) daha düşüktü ve aradaki farklar anlamlı idi. IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3, IGFBP-3 SDS, leptin, adiponektin, ghrelin düzeyleri açısından fark yoktu. Matsuda, HOMA-B, insülinojenik indeks ve OGTT’de 2. saatte glukoz/insülin oranı açısından fark yoktu (Tablo 29).

Tablo 29. Grup 1’in bazı laboratuvar tetkiklerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Ergenlik: Var	Ergenlik: Yok	P
17OH Prog. (ng/ml)	32.45 $\pm$ 37.2	7.1 $\pm$ 7.1	0.032
Androstenedion (ng/ml)	3.4 $\pm$ 3.6	0.6 $\pm$ 0.8	0.005
Testosteron (ng/ml)	1.1 $\pm$ 1.4	0.08 $\pm$ 0.08	0.016
IGF-I (ng/ml)	427.7 $\pm$ 143.1	396.8 $\pm$ 178.2	0.971
IGF-I SDS	0.12 $\pm$ 1.14	1.22 $\pm$ 1.6	0.172
IGFBP-3 (ng/ml)	5992.0 $\pm$ 987.8	5144.4 $\pm$ 1151.1	0.094
IGFBP-3 SDS	1.4 $\pm$ 0.83	1.3 $\pm$ 0.8	0.743
C-peptid (ng/ml)	5.2 $\pm$ 2.7	3.9 $\pm$ 2.4	0.393
Leptin (ng/ml)	40.84 $\pm$ 45.2	22.1 $\pm$ 23.6	0.322
Adiponektin (ng/ml)	18333.3 $\pm$ 7890.0	23508.4 $\pm$ 6688.6	0.172
Ghrelin (pg/ml)	1121.4 $\pm$ 486.8	1456.3 $\pm$ 298.2	0.056
HOMA – IR	4.9 $\pm$ 3.9	2.2 $\pm$ 1.1	0.017
Açlık Glukoz/İns.	5.3 $\pm$ 7.0	7.5 $\pm$ 5.1	0.032
Açlık İns./Glukoz	0.34 $\pm$ 0.2	0.16 $\pm$ 0.06	0.032
QUICKI	0.32 $\pm$ 0.04	0.34 $\pm$ 0.03	0.017
MATSUDA indeksi	2.64 $\pm$ 1.6	4.5 $\pm$ 3.4	0.079
OGTT 2.saat Glukoz/İns.	0.79 $\pm$ 0.36	1.67 $\pm$ 1.66	0.078
HOMA-B	869.9 $\pm$ 1142.9	956.0 $\pm$ 1499.0	0.424
İnsülinojenik indeks	20.7 $\pm$ 10.4	21.0 $\pm$ 30.5	0.162

Grup 2'nin laboratuvar bulguları ergenlik alt gruplarına göre karşılaştırıldığında püberte bulguları olan alt grupta IGFBP-3 SDS düşük ($p=0.000$), C-peptid düzeyi ise ($p=0.048$) sınırda anlamlı) yüksekti. Diğer laboratuvar bulguları açısından fark yoktu. (Tablo 30).

Tablo 30. Grup 2'nin bazı laboratuvar tetkiklerinin ergenlik durumuna göre karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Ergenlik: Var	Ergenlik: Yok	p
17OH Prog. (ng/ml)	9.4 $\pm$ 7.9	14.3 $\pm$ 12.9	0.458
Androstenedion (ng/ml)	3.0 $\pm$ 3.8	1.5 $\pm$ 1.6	0.287
Testosteron (ng/ml)	0.7 $\pm$ 0.9	0.5 $\pm$ 0.4	0.950
IGF-I (ng/ml)	392.6 $\pm$ 116.8	302.3 $\pm$ 129.2	0.074
IGF-I SDS	0.12 $\pm$ 0.9	1.04 $\pm$ 1.2	0.108
IGFBP-3 (ng/ml)	4905.3 $\pm$ 503.9	5215.7 $\pm$ 943.9	0.301
IGFBP-3 SDS	0.5 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 1.1	0.000
C-peptid (ng/ml)	3.7 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 1.1	0.048
Leptin (ng/ml)	27.8 $\pm$ 43.6	4.6 $\pm$ 5.1	0.548
Adiponektin (ng/ml)	28090.2 $\pm$ 7901.4	27918.3 $\pm$ 5716.0	0.934
Ghrelin (pg/ml)	1253.6 $\pm$ 373.1	1763.6 $\pm$ 761.1	0.187
HOMA – IR	1.2 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.5	0.463
Açlık Glükoz/İns.	96.4 $\pm$ 252.6	17.4 $\pm$ 8.4	0.433
Açlık İns./Glükoz	0.08 $\pm$ 0.06	0.07 $\pm$ 0.03	0.433
QUICKI	0.46 $\pm$ 0.25	0.40 $\pm$ 0.04	0.463
MATSUDA indeksi	9.37 $\pm$ 4.6	11.35 $\pm$ 6.0	0.488
OGTT 2.saat Glükoz/İns.	3.44 $\pm$ 1.7	7.35 $\pm$ 14.7	0.980
HOMA-B	117.1 $\pm$ 495.6	74.6 $\pm$ 159.5	0.833
İnsülinojenik indeks	17.6 $\pm$ 20.1	12.0 $\pm$ 9.6	0.799

Kontrol grubunun ergenlik bulguları olan alt grubunda AST düzeyi düşük ($p=0.014$), açlık insülin ($p=0.0035$) ve IGF-1 düzeyi ($p=0.001$) yüksekti. HDL kolesterol ($p=0.014$) düşüktü. Puberte bulguları olan alt grupta açlık glukoz/insülin oranı ($p=0.022$) düşük ve açlık insülin/glukoz oranı ($p=0.022$) yüksekti (Tablo 31).

Tablo 31. Grup 3 (kontrol) bazı laboratuvar bulgularının ergenlik alt gruplarına göre karşılaştırılması (ortalama $\pm$ SD)

	Ergenlik : Var n = 6	Ergenlik : Yok n = 7	p
ALT (U/L)	9.8 $\pm$ 4.5	9.3 $\pm$ 2.7	0.731
AST (U/L)	18.7 $\pm$ 3.5	25.6 $\pm$ 5.5	0.014
GGT (U/L)	8.7 $\pm$ 2.3	8.7 $\pm$ 2.0	1.000
CRP (mg/L)	1.3 $\pm$ 1.1	5.1 $\pm$ 5.9	0.485
İnsülin (μ U/ml) (0.dak)	4.6 $\pm$ 2.7	2.0 $\pm$ 1.4	0.035
Glukoz (mg/dl) (0.dak)	75.5 $\pm$ 17.4	77.2 $\pm$ 7.9	0.836
Kolesterol (mg/dl)	133.8 $\pm$ 16.2	157.7 $\pm$ 25.9	0.051
Trigliserid (mg/dl)	109.5 $\pm$ 38.2	74.8 $\pm$ 11.2	0.138
LDL-Kolesterol (mg/dl)	66.2 $\pm$ 16.1	78.8 $\pm$ 26.9	0.295
HDL-Kolesterol (mg/dl)	46.0 $\pm$ 6.3	63.8 $\pm$ 16.7	0.014
VLDL (mg/dl)	21.8 $\pm$ 7.7	15.0 $\pm$ 2.4	0.138
IGF-I (ng/ml)	390.7 $\pm$ 72.0	173.1 $\pm$ 80.1	0.001
IGF-I SDS	0.01 $\pm$ 1.2	0.8 $\pm$ 0.97	0.181
IGFBP-3 (ng/ml)	3960.5 $\pm$ 782.6	3148.2 $\pm$ 576.8	0.051
IGFBP-3 SDS	-0.32 $\pm$ 1.0	0.62 $\pm$ 0.9	0.101
Leptin (ng/ml)	2.7 $\pm$ 1.9	4.6 $\pm$ 5.5	0.945
Adiponektin (ng/ml)	23819.3 $\pm$ 6122.1	24760.1 $\pm$ 5334.6	0.731
Ghrelin (pg/ml)	1041.4 $\pm$ 439.5	1614.0 $\pm$ 405.9	0.051
HOMA – IR	0.9 $\pm$ 0.7	0.38 $\pm$ 0.28	0.101
HOMA-B	68.1 $\pm$ 75.6	68.7 $\pm$ 58.5	0.534
Açlık Glukoz/İns.	20.5 $\pm$ 10.8	55.7 $\pm$ 39.9	0.022
Açlık İns./Glukoz	0.06 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.06	0.022
QUICKI	0.41 $\pm$ 0.05	0.48 $\pm$ 0.06	0.101

Tüm KAH vakaları ergenlik ve ergenlik öncesi dönem olmak üzere 2 alt gruba ayrılarak incelendiğinde; ergenliği olan grupta HOMA-IR (ort.±SD; 3.5 ± 3.6 ve 1.3 ± 0.9 , $p=0.005$), C-peptid (4.9 ± 2.5 ve 2.9 ± 2.0 ng/ml, $p=0.025$) ve leptin düzeyi (36.1 ± 44.0 ve 10.2 ± 15.7 ng/ml, $p=0.013$) anlamlı derecede yüksekti. Ghrelin düzeyi ise ergenliği olan grupta olmayan gruba göre daha düşüktü (1173.2 ± 441.6 ve 1670.1 ± 663.4 pg/ml, $p=0.005$). Adiponektin düzeyi ergenliği olan grupta düşük bulunmasına karşın ergenliği olmayan grup ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi (22151.2 ± 9121.1 ve 26576.2 ± 6227.6 ng/ml, $p=0.061$).

F. KORELASYONLAR

a. Tüm KAH vakalarının verileri arasındaki korelasyonlar

Yaş ile log leptin arasında pozitif korelasyon ($r=0.375$, $p=0.012$) olmasına karşın ghrelin ($r = - 0.429$, $p=0.003$) ve adiponektin ($r= - 0.297$, $p=0.045$) düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. Yaş büyüdükçe leptin düzeyi artarken, ghrelin ve adiponektin düzeyleri düşmekteydi.

Tüm KAH vakalarının antropometrik verilerinin log leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri ile karşılaştırılması Tablo 32’de gösterilmiştir. Güncel VKİ SDS ile doğum tartı SDS’si ($r=0.203$, $p=0.197$) ve doğum boyu SDS’si ($r=0.252$, $p=0.365$) arasında korelasyon yoktu.

Log leptin ile ağırlık SDS, VKİ SDS, boya uyan ağırlık (relatif ağırlık), bel çevresi SDS, üst kol çevresi, subkutan DYK’ları (triceps, biceps, subskapular, suprailiak), kemik yaşı, total yağ yüzdesi arasında güçlü pozitif korelasyon vardı.

Log leptin ile yaş arasında ise orta derecede pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 32).

Ghrelin düzeyi ile yaş, VKİ SDS, boya uyan ağırlık, üst kol çevresi, kemik yaşı arasında güçlü negatif, kalça çevresi arasında ise orta derecede negatif korelasyon vardı.

Adiponektin düzeyi ile üst kol çevresi, kemik yaşı arasında güçlü negatif, boya uyan ağırlık, bel çevresi SDS, kalça çevresi, suprailiak DYK, total vücut yağ oranı arasında orta derecede negatif, biceps DYK arasında ise zayıf negatif korelasyon mevcuttu (Tablo 32).

Laboratuar verileri ile log leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri arasındaki korelasyonlar Tablo 33’de gösterilmiştir.

Log leptin ile açlık insülin, kolesterol, C-peptid düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon vardı.

Adiponektin düzeyi ile IGF-1 SDS, kolesterol, trigliserid arasında orta güçte negatif, açlık insülin düzeyi, LDL-kolesterol düzeyleri arasında güçlü negatif korelasyon vardı.

Ghrelin düzeyi ile açlık insülin düzeyi arasında zayıf negatif korelasyon ($r = -0.302$, $p = 0.041$) mevcuttu (Tablo 33).

Tablo 32. Tüm KAH vakalarının antropometrik verilerinin log leptin, ghrelin ve adiponektin ile ilişkilerinin araştırılması

	Log leptin		Ghrelin		Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.375	0.012	-0.429	0.003	-0.297	0.045
Doğum tartısı	0.188	0.265	0.181	0.270	-0.054	0.743
Doğum tartısı SDS	0.146	0.390	0.083	0.614	-0.141	0.393
Anne VKİ	0.243	0.195	0.070	0.708	0.178	0.338
Baba VKİ	0.231	0.257	-0.314	0.111	0.047	0.818
Ağırlık SDS	0.597	0.000	-0.261	0.080	-0.161	0.285
Boy SDS	-0.135	0.381	0.171	0.255	0.201	0.181
VKİ SDS	0.735	0.000	-0.392	0.007	-0.226	0.131
Boya uyan ağırlık	0.792	0.000	-0.457	0.001	-0.373	0.011
Bel çevresi SDS	0.787	0.000	-0.299	0.076	-0.346	0.039
Kalça çevresi	0.848	0.000	-0.419	0.011	-0.434	0.008
Bel/kalça oranı	-0.075	0.683	-0.109	0.541	-0.306	0.078
Üst kol çevresi	0.835	0.000	-0.542	0.000	-0.460	0.003
Biceps DYK	0.801	0.000	-0.239	0.180	-0.354	0.043
Suprailak DYK	0.796	0.000	-0.202	0.259	-0.366	0.036
Triceps DYK	0.801	0.000	-0.290	0.087	-0.328	0.051
Triceps DYK SDS	0.631	0.000	-0.216	0.205	-0.261	0.125
Subskapuler DYK	0.799	0.000	-0.280	0.099	-0.297	0.078
Subskapuler DYK SDS	0.524	0.001	-0.143	0.406	-0.179	0.296
Vücut yağ yüzdesi (total) (%)	0.785	0.000	-0.246	0.167	-0.374	0.032
Kemik yaşı	0.399	0.008	-0.463	0.001	-0.427	0.003
Kemik yaşı-kronolojik yaş	0.001	0.995	0.085	0.577	0.115	0.453

17 OH progesteron, androstenedion, testosteron düzeyleri ile log leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri arasında ilişki yoktu.

Log leptin ile ghrelin arasında ($r = -0.330$, $p = 0.029$), log leptin ile adiponektin düzeyi arasında negatif ($r = -0.319$, $p = 0.035$) korelasyon vardı (Tablo 33).

Tablo 33. Tüm KAH vakalarının laboratuvar bulgularının log leptin, ghrelin ve adiponektin ile ilişkilerinin araştırılması

	Log leptin		Ghrelin		Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p
C-peptid	0.551	0.001	-0.342	0.056	-0.308	0.086
IGF-I	0.146	0.344	-0.157	0.298	-0.236	0.115
IGF-I SDS	-0.160	0.300	-0.099	0.512	-0.322	0.029
IGFBP-3	0.160	0.300	0.133	0.380	0.153	0.309
IGFBP-3 SDS	-0.229	0.134	0.112	0.460	-0.029	0.847
Kolesterol	0.401	0.007	-0.128	0.395	-0.314	0.033
Trigliserid	0.127	0.411	-0.226	0.131	-0.363	0.013
LDL	0.290	0.056	-0.126	0.405	-0.468	0.001
HDL	0.164	0.288	0.109	0.471	0.288	0.053
VLDL	0.254	0.096	-0.261	0.08	-0.271	0.068
İnsulin (0.)	0.521	0.000	-0.302	0.041	-0.402	0.006
Glukoz (0.)	-0.011	0.944	-0.202	0.177	-0.250	0.094
17 OH Progesteron	0.254	0.101	-0.130	0.394	-0.192	0.205
Androstenedion	-0.079	0.617	-0.134	0.379	0.150	0.326
Testosteron	-0.262	0.239	-0.310	0.150	-0.287	0.184
Log Leptin	-	-	-0.330	0.029	-0.319	0.035
Ghrelin	-0.330	0.029	-	-	0.228	0.127
Adiponektin	-0.319	0.035	0.228	0.127	-	-
HK dozu (mg/m²/gün)	-0.349	0.020	0.178	0.237	0.175	0.245
Fludrokortizon dozu (µg/gün)	-0.051	0.830	-0.184	0.450	-0.127	0.603

Hidrokortizon dozu (mg/m²/gün) ile log leptin arasında orta derecede negatif ($r = -0.349$, $p = 0.02$) korelasyon vardı, leptin düzeyi arttıkça hidrokortizon dozu azalıyordu (Tablo 33).

Hidrokortizon dozu ile IGFBP-3 SDS arasında zayıf pozitif ($r=0.294$, $p=0.048$), androstenedion arasında orta derecede pozitif ($r=0.313$, $p=0.03$) korelasyon vardı. Androstenedion düzeyi arttıkça hidrokortizon dozu artıyordu. Hidrokortizon dozu ile VKİ SDS ($r= -0.155$, $p=0.287$), 17 OH progesteron ($r= -0.152$, $p=0.304$), testosteron ($r= -0.115$, $p=0.575$), ghrelin ($r= 0.178$, $p=0.237$), adiponektin ($r=0.175$, $p=0.245$) arasında ilişki yoktu.

Fludrokortizon dozu ile log leptin, 17 OH P, testosteron, androstenedion, ghrelin, adiponektin düzeyleri, insülin direnci ve salınımını gösteren indeksler arasında korelasyon yoktu (Tablo 33, Tablo 35). Fludrokortizon dozu ile VKİ SDS arasında da korelasyon yoktu ($r=0.051$, $p=0.830$).

Yaş ile insülin duyarlılığını ve direncini değerlendirmek için kullanılan indekslerden açlık G/İ oranı arasında pozitif ($r=0.324$, $p=0.023$) (Tablo 34), Matsuda indeksi arasında negatif ($r= -0.340$, $p=0.028$) (Tablo 36) korelasyon vardı, diğer indeksler arasında korelasyon yoktu (Tablo 34 ve Tablo 36).

HOMA-IR ile ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS, bel çevresi SDS, üst kol çevresi, biceps DYK, suprailiak DYK, triceps DYK, triceps DYK SDS, subskapular DYK, total vücut yağ oranı arasında güçlü pozitif korelasyon, boy, subskapular DYK SDS arasında orta derecede pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 34).

HOMA-B ile baba VKİ, ağırlık SDS, VKİ SDS, boya uyan tartı, kalça çevresi, üst kol çevresi, biceps DYK, triceps DYK, total vücut yağ oranı arasında güçlü pozitif, bel çevresi SDS, suprailiak DYK, triceps DYK SDS arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı (Tablo 34).

QUICKI ile ağırlık SDS'si arasında negatif korelasyon ($r= -0.347$, $p=0.015$) vardı. Bu indeks ile bel çevresi SDS, kalça çevresi, üst kol çevresi, biceps DYK, suprailiak DYK, triceps DYK SDS, subskapular DYK, total vücut yağ oranı arasında güçlü negatif korelasyon mevcuttu (Tablo 34).

Açlık G/İ oranı ile boy SDS, bel çevresi SDS, kalça çevresi, üst kol çevresi, biceps DYK, suprailiak DYK, triceps DYK, subskapular DYK, total vücut yağ oranı arasında negatif korelasyon vardı (Tablo 34).

Açlık İ/G oranı ile ağırlık SDS, VKİ SDS, boya uyan ağırlık, bel çevresi SDS, kalça çevresi, üst kol çevresi, biceps DYK, suprailiak DYK, triceps DYK, triceps DYK SDS, subskapular DYK, subskapular DYK SDS, total vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 34).

HOMA-IR ile HDL-kolesterol arasında negatif korelasyon ($r=-0.328$, $p=0.021$) mevcuttu. HOMA-IR ile VLDL ($r= 0.477$, $p=0.001$) ve log leptin ($r= 0.475$, $p=0.001$) arasında pozitif

korelasyon vardı. HOMA-İR ile adiponektin arasında ise negatif ($r = -0.370$, $p = 0.011$) korelasyon vardı, HOMA-İR değeri arttıkça adiponektin düzeyi düşüyordu (Tablo 35).

