

**OBEZİTEDE ENDOKRİN FONKSİYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Editörler**

**Prof. Dr. Ayşehan Akıncı**

**Prof. Dr. Ayça Törel Ergür**

## **OBEZİTEDE ENDOKRİN FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Vücutta cilt altı ve organlarda aşırı yağ birikimine bağlı kilo artışı olarak bilinen obezite organizmanın bütün metabolik ve hormonal dengesini bozmaktadır. Yağ dokusunun bir endokrin organ gibi davrandığı düşünülecek olursa bu dokudan salgılanan adipokinler, sitokinler, aynı zamanda insülin direncine bağlı oluşan hiperinsülinemi hipotalamus-hipofiz-end organ aksının fonksiyonlarını, kemik sağlığını ve diğer sistemleri etkilemektedir. Obez bireylerin endokrin fonksiyonlarını ölçen parametreler ve laboratuvar bulguları normal kilodaki bireylerin değerleri ile farklılıklar gösterebilmekte ve yanlış pozitif veya negatif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneğinin ‘Obezite Çalışma Grubu’ tarafından hazırlanan bu derlemede obez hastalarda endokrin bezlerin fonksiyonlarını ölçmede kullandığımız testlerin değerlendirilmesi ele alınmıştır.

## İÇİNDEKİLER

### 1- Obezite ve Tiroid Fonksiyonları

Uz.Dr. Esra Doğer \*, Prof. Dr. Aysun Bideci \*

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Ankara

### 2- Obezitede Glukoz Homeostazının Değerlendirilmesi

Uz. Dr. Deniz Özalp Kızılay,\* Prof. Dr. Özlem Sangün \*\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir

\*\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Adana

### 3- Obezitede Büyüme Hormonu Stimulasyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Uz. Dr. Eren Er\* , Prof.Dr. Atilla Çayır\*\*

\*SBU Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Erzurum

### 4- Obezitede Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal Aks Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Prof.Dr. Ayşehan Akıncı\*

\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Ankara

### 5- Obezitede Kemik Metabolizma Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Doç.Dr. Selin Elmaoğulları\*, Prof.Dr. Ayça Törel Ergür\*\*

\* Lössante Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, Ankara

\*\*Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

### 6- Obezitede Adrenal Aks Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Prof.Dr. Doğa türkkahraman\*, Uz. Dr.Suat Tekin\*

\*SBÜ. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Antalya

### 7- Obezitede Adipokin Ölçümleri: Leptin ve Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Uz.Dr. Hasan Karakaş\*, Prof.Dr. Oya Ercan\*

\* İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

## Obezite ve Tiroid Fonksiyonları

Esra Döğer, Aysun Bideci

Obeziteye bağılı olarak başta endokrin sistem olmak üzere birçok sistemde değişiklikler meydana gelmektedir. Yağ dokusu ve hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) aks arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Hipotiroidizm kilo artışına neden olurken, obezitede tiroid fonksiyonları değişebilmektedir (1). Tiroid hormon testleri klinisyenler tarafından obezitenin nedenini araştırmak için sıklıkla istenen testlerdendir ancak sonuçlar bazen kafa karıştırıcı olabilmektedir, sonuçların doğru yorumlanması gereksiz müdahalelerin engellenmesi için önemlidir. Obezite ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışmada, vücut kitle indeksi (VKİ) ile tiroid stimulan hormon (TSH), serbest veya total T3(sT3 ,TT3) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (2). Obezitede en sık görülen tiroid fonksiyon değişikliği TSH düzeyindeki hafif yükseklidir. Hafif yükselmiş serum TSH,T3 veya sT3 düzeyleri, obez çocuklarda da en sık görülen anormalliklerdir (3, 4) . Dahl ve ark. (5) 6-18 yaş arası 3006 çocuk ve ergenin katıldığı bir çalışmada obez /fazla kilolu çocuklarda TSH düzeyinin yaş, cinsiyet ve puberte evresinden bağımsız olarak VKİ SDS ve bel çevresi/boy oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada bel çevresi/boy oranı >0,5 olduğunda subklinik hipotiroidi gelişimi için odd ratio 1,8 olarak verilmiştir (5).

Tiroid fonksiyon anormallikleri, obez bireylerde oldukça sık görülmektedir. Erişkin obez bireylerin %18,1'inde tiroid fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir. Morbid obezlerde ise bu oranın yaklaşık %20 olduğu gösterilmiştir (6). Çeşitli çalışmalarda obez çocukların %7-23'ünde normal veya hafif artmış sT3 seviyeleri ile birlikte yüksek TSH düzeyleri tespit edildiği bildirilmiştir (7) . Başka bir popülasyon çalışmasında obez bireylerde VKİ normal bireylere göre daha yüksek T3, sT3, T4 ve TSH seviyeleri bildirilmiştir (2).

Obezitede gelişen tiroid hormon değişikliklerinin patofizyolojisinde, merkezi tirostatın daha yüksek bir eşik seviyeye çıkması, leptinin TSH'yı uyarıcı etkisi, adipokinler, inflamatuvar sitokinler, tiroid hormon direnci gelişimi, deiyodinaz enzim aktivitesinin artışı gibi birçok neden sorumlu tutulmaktadır (2).

Tiroid hormonları (TH), kalp, karaciğer, beyin, iskelet kasları, pankreas ve yağ doku gibi birçok doku ve organın fonksiyonunu düzenler, enerji dengesi, iştah, bazal metabolik hız, termogenez, serbest yağ asidi oksidasyonu, glukoz ve lipid metabolizmasını da kontrol ederler. Tiroid hormonlarının dokulardaki etkisi hücre membranından taşınması, hücre içindeki deiyodinaz aktivitesi ve dokulardaki tiroid hormon reseptör (TR) ekspresyonları ile belirlenir.

Triiyodotironin (T<sub>3</sub>) etkisini TR'leri üzerinden gösterir. TR $\alpha$ -1, TR $\alpha$ -2, TR $\beta$ -1 ve TR $\beta$ -2 olmak üzere 4 çeşit TH reseptörü vardır ve bu reseptörler TR $\alpha$  ve TR $\beta$  genleri ile kodlanırlar. Tiroid hormonlarından T<sub>3</sub> ana aktif hormon, tiroksin (T<sub>4</sub>) ise ana öncü hormonudur (1).

### ***Obezitede TSH Düzeylerindeki Artış Nedenleri:***

TSH tiroid bezinde bulunan G-protein bağlı TSH reseptörü (TSHR) üzerinden etki eder. TSHR, tiroid dokusu dışında karaciğer, over, adipositler, immün sistem hücreleri, göz kasları ve eritrositlerde de gösterilmiştir. TSH/TSHR sinyali adipoz dokunun işlevini sürdürmesinde rol oynar. TSH'nın, termojenez, adipogenez ve lipoliz/lipogenez dengesini etkilediği düşünülmektedir (1). TSH reseptör ekspresyonunun abdominal subkutan yağ dokusundaki varlığının, yaş ve VKİ ile değiştiği, obezitede ise ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir. TSH $\beta$  mRNA'sının mitokondriyal fonksiyon ve yağ asidi mobilizasyonu ilişkili genlerin ekspresyonu ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (8). Ayrıca yağ dokusundaki TSH $\beta$  mRNA ile serum total ve LDL kolesterol düzeyleri arasında korelasyon bulunması, TSH $\beta$ 'nin kolesterol metabolizmasında rol oynadığını düşündürmektedir (1). TSHR mRNA 'sının olgun adipositlerde preadipositlerden 100 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (9).

Obez bireylerde, TSH seviyeleri, HPT ekseninin uyarılması sonucu olarak artar. Obezitede HPT ekseninin uyarılması, esas olarak, hipotalamustaki nöronların aktivitesini düzenleyen ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgısı üzerinde etkileri olan leptinden kaynaklanmaktadır (1). TRH, periventriküler nükleus (PVN) içindeki TRH nöronları tarafından sentezlenen bir hormondur ve ön hipofize taşınarak burada TSH salgılanmasını uyarır. TRH nöronları, hem merkezi etki hem de TH'leri salgılatıcı etkisiyle enerji homeostazını etkiler, termogenezi artırır (10). Bu nöronlar, iştah düzenlenmesinde rol alan *arcuat* nükleus, dorsomedial nükleus ve beyin sapındaki katekolamin üreten nöronlar ile sinaps yaparlar. Adipoz hücreler tarafından salgılanan leptin, enerji dengesi ve enerji depolarının varlığı ile ilgili merkezi sinir sistemine bilgi verir. Obezitede artan leptin hipotalamik nükleusları uyararak TRH ekspresyonunu ve ardından TSH ve TH sentezini aktive eder. Uzun süreli aşırı kalori alımı, HPT ekseninin adaptif yeteneklerini değiştirir, *arcuat* nükleus seviyesinde leptin direnci görülür, ancak leptinin PVN üzerindeki TRH salgılatıcı etkisi değişmeden kalır (1).

In vitro çalışmalarda; TSH'nın yağ dokusundaki leptin mRNA ekspresyonunu, lipolizi ve adipokin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. TSH, sadece leptinin değil, aynı zamanda interlökin-6 (IL-6), TNF ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi diğer inflamatuvar

sitokinlerin salgılanmasını da uyarır, dolaylı olarak inflamatuvar sitokinlerin artması da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (11).

### ***Obezitede Orta Derecede Yüksek Tiroid Hormonları:***

Enerji dengesinin düzenlenmesinde zıt işlevler yapan beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki ana yağ dokusu tipi vardır. Beyaz yağ doku, trigliserit formunda bir enerji deposu ve adipositokin üreten önemli bir endokrin organ olarak rol oynar. Beyaz yağ doku, hiperplazi (artan yağ hücresi sayısı) ve hipertrofi (artan adiposit hacmi) ile büyüebilir. Bu işlemler, insülin ve katekolaminler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir; ancak TSH ve TH'ler de rol oynar (1). TSH ve TH'larının uyarısı ile peroxisome proliferator –activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) gibi transkripsiyon faktörleri adiposit farklılaşmasına neden olur (adipogenez) (12). TH'ler, kahverengi ve beyaz yağ dokusu, iskelet kası ve cilt kan akışını hedefleyerek termogenezi düzenler. Kahverengi yağ dokusundaki etkilerini deiyodinaz 2, uncoupled protein 1 (UCP1) ve santral olarak hipotalamusun ventromedial nucleusunu etkileyerek oluşturur. Ayrıca TSH, TSHR'ye bağlanarak bazal ve T3 ile uyarılan UCP1 ekspresyonunu arttırarak termogenezde rol oynar (1).

Obezitede, kahverengi ve beyaz yağ doku işlevleri önemli ölçüde bozulur. Proinflamatuvar makrofajlar ve CD4+ Th1 hücreler yağ dokusunda toplanır ve termojenik aktiviteyi bloke ederler (1). Üretilen enflamatuvar sitokinler, yağ dokusunda UCP1 ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca, noradrenerjik sinyal ve katekolamin kaynaklı lipoliz azalır (13). Serbest T3 (sT3), sT3/sT4 oranı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile ölçülen visseral yağ alanı arasındaki pozitif ilişki gözlenmiştir (14). Ancak TSH ve TH seviyelerindeki değişikliklerin vücut ağırlığındaki farklılıkların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Obezitede adaptif bir mekanizma olarak tiroid hormon artışı, bazal metabolik hızı arttırmayı ve fazla enerjinin yağa dönüşümünü azaltmayı amaçlar (1).

TH'lerin biyolojik etkileri, deiyodinaz (DIO) tip 1 ve DIO tip2'nin etkisiyle T4'ten üretilen T3'ün hücre içi seviyelerine bağlıdır. DIO'lar, tiroid durumu, selenyum düzeyi ve proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenen selenoenzimlerdir. Deiyodinaz ekspresyonunun artışı nedeniyle T4'ün T3'e dönüşümü artar. VKİ ve bel çevresi ile artan sT3/sT4 oranı arasında pozitif bir ilişki görülmektedir (9). T<sub>3</sub> düzeyindeki artış periferik deiyodinasyonun ve öncelikli olarak T3 sekresyonunun artması sonucudur. T4'ü T3'e dönüştüren deiyodinazlardaki polimorfizmlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca leptin, periferik ve merkezi deiyodinaz enzim aktivitelerini düzenleyerek TH seviyesini etkiler. Obezlerin deri altı ve visseral yağ dokularında DIO1 mRNA seviyesinin daha yüksek olduğu

bulunmuştur (1, 15). Sonuç olarak obezitede artan leptin ekspresyonu DIO1 ile pozitif korelasyon gösterir, leptin dokuya özgü şekilde DIO1 aktivitesini regüle eder böylece deiyodinazlar tarafından T4'ten T3'e dönüşümü artar (1) . Ayrıca obez bireylerde dolaşımdaki mononükleer hücrelerde azalmış tiroid hormon reseptörlerinin gözlemlenmesi ve TSH ile periferik T3 seviyeleri arasındaki negatif geri denetimin azalması nedeniyle tiroid hormon direnci geliştiği düşünülmektedir(8).

### ***Obezite ve Diğer Tiroid Hormon Bozuklukları:***

Obezlerde, yağ dokusu dışındaki dokularda lipidlerin birikmesine yol açan hipertrigliseridemi lipotoksisite olarak adlandırılır. Yapılan bir popülasyon çalışmasında hipertrigliseridemi, subklinik hipotiroidizm için yaklaşık %35 artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (16). 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların tiroid bezlerinde aşırı miktarda kolloid içeren büyük folliküller, folliküller arası kılcal damarlarda sıkışma, folliküler bağ dokusu ve tiroid bezini çevreleyen bağ dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (17). Obez farelerde tiroisitlerdeki lipogenezde rol alan genlerin ekspresyonunun arttığı ve gelişen de novo lipogenezin, tiroglobulin sentezindeki kusurları tetikleyerek tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açtığı, TSH yükselirken TH'larının düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca yüksek yağlı diyet ile endoplamik retikulum (ER) stresi olduğu ve tiroisitlerde TH sentezinden sorumlu genlerin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir(18). ER stresi altında, TSHR'nin ekspresyonu ve TSH/TSHR'nin sinyali azalmaktadır. Zhao ve ark. (19) insan tiroisitlerinde diyetle bağlı lipid birikiminin, TH sentezinde yer alan sodyum iyot simporter, tiroglobulin ve tiroperoksidazın ekspresyonunu azalttığını bildirmiştir.

Hipotiroidizm nedeni kilo alımı ile obezitede leptin tarafından uyarılan TRH artışına bağlı hafif TSH yükselmeleri karıştırılmamalıdır. Tiroid hormonu bu gibi durumlarda endike değildir ve yapılan çalışmalarda VKİ artışı ile birlikte artan TSH'nın kilo kaybı ile normale döndüğü bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı ile sT3 ve TSH seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı ve tiroid antikorları pozitif olan obezlerde antikor seviyelerinin de düştüğü izlenmiştir (20). Ayrıca subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda, kilo kaybı TSH düzeylerinin normalleşmesine yol açmış ve hiçbirinde aşikâr hipotiroidizm gelişmemiştir (21). Antitiroid antikorları pozitif olmayan obez ve fazla kilolu çocuklarda VKİ'deki azalma ile TSH düzeyinin normale geldiği, tiroid hacmi ve tiroid yapısında iyileşme görüldüğü tespit edilmiştir (22). Erişkinlerde yapılan çalışmada, normal VKİ'ye sahip bireylere göre obezlerde hipotiroidi ve tiroid antikor pozitifliği daha sık saptanmış ve leptin düzeyinin otoimmün tiroidit varlığı ve TSH düzeyi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (23). Çocuklarda

yapılan bir çalışmada ise TSH yüksekliği saptanan obez çocukların %19,5'unda otoimmün tiroidit saptanmıştır (24). Subklinik hipotiroidi ile metabolik ve kardiyovasküler sistem bozuklukları arasında ilişki mevcuttur. Obez çocuklarda TSH düzeyi ile açlık insülin, HOMA-IR, total kolesterol ve trigliserit değerleri arasında ilişki vardır. Obez çocuklarda ağırlık kaybı sonucu TSH düzeyindeki azalma vücut ağırlığı ve yağ oranından bağımsız olarak açlık insülin ve HOMA-IR değişimi ile ilişkili bulunmuştur (25).

Obez çocuklarda tiroksin tedavisinin rolünü prospektif olarak değerlendiren bir çalışmada TSH değeri yüksek 15 çocuğa hem yaşam tarzı değişikliği hem de 1-2 µg/kg tiroksin tedavisi uygulanırken, 26 çocuğa kontrol grubu olarak sadece yaşam tarzı değişikliği uygulanmış, tüm çocuklar kilo verirken önceden yüksek olan TSH değerlerinin normal sınırlara geldiği gözlenmiştir. Vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, lineer büyüme veya lipit profili üzerindeki etkileri açısından tiroksinle tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (24). TSH yüksekliği olan obez çocuklarda tiroksin tedavisine ilişkin yeterli kanıt yoktur, mevcut çalışmalar hiçbir yararı olmadığını göstermektedir. Yetişkinlerde, yapılan çalışmalarda da plasebo ve levotiroksin tedavisi karşılaştırıldığında VKİ'de anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (26). Sağlıklı çocuklarda TSH <10 mIU/L ise, tiroksin tedavisini destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Obezite olsun ya da olmasın, hipertirozinemili çocukların çoğu, aşikâr hipotiroidizm geliştirmez. Lazar ve ark.'nın (27) yaptığı geniş bir popülasyon çalışmasında, başlangıçta yüksek TSH düzeyine sahip olanların %79'u beş yıllık takipte normal değerler göstermiş ve kohortun yalnızca %0,4'ünde tedavi gerektiren aşikâr hipotiroidizm gelişmiştir (27). Bu nedenle, TSH yüksekliği olan obez çocuklarda (TSH >4,5 mIU/L ancak <10 mIU/L), guatr, hipotiroidinin klinik bulguları (yorgunluk, cilt kuruluğu, soğuk cilt veya daha soğuk hissetme, kabızlık, zayıf hafıza) ve tiroid otoantikor pozitifliği yoksa kilo kaybını desteklemek için yaşam tarzı değişikliği önerilmeli ve tiroksin tedavisi verilmemelidir. Bu çocuklarda TSH ve sT4 her 6-12 ayda bir izlenmelidir. TSH>10 mIU/L, ise daha ileri değerlendirme ve araştırma için bir pediatrik endokrinoloji uzmanına sevk gerekmektedir. Guatr, pozitif tiroid antikorları veya klinik semptomları olan çocuklarda da uzman değerlendirmesi gerekmektedir (28).

### ***Sonuç:***

Klinisyenlerin obezitede tiroid hormonlarındaki değişiklikleri dikkatli değerlendirmeleri gereklidir. Vücut ağırlığı ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki karmaşıktır. Tiroid fonksiyonlarındaki bozukluklar obeziteye yol açabildiği gibi obezite de tiroid fonksiyonlarını



bozabilmektedir. TSH düzeyleri hafif yükselmiş obezlerde periferik tiroid hormonlarının (özellikle T4) ölçülmesiyle hipotiroidizm dışlanmalıdır. Normal T4 değerleri ve üst normal aralığın içinde veya biraz üzerinde T3 değerleri ile birlikte olan orta derecedeki TSH artışı subklinik hipotiroidizm tanısı ile tedavi edilmemelidir. Çünkü tiroid hormonlarındaki bu değişiklikler daha çok obeziteye bağlıdır ve organizmanın adaptasyon sürecini yansıtmaktadır. Hafif TSH yükselmeleri olan obez hastalarda, gerçek subklinik hipotiroidizm ile tiroid fonksiyonundaki fizyolojik değişiklikleri ayırt etmek zor olabilir, bununla birlikte, tiroid antikoru negatif ise ve yüksek/ normal serum T3 düzeyleri mevcutsa bu durum obezite nedeniyle gelişen tiroid fonksiyon bozukluğu olarak düşünülmelidir (29).

### **Kaynaklar:**

1. Walczak K, Sieminska L. Obesity and thyroid Axis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(18):9434.
2. Pearce EN. Thyroid hormone and obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2012;19(5):408-13.
3. Matusik P, Gawlik A, Januszek-Trzciakowska A, Malecka-Tendera E. Isolated subclinical hyperthyrotropinemia in obese children: does levothyroxine (LT4) Improve weight reduction during combined behavioral therapy? *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015.
4. Stichel H, l'Allemand D, Grüters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*. 2000;54(1):14-9.
5. Dahl M, Ohrt JD, Fonvig CE, Kloppenborg JT, Pedersen O, Hansen T, et al. Subclinical hypothyroidism in Danish lean and obese children and adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(1):8.
6. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006;16(1):73-8.
7. Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*. 2010;73(3):193-7.
8. Lu M, Lin R-Y. TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells. *The Journal of Endocrinology*. 2008;196(1):159.
9. Moreno-Navarrete JM, Moreno M, Ortega F, Xifra G, Hong S, Asara JM, et al. TSHB mRNA is linked to cholesterol metabolism in adipose tissue. *The FASEB Journal*. 2017;31(10):4482.

10. Rodríguez-Rodríguez A, Lazcano I, Sánchez-Jaramillo E, Uribe RM, Jaimes-Hoy L, Joseph-Bravo P, et al. Tancocytes and the control of thyrotropin-releasing hormone flux into portal capillaries. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:401.
11. Adamczewska K, Adamczewski Z, Stasiak M, Lewiński A, Stawerska R. Transient hyperthyrotropinemia in outpatient children with acute infections of the respiratory system. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(8):4115.
12. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(4):R137-R52.
13. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Gavaldà-Navarro A, Giralt M. Toward an understanding of how immune cells control brown and beige adipobiology. *Cell Metabolism*. 2018;27(5):954-61.
14. Yang Q, Wan YH, De Hu S, Cao YH. Associations between the levels of thyroid hormones and abdominal obesity in euthyroid post-menopausal women. *Endokrynologia Polska*. 2020;71(4):299-305.
15. Ortega F, Jilkova Z, Moreno-Navarrete J, Pavelka S, Rodriguez-Hermosa J, Kopecký J, et al. Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects. *International Journal of Obesity*. 2012;36(2):320-4.
16. Zhao M, Tang X, Yang T, Zhang B, Guan Q, Shao S, et al. Lipotoxicity, a potential risk factor for the increasing prevalence of subclinical hypothyroidism? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(5):1887-94.
17. El-Sayed SM, Ibrahim HM. Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy. *Folia Morphologica*. 2020;79(3):476-88.
18. Wen G, Ringseis R, Eder K. Endoplasmic reticulum stress inhibits expression of genes involved in thyroid hormone synthesis and their key transcriptional regulators in FRTL-5 thyrocytes. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187561.
19. Zhao M, Zhang X, Gao L, Song Y, Xu C, Yu C, et al. Palmitic acid downregulates thyroglobulin (Tg), sodium iodide symporter (NIS), and Thyroperoxidase (TPO) in human primary Thyrocytes: a potential mechanism by which lipotoxicity affects thyroid? *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018.

20. Xia M-F, Chang X-X, Zhu X-P, Yan H-M, Shi C-Y, Wu W, et al. Preoperative thyroid autoimmune status and changes in thyroid function and body weight after bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2019;29:2904-11.
21. Granzotto PCD, Junior COM, Strobel R, Radominski R, Graf H, de Carvalho GA. Thyroid function before and after Roux-en-Y gastric bypass: an observational study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020;16(2):261-9.
22. Licenziati MR, Valerio G, Vetrani I, De Maria G, Liotta F, Radetti G. Altered thyroid function and structure in children and adolescents who are overweight and obese: reversal after weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(7):2757-65.
23. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(8):3965-72.
24. Eliakim A, Barzilai M, Wolach B, Nemet D. Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents? *International Journal of Pediatric Obesity*. 2006;1(4):217-21.
25. Lundbäck V, Ekblom K, Hagman E, Dahlman I, Marcus C. Thyroid-stimulating hormone, degree of obesity, and metabolic risk markers in a cohort of Swedish children with obesity. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017;88(2):140-6.
26. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(1):35-45.
27. Lazar L, Frumkin RB-D, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1678-82.
28. Niranjana U, Wright NP. Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children? *BMJ*. 2016;352.
29. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316(2):165-71.

## Obez Çocuklarda Büyüme Hormonu Testlerinin Değerlendirilmesi

Eren Er, Atilla Çayır

Obez çocuklarda normal kilolu yaşlılarına göre insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri normal olmasına karşın büyüme hormonu (BH) seviyeleri normalden daha düşük olabilir (1,2). BH/IGF-1 eksenindeki bu değişikliklere rağmen obez çocuklar normal veya hızlı büyüme temposuna sahiptirler (3). Bazı araştırmacılar, obez çocuklarda büyüme hormonu eksikliği (BHE) tanısını; düşük büyüme hızı, düşük IGF-I seviyeleri ve piridostigmin uygulanması sonrası yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde normalin altında bir zirve BH yanıtı varlığında konulabileceğini önermektedir (4,5). Obezlerde BH salgısını azaltan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte; hipotalamus-hipofiz-uç organ aksındaki somatostatin / GHRH düzeylerini etkileyen çeşitli transkripsiyon faktörleri, leptin ve ghrelin ile periferik faktörlerden insülin, IGF-1 ve serbest yağ asitleri aracılığı ile BH salgılanmasının azaltılabileceği üzerinde durulmaktadır (1,6,7). Obezite ayrıca BH reseptörlerinin sayısını azaltarak BH sinyallerinin hedef dokularda etkisini azaltabilir (8). Obez çocuklarda BH salgılanmasındaki azalma BHE ile ilişkili olabileceği gibi BHE olmaksızın BH düzeylerinde düşüklük şeklinde de tespit edilebilir (2). Test sonuçlarındaki BH yanıtlarının obez çocuklarda düşük saptanması olduğundan daha fazla BHE teşhisi konulmasına sebep olur. Bu nedenle obez çocuklarda BH uyarı testlerinde BHE tanısı için farklı eşik değerler kullanılması önerilmiştir (9).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda spontan BH salgısının vücut kitle indeksi (VKİ) ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (10). Erişkin fazla kilolu ve/veya obez bireylerde yapılan çalışmalar BH uyarı testlerinde yanlış pozitif tanıları azaltmak için farklı eşik değerler kullanılmasını önermektedir (11). Erişkinlerde glukagon stimülasyon testi ve GHRH+arjinin testi için VKİ'ne göre düzenlenmiş eşik değerleri önerilmiştir (12,13). Corneli ve ark. (14) adolesanlarda BHE'de, normal kilolular için BH kesme seviyesini 11,5 µg/L, fazla kilolu olanlarda 8,0 µg/L (VKİ 25-30 kg/m<sup>2</sup>) ve obezlerde 4,2 µg/L (VKİ >30 kg/m<sup>2</sup>) olarak belirlemişlerdir. Bununla birlikte fazla kilolu ve obez çocuklarda yanlış pozitif tanıyı dışlamak açısından BH uyarı testlerinde VKİ'ne özgü değerlendirmeyi temel alacak kesin veriler bulunmamaktadır (15). Bu konuya yönelik çocukluk çağında klonidin, dopamin, glukagon ve arginin ile yapılan BH uyarı testlerinin çoğunda zirve BH serum seviyesi ile VKİ SDS'i arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (16). Abawi ve ark. (17) yakın zamanda yayınladıkları

meta-analizde fazla kilolu/obez çocuklarda VKİ SDS ve zirve BH seviyeleri arasındaki bu negatif ilişkiyi doğrulamaktadır. Bu çalışmaların aksine VKİ SDS ve zirve BH seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (18).

Abawi ve ark. (17) yaptıkları meta-analizde, VKİ SDS ile zirve BH düzeyleri arasında -0,18'lik negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiş, VKİ SDS'de ki bir puanlık artış ile zirve BH değerlerinde % 7,1'lik bir düşüş olduğu ortaya konulmuştur. Bu makalede VKİ SDS'ne göre düzeltilmiş eşik değerleri hesaplamak için bir denklem önerilmiştir.

Bu denklem;  $\text{Düzeltilmiş Sınır değer } (\mu\text{g/L}) = \text{Normal ağırlık Sınır değer} \times 0,929^{\text{VKİ SDS}}$  şeklindedir. Buna göre normal kilolular için BH eşik değeri 10  $\mu\text{g/L}$  kabul edildiğinde, fazla kilolular için 9,3  $\mu\text{g/L}$ , obez çocuklar için ise 8,6  $\mu\text{g/L}$  olarak hesaplanmaktadır. Normal kilolular için eşik BH değeri 7  $\mu\text{g/L}$  olarak alındığında, fazla kilolu ve obezler için önerilen eşik değerleri sırasıyla 6,5 ve 6,0  $\mu\text{g/L}$  olacaktır. GHRH+arjinin testinde normal kilolu çocuklar için 20  $\mu\text{g/L}$  'lik bir kesme noktasının kullanıldığında, fazla kilolar için eşik değeri 18,6  $\mu\text{g/L}$  ve obez çocuklar için 17,3  $\mu\text{g/L}$  olacaktır. Thieme ve ark. (19) arjinin veya glukagon ile yapılan BH uyarı testlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizlerinde VKİ-SDS ve zirve BH düzeyleri arasında diğer çalışmalara benzer şekilde negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir ( $\beta = -1.1$ ). Bu çalışmada VKİ SDS'deki bir puanlık artış ile zirve BH değerlerinde % 13,6'lık bir düşüş olduğu saptanmıştır. Thieme ve ark. BHE tanısı için hastanın VKİ SDS'sinin dikkate alınması gerektiğini belirterek, -1,1'lik bir düzeltme faktörü önermişlerdir. Düzeltme faktörüne göre;  $\text{BH düzeltilmiş} = \text{BH ölçülen} - (-1,1) \times \text{VKİ-SDS}$  şeklindedir. Çalışmaların büyük bir kısmında erişkinlerdeki sonuçlara benzer şekilde VKİ ile zirve BH düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmaların çoğunda VKİ SDS ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, cinsiyet, yaş, puberte ve prematürite gibi özelliklerin VKİ SDS ve pik BH üzerine etkisi olup olmadığı tartışmalıdır (17,19).

Fazla kilolu ve obez çocuklarda ortaya konulan bu eşik değerler; yaş, cinsiyet ve ergenlik durumu göz önüne alınarak prospektif çalışmalarla doğrulanmalıdır. Bu tür düzeltmeler obez çocuklarda yanlış pozitif testlerinin azalmasına yardımcı olacak ve gereksiz BH tedavilerinin de önüne geçecektir.

#### **Kaynaklar:**

1. Ricart W, Fernández-Real JM. No Decrease in Free IGF-I with Increasing Insulin in Obesity-Related Insulin Resistance. *Obes Res.* Ekim 2001;9(10):631-6.
2. Smotkin-Tangorra M, Anhalt H, Ten S. Growth hormone and premature atherosclerosis in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* Nisan 2006;19(4):455-65.

3. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MÁ, Casamitjana R, Soler J. The IGF-I system component concentrations that decrease with ageing are lower in obesity in relationship to body mass index and body fat. *Growth Horm IGF Res.* Nisan 2004;14(2):91-6.
4. Maccario M, Procopio M, Grottoli S, Oleandri SE, Boffano GM, Taliano M, vd. Effects of acipimox, an antilipolytic drug, on the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in obesity. *Metabolism.* Mart 1996;45(3):342-6.
5. Loche S, Pintor C, Cappa M, Ghigo E, Puggioni R, Locatelli V, vd. Pyridostigmine counteracts the blunted growth hormone response to growth hormone-releasing hormone of obese children. *Acta Endocrinol (Copenh).* Mayıs 1989;120(5):624-8.
6. Chanoine JP. Ghrelin in Growth and Development. *Horm Res Paediatr.* 2005;63(3):129-38.
7. Imaki T, Shibasaki T, Shizume K, Masuda A, Hotta M, Kiyosawa Y, vd. The Effect of Free Fatty Acids on Growth Hormone(GH)-Releasing Hormone-Mediated GH Secretion in Man\*. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 1985;60(2):290-3.
8. Luque RM, Kineman RD. Impact of Obesity on the Growth Hormone Axis: Evidence for a Direct Inhibitory Effect of Hyperinsulinemia on Pituitary Function. *Endocrinology.* 01 Haziran 2006;147(6):2754-63.
9. Loche S, Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, Civolani P, Porcu M, vd. Effect of body mass index on the growth hormone response to clonidine stimulation testing in children with short stature: Effect of BMI on peak GH in short children. *Clin Endocrinol (Oxf).* Haziran 2011;74(6):726-31.
10. Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* Ağustos 2008;295(2):E385-92.
11. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, vd. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
12. Mazzanti L, Tamburrino F, Bergamaschi R, Scarano E, Montanari F, Torella M, vd. Developmental Syndromes: Growth Hormone Deficiency and Treatment. İçinde: Cappa M, Maghnie M, Loche S, Bottazzo GF, editörler. *Endocrine Development* [Internet]. Basel:

KARGER; 2009 [a.yer 24 Aralık 2022]. s. 114-34. Erişim adresi: <https://www.karger.com/Article/FullText/207481>

13. Dichtel LE, Yuen KCJ, Bredella MA, Gerweck AV, Russell BM, Riccio AD, vd. Overweight/Obese Adults With Pituitary Disorders Require Lower Peak Growth Hormone Cutoff Values on Glucagon Stimulation Testing to Avoid Overdiagnosis of Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2014;99(12):4712-9.
14. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, vd. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol.* Ağustos 2005;153(2):257-64.
15. Baldelli R, Otero XL, Camiña JP, Gualillo O, Popovic V, Dieguez C, vd. Growth Hormone Secretagogues as Diagnostic Tools in Disease States. *Endocrine.* 2001;14(1):095-9.
16. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, vd. Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Mayıs 2002;87(5):2067-79.
17. Abawi O, Augustijn D, Hoeks SE, de Rijke YB, van den Akker ELT. Impact of body mass index on growth hormone stimulation tests in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 17 Kasım 2021;58(8):576-95.
18. Toogood A. Growth Hormone Tests: Are They All the Same? *Horm Res Paediatr.* 2007;68(5):66-7.
19. Thieme F, Vogel M, Gausche R, Beger C, Vasilakis IA, Kratzsch J, vd. The Influence of Body Mass Index on the Growth Hormone Peak Response regarding Growth Hormone Stimulation Tests in Children. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(5):452-60.

## Obezitede Glukoz Homeostazının Değerlendirilmesi

Deniz Özalp Kızılay, Özlem Sangün

Çocuklarda aşırı kilolu olmak ve obezite, prediyabet/tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi önemli komorbiditelerle ilişkilidir. Çocukluk ve ergenlikte dünya çapında artan obezite prevalansı ile bağlantılı olarak, diyabet prevalansı da artmaktadır. Farklı toplumlarda obezite ağırlığının/derecelerinin farklı olması, örneklenen popülasyonun yaş aralığı ve ırksal-etnik çeşitlilik nedenleriyle obez çocuklarda bildirilen prediyabet ve T2DM prevalansı önemli ölçüde değişmektedir (1-3). Prevalans oranları, disglisemiye tespit etmek için kullanılan yöntemle bağlı olarak da değişir (4). Komorbiditeleri erkenden belirlemek ve uygun yaklaşımı sağlamak için vücut kitle indeksi (VKİ) >85 yüzdeline sahip çocuk ve ergenlerin klinisyenler tarafından, tıbbi öyküleri ve laboratuvar değerlendirmeleri ile birlikte, dikkatlice incelenmeleri gerekmektedir. Pankreatik β-hücreleri ve vasküler endotel hücreleri, uzun süreli yüksek plazma glukoz (PG) düzeylerinin etkilerine karşı en savunmasız dokulardır. Oluşan β-hücre disfonksiyonu, insülin sentezini ve sekresyonunu azaltarak, ilişkili hiperglisemiye devam ettirir (5). Bu nedenle, yüksek risk altındaki hastalarda tarama ile glukoz düzensizliğinin erken teşhisi, düzenli takip ve uygun bir terapötik müdahale için önemlidir. T2DM'li birçok çocuk ve ergenin minimal semptomlara sahip olduğu gerçeği göz önüne alındığında (6). Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) ve ADA (7), yaş ve cinsiyete göre VKİ ≥ 85. persentil olan ve ek risk faktörleri olan asemptomatik obez çocukların 10 yaşından itibaren veya ergenliğin başlangıcından itibaren (hangisi daha erkense) her iki yılda bir diyabet taramasından geçirilmesini önermektedir (7-10). T2DM'in başlangıç taraması için aşağıdaki kriterler kullanılmalıdır:

- Aşırı kilo veya obezite (VKİ ≥85. persentil) varlığı ve
- Aşağıdaki ek risk faktörlerinden en az birinin olması
  - Birinci veya ikinci derece akrabada T2DM öyküsü
  - Yüksek riskli bir ırksal/etnik kökeninin olması: Kızılderili, Afro-Amerikan, Latin, Asya/Pasifik Adalı, Kanadalı, Avustralya yerlisi
  - Annede diyabet ya da çocuğa gebelik sırasında gestasyonel diyabet öyküsü
  - İnsülin direnci belirtileri veya insülin direnciyle ilişkili durumların varlığı (örn. akantozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu (PKOS) veya gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı ve/veya boyu)
  - Kilo artırıcı atipik antipsikotik ilaç kullanımı (10).