QUICKI ile C-peptid arasında negatif ($r = -0.567$, $p = 0.000$), HDL –kolesterol arasında ise pozitif ($r = 0.291$, $p = 0.043$) korelasyon vardı. C-peptid arttıkça QUICK-I düşmekte, HDL-kolesterol arttıkça QUICK-I artmaktadır (Tablo 35).

Açlık G/İ oranı ile C-peptid arasında negatif ($r = -0.567$, $p = 0.001$), kolesterol arasında ise pozitif ($r = 0.304$, $p = 0.034$) ilişki vardı (Tablo 35)

Açlık İ/G oranı ile C peptid ($r = 0.446$, $p = 0.01$), IGF-1 ($r = 0.310$, $p = 0.036$), IGFBP-3 ($r = 0.347$, $p = 0.018$), trigliserid ($r = 0.308$, $p = 0.031$), VLDL ($r = 0.490$, $p = 0.000$), log leptin ($r = 0.557$, $p = 0.000$) arasında pozitif korelasyon vardı.

Açlık İ/G oranı ile HDL-kolesterol ($r = -0.295$, $p = 0.039$), ghrelin ($r = -0.315$, $p = 0.033$), adiponektin ($r = -0.422$, $p = 0.004$) düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı, İ/G oranı arttıkça; HDL-kolesterol, adiponektin ve ghrelin düzeyleri düşmekteydi.

Açlık İ/G oranı ile baba VKİ arasında sınırda pozitif korelasyon ($r = 0.330$, $p = 0.05$) mevcuttu (Tablo 35).

IGF-1 SDS ile 17 OH P ($r = -0.493$, $p = 0.001$), androstenedion ($r = -0.362$, $p = 0.015$) düzeyleri arasında orta derecede negatif korelasyon vardı. 17 OH P ile testosteron düzeyi arasında ise sınırda negatif korelasyon mevcut idi ($r = -0.401$, $p = 0.047$).

Tablo 34. Tüm KAH vakalarının antropometrik verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan indeksler ile ilişkisinin araştırılması

	HOMA-IR		HOMA-B		QUICKI		Açlık G/İ		Açlık İ/G	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.112	0.444	-0.033	0.825	0.170	0.242	0.324	0.023	0.156	0.285
Gestasyon haftası	0.074	0.626	0.132	0.389	0.186	0.217	0.231	0.123	0.084	0.579
Doğum tartısı	0.014	0.931	0.237	0.136	0.100	0.530	0.068	0.670	0.084	0.595
Doğum tartı SDS	-0.029	0.856	0.159	0.320	0.051	0.750	0.001	0.995	0.044	0.781
Anne VKİ	-0.025	0.872	0.099	0.590	0.022	0.887	0.043	0.786	0.032	0.840
Baba VKİ	0.196	0.252	0.456	0.017	-0.188	0.328	-0.107	0.535	0.330	0.05
Ağırlık SDS	0.431	0.002	0.587	0.000	-0.347	0.015	-0.248	0.086	0.489	0.000
Boy SDS	0.018	0.902	0.216	0.144	-0.259	0.072	-0.337	0.018	-0.014	0.923
VKİ SDS	0.448	0.001	0.577	0.000	-0.204	0.160	-0.058	0.693	0.511	0.000
Boya uyan ağırlık	0.426	0.002	0.496	0.000	-0.095	0.514	0.079	0.589	0.505	0.000
Bel çevresi SDS	0.545	0.000	0.536	0.001	-0.545	0.000	-0.448	0.005	0.592	0.000
Kalça çevresi	0.529	0.001	0.559	0.000	-0.533	0.001	-0.440	0.006	0.577	0.000
Bel/kalça oranı	0.076	0.653	-0.089	0.612	-0.071	0.676	-0.065	0.702	0.078	0.644
Üst kol çevresi	0.490	0.001	0.487	0.001	0.534	0.000	-0.429	0.005	0.562	0.000
Biceps DYK	0.720	0.000	0.461	0.006	-0.574	0.000	-0.409	0.013	0.689	0.000
Suprailak DYK	0.725	0.000	0.386	0.024	-0.595	0.000	-0.427	0.009	0.698	0.000
Triseps DYK	0.712	0.000	0.453	0.005	-0.579	0.000	-0.423	0.007	0.689	0.000
Triseps DYK SDS	0.427	0.007	0.396	0.015	-0.417	0.008	-0.271	0.096	0.432	0.006
Subskapuler DYK	0.731	0.000	0.390	0.017	-0.588	0.000	-0.420	0.008	0.710	0.000
Subskapuler DYK SDS	0.361	0.024	0.300	0.072	-0.283	0.081	-0.122	0.460	0.356	0.026
Kemik yaşı	0.203	0.166	0.164	0.275	-0.019	0.897	0.147	0.317	0.259	0.079
Vücut yağ yüzdesi (total) (%)	0.572	0.000	0.441	0.009	-0.603	0.000	-0.432	0.009	0.601	0.000

Tablo 35. Tüm KAH vakalarının laboratuvar verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan indeksler ile ilişkisinin araştırılması

	HOMA-IR		HOMA-B		QUICKI		Açlık G/İ		Açlık İ/G	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
C-peptid	0.315	0.080	0.502	0.004	-0.567	0.000	-0.567	0.001	0.446	0.01
IGF-I	0.255	0.087	0.077	0.620	-0.053	0.725	0.106	0.483	0.310	0.036
IGF-I SDS	-0.064	0.674	0.176	0.253	0.061	0.685	0.026	0.863	-0.086	0.569
IGFBP-3	0.277	0.062	-0.100	0.518	-0.055	0.719	0.059	0.695	0.347	0.018
IGFBP-3 SDS	-0.077	0.611	-0.148	0.337	0.048	0.754	-0.001	0.994	-0.044	0.771
Kolesterol	-0.048	0.746	-0.130	0.382	0.250	0.084	0.304	0.034	0.007	0.961
Trigliserid	0.220	0.128	0.166	0.266	-0.192	0.187	-0.092	0.532	0.308	0.031
LDL	-0.037	0.798	-0.151	0.310	0.231	0.111	0.308	0.031	-0.002	0.989
HDL	-0.328	0.021	-0.113	0.448	0.291	0.043	0.180	0.215	-0.295	0.039
VLDL	0.477	0.001	0.132	0.289	-0.274	0.057	-0.118	0.421	0.490	0.000
17 OH Progesteron	0.267	0.066	0.264	0.076	-0.160	0.278	-0.115	0.436	0.283	0.051
Androstenedion	-0.033	0.826	-0.194	0.196	-0.029	0.847	-0.058	0.693	-0.028	0.850
Testosteron	0.158	0.441	-0.113	0.591	-0.104	0.612	0.025	0.905	-0.05	0.808
Log leptin	0.475	0.001	0.513	0.001	-0.206	0.179	-0.016	0.920	0.557	0.000
Adiponektin	-0.370	0.011	-0.306	0.044	0.115	0.445	-0.091	0.546	-0.422	0.004
Ghrelin	-0.281	0.059	-0.340	0.024	0.130	0.389	-0.014	0.927	-0.315	0.033
HK dozu (mg/m²/gün)	0.013	0.927	-0.024	0.874	-0.009	0.952	-0.036	0.805	0.064	0.662
Fludrokortizon dozu (µg/gün)	-0.295	0.206	0.112	0.640	0.244	0.290	0.253	0.282	-0.259	0.271

Beta hücre fonksiyonunu gösteren insülinojenik indeks ile anne VKİ (r=0.372, p=0.033), baba VKİ (r=0.374, p=0.045) arasında pozitif korelasyon vardı. OGTT’de 2.saatteki glukoz/insülin oranı ile boy arasında negatif (r= -0.293, p=0.041) ilişki mevcuttu. Matsuda indeksi ile ağırlık SDS, VKİ SDS, boya uyan ağırlık, bel çevresi SDS, kalça çevresi, üst kol çevresi, subkutan DYK ve total vücut yağ oranı arasında negatif korelasyon vardı (Tablo 36).

Tablo 36. Tüm KAH vakalarının antropometrik verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan bazı indeksler ile ilişkisinin araştırılması

	İnsülinojenik İndeks		Glükoz / İnsülin (2..st)		Matsuda	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.141	0.366	-0.214	0.140	-0.340	0.028
Gestasyon haftası	-0.099	0.544	0.01	0.947	-0.012	0.943
Doğum tartısı	-0.039	0.818	0.125	0.430	-0.011	0.948
Doğum tartı SDS	0.053	0.754	0.124	0.434	-0.001	0.995
Anne VKİ	0.372	0.033	-0.142	0.422	0.018	0.923
Baba VKİ	0.374	0.045	-0.108	0.579	-0.184	0.350
Ağırlık SDS	0.234	0.130	-0.094	0.519	-0.352	0.022
Boy SDS	0.135	0.389	0.047	0.747	0.078	0.622
VKİ SDS	0.184	0.238	-0.160	0.272	-0.415	0.006
Boya uyan ağırlık	0.142	0.362	-0.158	0.278	-0.463	0.002
Bel çevresi SDS	0.284	0.098	-0.298	0.073	-0.488	0.003
Kalça çevresi	0.290	0.091	-0.293	0.079	-0.494	0.003
Bel/kalça oranı	-0.014	0.939	-0.037	0.829	0.055	0.759
Üst kol çevresi	0.218	0.183	0.205	0.192	0.536	0.001
Biceps DYK	0.182	0.304	-0.164	0.338	-0.570	0.001
Suprailiak DYK	0.229	0.193	-0.149	0.385	-0.596	0.000
Triceps DYK	0.178	0.293	-0.154	0.350	-0.580	0.000
Triceps DYK SDS	0.067	0.695	-0.103	0.531	-0.515	0.001
Subskapuler DYK	0.208	0.216	-0.184	0.263	-0.588	0.000
Subskapuler DYK SDS	0.019	0.909	-0.056	0.735	-0.388	0.019
Vücut yağ yüzeyi (total) (%)	0.175	0.323	-0.155	0.365	-0.644	0.000

Tablo 37. Tüm KAH vakalarının laboratuvar verilerinin insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan indeksler ile ilişkisinin araştırılması

	İnsülinojenik İndeks		Glükoz 2/ İnsülin 2.st		Matsuda	
	r	p	r	p	r	p
C-peptid	0.133	0.490	-0.210	0.249	-0.537	0.003
IGF-I	0.294	0.065	-0.103	0.495	-0.397	0.012
IGF-I SDS	0.157	0.333	0.098	0.519	0.052	0.751
IGFBP-3	0.256	0.110	0.065	0.668	-0.367	0.021
IGFBP-3 SDS	0.078	0.634	0.127	0.400	-0.026	0.875
Kolesterol	0.056	0.720	-0.022	0.883	-0.181	0.252
Trigliserid	0.042	0.790	-0.116	0.428	-0.245	0.118
LDL	0.091	0.563	0.060	0.683	-0.260	0.097
HDL	-0.036	0.818	-0.019	0.899	0.247	0.115
VLDL	0.030	0.849	-0.155	0.289	-0.323	0.037
17 OH Progesteron	-0.101	0.520	-0.090	0.543	-0.111	0.484
Androstenedion	-0.205	0.187	-0.073	0.622	0.036	0.821
Testosteron	-0.010	0.966	0.091	0.659	0.085	0.707
Leptin (log)	0.347	0.033	-0.248	0.105	-0.567	0.000
Adiponektin	-0.238	0.138	0.0	0.998	0.572	0.000
Ghrelin	-0.05	0.758	0.327	0.027	0.463	0.003
HK dozu (mg/m²/gün)	-0.105	0.502	0.099	0.497	0.164	0.298
Fludrokortizon dozu (µg/gün)	-0.377	0.123	0.345	0.136	0.068	0.795

İnsülinojenik indeks ile log leptin arasında pozitif korelasyon ($r=0.347$, $p=0.033$) vardı, leptin düzeyi arttıkça, insülinojenik indeks düzeyi de artmakta idi.

OGTT'de 2.saatteki glukoz/insülin oranı ile ghrelin düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.327$, $p=0.027$).

Matsuda indeksi ile C-peptid ($r= -0.537$, $p=0.003$), IGF-1 ($r= -0.397$, $p=0.012$), IGFBP-3 ($r= -0.367$, $p=0.021$), VLDL ($r= -0.323$, $p=0.037$) ve log leptin ($r= -0.567$, $p=0.000$) arasında negatif korelasyon mevcuttu. Matsuda indeksi ile adiponektin ($r=0.572$, $p=0.000$) ve

ghrelin düzeyleri ($r=0.463$, $p=0.003$) arasında pozitif korelasyon vardı, bu indeks düştükçe adiponektin ve ghrelin düzeyi de azalmaktaydı (Tablo 37).

b. Grup 1 (İnsülin direnci olan) 'in korelasyonları

Ghrelin ile log leptin arasında negatif korelasyon ($r= -0.532$, $p=0.013$) vardı. Hidrokortizon dozu ile yalnızca IGFBP-3 SDS arasında pozitif güçlü korelasyon ($r=0.571$, $p=0.007$) vardı, doz arttıkça IGFBP-3 SDS'si de artmaktaydı. Tüm KAH vakalarında da hidrokortizon dozu ile IGFBP-3 arasında pozitif korelasyon vardı (Bkz. Korelasyonlar: a maddesi). İnsülin direnci olan, Grup 1'de tüm vakalar ve Grup 2'den farklı olarak hidrokortizon dozu ile log leptin ve androstenedion düzeyleri arasında ilişki yoktu.

c. Grup 2 (İnsülin direnci olmayan) 'nin korelasyonları

Hidrokortizon dozu ile log leptin ($r= -0.552$, $p=0.006$) arasında negatif, androstenedion arasında pozitif ($r=0.567$, $p=0.003$) korelasyon vardı. Grup 2'de; tüm vakalar ve Grup 1'den farklı olarak hidrokortizon dozu ile IGFBP-3 SDS arasında ilişki yoktu.

d. Grup 3 (kontrol grubu)'ün korelasyonları

Ghrelin düzeyi ile açlık insülin düzeyi arasında ($r= -0.845$, $p=0.000$) güçlü negatif korelasyon vardı. Antropometrik veriler ve diğer laboratuvar parametreleri, insülin direnci indeksleri arasında korelasyon saptanmadı.

G. ÇOKLU REGRESYON ANALİZLERİ

İnsülin direnci gelişmesi açısından VKİ SDS, adiponektin, ghrelin, log leptin, ergenlik durumu, cinsiyet, ailede şişmanlık ve diyabet varlığı gibi değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. İnsülin direnci gelişmesine bu değişkenler içinde yalnızca adiponektin düzeyinin etkili olduğu saptandı ($p=0.014$) (Tablo 38).

Tablo 38. KAH vakalarında insülin direncini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

<i>Değişken</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>Olasıklar Oranı (Odd Ratio)</i>	<i>G.A. (%95) Alt sınır Üst sınır</i>	
VKİ SDS	0.122	0.577	1.130	0.736	- 1.733
Adiponektin	0.000	0.014	1.000	1.000	- 1.000
Ghrelin	-0.001	0.364	0.999	0.997	- 1.001
Log Leptin	1.796	0.062	6.026	0.911	- 39.848
Ergenlik durumu	-0.768	0.476	0.464	0.056	- 3.837
Cinsiyet	2.090	0.102	8.084	0.661	- 98.876
Ailede diyabet	-1.4	0.262	0.247	0.021	- 2.850
Ailede şişmanlık	-0.304	0.797	0.738	0.073	- 7.470
Sabit (insülin direnci)	3.518	0.159	33.719		

KAH vakalarında bağımlı değişken olarak OGTT'deki 0, 30, 60, 90 ve 120.dakika insülin toplamı, bağımsız değişkenler olarak ise log leptin, ghrelin, adiponektin, testosteron, androstenedion, ergenlik durumu, cinsiyet alınarak çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi uygulandı. İnsülin düzeyi üzerine en etkili değişken log leptin ($R^2=0.262$, $p=0.03$) idi (Tablo 39).

Tablo 39. KAH vakalarında OGTT'deki toplam insülin düzeyine etkili log leptin, VKİ SDS, ghrelin, adiponektin, testosteron, androstenedion, ergenlik durumu, cinsiyet gibi değişkenlerin çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>G.A. (%95) Alt sınır Üst sınır</i>	
	B	Standart hata	Beta				
Sabit (toplam insülin)	112.899	179.599		0.629	0.538	-267.834	- 493.632
Log Leptin	355.417	149.216	0.512	2.382	0.03	39.092	- 671.741

KAH vakalarında HOMA-IR'ye en etkili değişkenin saptanması için bağımsız değişkenler olarak VKİ SDS, adiponektin, günlük hidrokortzon dozu, ghrelin düzeyleri

alınarak çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi yapıldı. İnsülin direnci üzerine en etkili değişken leptin düzeyi idi ($R^2=0.226$, $p=0.001$) (Tablo 40).

Tablo 40. KAH vakalarında HOMA-IR üzerine VKİ SDS, adiponektin düzeyi, günlük hidrokortizon dozu ve ghrelin düzeyinin etkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>G.A. (%95)</i>
	B	Standart hata	Beta			Alt sınır Üst sınır
Sabit (HOMA-IR)	0.435	0.686		0.634	0.530	-0.950 - 1.820
Log Leptin	2.155	0.616	0.475	3.497	0.001	0.911 - 3.399

KAH'lı vakalarda bağımlı değişken olarak log leptin düzeyi, bağımsız değişken olarak ise VKİ SDS, günlük hidrokortizon dozu ve açlık insülin düzeyi alınarak çoklu regresyon analizi yapıldı. Leptin düzeyi üzerine ise en fazla VKİ SDS, daha sonra ise sırasıyla HK dozu ve açlık insülin düzeyi etkili idi (Tablo 41).

Tablo 41. KAH'lı vakalarda leptin düzeyi üzerine etkili değişkenlerin çoklu regresyon analizi ile araştırılması

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>G.A. (%95)</i>
	B	Standart hata	Beta			Alt sınır Üst sınır
Sabit (Log Leptin)	0.957	0.194		4.934	0.000	0.565 - 1.349
VKİ SDS	0.134	0.026	0.579	5.22	0.000	0.082 - 0.186
HK dozu (mg/m ² /gün)	-0.0375	0.013	-0.274	-2.858	0.007	-0.064 - (-0.011)
İnsülin ₀ (µU/ml)	0.011	0.005	0.236	2.147	0.038	0.001 - 0.022

Kontrol grubunda ise insülin direnci indekslerinden olan HOMA-IR üzerine VKİ SDS, log leptin, ghrelin, adiponektin düzeylerinin etkisi çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile araştırıldı. En etkili değişkenin ghrelin olduğu saptandı ($R^2=0.371$, $p=0.027$) (Tablo 42).

Tablo 42. Kontrol grubunda HOMA-IR üzerine VKİ SDS, log leptin, ghrelin, adiponektin düzeylerinin etkisinin çoklu doğrusal adımsal regresyon analizi ile araştırılması

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>G.A. (%95)</i>
	B	Standart hata	Beta			<i>Alt sınır Üst sınır</i>
Sabit (HOMA-IR)	1.551	0.382		4.062	0.002	0.710 - 2.391
Ghrelin	-0.0007	0.000	-0.609	-2.549	0.027	-0.001 - 0.000

İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan indekslerden HOMA-IR, açlık glukoz / insülin oranı ve QUICKI'in insülin direnci olan ve olmayan gruplarda duyarlılık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri; HOMA-IR için eşik değer 2.5, açlık G/İ oranı için 7, QUICKI için ise 0.35 alınarak, hesaplandı. HOMA-IR'nin duyarlılık değeri %59 ve özgüllük değeri ise %96.3 bulundu. Açlık G/İ ve QUICK-I'in duyarlılık (% 77.2), özgüllük (% 92.6) ve pozitif kestirim değeri (% 89.5) eş, HOMA-IR'nin de pozitif kestirim değeri (% 92.8) G/İ ve QUICKI'inkine benzerdi (Tablo 43).