### ***Tarama yöntemi:***

Asemptomatik ergenlerde T2DM'yi taramak için hemogloblin A1c (HbA<sub>1c</sub>) ve/veya açlık plazma glukozu (APG) kullanılması önerilmektedir. Laboratuvar anormallikleri prediyabet aralığında olanlar için (Tablo 3), tarama testini üç ila altı ay sonra tekrarlamak mantıklıdır. Yüksek klinik diyabet şüphesi varsa (örn. şiddetli obezite ve/veya diyabet için çoklu risk faktörleri (Yukarıda, T2DM'in tarama kriterlerinde belirtilen ek risk faktörleri) tarama testi (HbA<sub>1c</sub>) daha erken tekrarlanmalı (6-12 ayda bir) ve/veya oral glukoz tolerans testine (OGTT) geçilmelidir. Daha ciddi laboratuvar anormallikleri olanlar için (örn. HbA<sub>1c</sub> ≥ %6,5), HbA<sub>1c</sub> tekrarlanmalı ve/veya diyabet için en az bir ek laboratuvar testi ve idrar tahlili yapılmalıdır. Olası diyabeti düşündüren semptomları (polidipsi, poliüri, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı) olan tüm hastalar, risk faktörlerine bakılmaksızın diyabet için test edilmelidir. İlk olarak, glukozüri ve/veya ketonüriyi değerlendirmek için rastgele PG'na ve idrar tahliline bakılmalı ve HbA<sub>1c</sub> ölçülmelidir (11). Klinikle uyumsuz durumlarda HbA<sub>1c</sub> değerlendirilirken yanlış pozitif ve negatif olduğu durumlar akılda tutulmalıdır.

Rastgele (açlık aranmaksızın) plazma glukozu:

Rastgele bakılan PG'nin <140 mg/dL (<7,8 mmol/L) olması, mevcut semptomların hiperglisemi ile ilişkili olmayabileceğini düşündürse de diyabet olasılığını tamamen dışlamaz. Rastgele PG değeri 140 ila 199 mg/dL (7,8 ila 11 mmol/L) olması bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak tanımlanır. Klasik hiperglisemi semptomları olan bir hastada rastgele bakılan PG'nin ≥200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması diyabet tanısını koydurur. Glukoz ölçümleri mutlaka klinik bir laboratuvarında yapılmalı, yalnızca hasta başı ölçümlerine dayandırılmamalıdır (11).

Açlık plazma glukozu:

APG ucuz ve daha az invaziv olmakla birlikte daha az hassas bir yöntemdir [41]. APG'nin ≥100 ila 125 mg/dL (≥ 5,6 ila 6,9 mmol/L) arasında olması prediyabet ile APG ≥126 mg/dL (7,0 mmol/L) bulunması ve farklı bir günde başka bir testle doğrulanması (veya klasik diyabet semptomları varlığı) diyabet ile uyumludur (11). APG değerinin normal aralığın üst yarısında (86 ve 99 mg/dL arasında) olması, çocuğun kilo durumundan bağımsız olarak yetişkinlikte diyabet geliştirme riskinin 2,1 kat ve prediyabet geliştirme riskinin 3,4 kat arttırmaktadır (12). Glukoz tam kan, serum veya plazmada ölçülebilir ancak tanı için plazmada ölçüm önerilir (13). Plazma glukozu (mmol/L veya mg/dL), tam kan glukozu (mmol/L veya mg/dL) x 1,11'e eşittir. Hematokritteki azalma, PG konsantrasyonunda artışa neden olur ve bunun tersi de geçerlidir. Ayrıca, kan alındıktan sonra, eritrositlerde, beyaz kan hücrelerinde ve trombositlerde meydana gelen glikoliz nedeniyle glukoz konsantrasyonu azalmaya devam

edecektir (14). Glukoz, referans aralığına yakın konsantrasyonlarda %5 – %7/saat oranında glikoliz yoluyla kaybedilir. Mutlak olarak, oda sıcaklığında 2 saat sonra 100 mg/dL (5,55 mmol/L) konsantrasyonda yaklaşık 12 mg/dL (0,67 mmol/L) glukoz kaybı meydana gelir (15). Artan ortam sıcaklığında ve yüksek beyaz kan hücresi sayımı olan numunelerde genellikle daha yüksek kayıp oranları ortaya çıkar. Kan glukozunun stabilizasyonu için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin tavsiyeleri şunlardır (a) anında santrifüjleme ve plazmanın kan hücrelerinden ayrılması, (b) numune tüpünün hemen soğutulması ve kan alınımından sonraki 30 dakika içinde plazmanın ayrılması (16, 17). Hücrelerin hızlı bir şekilde ayrılması mümkün olmadığında kan, glukoz koruyucu içeren bir tüpe alınmalıdır. Sodyum florür (NaF) tek başına veya potasyum oksalat, etilendiamintetraasetik (EDTA), sitrat veya lityum heparin gibi antikoagülanlarla birlikte kullanılabilir (17).

HbA<sub>1c</sub> (glukolize hemoglobin):

HbA<sub>1c</sub> genel olarak güvenilir bir kronik glisemi indeksidir ve diabetes mellitus (DM) için tarama testi olarak kabul edilir. Açlık gerektirmediği için klinik uygulamada yararlıdır. İki ayrı ölçümde  $\geq$  % 6,5 (48 mmol/mol) olması diyabetle,  $\geq$  % 5,7 ila 6,4 arasında olması prediyabet ile uyumludur (10, 11, 18). Bir tarama testi olarak HbA<sub>1c</sub> ile ilgili verilerin neredeyse tamamı yetişkinlerde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Ergenlerde, HbA<sub>1c</sub> tarama için kullanılabilse de sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır çünkü bu yaş grubunda bir tarama testi olarak doğrulanmamıştır (8). Ergenlerde popülasyona dayalı bir çalışmada, HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  % 6,5 saptanan tek bir ölçümün, teşhis edilmemiş DM'ü saptamak için orta düzeyde özgüllüğe (% 75-76) ve duyarlılığa (% 86-91) sahip olduğu görülmüştür (19). Başka bir çalışmada özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla yüzde 99 ve yüzde 75 olarak belirtilmiştir (20). Bu gözlemler, diyabet teşhisi için yüksek bir HbA<sub>1c</sub> 'nin tanı için kullanılabileceğini, ancak normal bir HbA<sub>1c</sub> 'nin T2DM'yi dışlamadığını göstermektedir. HbA<sub>1c</sub> kullanımının teste bağlı olarak bazı sınırlamaları vardır. Bazı hemoglobinopatisi veya kırmızı hücre döngüsü artmış (örn. hemolitik anemi ve sferositoz) olan hastalarda yanıtıcı derecede düşük değerler ortaya çıkabilir. Buna karşılık, demir eksikliği olan kişilerde yalancı yüksek HbA<sub>1c</sub> seviyeleri bildirilmiştir (7, 21, 22). HbA<sub>1c</sub>'nin kullanılmasındaki bir başka sorun, HbA<sub>1c</sub> ile ortam kan şekeri arasındaki korelasyonu etkilediği düşünülen ırksal/etnik farklılıklardır. Bu tür dezavantajlar göz önüne alındığında, aşırı kilolu veya obez çocuklar ve ergenlerde (tek başına) HbA<sub>1c</sub> taraması, prediyabet ve T2DM için zayıf bir teşhis aracıdır. Tıbbi öykü, ailesel risk, ırk/etnisite ve/veya diyabet için ek risk faktörlerinin varlığına dayalı olarak yüksek riskli gençlerde ek kesin testler (açlık veya rastgele PG veya OGTT) gereklidir (23). Pediyatrik diyabet ve disglisemiyi

belirlemeye yönelik çeşitli tarama stratejilerinin maliyet etkililik analizinde, disglisemi için tercih edilen strateji, % 100 maliyet-etkinlik (tespit edilen vaka oranı) ve verimlilik (tanımlanan vaka başına maliyet) ile 2 saatlik OGTT olmuştur. En az etkili ve verimli olarak belirlenen testin ise HbA1c olduğu gösterilmiştir (24).

Oral glukoz tolerans testi:

OGTT, tanısız olmayan bir APG veya HbA1c 'ye rağmen diyabet için klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda disgliseminin daha doğru değerlendirilmesine ihtiyaç duyulduğunda yapılmalıdır. OGTT, glukoz toleransını, insülin duyarlılığını ve sekresyonunu değerlendirmek için klinik uygulamada en sık kullanılan yöntemdir. OGTT sonuçları, normal glukoz toleransı (NGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), BGT veya DM sınıflandırması için kullanılır. Son zamanlarda, OGTT'nin glukoz düzensizliği tanısı için "altın standart" olarak geçerliliği, esas olarak tekrarlanabilirliğini ve doğruluğunu potansiyel olarak etkileyen preanalitik değişkenler nedeniyle sorgulanmıştır (25). Bir çocukta diyabet semptomları varsa ve rastgele venöz plazma laboratuvar glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl (11,1 mmol/L) veya daha yüksekse veya açlık konsantrasyonu 126 mg/dl (7,0 mmol/L) veya daha yüksekse, OGTT yapılması gereksizdir.

İnsülin duyarlılığını değiştirdiği için, enfeksiyonu olan hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yakın zamanda stres (örn. ameliyat) faktörü olan hastalarda glukoz tolerans testleri yapılmamalıdır. ADA yönergelerine göre, test en az 3 günlük kısıtsız diyet ve normal fiziksel aktiviteden sonra sabah yapılmalıdır (14). Bir gün öncesinden egzersiz sınırlandırılmalıdır. Yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için, OGTT'den önce yeterli karbonhidrat alımını (> 150 g/gün ve gece açlığından önceki akşam yemeği > 50 g) sağlayarak testin uygulanması önerilmektedir. Düşük karbonhidrat alımı, birinci faz insülin sekresyon yanıtının kaybı ve insülin duyarlılığının azalması yoluyla bozulmuş glukoz metabolizması benzeri sonuç alınmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca OGTT'den hemen önce sigara, kafein tüketimi ve egzersizden kaçınılmalıdır, çünkü bunlar da sonuçları etkileyebilir (26). Testten önce sadece su içilmesine izin verilen, 10-12 saatlik (en az 8 saat) bir gece açlığı uygulanmalıdır. Test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerin (ilaç, enfeksiyon vb.) varlığından kaçınılmalı veya kaydedilmelidir. Çocuklarda OGTT için kullanılan standart glukoz dozu, 1.75 g/kg (maksimum 75 g doz)' dir. Doz, 100-200 ml (%25-30' luk solüsyon halinde) soğutulmuş suda eritilir. Açlık kan örneği alındıktan sonra, içecek 5-10 dakika içinde tamamen tüketilmelidir. Testin süresi solüsyonun içilmeye başladığı anda başlar (27). Test sırasında karbonhidrat tüketilmemeli ve hasta işlem boyunca oturmalı veya uzanmalıdır. Test tamamlandıktan sonra hasta normal yaşam aktivitelerine devam edebilir. Glukoz en azından 0 dakikada ve 120 dakikada ölçülür.

Genişletilmiş OGTT ile 0, 30, 60, 90, 120 ve 180. dakikada alınan numunelerle glukoz metabolizması ve insülin salgılanmasındaki diğer anormallikler saptanabilir (28).

Tablo 1: OGTT Test prosedürü

Zaman	İşlem
0. dk ( $\approx$ 9.00)	Güvenilir bir kanül YERLEŐTİRİLİR. Laboratuvar glukozu (ve belirtilmişe insülin) için venöz kan örneği ALINIR.
0. dk	Glukozlu içecek VERİLİR. İçecek 5-10 dakika içinde tamamen tüketilmelidir.
120. dk	Laboratuvar glukozu için venöz kan ALINIR
(İnsülin direncini araştırmak için test yapılıyorsa, glukoz + insülin için 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda venöz kan örnekleri alın)	

OGTT'nin yorumlanması:

Normal Sonuç:

- Normal APG <100 mg/dl (5,6 mmol/L)'dir.
- Normal glukoz toleransı, 2. Saat tokluk PG'nin <140 mg/dl (7,8 mmol/L) olmasıyla tanımlanır(11).

Bozulmuş açlık glukozu:

- APG'nun 100-126 mg/dl (5,6-7,0 mmol/L) arasında saptanması olarak tanımlanır.

BAG'nun mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak BAG  $\beta$ -hücre disfonksiyonuna işaret eden bozulmuş insülin sekresyonunun ve hepatik insülin rezistansının (IR) bir sonucu gibi görünmektedir (29).

Bozulmuş glukoz toleransı:

- OGTT de 2. Saatte ölçülen glukozun 140-200 mg/dl (7.8-11.1 mmol/L) arasında olması ile tanımlanır. BGT öncelikle pankreatik  $\beta$ -hücre disfonksiyonunu ve iskelet kasında IR'nın bir sonucu olarak kabul edilir (30).

Diyabetes mellitus:

Glukoz yüklemesinden iki saat sonra ölçülen PG'nin  $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması ile tanımlanır. Semptomları olmayan hastalarda tanı, tek bir glukoz tayinine dayanmamalıdır. A karnına, rastgele veya standart glukoz yüklemesinden 2 saat sonra, diyabetik aralıkta bir değere sahip en az bir glukoz testi sonucu daha gereklidir.

Tablo 2: Oral glukoz tolerans testinde glukoz değerlerinin yorumlanması

	0. dakika	120. dakika
Normal	<100 mg/dL (5,6 mmol/L)	<140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Bozulmuş açlık glukozu	100-125 mg/dL	
Bozulmuş glukoz toleransı		140-199 mg/dL
Diyabetes Mellitus	≥126 mg/dL (7 mmol/L)	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)

OGTT, APG'den daha hassas bir testtir, çünkü OGTT ile diyabetli hastalar, APG'nun yükselmediği erken evrelerde saptanabilir (31). Diyabetli yetişkin hastalardan elde edilen kanıtlar, diyabet için tanısal OGTT olduğunda, bireylerin yaklaşık yüzde 30'unun diyabetik olmayan bir APG konsantrasyonuna sahip olduğü gösterilmiştir (32). Ancak OGTT'nin çocuk ve ergenlerde kullanımına ilişkin çeşitli sınırlamalar vardır. İlk olarak, yetişkinler için kullanılan tanı eşik değerlerinin çocuklar için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca, çocuklar için kullanılan glukoz dozunu (1.75 g/kg; maksimum doz 75 g) destekleyen mevcut kanıtlar güçlü değildir (33). Bir çalışma, 1 ila 25 gün arayla iki OGTT uygulanan 60 obez çocukta sonuçların tekrarlanabilirliğinin zayıf olduğunu göstermiştir (34). Hâlihazırda metformin ile tedavi edilen hastalarda OGTT yapılması, diyabet tanısını maskeleyebilir, bu da OGTT yapılmadan önce metforminin bir ila iki hafta önce kesilmesi gerektiğini düşündürür (35).

#### ***Ketoasidoz testleri:***

Diyabet doğrulanır doğrulanmaz veya güçlü bir şekilde şüphe varsa hasta diyabetik ketoasidoz (DKA) açısından değerlendirilmelidir, çünkü T2DM'li ergenlerin % 5 ila 25'inde DKA vardır. Hasta asemptomatik ise serum bikarbonat ve idrar ketonlarının ölçülmesi yeterlidir. Sonuçlar anormalse veya hasta semptomatikse (polidipsi, poliüri veya dehidratasyon belirtileri), venöz pH ve serum betahidroksibutirat (veya idrar ketonları) ölçülmelidir (36).

#### ***Tanı kriterleri:***

##### **Prediyabet:**

Prediyabet, NGT ve diyabet arasında, bir ara hiperglisemi durumunu gösteren glisemik parametrelerin saptanması olarak tanımlanır. Gelecekte diyabet gelişimi için artan risk durumunu ifade eder ve tipik olarak Tablo 3' de belirtilen kriterler ile tanımlanır (8).

Tablo 3: Artmış diyabet riski kriterleri (prediyabet)

APG $\geq$ 100 ila 125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L)*: BAG
OGTT ile glukoz yüklemesinden iki saat sonra PG $\geq$ 140 ila 199 mg/dL (7,8 ila 11,0 mmol/L): BGT
HbA <sub>1c</sub> $\geq$ % 5,7 ila 6,4 (39 ila 47 mmol/mol)

APG: açlık plazma glukozu; BAG: bozulmuş açlık glukozu; OGTT: oral glukoz tolerans testi; BGT: bozulmuş glukoz toleransı; HbA<sub>1c</sub>: glikolize hemoglobin.

\*Açlık, en az 8 saat kalori almamak olarak tanımlanır.

Diyabetes mellitus (DM):

T2D tanısı için, diyabet varlığının doğrulanması ve ardından diyabet tipinin belirlenmesi gerekir. Çocuk ve ergenlerde DM tanısı, Tablo 4' de yer alan ADA veya ISPAD kriterleri ile konulur (10, 11).

Tablo 4: Diyabetes Mellitus tanı kriterleri

APG $\geq$ 126 mg/dL (7 mmol/L) * VEYA
OGTT sırasında 2. saat PG $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)** VEYA
Klasik hiperglisemi semptomları*** olan bir hastada, rastgele bir PG $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) VEYA
HbA <sub>1c</sub> $\geq$ 6,5% (48 mmol/mol)

APG: açlık plazma glukozu; OGTT: oral glukoz tolerans testi; HbA<sub>1c</sub>: glikolize hemoglobin.

\*Açlık, en az 8 saat kalori almamak olarak tanımlanır.

\*\* Test, suda çözülmüş 75 g susuz glukoz eşdeğerini içeren bir glukoz yükü kullanılarak DSÖ tarafından açıklandığı şekilde yapılmalıdır.

\*\*\* Klasik hiperglisemi semptomları: poliüri, polidipsi, noktüri, açıklanamayan kilo kaybı ve genel yorgunluk

Hiperglisemik semptomlar poliüri, polidipsi, noktüri, açıklanamayan kilo kaybı ve genel yorgunluğu içerir. Belirgin hiperglisemi semptomlarının yokluğunda, tanı farklı bir günde tekrar test edilerek doğrulanmalıdır. Akut stres (örn. akut enfeksiyon veya cerrahi) ile ilişkili hiperglisemi, diyabet için tanısal değildir; tedavi edilmelidir ancak geçici olabilir.

Erişkinlerde stres hiperglisemisi T2DM ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda ise bulgular çelişkilidir. Çalışmalar sınırlı olsa da genel olarak tek başına stres hiperglisemisinin, ek risk faktörü olmayan çocuklarda DM için ileri araştırmalar (otoantikörler, OGTT gibi) yapılmasına gereklilik oluşturmadığı kabul edilmektedir. Ancak ailede Tip 1 DM (T1DM)'li birey bulunması ya da bilinen otoimmünite gibi ek risk faktörü olan çocuklarda stres hiperglisemisi, bozulmuş  $\beta$ -hücre fonksiyonunun ilk bulgusu olabilir. Bu çocuklarda daha yakın ve uzun süreli izlem önerilir (37). Glukozüri diyabeti düşündürür ancak tanısal değildir. Örneğin, renal glukozüri veya Fanconi sendromu olan hastalarda glukozüri mevcuttur ancak hasta normoglisemiktir.

#### ***T2DM'i, T1DM' den ayırt etmeye yönelik testler:***

Pankreas otoantikörleri:

Diyabet doğrulanır doğrulanmaz, tüm hastalar klasik T2DM kliniğine sahip olsa bile otoantikör paneli ile test edilmelidir (9, 10). Bu panel adacık hücre antikor (ICA), anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve tirozin fosfataz insülinoma ilişkili antijen 2 (IA2) antikörlerini içermelidir. İnsülin replasman tedavisine henüz başlanmamışsa veya iki haftadan daha kısa bir süredir kullanılıyorsa, insülin otoantikörleri (IAA) dahil edilmelidir. Çinko taşıyıcı 8'e (ZnT8) karşı beta hücreye özgü otoantikör testi de değerlendirilebilir (38).

C-peptid:

Diyabet tipi belirsiz kalırsa, c-peptid düzeyi (ve/veya insülin tedavisi henüz başlatılmamışsa serum insülin düzeyi) de klinik açıdan yararlı bilgiler sağlayabilir. Hiperglisemi sırasında düşük bir c-peptid seviyesi (<0,6 ng/ml), T1DM tanısını destekler, ancak dikkatle yorumlanmalıdır çünkü T1DM ve T2DM hastaları arasında c-peptid değerleri örtüşebilir (39).

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD):

Nadiren, T2DM'li ergenler hiperozmolar hiperglisemik nonketotik sendrom (HHNK) olarak da adlandırılan HHD ile başvurabilir (40-43). Bu durum tıbbi bir acil durumdur ve tanınması önemlidir çünkü tipik DKA'dan daha şiddetli dehidratasyon ile karakterizedir ve yeterince tedavi edilmezse yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. HHD tanısı aşağıdaki kriterler temel alınarak konulur (42).

- Belirgin hiperglisemi (PG > 600 mg/dL)
- Hiperozmolalite (serum ozmolalitesi >330 mOsm/kg)
- Şiddetli dehidratasyon
- Ketonüri olmaması veya az olması.

Glukoz düzensizliği için yüksek risk taşıyan denekleri belirlemek için OGTT'den türetilen ek belirteçler: Son araştırmalar, OGTT'den elde edilen ek bilgileri değerlendirerek, bu testi özellikle ayaktan tedavi gören, uzun süreli ve/veya maliyetli tanısal testlerin zor olabileceği risk altındaki gençlerde daha da yararlı kılmaktadır. Prediyabet risk sınıflandırması için bilgi sağlayan bu indekslerin ana akım bir prognostik araç olarak kabul edilebilmesi için boylamsal analizlere ihtiyaç vardır.

a. Yükleme sonrası glukoz zirvesinin gecikmeli zamanlaması:

OGTT sonrası glukoz zirvesine kadar geçen zamanın 30 dakikadan fazla olması, düşük  $\beta$ -hücre fonksiyonu, körelmiş inkretin sekresyonu, glukozu karşı daha düşük insülin duyarlılığı ve serbest yağ asitleri (SYA) metabolizması ile ilişkili bulunmuştur (44-46). Yüksek riskli gençlerde, geç pik glukoz değerinin gelecekteki T2DM gelişimini öngörüp öngörmediği henüz belirlenmemiştir (47).

b. Birinci saat PG  $\geq$  155 mg/dL ( $\geq$  8,6 mmol/L) olması:

Disgliseminin erken ve hassas bir belirteci olarak kabul edilir (48). Daha kötü bir klinik ve metabolik fenotip, insülin duyarlılığında,  $\beta$ -hücre fonksiyonunda ve insülin klirensinde değişiklikler ile karakterizedir. Normal glukoz toleransı olan obez gençlerde prediyabetin ilerlemesini prospektif olarak öngörebilen bir parametredir (49). Ancak, tek başına kullanılan 1. saat glukoz eşiği düşük tanısal duyarlılığa sahiptir (%40), ve yanlış negatif tanı riskini artırmaktadır (50).

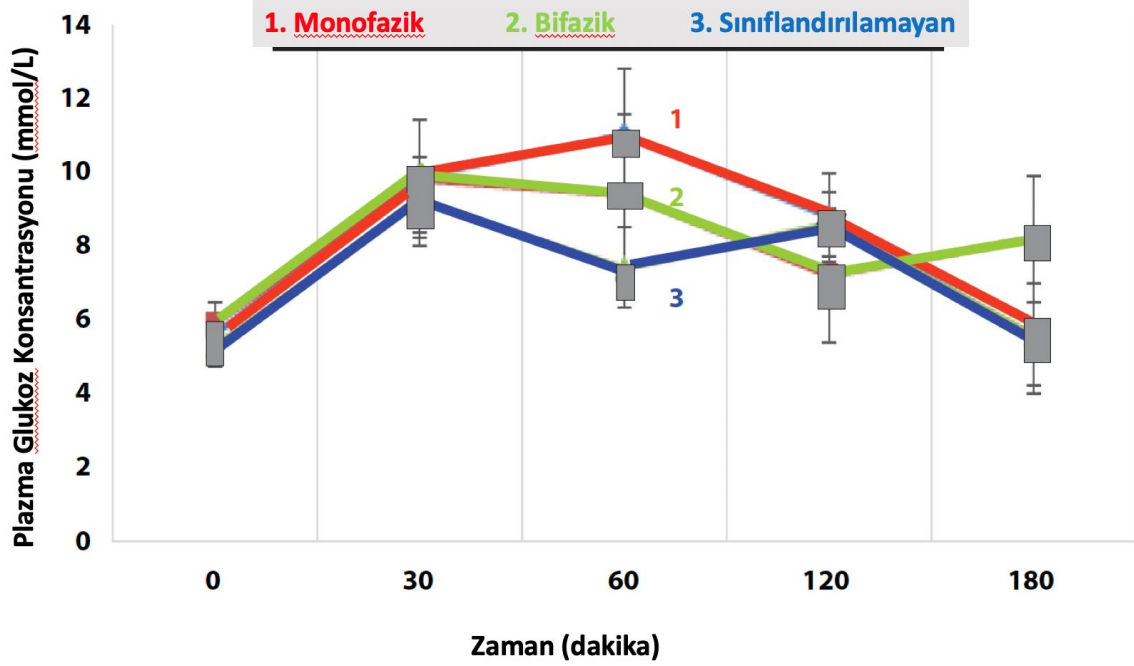
c. OGTT sırasında glukoz yanıt eğrisinin şekli:

OGTT sırasındaki glukoz yanıt eğrisinin şekli, insülin sekresyonunda ve insülin duyarlılığında anormallikleri olan fizyolojik olarak farklı birey gruplarını tanımlar (51). Monofazik OGTT glukoz yanıt eğrisi olan olgularda, 30' ve 90' dakika arasında bir zirveye ulaşılan kadar glukoz konsantrasyonlarında kademeli bir artış, ardından glukozda  $\geq$  4,5 mg/dL ( $\geq$  0,25 mmol/L)'lik bir azalma gözlenir. Bifazik OGTT glukoz yanıt eğrisi olan olgularda ise, glukoz konsantrasyonundaki ilk düşüşün ardından  $\geq$  4,5 mg/dL ( $\geq$  0,25 mmol/L) düzeyinde ikinci bir glukoz konsantrasyon artışı gözlenir. Bu iki gruba uymayan OGTT glukoz yanıt eğrisine sahip az sayıda birey ise sınıflandırılmamış" olarak tanımlanır (Şekil 1) (28). Bifazik



eğriye kıyasla monofazik ve sınıflandırılmamış eğriler, daha düşük insülin duyarlılığı ve azalmış  $\beta$ -hücre fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (52-54). Monofazik grupta T1DM riskinin daha yüksek olması, T1DM' ye ilerleme sürecinde azaldığı gösterilmiş olan daha düşük erken C-peptit yanıtı ile açıklanabilir (55).

Şekil 1: Glukoz eğrisinin şekilleri: monofazik, bifazik ve sınıflandırılmayan (28)



d. Eğri altındaki glukoz alanı (AUC):

Bu parametre OGTT sırasında artan PG' deki varyasyonları göstermek için bilimsel çalışmalarda kullanılmıştır. Glukoz yüklemesinden sonra glukoz seyirinin bir indeksidir ve glisemik indeksi hesaplamak ve postprandiyal hiperglisemi için ilaçların etkinliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (56, 57).

PGAUC, aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$PG- AUC (mg/dL) = \frac{PG (0) + PG (30) \times 2 + PG (60) \times 3 + PG (120) \times 2}{4}$$

4

Erişkinlerde glukoz intoleransı taraması için ROC eğrilerinin analizine dayalı olarak, PGAUC kesme değeri, 290 mg-sa/dL olarak belirlenmiştir (58).

**İnsülin direnci (IR):**

Obezite, özellikle abdominal obezite, insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımı üzerindeki etkilerine karşı direnç ile ilişkilidir ve genellikle T2DM'a yol açar. Obezite ile ilişkili insülin direnci olan birçok hasta başlangıçta normal veya çok az yüksek kan şekeri

konsantrasyonlarına sahiptir. Bununla birlikte, çoğu durumda, pankreatik beta hücreleri sonunda insülin direncini telafi edemez ve hiperglisemi gelişir. İnsülin direnci, genel olarak normal insülin konsantrasyonlarına normalin altında bir biyolojik tepki olarak tanımlanabilir (59). Normal koşullar altında, pankreatik adacık hücreleri, azalan insülin etkinliğini telafi etmek için insülin salınımını yeterince artırır ve NGT'nın korunmasına izin verir (60). Obezite ve insülin direncinin T2DM ile ilişkilendirilebilmesi için, hücrelerin azalan insülin duyarlılığını tam olarak telafi edememesi gerekir. Hastalığı geliştirme riski yüksek olan bireylerde, glukoz seviyeleri hala normal olsa bile hücre disfonksiyonu mevcuttur (61). Dolayısıyla insülin direncine yatkın çocuklar T2DM için risk altındadır (62). Birçok klinisyen, insülin değerlerini eşlik eden hastalıkların teşhisine katkıda bulunacağını düşünerek ölçer. Bugün hala, insülin direncinin belirteçleri için yeterli referans verisi eksikliği vardır. Bu nedenle, çocuklarda ve ergenlerde evrensel olarak kabul edilmiş bir IR biyokimyasal tanımı yoktur. Çocukları veya ergenleri obezite açısından değerlendirirken klinik uygulamada yararlılığına dair bilimsel kanıt bulunmadığından, açlık plazma insülininin (API) rutin ölçümü önerilmemektedir (63).

Obezite, insülin direnci/hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmesine rağmen, klinik ortamda plazma insülin konsantrasyonunun ölçülmesinin insülin direncini teşhis etmede değeri yoktur (64). Açlık insülin konsantrasyonları, insüline dirençli ve insüline duyarlı gençler arasında önemli bir örtüşme göstermektedir (64). Bu nedenle, normali anormalden ayıran iyi tanımlanmış bir eşik değer ve insülin direncini tanımlayan evrensel olarak kabul edilmiş, klinik olarak yararlı, glukoz veya lipidlerde olduğu gibi sayısal bir değer yoktur (65). Herhangi bir tarama programı için önemli bir gereklilik, doğru, güvenilir, tekrarlanabilir, standartlaştırılmış ve kolayca uygulanabilir bir ölçüm yönteminin mevcut olmasıdır. Pediatrik yaşta, puberteye bağlı geçici insülin direnci tanımlamayı daha karmaşık hale getirmektedir (66, 67). Ayrıca, standartlaştırılmış insülin tetkiklerinin olmaması ve aynı tetkikin bile tekrarlanabilirliğindeki yetersizlikler, insülin ölçümüne engel teşkil etmektedir (68). Diğer sınırlamalar, insülinin metabolik klirens oranındaki farklılıklar (69) ve insülin ile proinsülin arasındaki çapraz reaktivite nedeniyle insülin konsantrasyonlarında ırk/etnisite ile ilgili farklılıkları içerir.

T2DM'li gençlerde, API konsantrasyonları, diyabeti olmayan gençlere göre daha yüksektir (70). Daha da önemlisi, API konsantrasyonları, NGT ile BGT olan obez gençlerde birbirine benzerdir (71). Bu durum, API konsantrasyonlarını bir tarama aracı olarak kullandığımızda BGT teşhisini gözden kaçırma tehlikesini barındırır. Bu sınırlamalar nedeniyle, plazma insülin konsantrasyonlarının ölçülmesi, obezitenin değerlendirilmesi için hiçbir klinik değeri olmayan

bir araştırma aracı olmaya devam etmektedir. Genel uygulamada insülin direncini teşhis etmeye çalışmak için API konsantrasyonlarının ölçülmesi terk edilmelidir.

Klinik bir ortamda insülin direncini ölçmek için onaylanmış bir test olmadığından, obezite ile ilişkili insülin direncinin teşhisi klinik bulgulara dayanır. Klinik tabloya dayalı, 'IR fenotipi' visseral obezite, akantozis nigrikans, hirsutizm, hipertansiyon, dislipidemi, hepatik steatoz ve hiperandrojenizm (PKOS) olarak tanımlanabilir (72). IR'nin kendisi bir hastalık değildir ancak klinisyen, klinik tablonun ve IR'nin sonuçlarının farkında olmalıdır. İnsülin direncinin önemli uzun vadeli sonuçları arasında T2DM, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve obezite ve insülin direnci ile ilişkili bazı malignitelerin gelişimi yer alır. Bu nedenle, insülin seviyeleri değil, IR için en önemli risk faktörlerinden biri olan obezite (özellikle visseral yağ ve kas ve karaciğerde yağ birikimi) tedavi edilmelidir.

#### Açlık İnsülin Seviyeleri:

Erişkinlerde, 10-12 saatlik bir gecelik açlık döneminden sonra bakılan API düzeylerinin 15  $\mu\text{U/ml}$ 'nin üzerinde olması, OGTT'nin 120. dakikasında 75  $\mu\text{U/ml}$ 'nin üzerinde veya insülin tepe noktası (OGTT sonrası) düzeylerinin 150  $\mu\text{U/ml}$ 'nin üzerinde olması hiperinsülinemi olarak kabul edilir (73). Çocuklarda, ne normal ile anormal arasında net bir ayırım ne de API'nin nasıl ölçüleceğine dair standart bir metodoloji vardır (65).

#### İnsülin Direncinin Temsili Ölçütleri:

IR'nin temsili ölçümleri, hem günlük klinik uygulama hem de araştırma için yararlı bir araç olabilir (örneğin, büyük kohort çalışmaları için) (74). Ne yazık ki, çocukluk ve ergenlik döneminde, literatür çelişkilidir ve açıklanan yöntemlerden herhangi biri ile ilgili kabul edilen normal değerler hala eksiktir (72). İnsülin duyarlılığını ölçmek için "altın standart" teknikler, klemp (hiperinsülinemik öglisemik klemp testi) çalışmalarıdır. Bu çalışmalar, özellikle çocukluk döneminde zaman alıcı ve invazif olması nedeniyle gerçekleştirilmesi zordur (75). Aşağıdaki yöntemler, erişkinlerde ve daha sonra pediatrik çalışmalarda yaygın olarak kullanıldıkları için ayrıntılı olarak sunulmuştur (74, 76, 77).

#### Homeostaz Modeli Değerlendirmesi (HOMA):

HOMA, normal bir referans popülasyonun yüzdeleri olarak kararlı durum beta hücre fonksiyonunu (%B) ve insülin duyarlılığını (%S) tahmin eder. Hepatik glukoz çıkışı ile insülin salgılanması arasındaki dengeyi yansıtır (78, 79). Test prosedürü, 10-12 saatlik bir gecelik açlık döneminden sonra gerçekleştirilir. Temel numuneler 0. dakikada alınır: PG, insülin. HOMA ve %  $\beta$ -hücre fonksiyonu için formüller aşağıdaki gibidir (80).

$$\text{HOMA} = [\text{açlık glukozu (mmol/l)} \times \text{açlık insülini (mU/l)}] / 22,5 \text{ veya} \\ [\text{açlık glukozu (mg/dl)} \times \text{açlık insülini (mU/l)}] / 405.$$

Çocukluk ve ergenlikte HOMA ile açlık insülini arasındaki korelasyon yüksektir ( $r = 0,99$ ) (74). HOMA için yukarıda belirtilen formül, insülin duyarlılığını olduğundan fazla ve  $\beta$ - hücre fonksiyonunu olduğundan düşük tahmin eder. Çocukluk ve ergenlik döneminde HOMA'nın verilerini sağlayan birkaç çalışma vardır. Ancak yine de kabul görmüş normal değerler hala eksiktir. Örneğin, Quebec'te gençlerin temsili bir örneğine karşılık gelen HOMA-IR değerlerinin cinsiyete ve yaş grubuna özgü dağılımı tablo 5'de verilmiştir (81). Klinik bulgular ile birlikte prepubertal çocuklarda HOMA-IR  $> 2.5$ , pubertal çocuklarda HOMA-IR:  $> 3.16$ - 4 olmasının insülin direnci olarak değerlendirilmesini öneren çalışmalar da vardır (82-85). Kurtoğlu ve ark. ise eşik değeri prepubertal dönemde erkeklerde 2.67, kızlarda 2.22 pubertal dönemde erkeklerde 5.22, kızlarda 3.82 olarak bildirmişlerdir (86). Çok yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, 8372 çocuk ve ergenin dahil edildiği altı çalışmada HOMA-IR eşik değerinin 2,30-3,59 arası bulunduğu bildirilmiştir(87).

Tablo 5. Cinsiyete ve yaş grubuna özgü HOMA- IR

	Yaş, yıl	Ortalama (95% CI)	5th (95% CI)	25th (95% CI)	50th (95% CI)	75th (95% CI)	95th (95% CI)
Erkek	9 (n = 342)	0.95 (0.87– 1.03)	0.33 (0.29– 0.36)	0.55 (0.52– 0.61)	0.83 (0.76– 0.86)	1.15 (1.05– 1.22)	1.88 (1.71– 2.49)
	13 (n = 370)	1.66 (1.50– 1.82)	0.58 (0.48– 0.65)	0.91 (0.87– 0.99)	1.40 (1.28– 1.52)	2.04 (1.83– 2.16)	3.28 (2.95– 3.80)
	16 (n = 375)	1.55 (1.43– 1.67)	0.61 (0.56– 0.70)	0.94 (0.90– 0.99)	1.28 (1.21– 1.36)	1.69 (1.57– 1.85)	3.31 (2.96– 4.01)
Kız	9 (n = 369)	1.13 (0.94– 1.32)	0.34 (0.28– 0.39)	0.63 (0.56– 0.68)	0.90 (0.84– 0.96)	1.29 (1.18– 1.36)	2.07 (1.87– 2.39)
	13 (n = 352)	1.90 (1.73– 2.06)	0.79 (0.68– 0.83)	1.25 (1.14– 1.31)	1.62 (1.52– 1.75)	2.27 (2.10– 2.41)	3.86 (3.34– 4.42)
	16 (n = 436)	1.60 (1.52– 1.68)	0.68 (0.62– 0.75)	1.03 (0.98– 1.12)	1.42 (1.35– 1.53)	2.01 (1.82– 2.14)	3.10 (2.80– 3.38)

Quebec gençliğinin temsili örnekleme ( $n = 2.244$  kişi; 9, 13 ve 16 yaşında) (81). CI = Güven aralığı.

#### Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI):

Yetişkinler için Katz ve ark. (77) tarafından, APİ ve APG değerlerine dayanan alternatif bir IR indeksi geliştirilmiştir. 10-12 saatlik bir gecelik açlık döneminden sonra, APG ve APİ ölçümü yapılır ve aşağıdaki formüle göre hesap yapılır:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log [\text{mU/l cinsinden APİ}] + \log [\text{mg/dl cinsinden APG}])$$

Amerikalı çocuklar ve ergenler (323 çocuk ve ergen, ortalama yaş 13) için, Schwartz ve ark. (74) aşağıdaki değerleri bildirmiştir (ortalama  $\pm$  SD):

- Tüm grup için:  $0.15 \pm 0.02$ ;
- BMI <85. yüzdellik dilime sahip ergenler için:  $0,16 \pm 0,02$ ;
- BMI  $\geq$ 85. yüzdellik dilime sahip ergenler için:  $0,14 \pm 0,02$ .

Bu çalışmada QUICKI, BMI  $\geq$ 85. persentil ( $r = 0.53-0.62$ ) olan çocuklarda klempten türetilmiş insülin duyarlılığı ölçümleri ile anlamlı şekilde korele bulunmuş (74) Ancak, önemli ölçüde daha düşük korelasyonlar bildiren çalışmalar da vardır (88). QUICKI'nin minimal model ve öglisemik klemp ile HOMA'dan daha iyi korelasyon gösterdiğine dair raporlara rağmen, HOMA epidemiyolojik çalışmalarda daha sık kullanılmaktadır.

Oral Glukoz Tolerans Testi/Tüm Vücut İnsülin Duyarlılık İndeksi (WBISI):

Tüm vücut insülin duyarlılığı İndeksi (WBISI), Matsuda ve DeFronzo (89) tarafından geliştirilmiş ve yetişkinlerde doğrulanmıştır. OGTT'den tüm vücut insülin duyarlılığının bir tahminini sağlar. Test, 10-12 saatlik bir gecelik açlık döneminden sonra gerçekleştirilir. Temel numuneler 0. dakikada alınır (APG, API). Sıfır zaman noktasında, içilmesi için bir glukoz solüsyonu verilir (1.75 g/kg vücut ağırlığı, maksimum 75 g). 30, 60, 90 ve 120. (150 ve 180) dakikada APG ve API ölçümleri için kan örnekleri alınır.

Tüm Vücut İnsülin Duyarlılık İndeksi (WBISI) şu şekilde hesaplanır:

$$\frac{10000}{\sqrt{(APG \times API) \times \text{ort. OGTT glukoz konsantrasyonu} \times \text{ort. OGTT insülin konsantrasyonu}}$$

(Glukoz birimi: mg/dl, insülin birimi:  $\mu$ U/ml)

Yeckel ve ark. (90) WBISI'nin, öglisemik insülin klemp testinden türetilen insülin hassasiyetinin doğrudan ölçümü ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir ( $r = 0.73$ ,  $P$ , 0.0001). OGTT aynı zamanda bir insülin sekresyonu indeksi sağladığından (91, 92), OGTT'nin, BGT olan bireylerde, insülin duyarlılığını ve salgı kusurlarını tanımlamak için etkili bir şekilde kullanılabileceği önerilmiştir (90).

### **Kaynaklar:**

1. Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics*. 1997;100(1):84-91.
2. Telo GH, Dougher CE, Volkening LK, Katz ML, Laffel LM. Predictors of changing insulin dose requirements and glycaemic control in children, adolescents and young adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(10):1355-63.

3. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*. 1994;37(2):150-4.
4. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2014;37(2):402-8.
5. Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. *Postgrad Med*. 2012;124(6):90-7.
6. Garvick S, Altenburg L, Dunlap B, Fisher A, Watson A, Gregory T. Diagnosis and management of type 2 diabetes in children. *JAAPA*. 2022;35(7):16-22.
7. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
8. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2648-68.
9. American Diabetes Association Professional Practice C. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S208-S31.
10. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):872-902.
11. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
12. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Fasting plasma glucose levels within the normoglycemic range in childhood as a predictor of prediabetes and type 2 diabetes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(2):124-8.
13. Higgins C. Measurement of circulating glucose: The problem of inconsistent sample and methodology. *Measurement*. 2008.
14. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1486-90.

15. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem*. 1989;35(2):315-7.
16. Organization WH. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
17. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011;57(6):e1-e47.
18. Kapadia C, Zeitler P, Drugs, Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine S. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of Type 2 diabetes in children. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):31.
19. Wallace AS, Wang D, Shin JI, Selvin E. Screening and Diagnosis of Prediabetes and Diabetes in US Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2020;146(3).
20. Lee JM, Wu EL, Tarini B, Herman WH, Yoon E. Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents? *J Pediatr*. 2011;158(6):947-52 e1-3.
21. De Sanctis V, Daar S, Soliman AT, Tzoulis P, Karimi M, Di Maio S, et al. Screening for glucose dysregulation in beta-thalassemia major (beta-TM): An update of current evidences and personal experience. *Acta Biomed*. 2022;93(1):e2022158.
22. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:64-74.
23. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*. 2014;37:S14-S80.
24. Wu EL, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr*. 2013;167(1):32-9.
25. Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The Oral Glucose Tolerance Test- Is It Time for a Change?-A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *J Clin Med*. 2020;9(11).
26. Klein KR, Walker CP, McFerren AL, Huffman H, Frohlich F, Buse JB. Carbohydrate Intake Prior to Oral Glucose Tolerance Testing. *J Endocr Soc*. 2021;5(5):bvab049.
27. Jagannathan R, Neves JS, Dorcely B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, et al. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3787-805.

28. De Sanctis V, Soliman A, Daar S, Tzoulis P, Di Maio S, Kattamis C. Oral glucose tolerance test: Etaow to maximize its diagnostic value in children and adolescents. *Acta Biomed.* 2022;93(5):e2022318.
29. Cali AM, Bonadonna RC, Trombetta M, Weiss R, Caprio S. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1767-73.
30. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* 2007;30(3):753-9.
31. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988;37(6):667-87.
32. Shaw JE, Zimmet PZ, McCarty D, de Courten M. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 2:B5-10.
33. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M, et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1798-811.
34. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4231-7.
35. Diabetes Prevention Program Research G. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2003;26(4):977-80.
36. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835-56.
37. Argyropoulos T, Korakas E, Gikas A, Kountouri A, Kostaridou-Nikolopoulou S, Raptis A, et al. Stress Hyperglycemia in Children and Adolescents as a Prognostic Indicator for the Development of Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Pediatr.* 2021;9:670976.
38. Wenzlau JM, Moua O, Sarkar SA, Yu L, Rewers M, Eisenbarth GS, et al. SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1150:256-9.



39. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1970-5.
40. Hollander AS, Olney RC, Blackett PR, Marshall BA. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1447-52.
41. Fournier SH, Weinzimer SA, Levitt Katz LE. Hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in children with type 2 diabetes\*. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(3):129-35.
42. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N, Drugs, Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr*. 2011;158(1):9-14, e1-2.
43. Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2004;144(2):270-3.
44. Kramer CK, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, et al. Delayed timing of post-challenge peak blood glucose predicts declining beta cell function and worsening glucose tolerance over time: insight from the first year postpartum. *Diabetologia*. 2015;58(6):1354-62.
45. Chung ST, Ha J, Onuzuruike AU, Kasturi K, Galvan-De La Cruz M, Bingham BA, et al. Time to glucose peak during an oral glucose tolerance test identifies prediabetes risk. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):484-91.
46. Lin YC, Chen HS. Longer time to peak glucose during the oral glucose tolerance test increases cardiovascular risk score and diabetes prevalence. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189047.
47. Kim JY, Tfayli H, Bacha F, Lee S, Michaliszyn SF, Yousuf S, et al. beta-cell function, incretin response, and insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in obese youth: Relationship to OGTT-time-to-glucose-peak. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(1):18-27.
48. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108233.
49. Trico D, Galderisi A, Mari A, Santoro N, Caprio S. One-hour post-load plasma glucose predicts progression to prediabetes in a multi-ethnic cohort of obese youths. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1191-8.

50. Kasturi K, Onuzuruike AU, Kunnam S, Shomaker LB, Yanovski JA, Chung ST. Two- vs one-hour glucose tolerance testing: Predicting prediabetes in adolescent girls with obesity. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):154-9.
51. Kim JY, Coletta DK, Mandarino LJ, Shaibi GQ. Glucose response curve and type 2 diabetes risk in Latino adolescents. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1925-30.
52. Nolfé G, Spreghini MR, Sforza RW, Morino G, Manco M. Beyond the morphology of the glucose curve following an oral glucose tolerance test in obese youth. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):107-14.
53. Bervoets L, Mewis A, Massa G. The shape of the plasma glucose curve during an oral glucose tolerance test as an indicator of Beta cell function and insulin sensitivity in end-pubertal obese girls. *Horm Metab Res*. 2015;47(6):445-51.
54. Bergman M, Manco M, Sesti G, Dankner R, Pareek M, Jagannathan R, et al. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose  $\geq 155$  mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:18-33.
55. Ismail HM, Xu P, Libman IM, Becker DJ, Marks JB, Skyler JS, et al. The shape of the glucose concentration curve during an oral glucose tolerance test predicts risk for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(1):84-92.
56. Barclay AW, Flood VM, Brand-Miller JC, Mitchell P. Validity of carbohydrate, glycaemic index and glycaemic load data obtained using a semi-quantitative food-frequency questionnaire. *Public Health Nutr*. 2008;11(6):573-80.
57. Terra SG, Somayaji V, Schwartz S, Lewin AJ, Teeter JG, Dai H, et al. A Dose-Ranging Study of the DPP-IV Inhibitor PF-734200 Added to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes\*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(7):401-7.
58. Sakaguchi K, Takeda K, Maeda M, Ogawa W, Sato T, Okada S, et al. Glucose area under the curve during oral glucose tolerance test as an index of glucose intolerance. *Diabetol Int*. 2016;7(1):53-8.
59. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991;325(13):938-48.
60. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest*. 1988;81(2):442-8.
61. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4047-58.

62. Van Name M, Santoro N. Type 2 diabetes mellitus in pediatrics: a new challenge. *World J Pediatr.* 2013;9(4):293-9.
63. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-57.
64. George L, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2136-45.
65. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5189-98.
66. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res.* 2006;60(6):759-63.
67. Ball GD, Huang TT, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr.* 2006;148(1):16-22.
68. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B, et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes.* 1996;45(2):242-56.
69. Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in african-american children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity. *Diabetes.* 2002;51(10):3014-9.
70. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care.* 2005;28(3):638-44.
71. Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2225-31.
72. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2526-39.
73. Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(1):44-8.

74. Schwartz B, Jacobs DR, Jr., Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008;31(4):783-8.
75. Arslanian SA. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:16-24.
76. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(1):57-63.
77. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
78. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. 1979;28(11):1086-96.
79. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
80. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
81. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallee C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem*. 2003;49(4):644-9.
82. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *Eur J Pediatr*. 2008;167(10):1183-9.
83. Sangun O, Dundar B, Kosker M, Pirgon O, Dundar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):70-6.
84. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin

sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-3.

85. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, Franzese A, Siani P, Riccardi G, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(4):279-84.

86. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100-6.

87. Arellano-Ruiz P, Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martinez-Vizcaino V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019;178(12):1813-22.

88. Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2003;4(3):119-25.

89. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-70.

90. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1096-101.

91. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med*. 1994;11(3):286-92.

92. Wareham NJ, Phillips DI, Byrne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. *Diabet Med*. 1995;12(10):931.

## **Obezitede Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Aks Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Ayşehan Akıncı

Obezite başta nöroendokrin sistem olmak üzere tüm sistemleri etkileyen bir hastalıktır. Çocukluk çağında görülen obezitenin büyük bir çoğunluğu aşırı yeme ve hareket kısıtlılığına bağlı olarak gelişen eksojen obezite veya diğer adı ile basit obezitedir. Eksojen obezitede kronolojik yaşa göre vücut maturasyonunda artma, hızlı büyüme, erken puberte, prematüre adrenarş en sık görülen patolojilerdir. Daha az oranda görülen ve enerji homeostazisini kontrol eden genlerin fonksiyon bozukluklarında ise hipogonadizm, gecikmiş puberte sık görülen bulgulardır. Pubertenin başlaması hipotalamus - hipofiz gonad aksının aktivasyonu ile mümkündür. Puberteyi kontrol eden sayısız genlerin birbiri ile etkileşimi bu aksı harekete geçirmekte ve gonadarş başlatmaktadır. Santral düzeyde adipöz dokudan salgılanan adipokinlerin epigenetik etkileri bu genlerin fonksiyonlarını etkilediği gibi direkt olarak hormonal etkileri de söz konusudur. Yağ dokusunun cinsiyet hormonlarını biriktirme, enzimatik reaksiyonlar ile birbirine dönüştürme özelliği de gonadal fonksiyonları ve pubertal gelişimi etkilemektedir. Yağ dokusunda androjenlerin östrojenlere, DHEA'nın androstenediol'a dönüşümü gerçekleşmektedir, böylece yağ dokusunun cins steroid havuzu normal kilolulardan daha yüksektir(1-5).

### ***Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Aksına Yönelik Testler:***

HHG aksının değerlendirilmesinde başlıca bazal serumda LH, FSH, östrojen, progesteron, GnRH uyarı testi, Ant-müllerien hormon, inhibin ölçümleri yapılmaktadır.

*Gonadotropinler ve cins steroidleri:* Araştırmalar bazal gonadotropin düzeylerinin (LH, FSH ) prepubertal ve peripubertal dönemde obez ve obez olmayanlarda farklı olmadığını göstermiştir. Pubertenin değerlendirilmesinde bazal LH düzeyinin  $> 0.3$  mIU/l olması santral erken pubertenin başlangıcı açısından uyarıcıdır, ancak tek başına tanı koydurucu değildir, LH-RH stimülasyon testi sırasında ölçülen LH pik cevabı altın standart olarak kabul edilmektedir. Normal kilolu çocuklarda klinik bulgular ile korele LH pik cevabının  $> 5$  mIU/l olması, LH/FSH oranının  $> 0.66$  olması erken puberte açısından tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir. Obez çocuklarda LH-RH uyarısı ile LH pik cevabı ve LH/FSH oranı puberteye

giriş periyodunda (Tanner2,3) ve santral erken pubertenin başlangıcında false negatif olarak düşük ölçülebilir, bu durumda tanıya gitmek için klinik bulgular ve görüntüleme bulguları dikkate alınmalıdır. Araştırmalar obez kızlarda VKİ ile LH pik cevabının negatif korelasyonlu olduğunu göstermektedir, ancak geç pubertal dönemde(Tanner 4) bu korelasyon kaybolmaktadır (6-9). Obezitede pubertal bulguların erken görülmesi daha çok kız çocuklarında görülmektedir. Obez kızlarda pubertenin ilk bulgusu olan meme büyümesinin erkene kayması yağ dokusunda üretilen östrojen düzeyinin yüksek olması ve biyolojik aktivitesinin artması ile ilişkilendirilmektedir. Obezitede östrojen düzeylerinin normal kilolulardan daha yüksek olmasının bir diğer nedeni karaciğerde östrojen klirensinin azalmasıdır.

### ***İnsülin düzeyi:***

Yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttıran önemli bir adipokin olan adiponektin'in obezitede azalması, aksine insülin duyarlılığını azaltan resistin düzeyinin artması insülin direncinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Obezitede gözlenen hiperinsülinemi serum serbest IGF-1 düzeyinde artmaya, somatik büyümede hızlanmaya, SHBG düzeyinde azalma ve seks steroidlerinin biyoaktivitesinde artmaya dolayısı ile pubertal bulguların erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hiperinsülinemi LH stimülasyonu arttırarak ve aynı zamanda direkt etki ile over-teka hücrelerinden androjenlerin üretimini hızlandırmaktadır. İnsülin direnci olan obez kızlarda metformin tedavisi ile prematüre telarş ve adrenarşın baskılandığının gösterilmesi hiperinsülineminin rolünü desteklemektedir(1-5,6). Obez erkek çocuklarda gonadal fonksiyonlar geniş bir spektruma sahiptir. Obez erkek çocuklarda genellikle gonadal fonksiyonların inhibisyonuna bağlı hipogonadizm veya gecikmiş puberte görülmesine rağmen, erken puberte görülen vakalar da vardır. Araştırmalar obez erkek adölesanlarda LH, FSH düzeyi normal olsa bile VKİ ile testosteron arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. (7-10). Serum SHBG ve total testosteron düzeyi düşük olan obez adölesanlarda bariatrik cerrahiden sonra testosteron düzeylerinin normale geldiği gözlenmiştir. Yağ dokusundaki aromataz enzim aktivitesinin artmasına bağlı testosteron östrojen dönüşümünün hızlanması sonucu dolaşımda artan östrojenlerin negatif geri denetim ile HHG aksını supresse etmesi gonadal testosteron düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Diğer taraftan yağ dokusundan salgılanan inflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$  , IL6) GnRH sekresyonunu ve LH'yi inhibe ederler. Leptin adipöz dokudan salgılanan bir hormondur, normal şartlarda hipotalamustan kisspeptin aracılığı

ile GnRH nöronlarını uyararak gonadlardan testosteron salınımını artırır. Obezitede hipotalamusta oluşan leptin direnci HHG aksını inhibe eder, LH ve testosteron düzeyi düşer. Obez erkek adolesanlarda hiperinsülinemiye bağlı sertoli hücre fonksiyonunu gösteren AMH ve inhibin B düzeyleri düşük ölçülmektedir( 7-13)

### ***Leptin:***

Yağ dokusunun bir endokrin organ gibi davrandığı düşünülecek olursa bu dokudan salgılanan adipokinler hipotalamus-hipofiz-gonad aksını etkilemektedir. Leptin yağ dokusundan sentezlenen bir hormondur, santral etki ile organizmanın enerji homeostazisini, yeme davranışını regüle eder ve tokluk hissi sağlayarak enerji harcanımını stimüle eder. Leptin reseptörleri hipotalamus ve ön hipofizin gonadotrop hücrelerinde fonksiyon görmektedir. Leptinin hipotalamik düzeyde kisspeptin- GnRH nöronlarının duyarlanmasında rol oynadığı ve ön hipofizden daha çok LH, daha az FSH salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca leptinin endokrin ve direkt parakrin etki ile ovarian granüloza hücreleri ve teka hücrelerinin yüzeyindeki leptin reseptörlerini uyararak follikül hücrelerinin gelişimini ve oosit maturasyonunu etkilediği gösterilmiştir, ancak spermatogenez üzerine etkisi tartışmalıdır. Ayrıca leptin pulsatil GnRH stimülasyonunu inhibe eden NPY salınımını supresse edici etkisi ile HPG aksını regüle etmektedir. Leptin seviyesi puberte süresince kızlarda ve erkeklerde değişiklik göstermektedir. Araştırmalar leptin düzeyinin her iki cinste de çocukluk ve prepubertal dönemde arttığını göstermektedir. Erkek çocuklarda Tanner stage 2' ye kadar leptin düzeyleri artarken, puberte başladıktan sonra testosteron düzeylerinin artması ile birlikte giderek azalmaktadır. Kızlarda ise leptin düzeyi pubertal evre ve östrojen konsantrasyonuna paralel olarak artar ve hatta vücut ağırlığı boya göre normale gelse bile düşmez. Kızlarda ciltaltı yağ dokusunun erkeklerden fazla olması, yağ dokusunda salınan leptinin amplütüdünün daha yüksek olması ve kızlarda leptin bağlayıcı proteinin düşük olması leptin yüksekliğinin başlıca nedenleridir. Konstitüsyonel puberte gecikmesi olan erkek çocuklarda ve anorexia nervosa tanılı kızlarda leptin düzeylerinin düşük olması, her iki cinste erken pubertede leptin düzeylerinin yüksek bulunması leptinin puberte ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

Erkeklerde prepubertal dönemde leptinin plazma konsantrasyonları vücut yağ dokusu miktarı ile ilişkilidir ve obezlerde artmıştır. Erken başlangıçlı ciddi obezite ile seyreden konjenital leptin eksikliğinde veya leptin direncinde hipogonadotropik hipogonadizm görülmesi leptinin gonadotropinler üzerindeki stimulan etkisini doğrulamaktadır. Konjenital leptin eksikliğinde hipotalamus-hipofiz-gonad aks fonksiyonları leptin tedavisi ile normale dönmektedir(14-20).