Tablo 43. HOMA-IR, açlık glukoz/insülin oranı ve QUICKI'in duyarlılık, özgüllüğü ve pozitif kestirim değeri

	Grup 1 (insülin direnci var)	Grup 2 (insülin direnci yok)
HOMA-IR <2.5	9	26
>2.5	13	1

Duyarlılık: $[13 / (13+9)] \times 100 = \% 59$

Özgüllük : $[26 / (26+1)] \times 100 = \% 96.3$

Pozitif kestirim değeri: $[13 / (13+1)] \times 100 = \% 92.8$

	Grup 1 (insülin direnci var)	Grup 2 (insülin direnci yok)
Açlık G/İ >7	5	25
< 7	17	2

Duyarlılık: $[17 / (17+5)] \times 100 = \% 77.2$

Özgüllük : $[25 / (25+2)] \times 100 = \% 92.6$

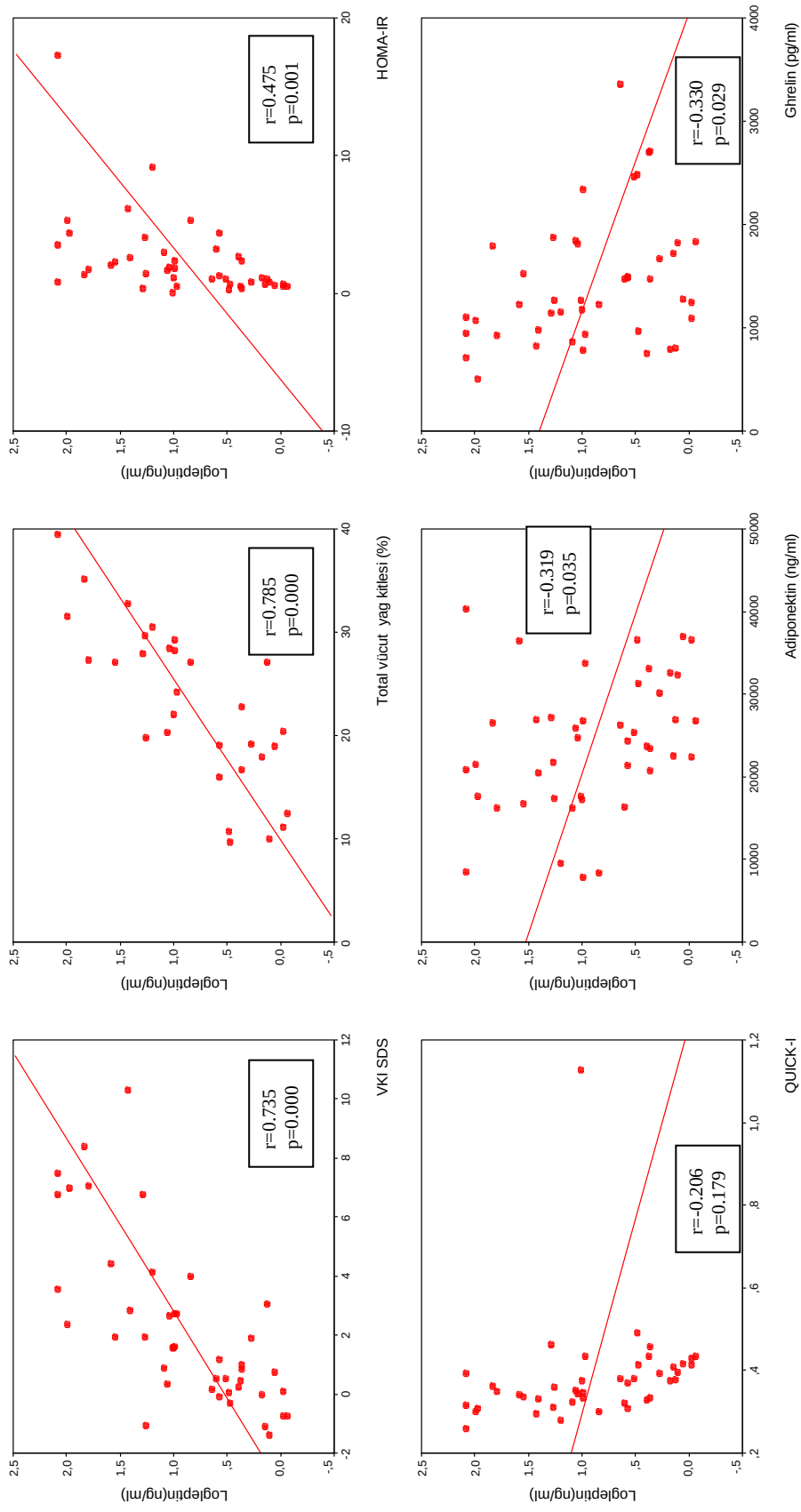
Pozitif kestirim değeri: $[17 / (17+2)] \times 100 = \% 89.5$

	Grup 1 (insülin direnci var)	Grup 2 (insülin direnci yok)
QUICK-I > 0.35	5	25
< 0.35	17	2

Duyarlılık: $[17 / (17+5)] \times 100 = \% 77.2$

Özgüllük : $[25 / (25+2)] \times 100 = \% 92.6$

Pozitif kestirim değeri: $[17 / (17+2)] \times 100 = \% 89.5$



Şekil 13. KAH vakalarında leptin düzeyleri ile bazı insülin direnci indeksleri, adiponektin ve ghrelin düzeyleri arasında ilişkinin araştırılması

BÖLÜM V

5. TARTIŞMA

Nonklasik 21 OHE KAH vakalarında erişkin dönemde uzun süreli androjenlere maruz kalmanın insülin duyarlılığını azalttığı ve insülin direncinin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir (4, 344). İnsülin direncinin ortaya çıkmasına bağlı olarak metabolik sendrom ve bu sendrom ile ilişkili olan dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu, koroner kalp hastalığı, diyabet gelişme riski artmaktadır (102). Son yıllarda klasik KAH vakalarında da daha çocukluk ve ergenlik döneminde insülin direnci gelişme riskinin arttığı; insülin ve leptin düzeylerinde artış olduğu bildirilmektedir (7, 345). Charmandari ve ark. tarafından çocuk ve ergen klasik KAH vakalarında insülin duyarlılığının azaldığı, insülin ve leptin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KAH vakalarında insülin direnci gelişmesinin ileride metabolik sendrom ve onun komplikasyonlarının ortaya çıkmasına yol açabileceğine dikkat çekilmiştir (7).

Az sayıdaki yayında; klasik KAH vakalarında çocukluk döneminden itibaren şişmanlık riskinin arttığına dikkat çekilmektedir (3,345,346). Bizim çalışmamızda da şişmanlık sıklığı ise %40.8 ve yüksekti.

Cornean ve ark. klasik 21 OHE KAH tanılı 22 (14 K, 8 E) vakayı longitudinal-retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Uygun glukortikoid tedavi dozu ve normal boy büyüme hızına rağmen vakaların VKİ SDS'sinde 1 yaş ile karşılaştırıldığında 5-10 yaşlar arasında belirgin artış olduğunu saptamışlardır. Sağlıklı çocuklarda VKİ'nin süt çocukluğunda hızla arttığı ve zirve değere ulaştığı, bundan sonra geç çocukluk dönemine kadar azaldığı ve sonra tekrar artış gösterdiği (adiposity rebound) bilinmektedir. Yine aynı araştırmacılar tarafından KAH vakalarında obezite riskinin arttığı ve süt çocukluğundan sonra tekrar yağ dokusu artışının sağlıklı çocuklara göre 3 yıl daha erkene kaydığı bildirilmiştir (3).

Völk ve ark. ise kesitsel ve retrospektif olarak 89 KAH tanılı (48 K, 41 E; yaş:0.2-17.9 yıl) vakayı değerlendirmişlerdir. Obezite sıklığını %16.5 ve normal popülasyondan yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada glukokortikoid dozu, yaş, kemik yaşı ileriliği ve ebeveyn obezitesinin şişmanlık sıklığının artışına katkıda bulunmasına karşın; doğum tartı ve boyu, serum leptin düzeyi, kullanılan glukokortikoid tipi, fludrokortizon dozu ile obezite sıklığı artışı arasında bir ilişki belirlenememiştir (345).

Knorr ve ark. tarafından yaşamın ilk 2 yılında yüksek dozda glukokortikoid tedavi alan KAH vakalarının %75'inde 6 yaşından sonra şişmanlık geliştiği bildirilmiştir (346).

Bizim çalışmamızda 49 (34 klasik 21 OHE, 4 21 OHE NK, 11 11 beta OHE) KAH vakasının % 44.9'unda insülin direnci geliştiği saptandı Şişmanlık ve insülin direncinin

yüksek bulunması literatürdeki çalışmaları destekliyordu. VKİ SDS insülin direnci olan KAH grubunda, insülin direnci olmayan gruba ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0.000$). Ayrıca insülin direnci olmayan grubun VKİ SDS'si kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.023$). İnsülin direnci olan KAH vakalarında doğum ağırlığı SDS'si, deri altı yağ dokusu kalınlığı (triseps, subskapular, biceps, suprailiyak), total yağ kitlesi oranı, bel çevresi SDS ve kalça çevresi yüksek saptandı. Gruplar arasında anne ve baba VKİ, ailede obezite, dislipidemi, koroner kalp hastalığı, diyabet ve hipertansiyon öyküsü, glukokortikoid ve fludrokortizon dozu, tedavi süresi, yaş, kemik yaşı açısından fark yoktu. KAH vakalarının güncel VKİ SDS'si ile doğum ağırlığı SDS'si ve doğum boyu SDS'si arasında ilişki yoktu.

Şişman çocuk ve ergenlerde insülin direnci ve ileride metabolik sendrom gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Yağ dokusu özellikle visceral yağ dokusu artışı SYA'lerin portal dolaşıma geçişine, insülinin karaciğerde klirensinin azalmasına ve periferik hiperinsülinemiye yol açmaktadır (161, 175, 347-349).

Viner ve ark. yaş dağılımı 2-18 yaş arasındaki, değişik etnik gruplara mensup toplam 103 şişman vakayı insülin direnci gelişme riski açısından değerlendirmişlerdir. Vakaların hepsine OGTT yapılmıştır. Vakaların %46'sında glukoz metabolizmasında bozukluk (%40'ında hiperinsülinemi, %0.8'inde bozulmuş açlık glukozu, %11'inde bozulmuş glukoz toleransı) olduğu saptanmıştır. Vakaların %30'unda dislipidemi, %32'sinde hipertansiyon belirlenmiştir. İnsülin direnci sendromu riskinin yaş ile arttığı, 12 yaşın altındaki vakaların yalnızca %30'unda insülin direnci sendromu saptanmıştır. Bu çalışmada şişman çocukların insülin direnci sendromu komponentlerinin ortaya çıkması bakımından yakından takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (161).

Weiss ve ark. tarafından metabolik sendrom gelişme riskinin orta derecede şişman çocuk ve ergenlerde %38.7, ağır derecede obezitesi olanlarda ise %49.7 olduğu bildirilmiştir. Metabolik sendrom prevalansının artışı, insülin direnci artışı ile yakından ilişkili bulunmuştur (175).

Srinivasan ve ark 8-17 yaş arasındaki toplam 745 şişman vakayı ileride metabolik sendrom gelişme riski açısından incelemişlerdir. Şişmanlığın ileride metabolik sendrom gelişme riski açısından güçlü bir gösterge olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada yaşamın erken yıllarında tartı alımının kontrol edilmesinin önemine dikkat çekilmiştir (349).

Çalışmamızda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı açısından çalışma grupları ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı.

Roche ve ark. 21 OHE bağlı klasik KAH tanılı 38 çocuk ve adolesanı kan basıncı değişiklikleri açısından 24 saat Holter kan basıncı monitorizasyonu yaparak

değerlendirmişlerdir. Vakaların %58'inde sistolik, %24'ünde ise diyastolik kan basıncı yüksekliği saptamışlardır. Vakaların %84'ünde ise fizyolojik olarak sistolik kan basıncında gece düşmesinin kaybolduğunu belirlemişlerdir. Sistolik kan basıncı VKI SDS ile özellikle kızlarda yakın ilişkili bulunmuştur, VKI SDS arttıkça sistolik kan basıncı da artmaktadır (350). Volk ve ark. 55 çocuk ve ergen klasik 21 OHE KAH vakasında 24 saat kan basıncı izlemi yapmışlardır. Sistolik kan basıncı ile VKI SDS arasında pozitif korelasyon olduğu, aşırı tartılı ve şişman olanlarda sistolik kan basıncı yüksek bulunmuştur. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile steroid ve fludrokortizon dozu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Normal tartılı KAH vakalarının ise diyastolik hipertansiyona eğilimli oldukları görülmüştür (351).

Çalışmamızda çalışma grupları ve kontrol grubu biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; ALT insülin direnci olan grupta insülin direnci olmayan gruba ve kontrol grubuna göre daha yüksekti. GGT düzeyi ise insülin direnci olan grupta daha yüksek, ancak insülin direnci olmayan grupta da kontrol grubuna göre yüksek saptandı. LDH, total protein ve albümin, düzeyleri insülin direnci olan grupta kontrol grubuna göre yüksekti. Total protein düzeyi insülin direnci olmayan grupta da kontrol grubuna göre yüksek ve aradaki fark anlamlı idi. CRP, CPK düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Kolesterol, trigliserid, VLDL düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmamasına karşın beklendiği gibi (102,352) insülin direnci olan grupta HDL düzeyi düşük ve kolesterol/HDL oranı yüksek saptandı. İnsülin direnci olan şişman yada şişman olmayan vakalarda CRP ile insülin direnci arasında kuvvetli pozitif ilişki bulunduğu bildirilmesine karşın (102,353), bizim çalışmamızda böyle bir ilişki varlığı gösterilemedi.

Çalışmamızda KAH vakaları ile kontrol grubu arasında IGF-I SDS'si açısından fark olmamasına karşın KAH vakalarında IGFBP-3 SDS'si anlamlı derecede yüksekti.

KAH vakalarında BH-IGF sisteminde de değişiklikler olduğu bildirilmektedir ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır. Sürekli yüksek kortizol düzeylerinin büyüme hormonu salınımı ve büyüme hızını azalttığı bilinmektedir (354-356).

Ghizzoni ve ark. prepubertal nonklasik KAH tanılı çocuklarda uykuda büyüme hormonu salınımının sağlıklı çocuklara göre farklılık gösterdiğini, uykuda bazal ve zirve büyüme hormonu salınımının KAH vakalarında arttığını saptamışlardır. KAH vakalarında kortizol düzeyi ile büyüme hormonu salınımı arasında negatif korelasyon olduğunu belirlemişlerdir ve gece hafif derecede kortizol yetersizliği olduğunu ve uykuda büyüme hormonu salınımını uyaran GHRH artışına karşın, büyüme hormonu salınımını baskılayan CRH ve SRIH

(somatostatin)'in baskılayıcı etkisinin kalkması ile büyüme hormonu salınımının arttığını ileri sürmüşlerdir (354).

Martinelli ve ark. tarafından sağlıklı çocuklarda spontan kortizol salınımı ile büyüme hormonu salınımı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IGFBP-1, IGFBP-2 ve IGFBP-3 düzeylerinin ayarlanmasında kortizol düzeylerinin etkisi olduğu bildirilmiştir (357).

Charmandari ve ark uygun glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavisi alan KAH tanılı vakalarda kontrol grubuna göre IGF-1 düzeylerini yüksek saptamışlardır. KAH vakalarında kortizol ile büyüme hormonu düzeyleri arasında pozitif, sağlıklı çocuklarda ise negatif korelasyon belirlemişlerdir (355).

Cavallo ve ark. ise glukokortikoid tedavi alan 21 OHE'ne bağlı KAH vakalarını iyi, kötü ve aşırı kontrollü olarak ayırarak, IGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırma yapmışlar ve gruplar arasında bir fark bulamamışlardır (358).

Cunha ve ark. 21 OHE tanılı 12 prepubertal çocuğun IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 ve IGFBP-3 düzeylerini vakaları iyi ve kötü kontrollü olarak alt gruplara ayırarak değerlendirmişlerdir. İyi kontrollü, yani glukokortikoid tedavisi yeterli olan grupta kötü kontrollü gruba göre IGF-1, IGFBP-2 ve IGFBP-3 düzeyleri daha yüksek, IGFBP-1 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç beklenmedik bir sonuç olup, glukokortikoid yetersizliği durumunun IGF sistemi üzerine androjenlerin etkisini maskelediğini düşündürmüştür. Ayrıca bu çalışmada kötü kontrollü vakalarda büyüme hızının artışında IGF-1, IGF-2 ve IGFBP-3'nin önemli rolü olmadığı ileri sürülmüştür. IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 ve IGFBP-3 düzeyleri ile androstenedion ve testosteron arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (356).

Çalışmamızda IGF-1 SDS'si ile 17 OH P ve androstenedion arasında negatif korelasyon mevcuttu, 17 OH P ve androstenedion düzeyi arttıkça IGF-1 SDS düşüyordu. IGF-1 SDS'si ile testosteron arasında korelasyon yoktu. Androstenedion ve 17 OH P düzeyleri düşük olanlarda IGF-1 SDS düzeyi daha yüksekti. IGF'lerin işlevinde önemli rol oynayan IGF bağlayıcı proteinlerden olan IGBP-3 SDS'si ile adrenal androjenler arasında ilişki bulunamadı. Çalışmamızda 17 OHP ve androstenedion düzeyi yüksek olan vakalarda IGF-1 SDS'in düşük olması bu vakalarda glukokortikoid eksikliğinin androjenlerin etkisini maskelediğini destekliyordu.

Gerçek erken püberte nedeniyle androjen artışı olan erkek çocuklarda androjenlerin artışı ile birlikte IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde de artış olduğu bildirilmiştir (359,360). Juul ve ark gerçek erken püberte tanılı erkek çocuklarında başlangıçta yüksek olan IGF-1 ve

IGFBP-3 düzeylerinin GnRH analoog ve antiandrojen tedavi ile anlamlı derecede düştüğünü göstermişlerdir (359).

KAH vakalarında ergenlik döneminde büyüme hormonu ve IGF-1 artışının, kortizonu aktif form olan kortizole çeviren 11 β hidroksteroidehidrogenaz 1 enzim aktivitesini baskılayarak hipokortizolemiye neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca BH ve IGF-1 etkisiyle glomeruler filtrasyon hızı arttığı için kortizol atılımının artması da hipokortizolemiye katkıda bulunmaktadır. Kortizol düzeyinin düşmesi ile ACTH artışı olmakta ve hiperandrojenemi ortaya çıkmaktadır. Hiperandrojenemiye 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz enzim aktivitesinde artış ve 3 β HSD enzim aktivitesinde azalma olması androjenlerin artışına katkıda bulunmaktadır (9).

Çalışmamızda VKİ SDS ile IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS arasında korelasyon saptanmadı. Açlık insülin düzeyi ile IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS arasında korelasyon bulunamadı.