### ***Obezite ve gonadarş /adrenarş:***

Normal pubertal gelişimin iki ayrı komponentinden biri gonadarş olarak bilinen gonadal aktivasyon, diğeri ise DHEA, DHEAS gibi adrenal androjenlerin artması, adrenarştır. Adrenarş pubertenin öncüsü olarak kabul edilmektedir, mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına karşın adrenal korteksin 17-alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzim aktivitelerinin artması sonucu veya kısmi olarak kortizol sentezini arttırmayan ACTH stimülasyonu sorumlu tutulmaktadır. Klinikte pubik ve axillar kılların çıkması, ter kokusu, akne gibi bulgular ile kendini göstermektedir. Obez çocuklarda prematüre ve/veya hızlanmış adrenarş sık görülen bulgulardır. Bu durum obezitede yağ dokusundaki 11-beta HSD enzim aktivitesinin artmasına bağlı aktif kortizol-inaktif kortizon dönüşümünün neden olduğu ACTH stimülasyonu ile açıklanmaktadır (1-5).

### **Kaynaklar:**

- 1- Shalitin S,Kiess W.Putative effects of obesity on linera growth and puberty. Horm Res Paediatr.2017;88:101-110.
- 2- Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. Pediatrics;121(3):208-216.
- 3- Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Effects of obesity on growth and puberty. Best Prac Res Clin Endocrinol & Metabolism. 2005;19(3):375-390.
- 4- Denze C,Weibel A, Muche R, Karges B, Sorgo W,Wabitsch M.Pubertal development in obese children and adolescents. Int J Obesity. 2007;31:1509-1519.
- 5- Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. Reproduction. 2010;140(3):399-410.
- 6- Chahrabarty S,Miller BT, Collins TM, Nagamani M.Ovarian dysfunction in peripubertal hyperinsulinemia. J Soc Gynecol Invest 2006;13(2): 122-129
- 7- Laron Z.Is puberty associated with early sexual maturation. Pediatrics.2004;113:171-172.
- 8- Tendero CB, Oei K,Palmert MR. An approach to the evaluation and management of the obese child with eraly puberty. J Endocrine Society 2022; 6(1): 1-11
- 9- Abraham SM, Omar J,İsmail T.Gonadotropin-releasing hormone stimulation test and diagnostic cutoff in precocious puberty. a mini review. APEM 2020; 25:152-155

- 10- Lee HS, Yoon JS, Hwang JS. Luteinizing hormone secretion during gonadotropin-releasing hormone stimulation tests in obese girls with central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(4):392-398
- 11- xxCargnelutti F, Di Nisio A, Pallotti F, Spaziani M, Tarsitano MG, Paoli D, Foresta C, and Talent Group. Risk factors on testicular in adolescents. *J Endocrinol Invest* 2022;45(9):1625-1639
- 12- Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obesity reviews* 2015;16:581-602
- 13- Büyükinan M, Atar M, Pirgon Ö, Kurku H, Erdem S, Deniz İ. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels in obese boys, relations with cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126(8):528-533
- 14- Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine system. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2000;21:263-307.
- 15- Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamo-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94:1023-1028.
- 16- Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth-a review. *Int J Obesity and Related Met Disorders*. 2003;27:869-874.
- 17- Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol*. 1997;46:727-733.
- 18- Gueorguiev M, Goth MI, Korbonits M. Leptin and puberty. *Pituitary*. 2001;4:79-86.
- 19- Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, Kulig E, Lylod RV. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2903-2911.
- 20- Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998;18:213-215.

## **Obezitede Kemik Metabolizma Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Selin Elmaoğulları, Ayça Törel Ergür

Çocukluk çağı ve adölesan dönemi ömür boyu sağlıklı kemik oluşumu ve idamesinin inşasında insan yaşamının en önemli dönemlerini oluşturmaktadır.. Bu periyotta genetik etkilerin yanısıra çevresel olumsuz etkiler kemik sağlığında kalıcı sorunlara yol açabilmektedir. İşte bu olumsuz etkilerden birisi de günümüzde bir çığ gibi büyüyen çocukluk çağı obezitesidir. Obezitede kemik yapım-yıkım döngüsünü ve mineralizasyonu düzenleyen lokal faktör ve sistemik hormonlardaki değişiklikler, artmış oksidatif stres ve inflamasyon, ve kemik hücre metabolizmasındaki değişiklikler gibi pek çok mekanizmayla kemik sağlığı olumsuz olarak etkilenmektedir (1).

İntramembranöz veya endokondral ossifikasyon ile kemik oluşumu (osteogenezis) intrauterin 6-7. haftalarda başlar ve büyüme plaklarının kapandığı 20'li yaşların başına kadar sürer (2). Ancak kemik dokunun yapım ve yıkım döngüsü "modelasyon" ve "remodelasyon" ile yaşam boyu devam eder. Modelasyonda mevcut kemik dokuda osteoklastik veya osteoblastik etki hâkimiyeti vardır, kemiğin şekillenmesi ve kemik yoğunluğunun artışı sağlanır. Çocuklukta etkisi daha belirgin olsa da yaşam boyu devam eder. Remodelasyonda ise osteoblastik ve osteoklastik aktivite dengededir. Kalsiyum homeostazının sağlanması ve mikro hasar ya da osteosit apoptozunun geliştiği lokasyonlarda kemik dokunun yenilenmesi herbiri 4-6 ay süren remodelasyon döngüleriyle sağlanır(3). Erişkin iskeletin her yıl %10'luk kısmı remodelasyonla yenilenmektedir (4). Büyüme sırasında remodelasyon oranı çok yüksektir, pik kemik kütlelerine erişinceye kadar gittikçe azalır. Yaşam boyu devam eden bu süreç endokrin sistem kontrolü altındadır. Kemik turnover belirteci olarak kemik formasyonunu göstermede serum osteokalsin, PINP-PICP ve kemik spesifik alkalin fosfataz düzeyleri; kemik rezorpsiyonunu göstermede idrar pridonoline (PYD), idrar ve serum deoksipridonolin (DPD), NTX-1, CTX-1 ve serum TRACP düzeyleri kullanılır (3).

Tablo1. Klinikte kullanılan kemik döngüsü belirteçleri

<b>A)Kemik formasyonu</b>
<i>Serum Osteokalsin</i>
<i>PINP-PICP</i>
<i>Kemik Alkalen fosfataz</i>
<b>B)Kemik Rezorpsiyonu</b>
<i>İdrar ve serum deoksidridonolin</i>
<i>NTX-1</i>
<i>CTXI</i>
<i>Serum TRACP</i>

### ***Kalsiyum ve Fosfor:***

Kalsiyum kemik kütlelerinin %30-35'ini oluşturur ve kemiğin dayanıklılığını sağlayan en önemli parametrelerdendir (5). Vücuttaki kalsiyumun %99'u, fosforun %80'i kemik dokusunda inorganik matrikste hidroksiapatit kristalleri olarak depolanmıştır (6). Kalsiyum ve fosfor homeostazının sağlanması (emilimi, depolanması ve atılımı) temelde 1,25dihidroksivitamin D ve PTH kontrolü altındadır. Kalsiyum ve D vitamini gibi mikrobelerin eksikliği, beslenme durumundan bağımsız olarak birçok ülkede yaygındır; ancak aşırı kilolu ve obez çocuklarda etkisi daha belirgindir. Fazla kilolu ve obez hastaların diyetle kalsiyum alımları daha düşüktür (7). Buna ek olarak diyetteki yüksek yağ içeriği bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltmaktadır (8). Yapılan çalışmalarda düşük kalsiyum içerikli diyet daha yüksek vücut kitle indeksi ve artmış metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (9). Bu durum düşük kalsiyum alımında artan kalsitriol seviyesinin lipogenezi azaltması, lipolizi artırması ve 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 $\beta$ -HSD1) enziminin ekspresyonunu artırarak kortizol seviyesini arttırmasına bağlanmıştır (10,11).

Kalsiyumla benzer şekilde fosfor düşüklüğü de vücut kitle indeksinde ve metabolik sendrom riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (12). Bu durum fosforun yapısında bulunduğu adenozin

trifosfatın (ATP) iştah üzerindeki baskılayıcı etkisinin azalmasıyla açıklanabilir. Üç ay boyunca fosfor desteği alan obez hastaların vücut kitle indeksi ve metabolik belirteçlerinde iyileşme olduğu belirtilmiştir (13).

Bağırsaktan kalsiyum emilimini ve vücutta retansiyonunu etkileyen önemli faktörlerden biri diyetteki kalsiyum/fosfor oranıdır. Çocuklarda optimal büyümenin sağlanması için diyetle kalsiyum/fosfor oranınının 1,5 olması ideal kabul edilirken erişkinlerde kemik sağlığının korunması için bu oranın yeterli kalsiyum alımı sağlandığında >0,5'in yeterli olabileceği belirtilmektedir. Ancak işlenmiş gıda ve gazlı içeceklerden zengin batı diyetinde kalsiyum/fosfor oranı <0,25'in altındadır. Obezlerde düşük kalsiyum alımıyla birlikte, artmiş fosfor alımı PTH düzeyinin artışına ve kalsiyumun kemikten rezorbsiyonuna neden olur. Diyetle düşük kalsiyum/fosfor oranları artmiş kırık riski ve osteoporozla birliktelik gösterir(14,15).

#### ***Vitamin D:***

Aktif vitamin D, vitamin D reseptörleri aracılığıyla, bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırır, böbrekten kalsiyum ve fosforun atılımını azaltır. Kemikte osteoklastik aktiviteyi arttırır ancak kemik formasyonu ve remodelasyon için gerekli kalsiyum ve fosfor seviyesini sağladığı ve paratiroid bezinden PTH salgılanmasını baskıladığı için kemik kütesinin korunmasını sağlar (16). Vitamin D eksikliği obezitesi olan hastalarda daha sıktır. Azalmış fiziksel aktiviteye bağlı azalmış UV maruziyeti ve 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D)'nin yağ dokuda sekestrasyonu bu durumun olası nedenleri arasındadır (17). Ayrıca D vitamini eksikliğinin de obeziteye arttırdığına dair teoriler vardır. Bunlardan en önemli hipotez şu şekilde özetlenebilir. Serum düşük 25OHD düzeyi PTH salınımını stimüle ettiğinde PTH 1alfa OHLazı aktive ederek kalsitriolun artışına yol açmaktadır. Artan kalsitriol leptin rezistansını arttırmaktadır. Ayrıca kalsitriol hücre içine kalsiyum girişini tetiklemekte ve artan hücreiçi kalsiyum düzeyi lipogenez aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle obezitede kemik sağlığı bozulmakta ve maalesef düşük Dvit düzeyide obezite yaratmasıyla bir kısır döngü oluşmaktadır(18).

Vitamin D durumunu değerlendirmede çoğunlukla total 25(OH)D düzeyi kullanılmaktadır. Ancak 25(OH)D'nin %85-90'i vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlı taşınır. Obezitede VDBP düzeyinin arttığı, değişmediği ve azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (18-20). Bu nedenle obezitesi olan hastalarda serbest 25(OH)D ölçümü daha doğru bir değerlendirme sağlamaktadır.

### ***Parathormon:***

Parathormon, kemikte direkt etkiyle osteoblastik aktiviteyi, indirekt etkiyle osteoklastik aktiviteyi arttırıp hem kemik formasyonunu hem de kemik resorpsiyonunu indükler. Kemikten kana kalsiyum ve fosfor geçişini sağlar. PTH aynı zamanda böbrekte distal tübül ve toplayıcı kanallardan kalsiyum geri emilimini arttırırken, fosfor geri emilimini azaltır. Böbrekte 1 alfa hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırarak 1,25 hidroksivitamin D oluşumunu arttırır. Aktif vitamin D aracılığıyla bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırır. Ancak bağırsaktan fosfor emilimi kalsiyum kadar vitamin D bağımlı değildir ve PTH'nın fosfor üzerindeki net etkisi serum fosfor düzeyinde azalmadır. Serum kalsiyum seviyesinde düşüklük ve fosfor düzeyindeki artış PTH salınımını stimule eder. Kemik kütlesi üzerindeki anabolik ya da katabolik nihai etkisi PTH maruziyetinin süresine ve periyoditesine bağlıdır (21). Obezitesi olan hastalarda artan yağ kütlesi ve azalan 25(OH)D düzeyiyle orantılı olarak PTH düzeyinde artış gözlenmektedir. Vitamin D düzeyindeki azalma dışında diyetle kalsiyum alımında azalma ve kalsiyum/fosfor oranındaki düşmenin de PTH düzeyindeki artışa etkisi vardır. PTH salınımını yaklaşık maksimum baskılayan 25(OH)D düzeyinin obezitesi olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu (11,1 ng/ml vs 21,7 ng/ml) ancak 25(OH)D sınır düzeyin altına indiğinde PTH artışının sağlıklı bireylere göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (22). Bu durum obezitede 25(OH)D sınır alt düzeye ulaşıncaya kadar kemik yoğunluğu için koruyucu olabilir.

### ***Kemik Mineral Yoğunluğu:***

Çocuk ve erişkinlerde yapılmış pek çok çalışma obezitede kemik mineral yoğunluğunun (KMD) arttığını ama kırık riskinin yükseldiğini göstermektedir. KMD'deki iyileşme mekanik yük, östrojen ve leptin düzeyindeki artışla; kırık riski ise kemikte artan kütleye karşın mikroyapıdaki bozulmayla ilişkilendirilmiştir. Obezitede kemik mikroyapısının bozulmasına neden olan etkenler arasında, insülin ve leptinin etkisiyle mezenşimal pluripotent kök hücreden adipoz doku üretimi artarken osteoid doku üretimini azalması, osteoblast ve adipositlerden salgılanan 11 $\beta$ -HSD1enziminin etkisiyle kortizol düzeyinin artması, adipositokinler, diyetle kalsiyum alımının ve kalsiyum/fosfor oranının azalması, 25(OH)D düzeyinin düşmesi ve parathormon düzeyinin artması yer alır (12,23).

Kemik kütlesinin ölçümünde klinik pratikte Dual Enerji X Ray Absorptiometri (DEXA) kullanılır. DEXA ile 2 boyutlu planar görüntü alınır ve total mineral kütlesi (BMC)(g) ve bölgesel mineral yoğunluğu (BMD)(g/cm<sup>2</sup>) verileri elde edilir. Yaş ve cinsiyete göre referans popülasyonun verileriyle karşılaştırılarak Z-skorları belirlenir. Ancak referans popülasyon

olarak markalar kendi verilerini kullanır ve Z-skorları tutarlı bir karşılaştırmayı yansıtmayabilir. (Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneğine ait CEDD ÇÖZÜM uygulaması ile (<https://www.ceddcozum.com/BoneMineralDensity>) Türk Çocuklarına ait Hologic DEXA cihaz ile ölçüm verileri referans alınarak Z-skor hesaplaması yapılabilir (24).

DEXA ile 3 boyutlu bir yapının 2 boyutlu değerlendirilmesi nedeniyle çoğu obez çocukta olduğu gibi uzun boylu ve daha büyük kemikli çocuklarda kemik yoğunluğu olduğundan fazla ölçülebilir. Boya göre düzeltme yapıldığında obez çocukların çoğunda BMC’de düşme gözlenir. Bu nedenle obez çocuklarda “görünür kemik mineral yoğunluğu” (bone mineral apperant density, BMAD) (g/cm<sup>3</sup>) kullanımı önerilmektedir. BMAD mevcut DEXA verilerinden  $(L1BMC + L2 BMC + L3 BMC + L4 BMC) / (L1V+L2V+L3V+L4V, V=BA^{1.5})$  formülü ile hesaplanabilir. Kindler J. ve arkadaşları 5-19 yaş arası 2014 çocuğa ait BMAD persantil eğrilerini oluşturmuşlardır (25). Türk çocuklarına ait BMAD ölçümleri yayınlanmamıştır.

Kemik kütlelerini değerlendirmede High Resolution Peripheral Quantitative CT (HRpQCT) ve MRI ile kortikal ve trabeküler kemik volumu ölçülebilir, ancak hastaya uygulama güçlüğü, referans değerlerinin olmaması ve HRpQCT’nin radyasyon riski nedeniyle pratikte kullanımları sınırlıdır. Quantitatif ultrason (QUS) ile kemik yoğunluğu ölçümü de uygulama güçlüğü nedeniyle kullanılmamaktadır (23).