Obezitede BH-IGF sisteminde değişiklikler olmaktadır. Obezitesi olan çocuklar sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında IGF-1 düzeyinin bazı çalışmalarda düşük, bazılarında yüksek, bazılarında ise değişmediği bildirilmiştir. Aşırı beslenme ve hiperinsülineminin IGF-1 yapımını arttırdığı düşünülmektedir. Park ve arkadaşları tarafından 36 obez, 39 obez olmayan çocuğun IGF-1, serbest IGF-1, IGFBP-3 ve IGFBP-1 düzeylerine bakılmıştır. Obez çocuklarda insülin ve IGFBP-3 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IGF-1, serbest IGF-1 ve IGFBP-1 düzeyleri arasında kontrol grubu ile fark saptanmamıştır. Obez çocuklarda IGF-1 düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. İnsülin düzeyi ile IGFBP-1 arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada obez çocuklarda normal IGF-1 ve artmış IGFBP-3 düzeyleri ile olasılıkla insülin düzeyinin artması veya aşırı beslenme ya da BH'ya yanıtın artması ile normal büyümenin temin edilebildiği ileri sürülmüştür (361).

Çalışmamızda insülin direnci olan ile olmayanlar arasında 17 OH progesteron, androstenedion ve testosteron düzeyleri açısından fark yoktu. Adrenal androjenler ile hem insülin direnci hem de pankreas β hücre fonksiyonunu gösteren indeksler arasında bir ilişki bulunamadı.

Spesier ve ark. tarafından nonklasik 21OHE vakalarında doğumsal metabolik bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan kronik hiperandrojeneminin insülin duyarlılığını azaltabildiği bildirilmiştir. İnsülin duyarlılığı ile 17 OH progesteron, androstenedion, testosteron ve DHEA arasında bir ilişki bulunamamıştır (4). Saygılı ve ark. hiperandrojenemisi olmayan kontrol vakaları ile hiperandrojenemisi olan nonklasik 21 OHE vakalarını insülin duyarlılığı açısından karşılaştırdıklarında KAH vakalarında insülin duyarlılığının azaldığını saptamışlardır (344).

Organizmada enerji dengesinde önemli rolü olan leptin düzeyi ile ilgili KAH vakalarında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (7, 344, 345, 351, 362-364).

Çalışmamızda leptin düzeyi, insülin direnci olan grupta insülin direnci olmayan KAH ve kontrol grubu vakalarına göre yüksek bulundu. Leptin ile beklenildiği gibi tartı SDS, VKİ SDS, boya uyan tartı, bel çevresi, üst kol çevresi, deri kıvrımları, kemik yaşı, total yağ yüzdesi arasında kuvvetli pozitif korelasyon vardı. Kontrol grubunda leptin düzeyleri ile antropometrik veriler arasında korelasyon yoktu. Leptin düzeyi arttıkça insülin düzeyi de yükseliyordu. Çoklu doğrusal adımsal regresyon analizinde insülin düzeyi üzerine etkili değişkenler olarak leptin, ghrelin, adiponektin, testosteron, androstenedion, püberte durumu, cinsiyet alındığında, en etkili değişkenin leptin olduğu belirlendi.

Charmandari ve ark. tarafından 18 klasik KAH ve 28 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Klasik KAH vakalarında iki mekanizma ile; 1) adrenomedullar işlevin bozulduğu, katekolamin yapımının azaldığı ve beta reseptörlerin baskılanamamasından ve 2) VKİ artışı ile insülin ve leptin salınımında artış olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada leptin düzeyinin çoklu adımsal regresyon analizi ile en iyi serum insülin düzeyi, VKİ, cinsiyet ile öngörülebileceği bildirilmiştir. HOMA-IR, KAH vakalarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hidrokortizon dozu ile leptin düzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir (7).

Matsuoka ve ark. 21 OHE tanısı konan bir kız çocuğunda glükokortikoid tedavi öncesi testosteron düzeyinin yüksek ve leptin düzeyinin düşük, tedavi başladıktan sonra testosteron düzeyinin düşmesiyle birlikte leptin düzeyinin yükseldiğini gözlemişlerdir. Androjenlerin leptin yapımını baskıladığı ve buna bağlı olarak leptin düzeylerinin düşük bulunduğu öne sürülmüştür (362).

Poyrazoğlu ve ark. tarafından onbir 21 OHE vakasında glukokortikoid tedavi öncesi ve tedavi alırken 3. ayda leptin düzeylerine bakılmıştır. Tedavi öncesi leptin düzeyi düşük, tedavi altında leptin düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Tedavi öncesi ve tedavi altında iken leptin düzeyi ile kortizol düzeyi arasında pozitif, testosteron düzeyi arasında ise negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Tedavi öncesi VKİ normal iken glukokortikoid tedavi ile VKİ'de artış gözlenmiştir. Hidrokortizon dozu ile 17 OH P, androstenedion, kortizol ve leptin düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (363).

Bizim çalışmamızda ise tedavi altında KAH vakalarımızda leptin düzeyi ile testosteron, androstenedion, 17 OH P düzeyleri arasında ilişki bulunamadı. Hidrokortizon dozu ile leptin düzeyi arasında negatif korelasyon vardı, hidrokortizon dozu arttıkça leptin düzeyi azalıyordu. Glukokortikoidlerin leptin yapımını arttığını gösteren çalışmalar vardır. Tan ve ark. adrenalectomi uygulanmış olan sıçanlarda leptin düzeyinin düşük olduğunu belirlemişler ve

dekzametazon yerine koyma tedavisine başlandıktan sonra leptin düzeylerinin normal sınırlar içine çıktığını gözlemişlerdir (364). Sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada 2 haftalık düşük ve tek doz dekzametazon tedavisi ile leptin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (365). Ancak akut değil de, Cushing sendromu gibi kronik kortizol yüksekliğine maruz kalan vakalarda leptin düzeyinin yüksek olmadığı belirlenmiştir (366).

Zakrzwska ve ark sıçanlara intraserebroventriküler dekzametazon verdiklerinde, NPY'nin arttığını, CRH düzeyinin azalıp, iştah ve tartı alımının arttığını gözlemişlerdir. Glukokortikoidlerin leptin düzeyini insülin düzeyini de artırarak yükselttiğini belirlemişlerdir (367). Leptinin adrenal korteksten direkt olarak steroid yapımını hem hayvanlarda hem de insanlarda baskıladığı gösterilmiştir. Steroid biyosentezinde hız belirleyici olan P450scc enziminin aktivasyonunu düzenleyen steroidjenik akut regülatör protein (StAR) ekspresyonunu baskıladığı gözlenmiştir. Hiperleptinemi STAR ekspresyonunu azaltarak kortizol yapımını düşürür ve adrenal kriz gelişmesine yol açabilir (368).

Riepe ve ark akut olarak katekolaminlerin artması ile kontrol grubu vakalarında leptin yapımının baskılanmasına karşın , altı 21 OHE vakasında yetersiz epinefrin rezervi nedeniyle leptin yapımının baskılanmadığını ve leptin düzeyinin yüksek kaldığını göstermişlerdir. Katekolaminlerin eksikliğine bağlı hiperleptineminin KAH vakalarında klinik bulguların ağırlığına katkıda bulunabileceğine dikkat çekilmiştir (369).

İşgüven ve ark prepübertal on yedi 21 OHE ve 18 kontrol grubu vakaları arasında insülin, leptin, lipid düzeylerini benzer bulmuşlardır. Ancak KAH grubunda biyoelektrik impedans yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranının daha yüksek olduğunu saptamışlardır.. Bu çalışmada leptin düzeyleri ile androstenedion, 17 OHP, insülin ve günlük hidrokortizon tedavi dozu arasında bir ilişki bulunamamıştır (370).

Leptin düzeyleri sağlıklı kızlarda erkeklerden daha yüksek olup, günümüze kadar yapılan çalışmalarda KAH vakalarında kız-erkek farklılığının kaybolduğu, leptin düzeylerinin kız ve erkeklerde benzer olduğu gösterilmiştir (7, 345, 363, 370). Bizim çalışmamızda da kız-erkek farklılığı yoktu.

Völkl ve arkadaşları 54 KAH vakasında leptin düzeyleri ile VKİ SDS, yaş ve Tanner evresi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bu çalışmada da günlük hidrokortizon dozu ile leptin üzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir (345).

Çalışmamızda çoklu regresyon analizi ile leptin düzeyi üzerine etkili faktörler araştırıldığında; VKİ SDS, günlük hidrokortizon dozu ve açlık insülin düzeyinin leptin düzeyi üzerine etkili olduğu belirlendi.

Saygılı ve ark kadın nonklasik KAH vakalarında açlık ve tokluk insülin düzeylerinin yüksek ve insülin duyarlılığının azaldığını, ancak leptin düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir.

Bir çalışmada Völkl ve arkadaşları 21 OHE bağlı KAH vakalarında leptin düzeylerini normal sınırlar içinde bulmalarına karşın ve eriyebilen leptin reseptörü (sOB-R) düzeylerini düşük bulmuşlardır. KAH vakalarında sOB-R düzeylerinin düşük bulunmasının fazla tartılı olma veya şişmanlık riskinin artmasına katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (371).

Bizim çalışmamızın ve literatürdeki diğer çalışmaların ışığında leptin düzeyleri, insülin düzeyleri ve VKİ SDS artışı ile yakın ilişkili bulunmuştur ve insülin direncinin gösterilmesinde KAH vakalarında da iyi bir göstergedir.

Leptin gibi yağ dokusundan salınan, şişmanlık ve insülin direnci ile ilişkisi olduğu gösterilmiş olan adiponektin (220) düzeyi çalışmamızda insülin direnci olan KAH vakalarında düşük bulundu. Hem çalışma hemde kontrol grubu vakalarında adiponektin düzeyleri açısından kız-erkek farkı yoktu. Adiponektin düzeyi ile açlık insülin düzeyi, açlık insülin/VKİ, kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri ve IGF-1 SDS arasında negatif korelasyon mevcuttu. Adiponektin yaş ve kemik yaşı ile azalıyordu ($r=-0.297$, $p=0.045$ ve $r=-0.373$, $p=0.011$). Adiponektin ile VKİ SDS arasında ilişki gösterilememesine karşın, boya uyan tartı ve total vücut yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon vardı. Viseral yağlanmayı gösteren bel çevresi, kalça çevresi ile adiponektin arasında negatif korelasyon var iken, derialtı yağlanmasını gösteren triceps DYK SDS ve subskapuler DYK SDS arasında ilişki gösterilemedi. Hidrokortizon tedavi dozu ile adiponekin düzeyi arasında ilişki bulunamadı. KAH vakalarında insülin direnci gelişmesini etkileyen VKİ SDS, adiponektin, leptin, püberte durumu, cinsiyet, ailede obezite ve diyabet varlığı gibi faktörler alınarak lojistik regresyon analizi yapıldığında, insülin direnci gelişmesinde yalnızca adiponektin düzeyinin etkili olduğu saptandı ($p=0.014$). Adiponektin düzeyi ile insülin direncinin araştırılmasında kullanılan indeksler arasında ilişki araştırıldığında; HOMA-IR ($r=-0.370$, $p=0.011$), HOMA-B ($r=-0.306$, $p=0.044$), açlık insülin/glukoz oranı arasında ($r=-0.422$, $p=0.004$) negatif, Matsuda indeksi ile pozitif ($r=0.572$, $p=0.000$) korelasyon mevcuttu.

Adiponektin AMPK ve PPAR- γ aktivasyonu ile karaciğerde glukoneogenezin azalmasına, kaslarda glukoz kullanımının artmasına ve böylece kan şekerinin düşmesine yol açar. Adiponektin etkisi ile hem karaciğerde hem de kaslarda yağ asidi oksidasyonu artar. Adiponektin, insülin etkilerinin ve lipid metabolizmasının düzenlenmesine yardım etmektedir (220). Çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalar, erişkinlerde bildirildiği gibi adiponektin düzeylerinin düşmesinin insülin direnci, insülin duyarlılığının azalması,

şışmanlık ve lipid bozuklukları ile ilişki olduğuna işaret etmektedir (224-226, 231, 232, 372-374).

Son yıllarda yapılan hem insan hem de hayvan çalışmaları insülinin adiponektin ekspresyonunu düşürdüğünü göstermektedir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edildi, açlık insülin düzeyi arttıkça, adiponektin düzeyinin düştüğü gözlemlendi. IGF-1 adiponektin ekspresyonunu arttırmaktadır (220). Bizim çalışmamızda adiponektin düzeyi ile IGF-1 SDS arasında negatif korelasyon vardı, IGF-1 SDS arttıkça adiponektin düzeyinin düştüğü saptandı.

TNF- α , β -adrenerjik agonistler ve glukokortikoidlerin adiponektin transkripsiyon ve salınımını azalttığı bildirilmiştir (220). KAH vakalarında epinefrin rezervinin düşük olabilmesi ve suprafizyolojik dozlarda glukokortikoid yerine koyma tedavisi uygulanmak zorunda kalınabilmesinden dolayı adiponektin yapımının artmış olması beklenirdi. İnsülin direnci olmayan grupta kontrol vakalarına göre adiponektin düzeyi yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p=0.063$).

Çok yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ise Völkl ve arkadaşları 21 OHE bağlı KAH vakalarında adiponektin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Adiponektin düzeyi ile yaş, Tanner evresi, VKİ, serum DHEA-S, testesteron düzeyleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (375).

Anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkili olan adiponektin düzeyleri puberte öncesi sağlıklı kız-erkek çocuklarda farklı değilken, pubertal kızlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (230, 232). Bizim çalışmamızda KAH vakalarında, hem puberte öncesi hem de pubertal dönemde kız-erkek farkı yoktu.

Reinehr ve ark tarafından 21'i pubertal, 42 şışman çocuk değerlendirilmiştir. Bir yıl sonra bu vakalar tartı kaybı olan ($n=16$) ve olmayan çocuklar ($n=26$) olarak iki ayrı grup olarak tekrar incelenmiştir. Adiponektin düzeyi ile yaş, vücut yağ oranı ve insülin direnci arasında negatif korelasyon belirlenmişti. Puberte döneminde adiponektin düzeyi daha düşüktü. Tartı kaybı olan grupta yeniden adiponektin düzeyi artmış ve insülin direncinde düzelme saptanmıştır (232).

Bizim çalışmamızda da Park ve ark tarafından bildirildiği gibi serum adiponektin düzeyinin daha çok visceral yağlanmadan, leptin düzeyinin ise subkutan yağ dokusundan etkilendiği gösterilmiştir. Park ve ark tarafından düşük adiponektin ve yüksek leptin düzeylerinin artmış metabolik risk faktörlerinin göstergesi olduğu vurgulanmıştır (231).

Adiponektin düzeyleri etnik gruplar arasında farklılık gösterebilmektedir. Pima yerlilerinde, şışmanlıktan bağımsız olarak beyazlardan daha düşük bulunmuştur ve insülin duyarlılığının

azalmasına ve tip 2 diyabet gelişme riskine işaret ettiği öne sürülmüştür (225, 227). Weyer ve ark tarafından 23 beyaz ve Pima yerlisi olan 121 vakada hipoadiponektinemi derecesi, insülin direnci ve hiperinsülinemi derecesiyle şişmanlık ve glukoz intoleransı derecesinden daha yakın ilişkili bulunmuştur (225).

Adiponektin düzeyleri tip 2 diyabet tanılı vakalarda düşük bulunmuştur (229). Bir çalışmada, düşük adiponektin düzeyi gelecekte tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini öngörmede oldukça yararlı bulunmuştur (376).

Singhal ve ark şişman olmayan ve yaşları 13-16 yaş arasında değişen 294 sağlıklı ergenden oluşan bir çalışmada düşük adiponektin düzeyinin azalmış insülin duyarlılığını göstermede iyi bir gösterge olduğunu, adiponektin düzeyinin insülin direncinin patogeneğinde rol oynadığını bildirmişlerdir (372).

Bottner ve ark puberte döneminde, adiponektin düzeyini erkeklerde kızlardan iki kat daha az belirlemişlerdir. Androjen düzeyleri ile (özellikle testosteron) adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (377). Çalışmamızda KAH vakalarında testosteron, 17 OHP, androstenedion düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda adiponektin düzeyi ile insülin direnci ile yakın ilişkili bulunan leptin düzeyi arasında negatif korelasyon ($r=-0.319$, $p=0.035$) mevcuttu. KAH vakalarında da adiponektin düzeyi ile insülin direnci, hiperinsülinemi ve yağ oranı artışı arasında ilişki öngörülebilir.

Ghreltin somatotropik ve oreksijenik bir hormon olup, midede enteroendokrin hücrelerde sentez edilir. Enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Leptine karşıt olarak etki gösterir. Ghreltin düzeyi açlıkta yükselmekte, toklukta düşmektedir. İnsülin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir (233, 234). İnsülin direnci, hiperinsülinemisi olan vakalarda ve şişmanlarda ghreltin düzeyi düşük bulunmuştur (239, 243-251).

Günümüze kadar KAH vakalarında ghreltin düzeyleri ile ilgili bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamızda ghreltin düzeyi, insülin direnci olan vakalarda, insülin direnci olmayanlara göre biraz düşük bulundu ve aradaki fark sınırda anlamlı idi ($p=0.047$). Ghreltin düzeyi, yaş ve kemik yaşı ile negatif korelasyon gösteriyordu. KAH vakalarında ghreltin düzeyi ile VKİ SDS, boya uyan tartı, bel çevresi ve kalça çevresi arasında negatif korelasyon vardı. Ghreltin düzeyleri açısından hem çalışma hem de kontrol grubunda kız-erkek, prepübertal ve pübertal çocuklar arasında fark yoktu.

Çocukluk dönemi ve adolesanlarda yapılan çalışmalar, ghreltin düzeyinin cinsiyet ve ergenlik evresi ile değişiklik göstermediği bildirilmiştir (237, 251, 378).

Bellone ve ark tarafından 36 şişman ve 29 sağlıklı-normal tartılı çocuk değerlendirildiğinde, şişman olanlarda ghreltin düzeyi düşük bulunmuştur. Ghreltin düzeyi ile aşırı tartılı olmak ve

insülin salınımı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (237). Benzer başka bir çalışmada, Reinehr ve ark tarafından 37 şişman çocukta ghrelin düzeyi düşük belirlenmiştir. Çocuklara kaloriden kısıtlı diyet tedavisi uygulanmıştır. Bu çocuklar 1.yılın sonunda tartı kaybı olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Tartı kaybı olan çocuklarda ghrelin düzeyinde değişiklik olmadığı, ancak leptin düzeyinin düşme ve adiponektin düzeyinin artma, insülin direnci indekslerinde düzelme ve serum insülin düzeyinde azalma saptanmıştır (251).

Çalışmamızda ghrelin düzeyi ile glukoz, lipid düzeyleri, C-peptid, androstenedion, 17OHP, testosteron düzeyleri arasında ilişki gösterilemedi. Ghrelin ile leptin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmasına karşın, ghrelin ile adiponektin düzeyi arasında bir ilişki bulunamadı. Ghrelin ile açlık insülin düzeyi arasında negatif korelasyon ($r=-0.302$, $p=0.041$) vardı. İnsülin direnci indekslerinden HOMA-IR ile ghrelin düzeyi arasında ilişki bulunamadı. İnsülin salınımını gösteren HOMA-B ile ghrelin düzeyi arasında ($r=-0.340$, $p=0.024$) ve açlık insülin/glukoz oranı ile ghrelin düzeyi arasında ($r=-0.315$, $p=0.033$) negatif korelasyon vardı. Ghrelin ile OGTT’de 2.saat glukoz/insülin arasında ($r=0.327$, $p=0.027$) ve Matsuda indeksi arasında ($r=0.463$, $p=0.003$) pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ghrelin düzeyi ile açlık insülin düzeyi ve düzeltilmiş insülin düzeyi (açlık insülin/VKİ) arasında güçlü negatif korelasyon olmasına karşın, antropometrik ve laboratuvar verileri arasında ilişki saptanamadı. Kontrol grubunda insülin direnci indekslerinden HOMA-IR üzerine etkili faktörler çoklu adımsal regresyon analizi ile araştırıldığında, VKİ SDS, leptin, adiponektin, ghrelin düzeyleri arasında en etkili faktörün ghrelin düzeyi olduğu belirlendi ($R^2=0.371$, $p=0.027$). KAH vakalarında ise HOMA-IR üzerine en etkili faktörün leptin düzeyi olduğu bulundu.