### Kaynaklar:

1. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. Nutr Res. 2017 Mar;39:1-13. doi: 10.1016/j.nutres.2016.12.010. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28385284; PMCID: PMC5385856.
2. Carter S., Dennison, E. (2021). The Bone Turnover Cycle. In: Dennison, E. (eds) Osteoporosis Treatment. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-78128-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-78128-6_4)
3. ALLEN, Matthew R.; BURR, David B. Bone modeling and remodeling. In: *Basic and applied bone biology*. Academic Press, 2014. p. 75-90.
4. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000 Apr;21(2):115-37. doi: 10.1210/edrv.21.2.0395. PMID: 10782361.
5. Lopes KG, Rodrigues EL, da Silva Lopes MR, do Nascimento VA, Pott A, Guimarães RCA, Pegolo GE, Freitas KC. Adiposity Metabolic Consequences for Adolescent Bone

- Health. *Nutrients*. 2022 Aug 10;14(16):3260. doi: 10.3390/nu14163260. PMID: 36014768;
6. Allgrove, J., & Cheung, M. (2019). The parathyroid and disorders of calcium and bone metabolism. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 409-479.
  7. Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2019 Feb;43(2):219-232. doi: 10.1038/s41366-018-0143-9.
  8. Fintini D, Cianfarani S, Cofini M, Andreoletti A, Ubertini GM, Cappa M, Manco M. The Bones of Children With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 24;11:200. doi: 10.3389/fendo.2020.00200.
  9. Cunha KA, Magalhães EI, Loureiro LM, Sant'Ana LF, Ribeiro AQ, Novaes JF. Ingestão de cálcio, níveis séricos de vitamina D e obesidade infantil: existe associação? [Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: is there an association?]. *Rev Paul Pediatr*. 2015 Apr-Jun;33(2):222-9. doi: 10.1016/j.rpped.2015.03.001.
  10. Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr*. 2005 Dec;24(6 Suppl):537S-46S. doi: 10.1080/07315724.2005.10719502. PMID: 16373953.
  11. Morris KL, Zemel MB. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulation of adipocyte glucocorticoid function. *Obes Res*. 2005 Apr;13(4):670-7. doi: 10.1038/oby.2005.75. PMID: 15897475.
  12. Korkmaz HA, Özkan B. Impact of Obesity on Bone Metabolism in Children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Apr 11;35(5):557-565. doi: 10.1515/jpem-2021-0714. PMID: 35393850.
  13. Ayoub JJ, Samra MJ, Hlais SA, Bassil MS, Obeid OA. Effect of phosphorus supplementation on weight gain and waist circumference of overweight/obese adults: a randomized clinical trial. *Nutr Diabetes*. 2015 Dec 21;5(12):e189. doi: 10.1038/nutd.2015.38. PMID: 26690287; PMCID: PMC4735052.
  14. Kemi VE, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Laaksonen MM, Outila TA, Lamberg-Allardt CJ. Low calcium: phosphorus ratio in habitual diets affects serum parathyroid hormone concentration and calcium metabolism in healthy women with adequate calcium intake. *Br J Nutr*. 2010 Feb;103(4):561-8. doi: 10.1017/S0007114509992121. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19781123.
  15. Loughrill E, Wray D, Christides T, Zand N. Calcium to phosphorus ratio, essential elements and vitamin D content of infant foods in the UK: Possible implications for



- bone health. *Matern Child Nutr.* 2017 Jul;13(3):e12368. doi: 10.1111/mcn.12368. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27612307; PMCID: PMC6865864.
16. Bell TD, Demay MB, Burnett-Bowie SA. The biology and pathology of vitamin D control in bone. *J Cell Biochem.* 2010 Sep 1;111(1):7-13. doi: 10.1002/jcb.22661. PMID: 20506379; PMCID: PMC4020510.
  17. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2021 May-Jun;97(3):273-279. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33022267; PMCID: PMC9432231.
  18. Saarnio E, Pekkinen M, Itkonen ST, Kemi V, Karp H, Ivaska KK, Risteli J, Koivula MK, Kärkkäinen M, Mäkitie O, Sievänen H, Lamberg-Allardt C. Low free 25-hydroxyvitamin D and high vitamin D binding protein and parathyroid hormone in obese Caucasians. A complex association with bone? *PLoS One.* 2018 Feb 28;13(2):e0192596. doi: 10.1371/journal.pone.0192596. PMID: 29489840; PMCID: PMC5831036.
  19. Karacan Küçükali G, Gülbahar Ö, Özalkak Ş, Dağlı H, Ceylaner S, Aycan Z, Savaş Erdeve Ş. Is Bioavailable Vitamin D Better Than Total Vitamin D to Evaluate Vitamin D Status in Obese Children? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021 Nov 25;13(4):391-399. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2021.0230. Epub 2021 May 20. PMID: 34013709; PMCID: PMC8638623.
  20. Setayesh L, Casazza K, Moradi N, Mehranfar S, Yarizadeh H, Amini A, Yekaninejad MS, Mirzaei K. Association of vitamin D-binding protein and vitamin D<sub>3</sub> with insulin and homeostatic model assessment (HOMA-IR) in overweight and obese females. *BMC Res Notes.* 2021 May 19;14(1):193. doi: 10.1186/s13104-021-05608-6. PMID: 34011380; PMCID: PMC8136187.
  21. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Jun;22:41-50. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.005. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25854704; PMCID: PMC5407089
  22. Shapses SA, Lee EJ, Sukumar D, Durazo-Arvizu R, Schneider SH. The effect of obesity on the relationship between serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):E886-90. doi: 10.1210/jc.2012-3369. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23509103; PMCID: PMC3644609.

23. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, Ceccarini P, Bisaccia M, Meccariello L, Caraffa A. Obesity and Bone: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 20;22(24):13662. doi: 10.3390/ijms222413662. PMID: 34948466; PMCID: PMC8706946
24. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom.* 2006 Jan-Mar;9(1):84-90. doi: 10.1016/j.jocd.2005.08.001. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16731436.
25. Kindler JM, Lappe JM, Gilsanz V, et al. Lumbar Spine Bone Mineral Apparent Density in Children: Results From the Bone Mineral Density in Childhood Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1283-1292. doi:10.1210/jc.2018-01693

## Obezitede Adrenal Aks Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Doğa Türkkahraman, Suat Tekin

Obezite, adrenal kortizol üretimi, periferik kortizol metabolizması ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksda bir takım değişikliklere yol açmaktadır. Fakat bu değişikliklerin obezitenin bir adaptasyonu sonucumu olduğu ve obezite ilişkili komorbiditelerin gelişiminde bir rol oynayıp oynamadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fizyolojik olarak ACTH epizodik ve diurnal olarak salınır, kortizol salınımı da buna paraleldir. Diurnal ritim içinde sabah saatlerinde (06:00-08:00) en yüksek değerlere ulaşılır, günün içinde yavaş yavaş azalır ve akşam gec saatlerde (23:00-24:00) en düşük değerlere iner. Sabah ilk saatlerdeki değer gece değerlerinin yaklaşık 2 katı veya daha fazladır (1,2). Sağlıklı bireylerde günlük kortizol salınımı ortalama 9,2 mg/gün'dür (8-25 mg/gün; ~4,6-14,4 mg/m<sup>2</sup>/gün) (3), ancak akut ve/veya kronik stres durumlarında ciddi miktarda artabilir. Dolaşımdaki kortizolün yarı ömrü yaklaşık 100 dakikadır (4). Ortalama plazma kortizol konsantrasyonları cinsiyet farklılığı olmadan yaşam boyunca oldukça sabittir. Bununla birlikte, tipik sirkadiyen ritim 6 aylıktan önce görülmeyebilir (5). Bu ritim pseudo-Cushing ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi hastalıklarda korunur. Gece yarısı kortizolünün sabah kortizol değerinin %75' inden fazla olması Cushing sendromu (CS) düşündürür CS'de diurnal salınım bozulur ve gece kortizol değerleri artar (6). Yapılan çalışmalarda gece plazma kortizolu degerinin 7.5 µg/dl ve üzerinde olması CS tanısında duyarlılığının %100, özgünlüğünün %96 civarında olduğu bildirilmiştir (5-7). Bununla beraber 1,8 µg/dl değerinde daha iyi özgünlük gösterilmiştir (8). Bu nedenle gece kortizolü için sınır degerin 5 µg/dl olması önerilmektedir. Üst sınır ne kadar yüksek alınırsa duyarlılık artmakta özgünlük azalmaktadır (9). Genel olarak bazal ACTH ve kortizol seviyeleri obez kişilerde bozulmamış olduğu düşünülmektedir (10). Bu konu ile ilgili birçok derleme ve meta-analiz mevcuttur. Judit Tenk ve ark. yaptığı yetişkin hastalardan oluşan 3596 yayının incelendiği meta-analiz çalışmasında; kontrol grupları ile karşılaştırıldığında obezitenin sabah kortizolü ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol (UCF) düzeylerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (11). Diğer taraftan, Lu Ma ve ark. çocuklarda yapılan 9783 çalışmanın derlendiği meta-analiz çalışmasında; tükürük, serum ve idrar kortizol ölçümlerinin adipozite ile ilişkili olmadığını göstermiştir (12). Fakat uzun süreli kümülatif kortizol aktivitesinin bir göstergesi olan saç teli kortizol miktarının adipozite ile pozitif ilişkili olduğunu saptamıştır. Bir saç teli ortalama ayda 1 cm uzamaktadır. Skalptan itibaren 3 cm'lik saç teli 3 aylık kortizol ortalamasını

yansıtmaktadır. Kortizol üretiminin adrenal dışı kaynaklarından biri olan yağ dokusundaki 11 $\beta$  HSD-1 enzimi, inaktif kortizonu aktif kortizole dönüşümünü kataliz eder, böylece lokal olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda glukokortikoid üretimi artar. Dolaşımdaki kortizol seviyeleri obez bireylerde artmazken, yağ dokusunda lokal olarak net kortizol miktarı artmakta ve bu durum “Omentumun Cushing sendromu” olarak tanımlanmaktadır.

### ***Obezlerde Adrenal Fonksiyonlarını Değerlendirilmesinde Dinamik Testler:***

Glukokortikoid Fazlalığını Değerlendiren Testler:

Yapılan birçok çalışmada Cushing sendromunda obezite oranının %90'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir(14,15). Çalışmalarda genellikle CS'lu hasta grubu ve eksojen obez gruplar karşılaştırılmıştır (6,13). Bu yüzden tanı testlerinde obezitenin etkisi sınırlıdır. Glukokortikoid fazlalığının değerlendirilmesinde tarama amaçlı üç test önerilmektedir. Bunlar; 24 saatlik UCF, plazma veya tükürük kortizol konsantrasyonlarının sirkadiyen profili ve gecelik düşük doz deksametazon supresyon testidir (16,17). CS'dan şüphelenilen 4.126 yetişkinde üç tarama testini karşılaştırıldığı bir çalışmada, gecelik deksametazon supresyon testi ve 24 saatlik UFC en iyi performansı (yüksek duyarlılık ve özgüllük) gösterirken, sirkadiyen ritmin genellikle yanlış pozitifliğe yol açtığı gösterilmiştir (18). Erişkin çalışmalarında 1 mg gecelik testin özgüllüğü %87,5 (19), 2 mg/gün 48 saatlik testin özgüllüğü ise %97-100 tespit edilmiştir (20). Newell-Price ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, kanıtlanmış CS olan 150 kişi test edilmiş ve 48 saat boyunca her 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon uygulamasından önce ve sonra saat 09:00 serum kortizol ölçümü yapılmış ve 1.8  $\mu$ g/dl baskılama cut-off değeri ile %98'lik sensitivite tespit etmiştir. Vakaların %2'sini kaçırabileceğinden, yazarlar düşük doz deksametazon baskılama testinin CS doğrulanması için tek başına kullanılmamasını önermiştir (8). Bu testin varyasyonları, özellikle yetişkinlerde tek doz 1 mg veya çocuklarda 0.3-0,5 mg/m<sup>2</sup> dozundan yaygın olarak kullanılmaktadır.

### ***Adrenal Yetmezliğin Değerlendirilmesi:***

Stressiz hastalarda rasgele bakılan kortizol ve ACTH düzeylerinin tanısal değeri çok sınırlıdır. Sabah kortizol seviyeleri adrenal yetmezlik ile sağlıklı bireyler arasında önemli ölçüde örtüşme gösterir (3,16,17). Erişkin ve adolesanlarda 5  $\mu$ g/dl'den düşük plazma kortizol seviyesi adrenal yetmezlik için şüphelidir. 20  $\mu$ g/dl'nin üzerinde ise adrenal yetmezlik olası değildir. Bununla birlikte yalnızca belirgin yüksek ACTH (>200 nmol/l) ve düşük kortizol seviyeleri primer adrenal yetmezlik için tanısaldır (3,17). Bu nedenle, çoğu durumda hem duyarlılık hem de

özgüllük açısından daha yüksek tanısal doğruluk elde etmek için HPA aksının dinamik testleri gerekmektedir. Literatürde obezlerde adrenal aksı değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Cacciari E ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada obez ve normal kilolu çocuklarda insülin ile indüklenmiş hipoglisemi testi sırasında ACTH, GH ve plazma kortizol yanıtları incelenmiş ve sonuçta ortalama plazma kortizol ve ACTH değerleri iki grup arasında benzer bulunmuştur (21). Yanovski JA ve ark. obez hastalarda kilo kaybı öncesi ve sonrası CRH stimülasyonu ile ACTH ve kortizol yanıtındaki farklılıkları değerlendirdiği çalışmasında kilo kaybı öncesi ve sonrası uyarılmış kortizol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (22).

#### Düşük Doz ACTH Testi:

Cosyntropin, sentetik ACTH (1-24) intravenöz olarak 1 µg yada 2 yaş altı çocuklarda 0,5 mcg/kg dozunda uygulanır, başlangıçta ve 30.,60. dakikalarda kortizol ölçülür. Genel olarak 18 µg/dl ve üzeri plazma kortizol yanıtı normal bir yanıt olarak kabul edilir (16, 23), ancak bazı yayınlarda bu değer 21.7 µg/dl ve üzeri olarak tespit edilmiştir (24). Bazı çalışmalarda düşük doz ACTH testinin, bazal kortizol seviyeleri hala normal iken hafif santral adrenal yetmezliği saptamada daha hassas olduğu belirtilmektedir (25-26). Leonardo G ve ark. obez yetişkinlerde yaptığı bir çalışmada sabit doz cosyntropin 1 µg, 10 µg ve 0.2 µg/kg dozlarını karşılaştırmışlardır. Sabit doz 1 µg'ın obezitesi olan bireyler için yeterli yanıt oluşturmaz iken 0.2 µg/kg'lık dozun yeterli yanıt oluşturduğunu belirtmişlerdir (27). Bu nedenle obez vakalarda yapılacak adrenal yetmezlikle ilgili stimülasyon testlerinde doz hesabının kilo ya da yüzey alanı kullanılarak yapılması daha uygun görülmektedir.

#### Standart (Yüksek) doz ACTH Testi

Bu testte sentetik ACTH (1-24), yetişkinlerde ve 2 yaş üzeri çocuklarda 250 µg (ya da 250 µg/m<sup>2</sup> doz), infantlarda 15 µg/kg dozunda intravenöz olarak uygulanır. Uygulamadan 30 ve 60 dakika sonra kortizol ölçümleri için plazma numuneleri alınır. Normal yanıt için kortizol pik yanıtının 20 µg/dl'yi aşması beklenir. ACTH'ye maksimum kortizol yanıtı kortizoldeki artışın daha yüksek olduğu yaşamın ilk 6 ayı dışında tüm yaş gruplarında benzerdir (5).

#### İnsülin ile İndüklenmiş Hipoglisemi Testi:

Hipoglisemi CRH sekresyonunun hızlı ve güçlü bir uyarıcısıdır. Artmış CRH, ACTH ve ardından kortizol üretimini artırır. İnsülin 0.1 ü/kg dozunda uygulanarak hipoglisemi indüklenir ve 0, 30, 45, 60 dakika aralıklarla glukoz ve kortizol ölçümleri için kan örnekleri alınır. Kan şekerinin < 50 mg/dl ve semptomatik olması gerekir. Hipoglisemi bulguların

varlığında kan örnekleri alınarak test sonlandırılır. Normal yanıt için kortizol  $>20$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olmalıdır. Santral adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde oldukça hassastır (3,5,23).

#### Glukagon Stimülasyon Testi:

Santral adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde insülin ile indüklenmiş hipoglisemi testine bir alternatif glukagon stimülasyon testidir. Glukagon  $0,1$   $\text{mg}/\text{kg}$ 'i.m olarak uygulanır (max doz  $1.0$  mg), başlangıçta ve glukagon enjeksiyonunu takiben  $180$  dakikaya kadar her  $30$  dakikada bir plazma kortizol ölçümü için kan alınır. Normal test yanıtı için, pik plazma kortizolünün  $20$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  üstüne çıkması beklenir (24).

#### CRH Stimülasyon Testi:

Sentetik CRH bir gece açlık sonrası sabah  $100$   $\mu\text{g}$  (veya çocuklarda  $1$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) intravenöz bolus olarak uygulanır (3,5,23). Bazal ve uyarılmış plazma ACTH ve kortizol seviyeleri sonraki  $120$  dakika boyunca  $15$  dakikalık aralıklarla ölçülür. Bazı hastalarda yüz ve üst ekstremitelerde ani oluşan kızarıklık sıcak basması meydana gelebilir. CRH uygulamasından sonra ACTH  $15-30$  dakika içinde hızla pik yaparken, kortizol enjeksiyondan yaklaşık  $30-60$  dakika sonra hafifçe pik yapar. Genel olarak hipofizer ACTH eksikliğinde CRH'ya yetersiz ACTH ve kortizol yanıtı oluşur. Buna karşılık, hipotalamik bozukluğu olan hastalarda abartılı ve uzun süreli bir plazma ACTH yanıtı ve normalin altında bir kortizol yanıtı vardır. Uyarılmış ACTH'de %35'in altındaki artış yetersiz yanıt olarak kabul edilir (24).

#### **Kaynaklar:**

1. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endor Rev.* 1998; 19(5): 647-72.
2. Keenan DM, Roelfsema F, Veldhuis JD. Endogenous ACTH concentration-dependent drive of pulsatile cortisol secretion in the human. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287(4): 652-61.
3. Aron DC: Diagnostic implications of adrenal physiology and clinical epidemiology for evaluation of glucocorticoid excess and deficiency. Larsen PRKH, Melmed S, Polonsky KS ed. *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1655-70.
4. Miller WL, Flick CE, David TB, Brian JF: The adrenal cortex and its disorders; in Sperling MA: *Pediatric Endocrinology*, ed 5. Philadelphia, Saunders, 2021; 425-90.

5. Forest MG: Adrenal function tests; in Ranke MB (ed): *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*, ed 3. Basel, Karger, 2003; 372-26.
6. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism*. 1979; 28(9): 955-77.
7. Dimitris A, Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(4): 1163-7.
8. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol  
Has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(5): 545-50.
9. Liu H, Crapo L Update on diagnostic of Cushing syndrome. *The Endocrinologist*. 2005; 15 (3): 165-78.
10. Kargi AY, Iacobellis G. Adipose tissue and adrenal glands: novel pathophysiological mechanisms and clinical applications. *Int J Endocrinol*. 2014; 614074.
11. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I, et al. In Obesity, HPA Axis Activity Does Not Increase with BMI, but Declines with Aging: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *PLoS One*. 2016;11(11): e0166842.
12. Ma L, Liu X, Yan N, Gan Y, Wu Y, Li Y, et al. Associations Between Different Cortisol Measures and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022; 23; 9: 879256.
13. Summers VK, Shehaan HL, Hipkin LJ, Davis JC. Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Obesity Associate With Striae. *Lancet*. 1964; 2 (7369): 1079-82.
14. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis and therapy. *New Eng J Med* 1994; 331: 629-39.