Katsuki ve ark tarafından 18 şişman ve 18 şişman olmayan erişkin tip 2 diyabet vakası çalışmaya alınmıştır. Şişman olanlarda, şişman olmayanlara göre plazma ghrelin düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ghrelin düzeyi ile açlık insülin düzeyi, visceral ve subkutan yağ dokusu, total yağ alanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Düşük ghrelin düzeyinin obezite ve tip 2 diyabet gelişimine karşı koruyucu bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür (249).

Bacha ve ark tarafından 37 normal tartılı ve 23 obez prepübertal çocuk çalışmaya alınmıştır. Açlık ghrelin düzeyi obezitesi olan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu vakalara 3 saatlik OGTT uygulanmıştır. OGTT’ye ghrelin baskılanma yanıtı obezitesi olan grupta, normal tartılı gruba göre daha fazlaydı. OGTT’de 30.dakikadaki insülin yanıtı obezitesi olanlarda daha yüksek düzeydeydi. Obezitesi olanlarda ghrelin düzeyindeki azalmanın, bu vakalarda insülin etkilerine direnç gelişmesi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (379).

Pagotto ve ark tarafından 10 obez PKOS ve 10 obez kadın çalışmaya alınmıştır. Ghrelin düzeyi obez-PKOS vakalarında daha düşük, ancak her iki grupta ghrelin düzeyi ile androstenedion arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda ghrelin ile steroid sentezi veya etkisi arasında bir ilişki varlığı öne sürülmüştür (243).

Çalışmamızda KAH vakalarında ghrelin düzeyi ile androjenler arasında bir ilişki gösterilemedi.

KAH vakalarında insülin direnci, hiperinsülineminin gösterilmesinde ghrelin düzeyi de yol gösterici görünmektedir.

Klemp teknikleri, insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde altın standart olmalarına karşın, karmaşık, invazif ve özel deneyimli bir ekip çalışması gerektirdiğinden yaygın uygulanamaz. Bu nedenle büyük grup çalışmalarında açlık ölçümlerinden hesaplanan HOMA-IR, açlık G/İ oranı, QUICKI, OGTT'den hesaplanan Matsuda, Gutt indeksi gibi bir takım indeksler, insülin duyarlılığını ölçmede kullanılmaktadır. Bu indekslerden HOMA-IR dışındaki indekslerin henüz çocuk ve ergenlik dönemindeki normal sınırları belirlenmemiştir. Bu nedenle bu indekslerin insülin duyarlılığının ölçülmesinde kullanım alanları kısıtlıdır (257). Bizim çalışmamızda da insülin duyarlılığının ölçülmesinde kullanılan HOMA-IR'nın duyarlılığı düşük, fakat özgüllüğü yüksekti. Erişkinler için hesaplanmış eşik değerlerle QUICK-I ve açlık G/İ oranının duyarlılığı ve özgüllüğü belirlendiğinde özgüllük HOMA-IR'ye benzer, fakat duyarlılığı daha yüksek bulundu.

Keskin ve ark şişman ergenlerde insülin direncini değerlendirmek için açlık ölçüm indekslerini kullanmışlardır. Eşik değeri 3.16 kabul ettiklerinde HOMA-IR'in duyarlılığını %76, özgüllüğünü % 66 olarak belirlemişlerdir. HOMA-IR'nin epidemiyolojik çalışmalar için daha uygun bir indeks olduğunu ileri sürmüşlerdir (283).

Sonuç olarak; KAH tanısıyla izlenen çocuklar şişmanlık ve insülin direnci gelişimi riski açısından yakından takip edilmelidir. Antropometrik ölçümler ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirme yapılmalıdır. Açlık glukoz ve insülin düzeyleri ile hesaplanan HOMA-IR, QUICKI gibi indeksler, glukoz/insülin oranı yardımıyla ve OGTT yapılarak insülin duyarlılığında azalma açısından değerlendirme önerilir. KAH vakalarında daha çocukluk döneminden itibaren leptin, adiponektin ve ghrelin gibi bazı hormon düzeylerinde değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Leptin düzeyinde artış olması, adiponektin ve ghrelin düzeyinde düşme saptanması insülin direncinin gösterilmesinde yol gösterici olabilir. KAH'lı çocuklarda insülin duyarlılığındaki azalmanın erken dönemde tanınması ve önlem alınması ile erişkin yaşlarda sorun yaratabilecek metabolik sendrom ve onun komplikasyonlarının ortaya çıkma riski azaltılabilir. Ayrıca insülin duyarlılığının artırılmasına yönelik tedaviler, steroid

yerine koyma tedavi dozunun en azda tutularak uygun metabolik kontrolün sağlanmasına da katkıda bulunabilir.

BÖLÜM VI

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. KAH vakalarımız arasında şişmanlık (% 40.8) ve insülin direnci (% 44.9) sıklığı çok yüksek bulundu.
2. İnsülin direnci olan KAH vakalarında ALT, GGT, LDH, total protein, albümin düzeyler ve kolesterol/HDL oranı yüksek, HDL düzeyi ise düşük bulundu.
3. KAH vakalarında IGFBP-3 düzeylerinin yüksek olması BH-IGF ekseninin etkilendiğini göstermektedir. 17 OHP, androstenedion düzeyleri ile IGF-1 SDS arasında negatif korelasyon olması, glukokortikoid eksikliğinin androjenlerin etkisini maskelediğini desteklemektedir.
4. KAH vakalarımızda insülin direnci olan ve olmayanlar arasında 17 OH P, androstenedion ve testosteron düzeyleri açısından fark bulunamadı.
5. Adrenal androjenler ile hem insülin duyarlılığını hem de pankreas β hücre fonksiyonunu gösteren indeksler arasında bir ilişki saptanamadı.
6. KAH vakalarımızda enerji dengesinde önemli rolü olan leptin düzeyi yüksek bulunmuştur. Leptin düzeyi; insülin düzeyi ve VKİ SDS ile yakından pozitif ilişkili bulundu.
7. KAH vakalarımızda leptin düzeyi ile vücut yağ yüzdesi, deri kıvrımları, bel çevresi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise böyle bir ilişki gösterilemedi.
8. KAH vakalarımızda leptin düzeyleri açısından kız-erkek farkı yoktu.
9. Leptin insülin direncinin gösterilmesinde KAH vakalarında iyi bir gösterge olarak kullanılabilir.
10. Hidrokortizon ve mineralokortikoid dozu ile adrenal androjenler ve leptin düzeyi arasında ilişki bulunamadı.
11. İnsülin direnci saptanan KAH vakalarında adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. Adiponektin düzeyi düşüklüğü ile insülin direnci ve vücut yağ dokusu oranında artış öngörülebilir.
12. Ghrelin somatotropik ve oreksijenik bir hormon olup, insülin direnci olan vakalarda biraz düşük bulundu, aradaki fark sınırdan anlamlıydı.

13. Ghrelin düzeyi ile VKİ SDS, bel çevresi ve kalça çevresi arasında negatif korelasyon saptandı.
14. Ghrelin düzeyi ile adrenal androjen düzeyleri arasında bir ilişki gösterilemedi.
15. Ghrelin ile insülin direncini taramada yaygın olarak kullanılan açlık ölçüm indekslerinde HOMA-IR arasında ilişki bulunamadı.
16. Ghrelin, KAH vakalarında insülin direncinin gösterilmesinde yol gösterici olabilir. Daha önce KAH vakalarında ghrelin düzeyleri ile ilgili yayınlanmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.
17. HOMA-IR'nın duyarlılığı (%59) düşük, fakat özgüllüğü (%96.3) yüksekti. QUICKI ve açlık G/İ oranının özgüllüğü HOMA-IR'ye benzer, fakat duyarlılığı (%77.2) daha yüksek bulundu. İnsülin direncini taramada bu indekslerin birlikte kullanılması daha yararlı olabilir.
18. KAH vakalarında şişmanlık ve insülin direnci gelişme riski artmaktadır. İnsülin direnci gelişmesi ile ileride metabolik sendrom ve bu sendrom ile ilişkili olan dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu, koroner kalp hastalığı, diyabet gelişme riski yükselmektedir.
19. KAH vakalarında şişmanlığın engellenmesi hem insülin direnci ve ileride gelişebilecek metabolik sendromdan koruyucu etki sağlayabilir.
20. Hem yaşam kalitesini bozan ve hem de yaşam süresini kısaltan metabolik sendrom için riskli grupların tanınması, insülin direncine yönelik tedavi yöntemlerinin uygulanması ile bu sendromun bütün bulgularının ortaya çıkması engellenebilir, erken tanı konduğu için yaşam kalitesinin bozulması önlenebilir.
21. Günümüzde artık çocukluk döneminde de insülin direnci saptanmakta ve insülin direncinin yol açtığı sorunların temeli bu döneme dayanmaktadır. KAH'lı vakalarının da insülin duyarlılığının bozulması açısından dikkatle izlenmeleri ve önlem alınması önerilmektedir.
22. KAH vakalarında insülin direnci gelişme riski yüksek olduğundan, bu vakalarda periyodik olarak açlık ölçümleri ve OGTT yapılarak insülin duyarlılığı değerlendirilmelidir. İnsülin direncinin kontrol altında tutulması metabolik kontrolün sağlanmasında da yardımcı olacağı düşünülmektedir.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Speiser P.W.(2004): Congenital adrenal hyperplasia. In: Pescovitz OH and Eugster EA (eds): *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp. 601-613
2. Levine L.S(2000): Congenital adrenal hyperplasia, ***Pediatr Rev***, 21(5), 159-170
3. Cornean R.E., Hindmarsh P.C., Brook C.G.D.(1998): Obesity in 21-hydroxylase deficient patient, ***Arch Dis Child***, 78(3), 261-263
4. Speiser P.W., Serrat J., New M.I., Gertner J.M.(1992): Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-Hydroxylase deficiency, ***J Clin Endocrinol Metab***, 75(6), 1421-1424
5. Merke D.P., Chrousos G.P., Eisenhofer G., Weise M., Keil M.F., Rogol A.D., Van Wyk J.J., Bornstein S.R.(2000): Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency, ***N Engl J Med***, 343, 1362-1368
6. Charmandari E., Eisenhofer G., Mehlinger S.L., Carlson A., Wesley R., Keil M.F., Chrousos G.P., New M.I., Merke D.P.(2002): Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency, ***J Clin Endocrinol Metab***, 87(7), 3031-3037
7. Charmandari E., Weise M., Bornstein S.R., Eisenhofer G., Keil M.F., Chrousos G.P., Merke D.P. (2002): Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: Potential clinical implications, ***J Clin Endocrinol Metab***, 87(5), 2114-2120
8. Charmandari E., Brook C.G.D., Hindmarsh P.C. (2002): Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty?, ***Arch Dis Child***, 86, 266-269
9. Charmandari E., Brook C.G.D., Hindmarsh P.C. (2004): Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty, ***Eur J Endocrinol***, 151, U77-U82
10. White P.C., New M.I., Dupont B. (1987): Congenital adrenal hyperplasia , ***N Engl J Med***, 316(24), 1519-1524
11. New M.I. (2003): Congenital adrenal hyperplasia. In: Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology*, 4th edition, Marcel Dekker, Newyork, pp.175-192
12. Wajnrach M.P., New M.I.(2001): Defects of adrenal steroidogenesis. In: DeGroot LJ and Jameson JL(eds): *Endocrinology*, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 1721-1739

13. Miller W.L.(2002): The adrenal cortex. In: Sperling MA (ed): Pediatric Endocrinology, 2nd edition, Saunders, Philadelphia, pp. 385-438
14. Mesiano S., Jaffe R.B. (1997): Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex, *Endocr Rev*, 18(3), 378-403
15. Auchus R.J., Miller W.L. (2001) In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds): Endocrinology, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp.1616-1631
16. Carr B.R. (2000): Fertilization,implantation and endocrinology of pregnancy In: Griffin JE, Ojeda SR (eds): Textbook of Endocrine Physiology, 4th , Oxford University Press, Oxford, pp. 265-285
17. Langlois D., Li I.Y., Saez J.M. (2002): Development and function of the human fetal adrenal cortex , *J Pediatr Endocrinol Metab*; 15, 1311-1322
18. Bolt R.J., van Weissenbruch M.M., Lafeber H.N., Delemarre-van de Waal H.A. (2002): Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15, 759-769
19. Kaplan N.M.(2000): The adrenal glands. In Griffin JE , Ojeda SR(eds): Textbook of Endocrine Physiology, 4th edition, Oxford University Pres, Oxford, pp. 328-356
20. Migeon C.J. , Lanes R.L. (2003): Adrenal cortex : Hypo-hyperfunction. In Lifshitz F(ed), *Pediatric Endocrinology*, 4th edition, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 147-173
21. New M.I., Ghizzoni L. (2003): Congenital adrenal hyperplasia. In Lifshitz F(ed), *Pediatric Endocrinology*, 4th edition, New York, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 175-192
22. Pang S., Shook M.K.(1997): Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia, *Curr Opin Pediatr*, 9; 419-423
23. Pang S.Y., Wallace M.A., Hofman L. (1998): Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Pediatrics*, 81;866-874
24. Lee H.H., Kuo J.M., Chao H.T., Lee Y.J., Chang J.G., Tsai C.H., Ching B.C.(2000): Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in Chinese, *J Clin Endocrinol Metab*, 85(2); 597-600
25. Pang S., Murphey W., Levine L.S., Spence D.A., Leon A., La Franchi S., Surve A.S., New M.I. (1982): A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska, *J Clin Endocrinol Metab*, 55, 413-420

26. Therrell B.L.J., Berenbaum S.A., Manter-Kapanke V., et al. (1998): Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21 hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia, ***Pediatrics***, 101; 583-590
27. Speiser P.W. , Dupont B., Rubinstein P., Piazza A., Kastelan A., New M.I. (1985): High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency, ***Am J Hum Genet***, 37; 650-667
28. Sherman S.L., Aston C.E., Morton N.E., Speiser P.W., New M.I. (1998) : A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency, ***Am J Hum Genet***, 42; 830-838
29. Dunic M., Brkljacic L, Speiser P.W., et al. (1990) : An update on the frequency of nonclassic deficiency of adrenal 21-hydroxylase in the Yugoslav population, ***Acta Endocrinol*** , 122; 703-710
30. Kandemir N., Yordam N. (1997) : Congenital adrenal hyperplasia in Turkey : a review of 273 patients, ***Acta Paediatr***, 86(1): 22-25
31. Darendeliler F., Baş F., Saka N. , Kayserili H., Apak M., Karaaslan N., Bundak R., Salman T., Günöz H.(2000): Kuşkulu genitelyalı 103 hastanın etiyoloji, tanı ve cinsel kimlik açısından değerlendirilmesi, ***Klinik Gelişim***, 13; 109-114
32. Speiser P.W. (2001): Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency, ***Endocrinol Metab Clin North Am***, 30(1); 31-59
33. White P.C., Speiser P.W.(2000) : Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, ***Endocr Rev***, 21; 245-291
34. Prader A.(1954): Der genital befund beim pseudohermiphroditismus feminus der kengenitalen adrenogenitalen syndromes : Morphologie , Häufigkeit, Entwicklung und Vererbung der verschiedenen Genitalformen, ***Helv Paediatr Acta***, 9; 231-248
35. Kohn B., Day D., Alemzadeh R., et al. (1995) : Splicing mutation in CYP21 associated with delayed presentation of salt-wasting congenital adrenal hyperplasia, ***Am J Med Genet***, 57; 450-454
36. Oelkers W.K. (1996): Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure, ***Steroids***, 61; 166-171
37. Kuhnle U., Land M., Ulick S. (1986): Evidence for the secretion of on anti-mineralocorticoid in congenital adrenal hyperplasia, ***J Clin Endocrinol Metab***, 62; 934-940
38. Fitness J., Dixit N., Webster D., Torresani T., Pergolizzi R., Speiser P.W., Day D.J.(1999): Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers and a sex specific

- gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab*, 84(3): 960-966
39. Nordenstrom A., Wedell A., Hagenfeldt L., Marcus C., Larsson A. (2001): Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia : 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants, *Pediatrics*, 108(4): e 68
 40. New M.I. , Lorenzen F., Lerner A.J., et al. (1983): Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency : hormonal reference data, *J Clin Endocrinol Metab*, 57; 320-326
 41. Zarkovic M., Ciric J., Stojanovic M., et al.(1999): Optimizing the diagnostic criteria for standart (250-microg) and low dose (1-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function, *J Clin Endocrinol Metab*, 84; 3170-3173
 42. White P.C., New M.I., Dupont B. (1984): HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective genoencoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylajion, *Proc Natl Acad Sci USA*, 81; 7505-7509
 43. Carrol M.C., Campbell R.D., Porter R.R.(1985): The mapping of 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA , the major histocompatibilitiy complex in man , *Proc Natl Acad Sci USA*, 82, 521-525
 44. White P.C., Grossberger D., Onuler B.J., et al (1985) : Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man , *Proc Natl Acad Sci USA*, 82; 1089-1093
 45. Partanen J., Koskimies S., Sipila I., Lipsanen V.(1989): Major histocompatibility-complex gene markers and restriction fragment analysis of steroid 21-hydroxylase (CYP21) and complement C4 genes in classical adrenal hyperplasia patients in a single population, *Am J Hum Genet*, 44; 660-670
 46. Dupont B., Oberfield S.E., Smithwick E.M., Lee T.D., Levine L.S.(1977): Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency), *Lancet*, ii; 1309-1312
 47. Pollack M.S., Maurer D., Levine L.S., New N.I., Pang S. , Duchon M., Owens R.P., Merkatz I.R., Nitkowsky B.M., Saoks G., Dupont B. (1979): Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) by HLA typing, *Lancet*, 1; 1107-1108
 48. Holler W., Scholz S., Knorr D., Bidlingmaier F., Keller E., Albert E.D.(1985): Genetic differences in the salt-wasting , simple virilizing and nonclassical types of congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab* 60; 757-763

49. Speiser P.W., New M.I., White P.C. (1988): Molecular genetic analysis of nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA-B14; DR1, *N Engl J Med*, 319;19-23
50. Cytochrome P450, subfamily XXIA (steroid 21-hydroxylase, congenital adrenal hyperplasia, polypeptide 2, the Human Gene Mutation Database, Available at: <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120605.html>. Accessed September 2005
51. Tusie-Luna M.T., Traktman P., White P.C. (1990): Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus, *J Biol Chem*, 265: 20916-20922
52. Higashi Y., Hirotsuna T., Tanae A., et al.(1991): Effects of individual mutations in the P-450(C21) pseudogene on the P-450(C21) activity and their distribution in the patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency, *J Biochem* (Tokyo), 109: 638-644
53. Mornet E., Crete P., Kuttann F., et al. (1991): Distribution of deletions and seven point mutations on the CYP21B genes in three clinical forms of steroid 21-hydroxylase deficiency, *Am J Hum Genet*, 48; 79-88
54. Speiser P.W., Dupont J., Zhu D., et al. (1992): Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Invest*, 90; 584-595
55. Chin D., Speiser P.W., Imperato-Mc Finley J., et al. (1998): Study of a kindred with classic congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic challenge due to phenotypic variance, *J Clin Endocrinol Metab*, 83; 1940-1945
56. Jaaskelainen J., Levo A., Voutilainen R., Partanen J. (1997): Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: Good correlation in a well defined population, *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 3293-3297
57. Speiser P.W., New M.I. (1987): Genotype and hormonal phenotype in nonclassical 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab*, 64; 86-91
58. Mellon S.H., Miller W.L. (1989): Extra adrenal steroid 21-hydroxylation is not mediated by P450c21, *J Clin Invest*, 84; 930-936
59. Nordenstrom A., Thilen A., Hagenfeldt L., et al.(1999): Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab*, 84; 1505 -1509

60. Hughes I. (2002): Congenital adrenal hyperplasia: Phenotype and genotype, *J **Pediatr Endocrinol Metab***, 15(Suppl 5), 1329-1340
61. Wedell A. (1998): An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic and therapeutic aspects, *J **Pediatr Endocrinol Metab***, 11; 581-589
62. Torres N., Mello M.P., Germano C.M.R., Elias L.L.K., Moreira A.C., Castro M. (2003): Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the CYP21A1P to the CYP21A2 gene in congenital adrenal hyperplasia, ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, 36; 1311-1318
63. Pinto G., Tardy V., Trivin C., Thalassinou C., Lortat-Jacob S., Nihoul-Fekete C., Morel Y., Brauner R. (2003): Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Relevance of genotype for management, *J **Clin Endocrinol Metab***, 88; 2624-2633
64. Tükel T., Uyguner O., Wei J. Q., Yüksel-Apak M., Saka N., Song D.X., Kayserili H., Baş F., Günöz H., Wilson R.C., New M. I., Wollnik B. (2003): A novel semiquantitative polymerase chain reaction /enzyme digestion – based method for detection of large scale deletions/conversions of the CYP21 gene and mutation screening in Turkish families with 21-hydroxylase deficiency, *J **Clin Endocrinol Metab***, 88; 5893-5897
65. Wilson R.C., Mercado A.B., Cheng K.C. et al. (1995): Steroid 21-hydroxylase deficiency. Genotype may not predict phenotype, *J **Clin Endocrinol Metab***, 80; 2322-2329
66. Stoner E., D Martino-Nardi J., Kuhnle U., et al (1986): Is wasting in congenital adrenal hyperplasia due to the same gene as the fasciculata defect? ***Clin Endocrinol (Oxf.)***, 24; 9-20
67. Joint ESPE /LWES CAH working group.(2002): Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, ***Horm Res***, 58; 188-195
68. Clayton P.E., Miller W.L., Oberfield S.E., et al (2002): Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology, *J **Clin Endocrinol Metab***, 87; 4048-4053
69. Charmandari E., Lichtarowicz-Krynska E.J., Hindmarsh P.C., Johnston A., Aynsley-Gren A., Brook C.G. (2001): Congenital adrenal hyperplasia: Management during critical illness, ***Arch Dis Child***, 85; 26-28

70. Mullis P.E., Hindmarsh P.C., Brook C.G. (1990): Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency, *Eu J Pediatr*, 150; 22-25
71. Schnitzler J.J., Donahoe P.K. (2001): Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(1); 137-154
72. Meyer Bahlburg H.F.L. (2001): Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(1); 155-171
73. Merke D.P., Cutler G.B. (2001): New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(1): 121-135
74. VanWyk J.J., Gunther D.F., Ritzen E.M., Wedell A., Cutler G.B., Migeon C.J., New M.I. (1996): Therapeutic cotroversies: The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab*, 81(9): 3180-3182
75. Gunther D.F., Bukowski T.P., Ritzen M., Wedell A., VanWyk J.J. (1997): Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital hyperplasia: pre- and postoperative studies, *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 3324-3327
76. Wells S.A., Merke D.P., Cutler G.B., Chrousos G.P. (1998): Therapeutic controversy: the role of laparoscopic surgery in adrenal disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 83; 3041-3049
77. Vanwyk J.J., Ritzen E.M. (2003): The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 2993-2998
78. Gymrek G.A., New M.I., Sosa R.E., et al (2002): Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency, *Pediatrics*, 109: e28
79. Merke D.P., Bornstein S.R., Avila N.A., Chrousos G.P. (2002): Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Ann Intern Med*, 136; 320-334
80. Bornstein S.R., Webster E.L., Torpy D.J., Richman S.J., Mitsiades N., Igel M, et al. (1998): Chronic effects of a nonpeptide corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary-adrenal function, body weight, and metabolic regulation, *Endocrinology*, 139; 1546-1555
81. Merke D.P., Keil M., Jones J.V., Fields J., Hill S., Cutler G.B. (2000): Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 1114-1120

82. Quintos J.B.Q., Vogiatzi M.G., Harbison M.D., New M.I. (2001): Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analogue therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab*, 86; 1511-1517
83. Walker B.R., Stewart P.M. (2000): Carbenoxolone effects in congenital adrenal hyperplasia, *Clin Endocrinol*, 52; 246-248
84. Tajima T., Okada T., Max. M., Ramsey W., Bornstein S., Aguilare G. (1999): Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase deficient mice, *Gene Therapy*, 6; 1898-1903
85. Eugster E.A., Di Meglio L.A., Wright J.C., Freidenberg G.R., Seshadri R., Pescovitz O.H. (2001): Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency : A meta-analysis, *J Pediatr*, 138; 26-32
86. Migeon C.J., Wisniewski A.M. (2001): Congenital adrenal hyperplasia owing to 21 hydroxylase deficiency: Growth, development, and therapeutic considerations, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(1); 193-206
87. Thilen A., Woods K.A., Perry L.A., Savage M.O., Wedell A., Ritzen E.M. (1995): Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency, *Acta Paediatr*, 84; 894-898
88. Harsitai G., Solyom J., Battelino T., Lebl J., Pribilicova Z., Hauspie R., Kovacs J., Waldhauser F., Frisch H., and the MEWPE-CAH study group.(2001): Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency, *Horm Res*, 55; 161-171
89. Silva J.N., Kater C.E., Cunha C.F., Borato M. (1997): Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia, *Arch Dis Child*, 77; 214-218
90. Balsamo A., Cicognani A., Baldazzi L., Barbaro M., Baronio F., Gennari M., Bal M., Cassio A., Kontaxaki K., Cacciari E. (2003): CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 5680-5688
91. Cameron F.J., Tebbutt N., Montalto J., Yongg A.B.W., Zacharin M., Best J.D., Warne G.L. (1996): Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia, *Arch Dis Child*, 74; 406-411

92. Girgis R., Winter J.S.D. (1997): The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia, ***J Clin Endocrinol Metab***, 82; 3926-3929
93. Jaaskelainen J., Voutilainen R.(1996): Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency, ***Clin Endocrinol***, 45; 707-713
94. Pescovitz O.H., Comite F., Cassorla F., et al (1984): True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia : treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog, ***J Clin Endocrinol Metab***, 58; 857-861
95. Mulaikal R.M., Migeon C.J., Rock J.A. (1997): Fertility rates in female patients with CAH due to 21-hydroxylase deficiency , 316; 178-182
96. Urban M.D., Lee P.A., Migeon C.J. (1978): Adult height and fertility in men with congenital adrenal hyperplasia, ***N Engl Med***, 299: 1392-1396
97. Stikkelbroeck N.M., Otten B.J., Pasic A., et al. (2001): High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia, ***J Clin Endocrinol Metab***, 86; 5721-5728
98. Dunaif A. (1997): Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis, ***Endocr Rev***, 18; 774-800
99. Hague W.M., Adams J., Roda C., Brook C.G., de Bruyn R., Grant D.B., Jacobs H.S. (1990): The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives, ***Clin Endocrinol (Oxf)***, 33; 501-510
100. Dittmann R.W., Kappes M.E., Kappes M.H. (1992): Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia, ***Psychoneuroendocrinology***, 17; 153-170
101. Berenbaum S.A. (2001):Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia, ***Endocrinol Metab Clin North Am***, 30(1); 173-192
102. Ten S., Maclaren N.(2004):Insulin resistance syndrome in children, ***J Clin Endocrinol Metab***, 89; 2526-2539
103. Weise M., Mehlinger S.L., Drinkard B., Rawson E., Charmandari E., Hiroi M., Eisenhofer G., Yanovski J.A., Chrousos G.P., Merke D.P. (2004): Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise, ***J Clin Endocrinol Metab***, 89; 591-597

104. Jaresch S., Kornely E., Kley H.K., et al. (1992): Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia, ***J Clin Endocrinol Metab***, 74; 685-689
105. Ravichandran R., Laffety F., McGinniss M.J., et al. (1996): Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: Report of two patients with 21-hydroxylase deficiency, ***J Clin Endocrinol Metab***, 81; 1776-1779
106. Lightner E.S., Levine L.S. (1993):The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective, ***Am J Dis Child***, 147; 1274-1276
107. Bauman A., Bauman C.G.(1982): Virilizing adrenocortical carcinoma. Development in a patient with salt-losing congenital adrenal hyperplasia, ***JAMA***, 248; 3140-3141
108. Baş F. , Saka N., Darendeliler F., Tuzlalı S., İlhan R., Bundak R., Günöz H.(2000): Bilateral ovarian steroid cell tumor in congenital adrenal hyperplasia due to classic 11 β -hydroxylase deficiency, ***J Pediatr Endocrinol Metab***, 13; 663-667
109. Dumic M., Simunic V., Ilic-Forko J., Cvitanovic M., Plavsic V., Janjanin N., Ille J. (2001): Extraovarian steroid cell tumor ‘not otherwise specified’ as a rare cause of virilization in twelve-year-old girl, ***Horm Res***, 55; 254-257
110. Walker B.R., Skoog S.J., Winslow B.H., et al. (1997): Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenal genital syndrome, ***J Urol***, 157; 1460-1463
111. Speiser P.W., Heier L., Serrat J., et al (1995): Failure of steroid replacement to consistently normalize pituitary function in congenital adrenal hyperplasia: hormonal and MRI data, ***Horm Res***, 44; 241-246
112. Mercado A.B., Wilson R.C., Cheng K.C., Wei J-O., New M.I. (1995): Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency, ***J Clin Endocrinol Metab***, 80; 2014-2020
113. New M.I. (2001) : Prenatal treatment congenital adrenal hyperplasia, ***Endocrinol Metab Clin North Am***, 30(1); 1-13
114. Therrell B.L. (2001): Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia, ***Endocrinol Metab Clin North Am***, 30(1): 15-30
115. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Endocrinology. (2001): Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, ***Horm Res***, 55; 201-205

116. Olgemöller B., Roscher A.A., Liebl B., Fingerhut R. (2003): Screening for congenital adrenal hyperplasia: Adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 5790-5794
117. Gruneiro-Papendieck L., Prieto L., Chiesa A., Bengolea S., Bossi G., Bergada C. (2001): Neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia: Adjustment to the recall protocol, *Horm Res*, 55: 271-277
118. Fitness J., Dixit N., Webster D., Torresani T., Pergolizzi R., Speiser P.W., Day D.J.(1999): Genotyping of CYP21, linked chromosome 6 p markers , and a sex specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 960-966
119. White P.C. (2001): Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(1): 61-79
120. Rosler A., Leiberman E., Cohen T. (1992): High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco, *Am J Med Genet*, 42(6); 827-834
121. White P.C., Curnow K.M., Pascoe L. (1994): Disorders of steroid 11- β hydroxylase isozymes, *Endocr Rev*, 15(4); 421-438
122. Tritos N.A., Mantzoros C. (1998): Syndromes of severe insulin resistance, *J Clin Endocrinol Metab*, 83(9); 3025-3030
123. Moller D.E., Flier J.S.(1991): Insulin resistance: mechanisms, syndromes, and implications, *N Engl J Med*, 325; 938-948
124. Foster D.W., McGarry J.D. (2000): Glucose, lipid and protein metabolism. In Griffin JE, Ojeda SR(eds): Textbook of Endocrine Physiology, 4th edition, Oxford University Press, Oxford, pp.393-419
125. Steiner D.F., Bell G.I., Rubenstein A.H. (2001): Chemistry and biosynthesis of the islet hormones: Insulins, islet amyloid polypeptide (amylin), glucagon, somatostatin, and pancreatic polypeptide. In: DeGroot LJ, and Jameson JL(eds): Endocrinology , 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 667-696
126. Kahn S.E., Porte D.(2001): β cell dysfunction in type 2 diabetes: Pathophysiological and genetic bases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (eds): The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition, McGraw-Hill, Newyork, pp. 1407-1431

127. Taylor SI.(2001): Insulin action, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (eds): *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edition, McGraw-Hill, Newyork, pp. 1433-1469
128. Polonsky K.S., O'Meara N.M. (2001): Secretion and metabolism of insulin, proinsulin, and C-peptide. In: DeGroot LJ, and Jameson JL(eds): *Endocrinology*, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 697-711
129. White M.F., Myers M.G.(2001): The molecular basis off insulin action. In: DeGroot LJ, and Jameson JL(eds): *Endocrinology*, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp.712-727
130. Ullrich A., Bell J.R., Chen E.Y., et al. (1985): Human insulin receptor and relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes, ***Nature***, 13; 756-761
131. Krieg P.A., Melton D.A. (1987): *K/RT sequencing System Manual*, Madison, WI, Promega
132. Cook J.S., Hoffman R.P., Stene M.A., Hansen J.R. (1993): Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty, ***J Clin Endocrinol Metab***, 77; 725-730
133. Travers S.H., Jeffers B.W., Bloch C.A., Hill J.O., Eckel R.H.(1995): Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children, ***J Clin Endocrinol Metab***, 80; 172-178
134. Potau N., Ibanez L., Rique S., Carra scosa A.(1997): Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity, ***Horm Res***, 48; 219-226
135. Caprio S., Plewe G., Diamond M.P., Simonson D.C., Boulware S.D., Sherwin R.S., Tamborlane W.V.(1989): Increased insulin secretion in puberty: A compensatory response to reduction in insulin sensitivity, ***J Pediatr***, 114; 963-967
136. Ryan A.S. (2000): Insulin resistance with aging: Effects of diet and exercise, ***Sport Med***, 30(5); 327-346
137. Flier J.S., Mantzoros C.(2001): Syndromes of insulin resistance and mutant insulin DeGroot LJ, and Jameson JL(eds): *Endocrinology*, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 799-809
138. Dib K., Whitehead J.P., Humphreys P.J. et al. (1998): Impaired activation of phosphoinositide 3 kinase by insulin in fibroblasts from patients with severe insulin resistance and pseudoacromegaly, ***J Clin Invest***, 101; 1111-1120
139. Hawkins M., Rosetti L. (2005): Insulin resistance and its role in the pathogenesis of type 2 diabetes. In: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith

- RJ(eds): Joslin's Diabetes Mellitus, 14th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 425-448
140. Anderwald C., Roden M.(2004):Adipotoxicity and the insulin resistance syndrome, ***Ped Endocrinol Rev***, 1(3);310-319
 141. Leahy J.L., (2005): β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. In : Kahn CR, King GL , Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ(eds): Joslin's Diabetes Mellitus, 14th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 449-461
 142. Zimmet P.Z. (1993) : Hyperinsulinemia-how innocent a bystander?, ***Diabetes Care***, 16 (suppl 3); 56-70
 143. Koyama K., Chen G., Lee Y., Unger R.H. (1997): Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production : implications for hyperinsulinemia of obesity, ***Am J Physiol***, 273; E708-E713
 144. Pankow J.S., Jacobs D.R., Steinberger J., Moran A., Sinaiko A.R. (2004): Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome, ***Diabetes Care***, 27(3); 775-780
 145. Danadian K., Balasekaran G., Lewy V., Meza M.P., Robertson R., Arslanian S.A.(1999): Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes, ***Diabetes Care***, 22(8); 1325-1329
 146. Arslanian S.A., Bacha F., Saad R., Gungor N. (2005): Family history of type diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and insulin secretion in white youth, ***Diabetes Care***, 28(1); 127-131
 147. Sobngwi E., Boudou P., Mauvais-Jarvis F., Leblanc H., Velho G., Vexiau P., Porcher R., Hadjadj S., Pratley R., Tataranni P.A., Calvo F., Gautier J.F. (2003): Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes, ***Lancet***, 361; 1861-1865
 148. Barker D.J.P., Winter P.D., Winter P.D., Osmond C., Margetts B.(1989): Weight in infancy and death from ischemic heart disease, ***Lancet*** , 2271; 577-580
 149. Barker D.J.P., Hales C.N., Fall C.D.H., Osmond C., Phipps K., Clark P.M.S. (1993):Type 2 (non-insulin-depent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth, ***Diabetologia***, 36; 62-67
 150. Barker D.J.P.(1997): Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke, ***Acta Pediatr***, 423 (Suppl); 178-182

151. Cianfarani S., Martinez C., Maiorana A., Scire G., Spadoni G.L., Boemi S.(2004): Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and inversely related to postnatal catch-up growth, *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 1346-1351
152. Hofman P.L., Regan F., Jackson W.E., Jefferies C., Knight D.B., Robinson E.M., Cutfield W.S.(2004): Premature birth and later insulin resistance, *N Eng J Med*, 351; 2179-2186
153. McCance D.R., Pettitt D.J., Hanson R.L., Jacobsson L.T.H., Knowler W.C., Benett P.H. (1994): Birth weigh and non-insulin dependent diabetes : thrifty genotype pe, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*, 308: 942-945
154. Cianfarani S., Germani D., Branca F. (1999): Low birth weight and adult insulin resistance: the “catch-up growth” hypotesis, *Arch Dis Child* (Fetal Neonatal Ed), 81; F71-F73
155. Singhal A., Fewtrell M., Cole T.J., Lucas A. (2003): Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm, *Lancet*, 361; 1089-1097
156. Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. (2005): Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus, *Pediatrics*, 115; 290-296
157. Bujalska I.J., Kumar S., Stewart P.M. (1997): Does central obesity reflect “Cushing’s disease of the omentum?”, *Lancet*, 349;1210-1213
158. Stewart P.M., Toogood A.A., Tomlinson J.W. (2001): Growth hormone , insulin like growth factor-I and the cortisol-cortisone shuttle, *Horm Res*, 56: 1-8
159. Kotelevtsev Y., Holmes M.C., Burchell A., Houston P.M., Schmol D. et al. (1997): 11- β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94; 14924-14929
160. Sinha R., Fisch G., Teague B., Tamborlane W.V., Banyas B., Allen K., Savoye M., Rieger V., Taksali S., Barbetta G., Sherwin R.S., Caprio S.(2002): Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity, *N Engl J Med*, 346: 802-810
161. Viner R.M., Segal T.Y., Lich tarowioz-Krynska E., Hindmarsh P.(2005): Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity, *Arch Dis Child*, 90: 10-14