15. Weber A, Trainer PJ, Grossman AB, Afshar F, Medbak S, Perry LA, et al. Investigation, management and therapeutic outcome in 12 cases of childhood and adolescent Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology* 1995; 43: 19-28.
16. Snow K, Jiang N, Kao P, Scheithauer B: Biochemical evaluation of adrenal dysfunction: the laboratory perspective. *Mayo Clin Proc* 1992; 76,1055-65.
17. Stratakis CA: Cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (corticotropin-independent Cushing syndrome). *Endocr Dev* 2008; 13:117-32.
18. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F: Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4123-129.
19. Cronin C, Igoe D, Duffy MJ, Cunningham SK, McKenna TJ The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 27–33
20. Kennedy L, Atkinson AB, Johnston H, Sheridan B, Hadden DR. Serum cortisol concentrations during low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome. *Br Med J* 1984; 289: 1188–191
21. Cacciari E, Cicognani A, Pirazzoli P, Tassoni P, Zappulla F, Salardi S, et al. Relationships among the secretion of ACTH, GH, and cortisol during the insulin-induced hypoglycemia test in the normal and obese child. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 40(5): 802-6
22. Yanovski JA, Yanovski SZ, Gold PW, Chrousos GP. Differences in corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin and cortisol before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6): 1874-8.
23. Bethin KE, Muglia Lj: Adrenal insufficiency; in Radovick S, MacGillivray MH (eds): *Pediatric Endocrinology*. Totowa, Humana Press, 2003; 203-47.
24. Ranke MB, Mullis P-E: *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*, Basel, Karger, 2011; 350-78
25. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 773-78.



26. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:633-40.
27. Mancillas-Adame LG, Sánchez-García A, Rodríguez-Gutierrez R, Gonzalez-Velazquez C, Lavalle- Gonzalez FJ, Zuñiga-Hernandez JA, et al. Low-Dose ACTH Stimulation Test in Obesity: A Randomized Dose Assessment. *Int J Endocrinol*. 2022; 7860272

## **Obezitede Adipokin Ölçümleri: Leptin ve Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Hasan Karakaş, Oya Ercan

Otuz yıl öncesine kadar, çoğu insanın beyaz yağ dokusu hakkında bildiği tek şey enerji depolayan hücrelerden oluştuğuydu ancak leptin ve adiponektin gibi beyaz yağ dokusu kaynaklı hormonların keşfi, beyaz yağ dokusunun dokusunun aynı zamanda bir endokrin organ olduğunu açıkça ortaya koydu. Bu hormonların dışında adipositler ve yağ dokusunda bulunan diğer hücreler yerel ve uzak fizyolojiyi etkileyen, proinflamatuvar tümör nekrozis faktörü a (TNF-a), monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve östrojen gibi çok sayıda adipokin üretir. Mezodermal bir organ olarak beyaz yağ dokusu, fonksiyonel durumunu otokrin, parakrin ve endokrin seviyelerde iletir (1). Leptin tokluğa neden olmaz, ancak düşük leptin düzeyleri düşük enerji depoları ve açlığın göstergesidir. Çok nadir görülen doğuştan leptin eksikliği haricinde obezitesi olan kişilerde leptin direnci mevcuttur. Öyle ki bu obez bireylere ekzojen leptin uygulaması iştahın bastırılmasına veya kilo kaybına neden olmaz. Leptinin etkileri üzerine yapılan çeşitli araştırmalar, hipotalamus ve diğer beyin bölgeleri tarafından gıda alımının kontrolüne ilişkin yeni görüşlere yol açmıştır. Adiponektin, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler ve anti aterojenik, anti inflamatuvar ve insülin duyarlaştırıcı bir metabolik profili destekler (1).

Konjenital leptin eksikliğinde serum leptin düzeyleri genellikle 1 ng/mL'nin altındadır. Leptin reseptör eksikliğinde ise serum leptin yüksekliği beklenirken tanı koydurucu bir özellik değildir çünkü obezitede artmış yağ dokusu nedeniyle leptin yüksekliği zaten beklenen bir bulgudur (2). Leptin ölçümünün bu nedenle tanısallık kullanımı sınırlıdır. Serum leptin düzeyini değiştiren nedenler Tablo 1'de sıralanmıştır (3). Serum leptin düzeyi yaşa ve cinsine göre değerlendirilebilir. Tablo 2'de 3-9 yaş arası, Tablo 3'te ise 6-18 yaş arası çocuklarda leptin düzeyi referans değerleri verilmiştir (4,5). Diğer taraftan beden kütle indeksi SDS'i ile leptin düzeyi arasında korelasyon olduğunu bilinmektedir (2). Tablo 4'te erişkinlerde serum leptin düzeyinin beden kütle indeksine göre persentil değerleri verilmiştir (6). Çocuklarda henüz bu persentil değerleri belirlenmemiştir.

Tablo 1. Serum leptin düzeyini değiştiren nedenler

Leptin salınımını arttıran nedenler	Leptin salınımını azaltan nedenler
Obezite	Konjenital leptin eksikliği
Aşırı beslenme	Lipodistrofi
Duygusal stres	Protein enerji malnütrisyonu
Kronik hepatit-siroz	Kısa süreli açlık (24-72 saat)
Konjestif kalp yetmezliği	Uykusuzluk
Romatoid artrit	Fiziksel egzersiz
İnsülin	Testosteron
Estrojen	Büyüme hormonu
Glukokortikoidler	
TNF-alfa	

Tablo 2. Serum leptin düzeyi (ng/mL) yaşa ve cinse göre persentil değerleri

Yaş (yıl)	Kız çocukları için persentil değerleri									Yaş (yıl)	Erkek çocukları için persentil değerleri								
	1	3	10	25	50	75	90	97	99		1	3	10	25	50	75	90	97	99
Leptin																			
3.0-<3.9	0.71	0.87	1.16	1.59	2.28	3.28	4.54	6.18	7.70	3.0-<3.9	0.28	0.36	0.50	0.73	1.14	1.81	2.72	3.98	5.21
4.0-<4.9	0.67	0.83	1.13	1.59	2.34	3.49	4.97	6.95	8.81	4.0-<4.9	0.26	0.33	0.47	0.69	1.09	1.75	2.65	3.92	5.14
5.0-<5.9	0.63	0.79	1.10	1.57	2.40	3.71	5.45	7.83	10.10	5.0-<5.9	0.24	0.31	0.45	0.66	1.06	1.72	2.65	3.97	5.26
6.0-<6.9	0.58	0.74	1.06	1.55	2.45	3.93	5.97	8.84	11.62	6.0-<6.9	0.23	0.30	0.43	0.65	1.07	1.78	2.81	4.30	5.77
7.0-<7.9	0.54	0.70	1.01	1.52	2.49	4.15	6.54	9.99	13.40	7.0-<7.9	0.22	0.29	0.43	0.67	1.15	2.01	3.30	5.25	7.21
8.0-<8.9	0.50	0.65	0.95	1.48	2.51	4.37	7.15	11.31	15.48	8.0-<8.9	0.22	0.28	0.43	0.69	1.23	2.27	3.93	6.53	9.22

Tablo 3. Kız ve erkek çocukları için serum leptin normal değerleri (mcg/L)

Yaş (yıl)	Kız çocukları için persentil değerleri							Erkek çocukları için persentil değerleri						
	2.5	5	25	50	75	95	97.5	2.5	5	25	50	75	95	97.5
6	0.92	1.19	2.53	4.18	6.88	14.45	18.61	0.44	0.55	1.15	1.97	3.47	8.22	11.03
7	1.09	1.40	2.93	4.80	7.83	16.09	20.52	0.54	0.68	1.37	2.29	3.94	9.03	11.99
8	1.29	1.65	3.40	5.52	8.93	17.99	22.75	0.68	0.84	1.65	2.72	4.59	10.25	13.53
9	1.54	1.95	3.96	6.37	10.21	20.23	25.37	0.83	1.02	1.99	3.26	5.49	12.30	16.23
10	1.82	2.30	4.60	7.34	11.65	22.71	28.29	0.99	1.23	2.41	3.99	6.82	15.70	20.96
11	2.14	2.69	5.32	8.42	13.26	25.45	31.51	1.14	1.41	2.84	4.81	8.45	20.54	28.03
12	2.54	3.18	6.21	9.76	15.24	28.85	35.51	1.10	1.38	2.88	5.04	9.21	24.11	33.91
13	3.04	3.79	7.32	11.43	17.71	33.06	40.48	0.88	1.11	2.40	4.35	8.32	23.80	34.73
14	3.58	4.44	8.49	13.16	20.24	37.30	45.45	0.66	0.84	1.86	3.44	6.75	20.53	30.78
15	4.07	5.04	9.53	14.66	22.38	40.74	49.42	0.55	0.69	1.51	2.77	5.41	16.45	24.73
16	4.46	5.50	10.30	15.73	23.84	42.90	51.81	0.51	0.64	1.34	2.37	4.45	12.65	18.57
17	4.71	5.79	10.75	16.31	24.53	43.65	52.50	0.52	0.64	1.24	2.07	3.63	9.16	12.81
18	4.84	5.94	10.92	16.46	24.59	43.27	51.84	0.53	0.63	1.13	1.77	2.88	6.33	8.41

Tablo 4. Serum leptin düzeyinin beden kütle indeksine göre persentil değerleri

Cinsiyet ve VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Ortalama ± SD	2.5, 97.5.	25.	50.	75.
<i>Erkek</i>					
Tüm VKİ	6,45 ± 5,53	0,33, 19,85	2.62	5.20	8.65
< 20	1,26 ± 1,10	0,16, -*	0,34	0.90	1.86
20 ila < 25	4,08 ± 3,14	0,42, 12,32	1.90	3.26	5.44
25 ila < 27,5	7,29 ± 5,73	2.17, 20.22	4.31	6.14	8.61
27,5 ila < 30	9,32 ± 3,93	2,86, 19,41	6.36	8.98	11.50
≥ 30	14,42 ± 6,33	4.50, 30.20	8.98	13.66	18.18
<i>KADIN</i>					
Tüm VKİ	20,92 ± 12,96	3,60, 54,86	11.87	17.90	26.88
< 20	9,23 ± 5,61	1.04, 22.74	4.78	8.34	12.74
20 ila < 25	16,29 ± 8,96	4.11, 38.09	9.96	14.92	20.53
25 ila < 27,5	24,27 ± 11,01	8,27, 48,66	16.33	22.24	31.47
27,5 ila < 30	29,31 ± 11,47	13.71, 62.54	21.01	26.20	36.20
≥ 30	40,85 ± 16,62	14,32, 80,96	27.75	40.09	51.50

Metabolizma ve enerji tüketiminde leptin ve adiponektinin görevleri anlaşıldıkça bunların metabolik düzensizlik ve insülin direnci için potansiyel bir belirteç olabileceği öngörülmüştür. Beden kütle indeksi ile serum leptin pozitif korelasyon gösterirken serum adiponektin negatif korelasyon göstermektedir (7). Diğer taraftan son zamanlarda leptin/adiponektin oranının kullanımı da bu açıdan gündeme gelmiştir. Bu oranın beden kütle indeksi SDS'i ile korelasyon gösterdiği bilinmekte olup obezite ilişkili komorbiditeler ile ilişkisi açısından henüz çalışmalar yeterli değildir (8). Tablo 5 ve 6 'da 6-18 yaş arası çocuklarda sırasıyla serum adiponektin ve leptin/adiponektin oranının yaşa göre persentil değerleri verilmiştir (4,5,8). Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmayla belirlenen 3-9 yaş arası için referans adiponektin düzeyleri de persentil değerleri ile Tablo 7'te verilmiştir (9).

Sonuç olarak ,leptin ölçümü erken çocukluk çağında başlayan ve morbid obeziteye yol açan monogenik obezite şüphesi oluştuğunda endikedir. Diğer obez olgularda rutin olarak ölçülmesi klinik açıdan bir yararlılık sağlamaz. Adiponektin ise şimdilik rutinde ölçümü önerilen bir adipokin değildir. Ancak, obez çocuklarda yaşa göre belirlenmiş leptin ve adiponektinin persentil değerlerinin vücut kütle indeksine göre belirlenmesi gerekli gözükmektedir. Aynı zamanda, bu adipokinlerin çocukluk çağı obezitesindeki etkilerini aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (10).

Tablo 5. Çocuklarda total adiponektin düzeylerinin 2,5, 50 ve 97,5 persentil değerleri (mcg/mL)

Yaş (yıl)	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
50	5.159	5.011	4.864	4.716	4.568	4.420	4.272	4.125	3.977	3.829	3.681	3.533	3.386
2.5	1.965	1.902	1.839	1.777	1.714	1.652	1.589	1.527	1.464	1.402	1.339	1.277	1.214
97.5	19.938	19.530	19.121	18.713	18.304	17.895	17.487	17.078	16.670	16.261	15.852	15.444	15.035

Tablo 6. Kız ve erkek çocukları için leptin/adiponektin oranı normal değerleri

Yaş (yıl)	Kız çocukları için persentil değerleri							Erkek çocukları için persentil değerleri						
	2.5	5	10	50	90	95	97.5	2.5	5	10	50	90	95	97.5
6	0.11	0.16	0.42	0.80	1.51	3.85	5.28	0.10	0.13	0.32	0.63	1.27	3.62	5.16
7	0.14	0.20	0.52	0.99	1.87	4.77	6.55	0.09	0.12	0.30	0.58	1.17	3.33	4.74
8	0.17	0.24	0.62	1.18	2.23	5.68	7.79	0.09	0.12	0.31	0.60	1.20	3.44	4.89
9	0.20	0.28	0.73	1.38	2.61	6.65	9.12	0.11	0.14	0.36	0.70	1.40	4.01	5.71
10	0.23	0.32	0.83	1.58	2.98	7.59	10.42	0.13	0.18	0.45	0.88	1.77	5.07	7.22
11	0.26	0.36	0.95	1.80	3.40	8.67	11.90	0.16	0.21	0.53	1.04	2.09	5.96	8.49
12	0.30	0.42	1.11	2.11	3.99	10.16	13.95	0.15	0.20	0.50	0.98	1.97	5.62	8.00
13	0.36	0.50	1.32	2.51	4.75	12.10	16.61	0.12	0.15	0.39	0.76	1.52	4.35	6.20
14	0.43	0.60	1.58	2.99	5.65	14.41	19.78	0.08	0.11	0.28	0.54	1.09	3.12	4.44
15	0.51	0.71	1.86	3.54	6.68	17.03	23.36	0.07	0.10	0.24	0.48	0.95	2.72	3.88
16	0.59	0.83	2.18	4.13	7.81	19.90	27.31	0.09	0.11	0.29	0.56	1.13	3.23	4.60
17	0.68	0.95	2.51	4.76	8.99	22.92	31.45	0.10	0.13	0.33	0.65	1.31	3.74	5.32
18	0.77	1.08	2.84	5.40	10.19	25.99	35.66	0.10	0.14	0.35	0.68	1.35	3.87	5.51

Tablo 7. 3-9 yaş arası kız ve erkek çocuklarda serum adiponektin (mcg/mL) persentil değerleri

Yaş (yıl)	Kız çocukları için persentil değerleri								Yaş (yıl)	Erkek çocukları için persentil değerleri									
	1	3	10	25	50	75	90	97		99	1	3	10	25	50	75	90	97	99
<i>Adiponektin</i>																			
3.0-<3.9	5.04	6.14	7.87	9.95	12.67	15.85	19.11	22.74	25.70	3.0-<3.9	3.98	5.12	6.99	9.32	12.49	16.31	20.34	24.89	28.67
4.0-<4.9	4.51	5.59	7.30	9.38	12.13	15.37	18.74	22.49	25.57	4.0-<4.9	3.70	4.75	6.48	8.65	11.59	15.14	18.88	23.11	26.61
5.0-<5.9	4.02	5.06	6.75	8.83	11.60	14.92	18.38	22.27	25.47	5.0-<5.9	3.43	4.41	6.02	8.03	10.76	14.05	17.52	21.45	24.70
6.0-<6.9	3.55	4.56	6.22	8.29	11.09	14.47	18.04	22.07	25.41	6.0-<6.9	3.19	4.09	5.59	7.45	9.99	13.04	16.26	19.91	22.93
7.0-<7.9	3.12	4.09	5.71	7.77	10.60	14.05	17.72	21.91	25.39	7.0-<7.9	2.96	3.80	5.18	6.92	9.27	12.10	15.10	18.48	21.28
8.0-<8.9	2.71	3.64	5.22	7.26	10.11	13.64	17.43	21.77	25.40	8.0-<8.9	2.74	3.53	4.81	6.42	8.60	11.23	14.01	17.15	19.75

## Kaynaklar:

1. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. N Engl J Med. 2022 Feb 24;386(8):768-79.
2. Türkkahraman D. Monogenik obezite In: Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E Editors. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevleri 2021.p.1251-8.
3. Soliman AT, Yasin M, Kassem A. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Dec;16(Suppl 3):S577-87.
4. Lausten-Thomsen U, Christiansen M, Louise Hedley P, Esmann Fonvig C, Stjernholm T, Pedersen O, Hansen T, Holm JC. Reference values for serum leptin in healthy non-obese children and adolescents. Scand J Clin Lab Invest. 2016 Nov;76(7):561-7.

5. Lausten-Thomsen U, Christiansen M, Fonvig CE, Trier C, Pedersen O, Hansen T, Holm JC. Reference values for serum total adiponectin in healthy non-obese children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:11-4.
6. Cheng J, Luo Y, Li Y, Zhang F, Zhang X, Zhou X, Ji L. Sex- and body mass index-specific reference intervals for serum leptin: a population based study in China. *Nutr Metab (Lond)*. 2022 Aug 8;19(1):54.
7. Schoppen S, Riestra P, García-Anguita A, et al.. Leptin and adiponectin levels in pubertal children: Relationship with anthropometric variables and body composition. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:707–11.
8. Lausten-Thomsen U, Lund MAV, Frithioff-Bøjsøe C, Hedley PL, Pedersen O, Hansen T, Christiansen M, Holm JC. Reference values for leptin/adiponectin ratio in healthy children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2019 Jun;493:123-8.
9. Erhardt E, Foraita R, Pigeot I, Barba G, Veidebaum T, Tornaritis M, Michels N, Eiben G, Ahrens W, Moreno LA, Kovács E, Molnár D; IDEFICS consortium. Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S32-8.
10. Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, Castaldo C, Montagnani S, Spera R, Di Meglio F, Nurzynska D. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes*. 2018 May/Jun;14(4):207-17.