162. Flier J.S. (1985): The metabolic importance of nigricans, *Arch Dermatol*, 121; 193-194
163. Rogers D.L. (1991): Acanthosis nigricans, *Semin Dermatol*, 10; 160-163
164. Flier J.S., Eastman R.C., Minaker K.L., et al. (1985): Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism: Characterization of an insulin-resistant state district from the type A and B syndromes, *Diabetes* 34; 101-107
165. Dunaif A., Hoffman A.R., Scully R.E. et al. (1985): Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans, *Obstet Gynecol*, 66; 545-552
166. Stuart C.A., Pate C.J., Peters E.J. (1989): Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population, *Am J Med*, 87; 269-272
167. Arslanian S.A., Lewy V.D., Danadian K. (2001): Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: Roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 86; 66-71
168. Lewy V.D., Danadian K., Witchel S.F., Arslanian S.(2001): Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome, *J Pediatr*, 138 ; 38-44
169. Korbonits M., Gueorguiev M., O'Grady E., Lecoer C., Swan D.C., Mein C.A., Weill J., Grossman A.B., Froguel P.(2002): A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children, *J Clin Endocrinol Metab*, 87; 4005-4008
170. Passa P. (1992): Hyperinsulinemia: insulin resistance and essential hypertension, *Horm Res*, 38; 33-38
171. Depres J.P., Lamarche B., Mauriege P., Cantin B., Dagenais G.R., et al.(1996): Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease, *N Engl J Med*, 334; 952-957
172. Sorof J.M., Alexandrov A.V., Cardwell G., Portman R.J. (2003): Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure, *Pediatrics*, 111; 61-66
173. Reaven G.M.(1988): Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, 37; 1595-1607
174. The Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the 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) (2001): *JAMA*, 285; 2486-2497
175. Weiss R., Dziura J. Burgert T.S., Tamborlane W.V., Taksali S.E., Yeckel C.W., Allen K., Lopes M., Savoye M., Morrison J., Sherwin R.S., Caprio S.(2004): Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Eng J Med*, 350; 2362-2374
 176. Rodriguez-Moran M., Salazar-Vazouez B., Violante R (2004): Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years, *Diabetes Care*, 27; 2516-2517
 177. Chen W., Srinivasan S.R., Li S., XuJ., Berenson G.D., (2005): Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk, *Diabetes Care*, 28; 138-143
 178. Goodman E., Daniels S.R., Morrison J.A., Huang B., Dolan L.M. (2004): Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents, *J Pediatr*; 145: 445-451
 179. Olefsky J.M., Kruszynska Y.T.(2001): Type2 diabetes mellitus : Etiology, pathogenesis and natural history. In: De Groot LJ and Jameson JL(eds): Endocrinology 4th edition, WB Saunolers Company, Philadelphia, pp: 776-797
 180. Nesmith J.D. (2001): Type2 diabetes mellitus in children and adolescents, *Pediatr Rev*, 22; 147-152
 181. Alberti K.G.M.M. (1996): The clinical implications of impaired glucose tolerance, *Diab Med*, 13; 927-937
 182. Marceau P., Biron S., Hould F.-S., Marceau S., Simard S., Thung S.N., Kral J.G..(1999) : Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity, *J Clin Endocrinol Metab*, 84; 1513-1517
 183. De Fronzo D.A., Ferrarini.(1991): Insulin resistance : a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity , hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardio vascular disease, *Diabetes Care*, 14(3); 173-194
 184. Visse-M., Bouter L.M., McQuillan G.M., Wener M.H., Harris T.B. (1999): Elevated C- reactive protein levels in overweight and obese adults, *JAMA*, 282; 2131-2135
 185. Moller D.E.(2001): Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes, *Trends Endocrinol Metab*, 11; 212-217

186. Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G. (2001) Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280: E745-E751
187. Saitoh H., Kamoda T., Nakahara S., Hirano T, Matsui A.(1999): Insulin-like growth factor binding protein-1 as a predictor of glucose –stimulated hyperinsulinemia in prepubertal obese children, *Eur J Endocrinol*,140; 231-234
188. Ibanez L., Potau N., Zampolli M., Rique S., Saenger P., Carrascosa A. (1997): Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche, *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 2283-2288
189. Ahima R.S., Flier J.S.(2001): Leptin. In: De Groot LJ and Jameson JL(eds): Endocrinology, 4th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 605-614
190. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W. Bauer T.L., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., Mc Kee L.J., Bauer T.L., Caro J.F. (1996): Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans, *N Engl J. Med*, 334; 292-295
191. Gorden P., Gavrilova O.(2003): The clinical uses of leptin, *Current Opinion in Pharmacology*, 3; 655-659
192. Cohen P., Zhao C., Cai X., Montez J.M., Rohani S.C., Feinstein P., Mombaerts P., Friedman J.M.(2001):Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity, *J Clin Invest* , 108; 1113-1121
193. Bates S.H., Stearns W.H., Dundon T.A., Schubert M., Tso A.W., Wang Y., Banks A.S., Lavery H.J., Haq A.K., Maratos-Flier E., et al. (2003): STAT3 signaling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction, *Nature*, 421; 856-859
194. Spanswick D., Smith M.A., Groppi V.E. et al (1997): Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive K⁺ channels, *Nature*, 390; 521-525
195. Kieffer T.J., Heller S., Leech C.A., et al (1997): Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic β -cells, *Diabetes*, 46; 1087-1093
196. Matarese G., La Cava A., Sanna V., Lord G.M., Lechler R.J., Fontana S., Zappacosta S. (2002): Balancing susceptibility to infection and autoimmunity; a role for leptin?, *Trends Immunol*, 23; 182-187

197. Özata M., Özdemir I.C., Licinio J. (1999): Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin- mediated defects, *J Clin Endocrinol Metab*, 84; 3686-3695
198. Elimam A., Knutsson U., Bronnegard M. et al (1998): Variations in glucocorticoid levels within the physiologic range affect plasma leptin levels, *Eur J Endocrinol*, 139; 615-620
199. Cizza G., Lotsikas A.J., Licinio J. et al (1997): Plasma leptin levels do not change in patients with Cushing's disease shortly after correction of hypercortisolism, *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 2747-2750
200. Blum W.F., Jorgensen J.O.L., Englaro P. et al (1997): Nocturnal serum leptin increases after short-term but not during long-term treatment with growth hormone, *Endocrinol Metab* (Suppl A). 2nd International Congress of the GH Research Society, 4; 22
201. Garcia-Mayor R.V., Andrade M.A., Rios M., Lage M., Dieguez C., Casanueva F.F. (1997): Serum leptin levels in normal children : Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage, *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 2849-2855
202. Blum W.F., Englaro P., Hanitsch S., Juul A., Hertel N.T., Müller J., Skakkeabek N.E., Heiman M.L., Birkett M., Attanasio A.M., Kiess W., Rascher W. (1997): Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone, *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 2904-2910
203. Ambrosius W.T., Compton J.A., Bowsler R.R., Pratt J.H. (1998): Relation of race, age, and sex hormone differences to serum leptin concentrations in children and adolescents, *Horm Res*, 49; 240-246
204. Arslanian S., Suprassongsin C., Kalhan S.C., Drash A.L., Brna R, Janosky J.E.(1998): Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure, *Metabolism*, 47; 309-312
205. Kiess W., Siebler T. , Englaro P., Kratzsch J., Deutscher J., Meyer K., Gallaher B., Blum W.F. (1998): Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and childhood and adolescence, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 11; 483-496

206. Schwartz M.W., Prigeon R.L., Kahn S.E., Nicolson M., Moore J., Morawiecki A., Boyko E.J., Porte D.(1997): Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms, ***Diabetes Care***, 20; 1476-1481
207. Kostalova L., Leskova L., Kapellerova A., Strbak V.(2002): Body mass, plasma leptin, glucose, insulin and C-peptide in offspring of diabetic and non diabetic mothers, ***Eur J Endocrinol***, 145; 53-59
208. Chu N.F., Shen M.H., Wu D.M., Shieh S.M.(2002): Plasma TNF-R1 and insulin concentrations in relation to leptin levels among normal and overweight children, ***Clinical Biochemistry***, 35; 287-292
209. Chu N.F., Chang J.B., Shieh S.M.(2003): Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children, ***Obesity Research***, 11; 532-540
210. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L.G., Murphy L.J. (2003): Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance, ***Eur J Endocrinol***, 149; 331-335
211. Steinberger J., Steffen L., Jacobs D.R., Moran A., Hong C.P., Sinaiko A.R. (2003): Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children, ***Obesity Research***, 11; 1124-1130
212. Vendrell J., Broch M., Vilarrasa N., Molina A., Gomez J.M., Gutierrez C., Simon I., Soler J., Richart C. (2004): Resistin, adiponectin, leptin, and proinflammatory cytokines: Relationships in obesity, ***Obesity Research***, 12; 962-971
213. Argente J., Barrios V., Chowen J.A., Sinha M.K., Considine R.V. (1997): Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa, ***J Pediatr***, 131; 833-838
214. Pardini V.C., Victoria I.M.N., Rocha S.M.V., Andrade D.G., Rocha A.M., Pieroni F.B., Milagres G., Purisch S., Velho G. (1998): Leptin levels, β cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipotrophic diabetes, ***J Clin Endocrinol Metab***, 83; 503-508
215. Khallout D.J.E., Levy-Marchal C., Czernichow P. (1999): Extremely low values of serum leptin in children with congenital generalized lipotrophy, ***Eur J Endocrinol***, 140; 107-109

216. Haque W.A., Shimomura I., Matsuzawa Y., Garg A.(2002): Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies, *J Clin Endocrinol Metab*, 87; 2395-2398
217. Brzechffa P.R., Jakimiuk A.J., Agarwal S.K., Weitsman S.R., Buyalos R.P., Magoffin D.A. (1996): Serum immunoreactive insulin concentrations in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 86; 4166-4169
218. Laughlin G.A., Morales A.J., Yen S.C. (1997): Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome : The role of insulin resistance/hyperinsulinemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 82; 1692-1696
219. De Courten M., Zimmet P., Hodge A. (?) : Hyperleptinaemia : the missing link in the metabolic syndrome? *Diabetic Med*, 14; 200-208
220. Gil-Campos M., Canet R., Gil A. (2004): Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity, *Clin Nutr*, 23; 963-974
221. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., et al (2002): Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis, *J Biol Chem*, 277; 37487-37491
222. Iniguez G., Soto N., Avila A., Salazar T., Ong K., Dunger D., Merico V. (2004): Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort : Relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity, *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 5500-5503
223. Kamoda T., Saitoh H., Saito M., Sugiura M., Matsui A.(2004): Serum adiponectin concentration in newborn infants in early postnatal life, *Pediatr Res*, 56; 690-693
224. Stefan N., Bunt J.C., Salbe A.D., Funahashi T., Matsuzawa Y., Tataranni P.A. (2002): Plasma adiponectin concentrations in children: relationship with obesity and insulinemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 87; 4652-4656
225. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., Tataranni A. (2001): Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 86; 1930-1935
226. Vikram N.K., Misra A., Pandey R.M., Dwivedi M., Luthra K. (2004): Adiponectin, insulin resistance, and c-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents, *Metabolism*, 53; 1336-1341
227. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., et al. (2002): Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population, *Lancet*, 360; 57-58

228. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S.(2002): Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women, ***Eur J Endocrinol***, 147; 173-180
229. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., et al . (2000): Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients, ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***, 20; 1595-1599
230. Huang K.C., Lue B.H., Yen R.F., Shen C.G., Ho S.R., Tai T.Y., Yang W.S. (2004): Plasma adiponectin level and metabolic factors in nondiabetic adolescents, ***Obesity Research***, 12; 119-124
231. Park K.G., Park K.S., Kim M.J., Kim H.S., Suh Y.S., Ahn J.D., Park K.K., Chang Y.C., Lee I.K.(2004): Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution, ***Diab Res Clin Pract***, 63; 135-142
232. Reinehr T., Roth C. , Menke T., Andler W. (2004): Adiponectin before and after weight loss in obese children, ***J Clin Endocrinol Metab***, 89; 3790-3794
233. Broglio F., Gottero C., Avrat E., Ghigo E.(2003): Endocrine and non-endocrine actions of Ghrelin, ***Horm Res***, 59; 109-117
234. Roberto B., Simonetta B., Fabio B., Ezio G., Gianni B.(2004): Ghrelin: a new hormone with endocrine and non-endocrine activities, ***Pediatr Endocrinol Rev***, 2; 8-14
235. Chanoine J.P. (2005): Ghrelin in growth and development, ***Horm Res***, 63; 129-138
236. Korbonits M., Grossman A.B. (2004): Ghrelin: update on a novel hormone system, ***Eur J Endocrinol***, 151; 67-70
237. Bellone S., Rapa A., Vivenza D., Castellino N., Petri A., Bellone J., Me E., Broglio F., Prodam F., Ghigo E., Bona G.(2002): Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood, ***J Endocrinol Invest***, 25(5); RC13-RC15
238. Bellone S., Castellino N., Broglio F., Rapa A., Vivenza D., Radetti G., Bellone J., Gottero C., Ghigo E., Bona G.(2004): Ghrelin secretion in childhood is refractory to the inhibitory effect of feeding, ***J Clin Endocrinol Metab***, 89; 1662-1665
239. Ikezaki A., Hosoda H., Ito K., Iwama S., Miura N., Matsuoka H., Kondo C., Kojima M., Kangawa K., Sugihara S. (2002): Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents, ***Diabetes***, 51; 3408-3411

240. Bunt J.C., Salbe A.D., Tschop M.H., Delparigi A., Daychild P., Tataranni P.A. (2003): Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in Pima Indian children, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 3756-3761
241. Shiya T., Nakazato M., Mizuta M., Date Y., Mondal M.S., Tanaka M., Nozoe S., Hosoda H., Kangawa K., Matsukura S.(2002): Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion, *J Clin Endocrinol Metab*, 87; 240-244
242. Tschop M., Weyer C., Tataranni P.A., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman M.L. (2001): Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity, *Diabetes*, 50; 707-709
243. Pagotto U., Gambineri A., Vicennati V., Heiman M.L., Tschop M., Pasquali R. (2002): Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: Correlation with insulin resistance and androgen levels, *J Clin Endocrinol Metab*, 87; 5625-5629
244. Schofl C., Horn R., Schill T., Schlosser H.W., Müller M. J., Brabant G. (2002): Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 87; 4607-4610
245. Marzullo P., Verti B., Savia G., Walker G.E., Guzzaloni G., Tagliaferri M., B Pasio A.D., Liuzzi A. (2004): The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure, *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 936-939
246. Purnell J.Q., Weigle D.S., Breen P., Cummings D.E. (2003): Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 5747-5752
247. Pöykkö S.M., Kellokoski E., Hörkö S., Kauma H., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. (2003): Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes, *Diabetes*, 52; 2546-2553
248. Choi K.M., Lee J., Lee K.W. , Seo J.A., Oh J.H., Kim S.G., Kim N.H., Choi D.S., Baik S.H.(2004): The associations between plasma adiponectin, ghrelin levels and cardiovascular risk factors, *Eur J Endocrinol*, 150; 715-718
249. Katsuki A., Urakawa H., Gabazza E.C., Murashima S., Nakatani K., Togashi K., Yano Y., Adachi Y., Sumida Y. (2004): Circulating levels of active ghrelin is

- associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus, *Eur J Endocrinol*, 151; 573-577
250. Hanusch – Enserer U., Cauza E., Brabant G., Dunky A., Rosen H., Pacini G., Tüchler H., Prager R., Roden M. (2004): Plasma ghrelin in obesity before and after weight loss after laparoscopical adjustable gastric banding, *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 3352-3358
 251. Reinehr T., Roth C.L., Alexy U., Kersting M., Kiess W., Andler W. (2005): Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents, *International Journal of Obesity*, 29; 362-368
 252. Faraj M., Havel P.J., Phelis S., Blank D., Sniderman A.D., Cianflone K.(2003): Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 1594-1602
 253. Del Pangi A., Tschop M., Heiman M.L., Salbe A.D., Vozarova B., Sell S.M., Bunt J.C.(2002): High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 87; 5461-5464
 254. Goldstone A.P., Thomas E.L., Brynes A.E., Castroman G., Edwards R., Ghatti M.A., Frost G., Holland A.J., Grossman A.B., Korbonits M., Bloom S.R., Bell J.D.(2004): Elevated fasting plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance, *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 1718-1726
 255. Otto B., Cuntz U., Fruehauf E., Wawarta R., Folwaczny C., Riepl R.L., Heiman M.L., Lehnert P., Fichter M., Tschop M. (2001): Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa, *Eur J Endocrinol*, 145; 669-673
 256. Tolle V., Kadem M., Bluett-Pajot M.T., Frere D., Foulon C., Bossu C., Dardennes R., Mounier C., Zizzari P., Lang F., Epelbaum J., Estour B. (2003): Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 109-116
 257. Pacini G., Mari A. (2003) : Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17(3); 305-322

258. Ahren B., Pacini G. (2004): Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies, ***Eur J Endocrinol***, 150; 97-104
259. Bergman R.N., Toffolo G., Bowden C.R., Cobelli C. (1980): Minimal modelling, partition analysis and identification of glucose disposal in animals and man. In Proceedings of the International Conference on Cybernetics and Society (Cambridge, MA, October 1980), IEEE Pres, New York , NY pp. 129-135
260. Bergman R.N., Phillips L.S., Cobelli C. (1981): Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man, ***J Clin Invest***, 68; 1456-1467
261. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. (1979): Quantitative estimation of insulin sensitivity, ***Am J Physiol Endocrinol Metab***, 236; E667-E677
262. De Fronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.(1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance, ***Am J Physiol Endocrinol Metab***, 237; E214-E223
263. Mari A. (2002): Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion, ***Current Opinion in Clinical and Nutritional Metabolic Care***, 5; 495-501
264. Radziuk J. (2000): Insulin sensitivity and its measurement: Structural commonalities among the methods, ***J Clin Endocrinol Metab***, 85; 4426-4433
265. Bergman R.N., Finegood D.T., Ader M. (1985): Assessment of insulin sensitivity in vivo, ***Endocrinol Rev***, 6; 45-86
266. Finegood D.T., Bergman R.N., Vranic M. (1988): Modeling error and apparent isotope discrimination confound estimation of endogenous glucose production during euglycaemic glucose clamps, ***Diabetes***, 371; 1025-1034
267. Boston R.C., Stefanovski D., Meate P.J., Sumner A.E., Watanabe R.M., Bergman R.N. (2003): MINMOD millennium: a computer program to calculate glucose effectiveness and insulin sensitivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test, ***Diabetes Technol Ther***, 5(6); 1003-1015
268. Gower B.A., Granger W.M., Franklin F., Shewchuk R.M., Goran M.I. (2002): Contribution of insulin secretion and clearance to glucose-induced insulin concentration in African-American and caucasian children, ***J Clin Endocrinol Metab***, 87; 2218-2224
269. Cutfield W.S., Bergman R.N., Menon R.K., Sperling M.A. (1990): The modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children, ***J Clin Endocrinol Metab***, 70; 1644-1650

270. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. (1985): Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, ***Diabetologia***, 28; 412-419
271. Alberti K.G., Zimmet P.Z. (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, ***Diabet Med***, 15; 539-553
272. Goran M.I., Gower B.A. (2001): Longitudinal study on pubertal insulin resistance in the general population, ***Diabetes Care***, 24; 460-464
273. Ludvik B., Nolan J.J., Balogaj., Sacks D., Olefsky J. (1995): Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM, ***Diabetes***, 44; 1121-1125
274. Mc Auley K.A., Williams S.M., Mann J.I., et al (2001): Diagnosing insulin resistance in the general population, ***Diabetes Care***, 24; 460-464
275. Laakso M. (1993): How good a marker is insulin level for insulin resistance? ***Am J Epidemiol***, 137; 959-965
276. Legro R.S., Finegood D., Dunaif A. (1998): A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, ***J Clin Endocrinol Metab***, 83; 2694-2698
277. Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R., Saggiani F., Zenere M.B., Monauni T., Muggeo M. (2000): Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity, ***Diabetes Care***, 23; 57-63
278. Güngör N., Saad R., Janosky J., Arslanian S. (2004): Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents, ***J Pediatr***, 144; 47-55
279. Ferrannini E., Balkau B. (2002): Insulin : in search of a syndrome, ***Diab Med***, 19; 724-729
280. Mari A., Pacini G., Murphy E. (2001): A model-based method for assessing insulin sensitivity from oral glucose tolerance test, ***Diabetes Care***, 24; 539-548
281. Bergman R.N., Zaccaro D.J., Watanabe R.M., Haffner S.M., Saad M.F., Norris J.M., Wagenknecht L.E., Hokanson J.E., Rotter J.I., Rich S.S. (2003): Minimal model-

- based insulin sensitivity has greater heritability and a different genetic basis than homeostasis model assessment or fasting insulin, ***Diabetes***, 52; 2168-2174
282. Reinehr T., Andler W.(2004): Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss, ***Arch Dis Child*** , 89; 419-422
 283. Keskin M., Kurtoğlu S., Kendirci M., Atabek M.E., Yazıcı C. (2005): Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents, ***Pediatrics***, 115; 500-503
 284. Ferrara C.M., Goldberg A.P.(2001): Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance, ***Diabetes Care***, 24; 245-249
 285. Vuguin P., Saenger P., DiMartino-Nardi J. (2001): Fasting glucose insulin ratio : A useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche, ***J Clin Endocrinol Metab***, 86; 4618-4621
 286. Silfen M.E., Manibo A.M., McMahon D.J., Levine L.S. , Muphy A.R., Oberfield S.E. (2001): Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: The fasting glucose insulin ratio may be a simple an useful measure, ***J Clin Endocrinol Metab***, 86; 2863-2868
 287. Quon M.J. (2001): Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity, ***J Clin Endocrinol Metab***, 80; 4615-4621
 288. Duncan M.H., Singh B.M., Wise P.H., Carter G., Alaghband-Zadeh J. (1995): A simple measure of insulin resistance, ***Lancet***, 346; 120-121
 289. Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J. (2000): Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans, ***J Clin Endocrinol Metab***, 85; 2402-2410
 290. Yokoyama H., Emoto M., Fujiwara S., Motoyama K., Morioka T., Komatsu M., Tahara H., Shoji T., Okuno Y., Nishizawa Y. (2003): Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients, ***Diabetes Care***, 26; 2426-2432
 291. Vaccaro O., Masulli M., Cuomo V., Albarosa Rivellese A., Uusitupa M., Vessby B., Hermansen K., Tapsell L., Riccardi G. (2004): Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance, ***Metabolism***, 53; 1522-1526

292. Uwaifo G.I., Fallon E.M. , Chin J., Elberg J., Parikh S.J., Yanovski J.A. (2002): Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children, ***Diabetes Care***, 25; 2081-2087
293. Conwell L.S., Trost S.G., Brown W.J., Batch J.A. (2004): Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents, ***Diabetes Care***, 27; 314-319
294. Perseghin G., Caumo A., Caloni M., Testolin G., Luzi L. (2001): Incorporation of the fasting plasma FFA concentration in to QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals, ***J Clin Endocrinol Metab***, 86; 4776-4781
295. Cutfield W.S., Jefferies C.A., Jackson W.E., Robinson E.M., Hofman P.L. (2003): Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children, ***Pediatr Diabetes***, 4(3); 119-125
296. Hoffman R.P., Vicini P., Cobelli C.(2004): Pubertal changes in HOMA and QUICKI: relationship to hepatic and peripheral insulin sensitivity, ***Pediatr Diabetes***, 5(3); 122-125
297. Duncan G.E., Hutson A.D., Stacpoole P.W. (2001): QUICK-I does not accurately reflect changes in insulin sensitivity with exercise training, ***J Clin Endocrinol Metab***, 86; 4115-4119
298. Hrebicek J., Janout V., Malincikova J., Horakova D., Cizek L. (2002):Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention, ***J Clin Endocrinol Metab***, 87;144-147
299. Weiss R., Caprio S., Trombetta M., Taksali S.E., Tamborlane W.V., Bonadonna R. (2005): β -cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth, ***Diabetes***, 54; 1735-1743
300. Reaven G.M., Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Sheu W.H., Ostrega D., Polonsky K.S. (1993):Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees glucose tolerance, ***J Clin Endocrinol Metab***, 76; 46-48
301. Maruham Y., Abe R. (1981): A familial form of obesity without hyperinsulinism at the outset, ***Diabetes***, 30(1); 14-18
302. Zannolli R., Rebeggiani A., Chiarelli F., Morgese G. (1993): Hyperinsulinism a marker in obese children, ***Am J Dis Child***, 147(8); 837-841

303. Matsuda M., DeFronzo R.A. (1999): Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing, ***Diabetes Care***, 22; 1462-1470
304. Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W., Jenssen T., Yki-Jarvinen H., Van Haeften T., Renn W., Gerich J. (2000): Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity, ***Diabetes Care***, 23; 295-301
305. Gutt M., Davis C.L., Spitzer S.B., Llabre M.M., Kumar M., Czarnecki E.M., Schneidermann N., Skyler J.S., Marks J.B.(2000): Validation of the insulin sensitivity index ($ISI_{0,120}$): Comparison with other measures, ***Diab Res Clin Pract***, 47; 177-184
306. Soonthornpun S., Setasuban W., Thamprasit A., Chayanunnukul W., Rattarasarn C., Geater A.(2003): Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test, ***J Clin Endocrinol Metab***, 88; 1019-1023
307. Avignon A., Boegner C., Mariano-Goulart D., Colette C., Monnier L. (1999): Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state, ***Int J Obes Relat Metab Disorder***, 23; 512-517
308. Cederholm J., Wibell L. (1990): Insulin release and peripheral sensitivity at oral glucose tolerance test, ***Diab Res Clin Pract***, 10; 167-175
309. Belfiore F., Iannello S., Volpicelli G. (1998): Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels, ***Mol Gen Metab***, 63; 134-141
310. Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J., Taksali S.E., Dufour S., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Caprio S. (2004): Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents, ***J Clin Endocrinol Metab***, 89; 1096-1101
311. Saad M.F., Anderson R.L., Laws A., Watanabe R.M., Kades W.W., Chen Y.D.I., Sands R.E., Pei D., Savage P.J., Bergman R.N. for The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. (1994): A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance, ***Diabetes***, 43; 1114-1121
312. Watanabe R.M., Bergman R.N. (2000): Accurate measurement of endogenous insulin secretion does not require separate assessment of C-peptide kinetics, ***Diabetes***, 49; 373-382

313. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P. (1986): Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 315 (4); 220-224
314. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus (2003): Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 26; 3160-3167
315. Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E., Pascoe-Gonzalez S. (1999): Comparison between usual and low doses of insulin in the assessment of insulin sensitivity with a short insulin tolerance test in obese women, *Arch Med Res*, 30; 385-387
316. Hosker J.P., Matthews D.R., Rudenski A.S., Burnett M.A., Darling P., Bown E.G., Turner R.C. (1985): Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and β -cell function in man, *Diabetologia*, 28; 401-411
317. Cauma A., Bergman R.N., Cobelli C. (2000): Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: A minimal model index, *J Clin Endocrinol Metab*, 85; 4396-4402
318. Freemark M. (2003): Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients, *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 3-13
319. Artz E., Freemark M. (2004): The pathogenesis of insulin resistance in children: Metabolic complications and the roles of diet, exercise and pharmacotherapy in the prevention of type 2 diabetes, *Ped Endocrinol Rev*, 1(3); 296-309
320. Ikeda J.P., Mitchell R.A. (2001): Dietary approaches to the treatment of the overweight pediatric patient, *Pediatr Clin North Am*, 48; 955-968
321. Perseghin G., Price T.B., Petersen K.F., et al. (1996): Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin resistance subjects, *N Engl J Med*, 335; 1357-1362
322. Huges V.A., Fiatarone M.A., Fielding R.A., et al. (1993): Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose intolerance. *Am J Physiol*, 264; F855-F862
323. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Vale T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M. (2001): Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance, *N Engl J Med*, 344; 1343-1350

324. Hale D.E., Kiess W. (2004): Insulins and oral hypoglycemic medications, ***Ped Endocrinol Rev***, 2(1); 153-162
325. Freemark M., Bursey D. (2001): The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and family history of type 2 diabetes, ***Pediatrics***, 107; e55-61
326. Jones K.L., Park J.S., Arslanian S., Tomlinson M.J., Peterokova V.A. (2002): Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes, ***Diabetes Care***, 25; 89-94
327. Mahler R.J., Adler M.L. (1999): Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment, ***J Clin Endocrinol Metab***, 84; 1165-1171
328. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. (1996): Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: A Working Group report from the National High Blood Pressure Education Program, ***Pediatrics***, 98(4); 649-658
329. Tanner J.M., Whitehouse R.H. (1976): Clinical longitudinal standart for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty, ***Arch Dis Child***, 51; 170-171
330. Tripathy D., Carlsson M., Almgren P., Isomaa B., Taskinen M.R., Tuomi T., Groop L.C. (2000): Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance, ***Diabetes***, 49; 975-980
331. Neyzi O., Binyıldız P., Alp H. (1979): Growth standards for Turkish children, ***Courrier***, 29; 553-558
332. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaishi M. (1966): Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965: I, ***Arch Dis Child***, 41 (219); 454-471
333. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaishi M. (1966): Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965: II, ***Arch Dis Child***, 41 (220); 613-635
334. Tanner J.M., Whitehouse R.H. (1975): Revised standards for triceps and subscapular skinfold in British children, ***Arch Dis Child***, 50; 142-150
335. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O (2006): Body mass index references for Turkish children, ***Acta Paediatr***, 95(2): 194-198
336. Saner G. (2002): Beslenme durumunun değerlendirilmesi. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds): *Pediatrici*, Cilt 1, 3.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.204-209

337. Greulich W.W., Pyle S.I. (1959). Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, second edition, Standford University Press, Standford, California
338. Cameron N. (1986). The Methods of Auxological Anthropometry. In: Falkner F, Tanner JM (eds): Human Growth, Vol 3, 2nd edition, Plenum Pres, New York and London, pp. 26-27
339. Hatipoğlu N., Öztürk A., Mazıcıoğlu M.M., Kurtoğlu S., Seyhan S., Lokoğlu F. (2008): Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents, **Eur J Ped**, 167; 383-389
340. Slaughter M.H., Lohman T.G., Boileau R.A., Horswill C.A., Stillman R.J., Van Loan M.D., Bembien D.A. (1988) : Skinfold equations for estimation of body fatness is children and youth, **Hum Biol**, 60; 709-723
341. Uzel N. (2002). Normal değerler. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds): Pediatri, Cilt 2, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s.1606-1627
342. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. (1992): Statement on cholesterol, **Pediatrics**, 90; 469-473
343. Larsson H., Berglund G., Lindgarde F., Ahren B. (1998): Comparison of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose intolerance, **Diabetologia**, 41; 1124-1125
344. Saygılı F., Öge A., Yılmaz C. (2005): Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: The relationship between serum leptin levels and chronic hyperinsulinemia, **Horm Res**, 63; 270-274
345. Völkl T.M.K., Simm D., Beier C., Dörr H.G.(2006): Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, **Pediatrics**, 117; e98-105
346. Knorr D., Hinrichsen-de-Lienau S.G.(1988): Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy, **Acta Paediatr Jpn**, 30 (Suppl);89-92
347. Caprio S. (2002): Insulin resistance in childhood obesity, **J Pediatr Endocrinol Metab**, 15 (Suppl 1); 487-492
348. Goran M.I., Ball G.D.C., Cruz M.L. (2003): Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents, **J Clin Endocrinol Metab**, 88; 1417-1427

349. Srinivasan S.R., Myers L., Berenson G.S. (2002): Predictability of childhood adiposity and insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study, **Diabetes**, 51; 204-209
350. Roche E.F., Charmandari E., Dattani M.T., Hindmarsh P.C. (2003): Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report, **Clin Endocrinol** (Oxf.), 58; 589-596
351. Völkl T.M., Simm D., Dötsch J., Rascher W., Dörr H.G. (2006): Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, **J Clin Endocrinol Metab**, 91;4888-4895
352. Papadopoulou-Alataki E., Papadopoulou-Legbelou K., Doukas L., Karatzidou K., Pavlitou A., Pagkalos T.E. (2004): Clinical and biochemical manifestations of syndrome X in obese children. **Eur J Pediatr**, 163; 573-579
353. Bahceci M., Tuzcu A., Canoruc N., Tuzun Y., Kidir V., Aslan C. (2004): Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome, and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance, **Horm Res**, 62; 283-287
354. Ghizzoni L., Mastorakos G., Vottero A., Magiakou M.A., Chrousos G.P., Bernasconi S.(1996): Spontaneous cortisol and growth hormone secretion interactions in patients with nonclassic 21-hydroxylase deficiency (NCCAH) and control children, **J Clin Endocrinol Metab**, 81(2);482-487
355. Charmandari E., Pincus S.M., Matthews D.R., Johnston A., Brook C.G.D., Hindmarsh P.C. (2002): Oral hydrocortisone administration in children with classic 21-hydroxylase deficiency leads to more synchronous joint GH and cortisol secretion, **J Clin Endocrinol Metab**, 87; 2238-2244
356. Cunha H.M., Elias L.L.K., Camacho-Hübner C., Moreira A.C., Martinelli C.E. (2004): Different states of clinical control are associated with changes in IGF-I and IGFBPs in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, **Clin Endocrinol** (Oxf), 61; 94-101
357. Martinelli C.E., Yateman M.E., Cotterill A.M., Moreira A.C., Camacho-Hübner C. (1999): Correlation between cortisol and insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) under physiological conditions in children, **Clin Endocrinol**, 50; 767-774
358. Cavallo A., Furlanetto R.W., Meyer W.J. (1990): Plasma insulin-like growth factor 1 levels during treatment of congenital adrenal hyperplasia, **Horm Res**, 34; 23-26

359. Juul A., Scheike T., Nielsen C.T., Krabbe S., Muller J., Skakkebaek N.E. (1995): Serum insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen (cyproterone acetate), *J Clin Endocrinol Metab*, 80; 3059-3067
360. Juul A., Flyvbjerg A., Frystyk J., Muller J., Skakkebaek N.E. (1996): Serum concentrations of free and total insulin-like growth factor-1, IGF binding proteins-1 and 3 protease activity in boys with normal and precocious puberty, *Clin Endocrinol* (Oxf.), 44: 515-523
361. Park M.J., Kim H-S., Kang J.H., Kim D.H., Chung C.Y. (1999): Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-1, free IGF-1, IGF binding protein (IGFBP)-1, IGFBP-3 and insulin in obese children, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12; 139-144
362. Matsuoka H., Shamoto N., Kikuoka N., Sugihara S., Murata M. (2001): Changes in leptin and testosterone levels in girl with congenital adrenal hyperplasia during hydrocortisone therapy. *Pediatr Int*, 43; 185-187
363. Poyrazoğlu Ş., Günöz H., Darendeliler F. (2003): Serum Leptin levels in patients with 21-hydroxylase deficiency before and after treatment, *Turkish J Pediatr*, 45; 33-38
364. Tan J.T.T., Patel K.B., Kaplan L.M., Koenin J.I., Hooi S.C.(1998): Regulation of leptin expression and secretion by corticosteroids and insulin, *Endocrine*, 8; 85-92
365. Elimam A., Knutson U., Brönnegard M., Stierna P., Albertsson Wikland K., Marcus C. (1998): Variations in glucocorticoid levels within the physiological range affect plasma leptin levels, *Eur J Endocrinol*, 139; 615-620
366. Widjaja A., Schürmeyer T.H., Von Zur Mühlen A., Brabant G., (1998): Determinants of serum leptin levels in cushing's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 98; 600-603
367. Zakrzewska K., Cusin I., Stricker-Krongrad A. BossO., Ricquier D., Jeanrenaud B., Bohner-Jeanrenaud F. (1999): Induction of obesity and hyperleptinemia by contral glucocorticoid infusions in the rat, *Diabetes*, 48; 365-370
368. Cherradi N., Capponi A.M., Gaillard R.C., Pralong F.B.(2001): Decreased expression of steroidogenic acute regulatory protein a novel mechanism participating in the leptin-induced inhibition of glucocorticoid biosynthesis, *Endocrinology*, 142; 3302-3308

369. Riepe F.G., Krone N., Krüger S.N., Sweep F.C.G.J., Lender W.M., Dötsch J., Mönig H., Sippell W.G., Partsch C.J.(2006). Absence of exercise – induced leptin suppression associated with insufficient epinephrine reserve in patients with classic adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 14; 105-110
370. İşgüven P., Arslanoğlu İ., Mesutoğlu N., Yıldız M., Ergüven M. (2008): Bioelectrical impedance analysis of body fatness in childhood congenital adrenal hyperplasia and its metabolic correlates, *Eur J Pediatr*, 167; 1263-1268
371. Völk T.M., Simm D., Körner A., Racher W., Kratzsch J., Dörr H.G. (2009): Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency?, *Eur J Endocrinol*, 160; 239-247
372. Singhal A., Jamieson N., Fewtrell M., Deanfield J., Lucas A., Sattar N. (2005): Adiponectin predicts insulin resistance but not endothelial function in young healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8); 4615-4621
373. Martin L.J., Woo J.G., Daniels S.R., Goodman E., Dolan L.M. (2005): The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity, *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7); 4255-4259
374. Punthakee Z., Devlin E.E., O'Loughlin J., Paradis G., Levy E., Platt R.W., Lambert M. (2006): Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents, *J Clin Endocrinol Metab*, 91; 2119-2125
375. Völk T.M., Simm D., Körner A., Körner A., Kratzsch J., Dörr H.G. (2009): Adiponectin levels are high in children with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency, *Acta Paediatr*, 98(5); 885-891
376. Spanger J., Kroke A., Mohlig M., Bergmann M.M., Ristow M., Boeing H., Pfeiffer A.F.H. (2003): Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus, *Lancet*, 361; 226-228
377. Bottner A., Kratzsch J., Muller G., Kapellen T.M., Bluher M., Kiess W. (2004): Gender difference of adiponectin levels develop during the progression of puberty and related to serum androgen levels, *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 4053-4061
378. Soriano-Guillen L., Barrios V., Chowen J.A., Sanchez I., Vila S., Quero J., Argente J. (2004): Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures, *J Pediatr*, 144; 30-35

379. Bacha F., Arslanian S.A. (2005): Ghrelin suppression in overweight children: a manifestation of insulin resistance?, *J Clin Endocrinol Metab*, 90; 2725-2730

BÖLÜM VIII

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Firdevs Baş

Doğum Tarihi: 10 Şubat 1965

Unvanı: Profesör doktor

Ev Adresi : Emniyet Evleri Güvercin Sok. No: 17/5
4. Levent 34413 İSTANBUL- TÜRKİYE

İş Adresi : İstanbul Tıp Fakültesi , Çocuk Kliniği
Çapa 34093 İSTANBUL – TÜRKİYE

Tel -Fax : İş:0212 532 42 33 - 0212 414 20 00/32932
: Fax (iş): 0212 533 13 83

E-mail : firdevsb@istanbul.edu.tr
firdevbas@yahoo.com

Mezun Olduğu Lise: Etiler Lisesi (İstanbul, 1979-1982) (Birincilik derecesi ile)

Medeni Hali : Bekar

Öğrenim Durumu:

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi	1982-1988
Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi	1989-1994

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Dr. Ar. Görevlisi	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	1989-1994
Uzm. Dr.	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı	1994-2000
Yurtdışı görevlendirme	Indiana University, School of Medicine, Pediatric Endocrinology and Diabetology	2000- 2001
Uzm. Dr.	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji, Bilim Dalı	2001- 2002
Doç. Dr	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji, Bilim Dalı	2002-2009
Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji, Bilim Dalı	2009-devam

Akademik Lisansları :

1. Tıp fakültesi diploması, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, 1988, (diploma no. 19579-23047).
2. Pediatrik uzmanlık diploması, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, 1994 (diploma no. 39797-46567)
3. USMLE, klinik ve temel tıp bilimleri sınavları, 1998 (başvuru no. 0 566 382 8)

Uzmanlık Tezi:

Baş, F., “*Sepsis-septik şok ve meningokoksemili hastalarda plasma antitrombin III, protein C ve protein S düzeyleri*”, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 1994

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler :

Ulusal

1. Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği
2. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği
3. Türk Tabibler Odası
4. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mezunlar Derneği

Uluslararası

1. European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE)