

T.C
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

OBEZ ADOLESAN KIZLARDA
GLUKOZ TOLERANSININ, İNSULİN DUYARLILIĞININ
VE BETA HÜCRE FONKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Pediatric Endocrinology and Metabolism
Yan Dal Uzmanlık Tezi
2007

Dr. Oya Ercan

İÇİNDEKİLER

Önsöz _____ 3

Kısaltmalar _____ 4

Giriş ve Amaç _____ 5-6

Genel Bilgiler _____ 7-24

Obezitenin tanımı

Prevalans ve epidemioloji

Obezitenin fizyopatolojisi

Obezite fenotipine yol açan endokrin ve biyokimyasal bozukluklar (Patolojik obezite)

Çocukluk çağı obezitesinin medikal sonuçları :

İnsulin rezistansı,hiperinsulinemi ve obezite

Glukoz toleransı ve obezite

İnsulin rezistansı ve puberte

Glukoz toleransının değerlendirilmesi

Beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi

Olgular ve Yöntemler _____ 25-29

Bulgular _____ 30-43

Tartışma _____ 44-51

Sonuçlar _____ 52-53

Özet _____ 54

İngilizce Özet _____ 55

Kaynaklar _____ 56-67

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1989-2002 yılları arasında birlikte çalıştığım ve Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Yandal eğitimimi yanında gerçekleştirdiğim hocam,emekli öğretim üyesi Prof.Dr. Sezer Hatemi'ye ve tez danışmanlığımı üstlenen İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim üyesi Prof.Dr. Nurçin Saka'ya minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Doç.Dr Müjgan Alikaşifoğlu ve Uz.Dr. Gökmen Ercan'a tezimin olgularının seçimindeki ve Doç.Dr Ethem Erginöz ve Uz.Dr. Ömer Uysal'a istatiksels analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Prof.Dr Oya Ercan
İstanbul,2007

KISALTMALAR

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

BKİ: Beden kitle indeksi

BKİ SDS: Beden kitle indeksi standart deviyasyon skoru

DM: Diyabetes mellitus

HOMA: Homeostaz modeli değerlendirme

HOMA-İR: Homeostaz modeli değerlendirme insülin rezistans indeksi

OGİS: Oral glukoz insülin duyarlılık indeksi

G0: Açlık glukozu

G30: 30. dakika glukozu

G60: 60.dakika glukozu

G90: 90.dakika glukozu

G120: 120.dakika glukozu

İ0: Açlık insülin

İ30: 30. dakika insülin

İ60: 60. dakika insülin

İ90: 60. dakika insülin

İ120: 120. dakika insülin

GT: Glukoz toleransı

BHF: Beta hücre fonksiyonu

İD: İnsülin duyarlılığı

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yirmi yılda çocukluk çağı obezitesi prevalansı tüm dünyada büyük bir artış göstermiştir(1). Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalar çocukluk çağı obezitesi sıklığının yaklaşık %5'e ulaştığını ortaya koymaktadır (2, 3, 4). Çocukluk çağı obezitesinin erişkin döneme kadar devam etmesi çocukluk çağı obesitesinin en ciddi sonucunu oluşturmaktadır(5).

Çocukluk çağı obezitesinin medikal sonuçlarının başında insülin rezistansı ile ilişkili sendromlar gelmektedir. Bunlardan özellikle Tip 2 diyabetes mellitusun bir ögesini oluşturduğu metabolik sendrom ve steatohepatit sağlığı bozmaktadır (5).

Çocukluk çağı obezitesinde insülin rezistansına, diğer bir deyişle insülin duyarlılığının azalmasına, insülin hipersekresyonu eşlik etmektedir(6). İnsülin duyarlılığı azaldığında insülin salgısı artırılarak glukoz toleransının normal olması sağlanmaktadır(7). Diğer taraftan hiperinsülineminin de insülin rezistansına yol açtığı gösterilmiştir(8, 9).

Normalde pubertede hiperinsülinemi ile karakterize geçici insülin rezistansı gözlenmektedir. Bu neden ile puberte obez olgularda insülin rezistansı açısından kritik bir dönemi oluşturmaktadır. İnsülin duyarlılığının puberte sırasında kızlarda ve erkeklerde farklı olarak etkilendiği de bilinmektedir(10).

Glukoz toleransı yaygın olarak basit bir yöntem olan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile değerlendirilir. İnsülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu ise intravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT) ile değerlendirilebilir(11). Ancak insülin rezistansını ve beta hücre fonksiyonunu ölçmek için altın standart yöntem glukoz klamp tekniğidir; bu teknik oldukça zordur(12). Klamp tekniği geliştirildikten sonra Bergman ve ark. (13) özellikle insülin rezistansını belirlemek için klamp yöntemine göre daha basit bir yöntem olan 'minimal modeli' geliştirmişlerse de bu modelin uygulanabilmesi sık örnekli intravenöz glukoz tolerans testi yapılması gerektirdiğinden bu da yine zor yöntemi oluşturmaktadır. Bu zorluklar gerek açlık (bazal) durumunda, gerek ise OGTT veya İVGTT ile uyarılmış durumda insülin duyarlılığının ve beta hücre fonksiyonunun basit olarak ölçülebilmesi arayışlarına yol açmıştır. Bu bağlamda geliştirilen bir çok indeksin tutarlılığı zor yöntemler ile karşılaştırılarak araştırılmıştır(11,14-22).

Bu tez çalışmasında obez adolesan kız olgularda bir yandan glukoz toleransının, insulin duyarlılığının ve pankreatik beta hücre fonksiyonunun obez olmayan adolesan kız olgular ile karşılaştırarak değerlendirilmesi, bir yandan da bazal durum ve uyarılmış durum indekslerinden yola çıkarak insulin duyarlılığını ve beta hücre fonksiyonunu basit ve doğru olarak yansıtan indekslerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Obezitenin tanımı

Obezite , teorik olarak sağlığı riske sokan fazla kilolu olma hali olarak tanımlanabilir(5).Pratik olarak ise , bir toplumda istatistiksel olarak belirlenen normal ağırlık sınırının aşılması olarak tanımlanır.Bu sınır çocuklarda yaşa ve cinsine göre değişkenlik göstermektedir.

Bir bireyin ağırlığı değişik yöntemler ile değerlendirilebilir.Ağırlığın doğru değerlendirilmesinin en basit ancak en önemli yöntemi ağırlık ve boyun dikkatli bir şekilde ölçülmesidir.

Ağırlık yaşa ve boya göre ideal ağırlığın yüzdesi olarak ifade edilebilir ve bu şekilde değerlendirme için standart tablolar vardır.Eğer bu yüzde 120'den büyükse "hafif obezite" , yüzde 130'dan büyükse "ağır obezite" den söz edilir (23).

Beden kitle indeksinin (BKİ) belirlenmesi ise obezitenin araştırılmasında kullanılan en kullanışlı yöntemdir(24).Çocuklarda obezitenin belirlenmesi açısından BKİ kabul gören göstergedir (25).

BKİ kilogram cinsinden ağırlığın,metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır ($BKİ = \frac{\text{ağırlık}}{\text{boy}^2}$)(25)

Dünya Sağlık Örgütü BKİ'ne göre yetişkinde fazla kilolu olma halini 4 kategoride tanımlamaktadır(26):

BKİ	Tanım	Derece
25-30 kg/m ²	Fazla Kilolu	1
30-35 kg/m ²	Orta derecede obez	2
35-40kg/m ²	Ağır obez	3
>40 kg/m ²	Morbid obez	4

Çocuklarda ise BKİ'nin normal değerleri yaşa ve cinsine göre değiştiğinden sınırların kesin olarak konulabildiği bir sınıflama yapılamamaktadır:

Ortanca BKİ doğumda 13kg/m² iken,1 yaşında 17 kg/m²'ye yükselmekte,6 yaşında 15.5 kg/m²'ye düşmekte ve 20 yaşında tekrar yükselerek 21 kg/m² ye ulaşmaktadır (27,28).Bu durum persantil

eğrilerinin kullanımını gerektirmekte ve yaşa ve cinse göre 85.persantil BKİ değeri fazla kilolu olma sınırı,95.persantil BKİ değeri ise obezite sınırı olarak tanımlanmaktadır(29).

Diğer taraftan değerler toplumdan topluma değişkenlik gösterebilir.Bu neden ile hekimler kendi ülke standartlarını oluşturma ve kullanma gayreti içindedir.Nitekim son yıllarda iki ayrı çalışma ile ülkemizde çocuklar için BKİ standartları belirlenmiştir(30,31).

Obezite prevalansının saptanmasında kullanılan standart belirleyici olmakta,bu neden ile değişik çalışmalarda kullanılan standarta göre farklı prevalanslar saptanabilmektedir.Bu farklılıklar uluslararası kabul görebilecek tanımların araştırılmasına yol açmış ve Cole ve arkadaşları (32)erişkin sınırları ile çocukluk çağı persantillerinin ilişkilendirilmesinden sonra çocuklar için yaşa ve cinse göre değişen sınırları saptamışlardır.Bu sınırlar “fazla kilolu olma” ve “obezite” sınırları olup tüm dünyada 2-18 yaşındaki çocuklarda kullanılması önerilmektedir (32). Ulusal standartlarımıza göre belirlenen obezite sıklığına göre Cole ve ark.’ın (32) sınırlarına göre belirlenen obezite sıklığı oldukça düşük kalmaktadır. Örneğin ülkemizde yapılan iki değişik çalışmada 10-15.5 ve 11-16 yaş gruplarında ulusal standartlara göre obezite sıklığı sırası ile %5.0 ve %5.6 bulunurken, Cole ve ark.’ın (32) belirlediği sınır değer esas alındığında sırası ile %1.7 ve %1.9 bulunmuştur (2,33).

Diğer taraftan ağırlık ve/veya boy değerleri kullanılarak hesaplanan bu yöntemlerin hepsi yağ kitlesinin tam olarak ölçümünü sağlamamaktadır.Bu durum özellikle kas kitlesinin göreceli olarak arttığı atletik delikanlılarda önem kazanabilir çünkü bu bireylerde vücut yağı artmadığı halde ağırlık artmakta ve ağırlık ve/veya boya dayanan değerlendirme yöntemleri yanlış olarak fazla kilolu olma/obezite halini yansıtmaktadır.

Bu yanlışlığı ortadan kaldırmak için derialtı yağ dokusu kalınlığının ölçülmesi,bioelektrik imdepans, su altında tartma ve ultrason,kompüterize tomografi ve magnetik rezonansla görüntüleme gibi radyolojik yöntemler kullanılabilir.Diğer taraftan bu yöntemlerin her birinin tartışılabilir özellikleri vardır (23).

Prevalans ve epidemioloji

Obezite dünyada en önemli halk sağlığı problemi olarak malnutrisyonun ve AIDS’in önüne geçmiştir(34). Son 20 yılda çocukluk çağı obezitesi prevalansı tüm dünyada büyük bir artış göstermiştir(1).Gelişmiş ülkelerde kentlerde yaşayan yoksullar muhtemelen hem beslenme alışkanlıkları,hem de sınırlı fiziksel aktivite olanakları nedeni ile şişmanlığa daha yatkın olmaktadır(35,36). Tersine,gelişmekte olan ülkelere,batı hayat tarzına uygun ve öncekine göre daha yüksek düzeylerde yağ ve

şeker içeren diyetle geçiş nedeni ile toplumun sosyoekonomik düzeyi yüksek kesiminde daha sık olarak gözlenmektedir(37,38).Obezite göstergesi olarak BKİ'nin 95.persantil değerinin üzerinde olması kriter alınarak A.B.D.'de beyaz Amerikalılarda 2-5 yaş grubunda obezite prevalansı %10.1 ,6-11 yaş grubunda %11.8 ve 12-19 yaş grubunda %12.7 bulunmuştur(39) .Sadece 2-5 yaş grubu kızlarda 2-5 yaş grubu erkeklerden hafifçe yüksek olmakla beraber prevalans cinsler arasında farklılık göstermemektedir.Prevalans özellikle 6-11 yaş grubunda ve 12-19 yaş grubunda olmak üzere Afrika ve Meksika kökenli Amerikalılarda nerede ise bu değerlerin 2 misline ulaşmaktadır(39).Bir çok dünya ülkesinde zaman içinde çocukluk çağı obezitesi prevalansında artış gözlenmiştir:Örneğin A.B.D.'de 29 yıl içinde 2.7-3.8 kat artış gözlenmiş (39), Brezilya'da ise 23 yılda bu artış 3.4-3.6 kata ulaşmıştır.Fas'ta 5 yıl içinde 2.5 misli artış saptanmıştır(1).Ülkemizde son yıllarda değişik şehirlerde çocukluk çağında obezite prevalansını saptamaya yönelik araştırmalar yapılmış (2-4,33,40-42). Değişik yaş gruplarında ve farklı yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda 6-15 ve 6-17 yaş gruplarında sırası ile obezite prevalansı/sıklığı %4.3 ,%6.3 ve %4.8 bulunmuştur(2-4). Sadece adolesanlar göz önüne alındığında ise prevalans/sıklık %5.6,%5.4,%3.6 ve %2.3 olarak belirlenmiştir(2,4,41,42).

Obezite sıklığı adolesan dönemindeki kızlarda ve erkeklerde sırası ile %6.3 ve %5.0 bulunurken(2), Cole ve ark.'ın(32) belirlediği sınıra göre sırası ile kızlarda %1.4 ve %2.1, erkeklerde ise %2.2 ve %1.6 olarak saptanmıştır(2,42).A.B.D.'de epidemik çocukluk çağı obezitesinin öncesine göre daha küçük yaşlarda gözlenmeye başladığı belirlenmiştir(39).

Obezitenin fizyopatolojisi

Obezite ya enerji alımının artmasından,ya enerji tüketiminin azalmasından ,veya her ikisinden kaynaklanır(43).

Enerji alımının artması

Çocuklar ve adolesanlar sıklıkla yediklerini daha azmış gibi ifade ederler (44) ve BKİ arttıkça az bildirim artar(45).Ancak erişkinleri de kapsayan araştırmalar 1970 ve 1994 yılları arasında ABD' de besin tüketiminin %15 oranında arttığını ortaya koymuştur(46).

Pediyatrik obezitenin artması "fast food" denilen (1), büyük porsiyonlarda servis edilen,şeker içeriği yüksek (özellikle alkolsüz içkiler),düşük lif ve yoğun enerji içeren besinlerin tüketimi ile ilişkilendirilmiştir(47). Bu beslenme şekli, özellikle "fast food" tüketiminin ağırlık artışı ile korelasyon gösterdiği adolesanlar için karakteristik bir beslenme şeklidir(48).

Yüksek miktarda yağ içeren diyetler leptin rezistansına yol açarak doyma hissini azaltır(49).Yüksek miktarda karbonhidrat içeren diyetler ise yüksek glisemik indeksleri (50) nedeni ile insulin hipersekresyonuna yol açarlar.Düşük lif içeriği ise karbonhidrat metabolizmasının ve emiliminin hızlı ve tam olarak gerçekleşmesi ve böylece kan şeker düzeylerinin artması ve insülin hipersekresyonu ile sonuçlanır(51).

Enerji Tüketiminin Azalması

Dinlencede enerji tüketimi (DET)

Çocukluk çağı obezitesinin patogeneğinde DET'in rolü tartışmalıdır.Obez çocuklarda DET azalmasının etkin olduğunu gösteren çalışmalar yanında DET'in normal çocuklardan farklı olmadığını gösteren çalışmalar vardır(52,53).

İstemli enerji tüketimi(İET)

İET iki komponente ayrılabilir.

- 1- Egzersiz ile ilişkili olmayan termogenez komponenti (EİOT)
- 2- Egzersiz ile ilişkili komponent (EİK)

1 - Egzersizle ilişkili olmayan termogenez komponenti :
EİOT'in enerji tüketiminin %30'unu oluşturabildiği ve istemsiz kas kontraksiyonu ile enerji tüketimini arttırarak obezitenin gelişmesine karşı koruyucu olabildiği belirtilmektedir(5).Kronik olarak fazla yedirilen gönüllülerde bazal durumda EİOT artanların en az kilo aldığı,EİOT en düşük olarak gözlenenlerin ise en fazla kilo aldığı saptanmıştır(54).

2 - Egzersiz ile ilişkili komponenti:
Fiziksel aktivite sırasında iskelet kasının merkezi sinir sistemi üzerinden aktivasyonu enerji tüketimini ve metabolik hızı arttırır.(55) Hipofizden büyüme hormonu salgısı da artarak lipoliz sağlanır(56). Fiziksel aktivite sırasında gözlenen bu değişiklikler vücut ağırlığının korunmasına yardımcı olur.

Obezitede enerji tüketimi açısından üzerinde durulan en önemli konu ise çağımızda çocukların fiziksel aktivitesinin azalmış oluşudur(57).

Televizyon seyretme,bilgisayar oyunları ve ebeveynlerinin çalışma özellikleri gibi çevre özellikleri fiziksel aktivitenin azalmasında etkili olmaktadır (58). Gerek nutrisyonel değişiklikler ,gerekse çevreden köken alan bu özellikler obezitenin gelişmesine yol açan nitelikleri ile "toksik çevre" olarak tanımlanmaktadır (1).

Obezite fenotipine yol açan endokrin ve biyokimyasal bozukluklar (Patolojik obezite)

Çocukluk çağında obezitenin en sık sebebi daha önce söz edilen çevresel etkiler ile gelişen obezitedir ki bu durum basit obezite olarak tanımlanmaktadır(34).Diğer taraftan,bir çocukta şişmanlık “basit obezite” olarak tanımlanmadan önce patolojik obezite sebeplerinin dışlanması gerekmektedir.Tablo I de patolojik obezite sebepleri sunulmuştur.

Obeziteye yol açan “klasik” endokrin hastalıklarda büyüme hızı azalır. Normal çocuklarda alınan kalorilerin %20’si büyüme için kullanılmaktadır.Dolayısı ile enerji alımının kısıtlanmasına yol açmayan ancak yetersiz büyümeye yol açan bu hastalıklar aşırı enerji depolanmasına ve sonuçta obeziteye yol açarlar.Diğer taraftan basit obezitede büyüme hızı artar ve boy ortalamasının üzerindedir.Ayrıca bu çocuklarda ailede obezite anamnezi alınabilir.Kemik yaşları hafifçe ileri olup,puberteye göreceli olarak erken girerler(5,34).

Endokrin sebepler obez çocukların çok az bir kısmında gözlenir.Ancak,endokrin bozukluğun obezitenin sebebi olduğu düşünülen olgularda, obezitenin kendisinin de endokrin fizyolojide anormalliklere yol açtığı unutulmamalıdır(34).

Bu çalışmada obezitede beta(β) hücre fonksiyonu (insulin salgısı) ve insülin duyarlılığı değerlendirildiği için burada sadece insulinle ilgili patolojik obezite sebeplerinden söz edilecektir.

İnsulin hipersekresyonu ve hipotalamik obezite sendromu

Hipotalamik obezite çocuklarda erişkinlerden daha sık olarak görülür. Tümör ,cerrahi veya ışınlamaya bağlı olarak hipotalamusun zarar görmesi obeziteye yol açar.Bu sendrom ayrıca hipotalamusun inflamatuvar veya infiltratif hastalıklarda ve travmaya bağlı olarak gözlenebilir.Psödötümör serebri de hipotalamik obeziteye yol açar.

Hipotalamik obezitenin enerji dengesinin nöroendokrin regulasyonunun etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.Enerji dengesinin nöroendokrin regulasyonu afferent ve efferent sistemler ile sağlanır. Afferent sistem kısa süreli doyumluk ve açlık sinyalleri yanında volum sinyalleri ile uzun süreli enerji depo sinyallerinden oluşmuştur.Leptin,ghrelin ve insulin bu sinyallerin bir kısmını oluşturur.Diğer taraftan,efferent sistem hipotalamusun otonom sinir sistemini enerji depolama veya enerji tüketme yönünde yönlendirmesi ile ilişkilidir.

Tablo I . Çocukluk çağında patolojik obezite (5).

A."Klasik" endokrin hastalıklar (Boy kısalığı belirgin)
Hipotiroidizm
- Primer
- Santral
Cushing sendromu (Steroid fazlası)
- Adrenal adenom/karsinom
- Adrenal mikronodüler hiperplazi
- Hipofizer ACTH salgılayan tümör
- Ektopik ACTH salgılayan tümör
- Eksojen glukokortikoid
Büyüme hormonu yetersizliği
Psödohipoparatiroidizm
- Albright'ın herediter osteodistrofisi
- Psödohipoparatiroidizm
B.Sendromlar (Mental retardasyon belirgin)
Prader- Willi Sendromu
Bardet- Biedl Sendromu
Börjeson-Forssman-Lehmann sendromu
Carpenter Sendromu
Cohen Sendromu
Alström sendromu (mental retardasyon yok)
C.İnsülinle ilgili hastalıklar
İnsülin hipersekresyonu
Hipotalamik obezite
İnsülin rezistansı
Prohormon konvertaz-1 eksikliği
D.Leptinle ilgili hastalıklar
Leptin yetersizliği
Leptin reseptör eksikliği
Leptin rezistansı
E.Diğer hastalıklar
Proopiomelanokortin (POMC) mutasyonu (kızıl saç)
Melanokortin 4 (MC4R) reseptör mutasyonu
Melanokortin 3 reseptör mutasyonu
Single-minded (Drozofila homologu) 1 (SIM1) mutasyonu
Peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR γ 2) mutasyonu

Hipotalamik obezitenin leptin,insulin veya grelin geri denetiminin ve sonuçta efferent sistemin etkilenmesi ile geliştiği düşünülmektedir.Efferent enerji-denge sisteminin etkilenmesi vagal “ateşleme” hızının artması yolu ile akut insulin hipersekresyonuna ve böylece lipogeneze yol açar (5).

Çocukluk çağı obezitesinin medikal sonuçları :

Obezitenin erişkin döneme kadar devam etmesi çocukluk çağı obezitesinin en ciddi sonucunu oluşturmaktadır.Yetişkin obezitesi hastalıkla ilişkilidir(35,59); çocuklarda ise obezite-hastalık ilişkisi erişkinlerden çok daha zayıftır.Ancak yetişkin obezitesi hem hastalık,hem çocukluk çağı obezitesi ile ilişki gösterir.Çocukluk çağı obezitesi ile erişkin dönemde hastalık ilişkisine (60-62) ise erişkin obezitesi aracılık eder(32).

Diğer taraftan yirmi yaşında morbid obezite erkeklerde 13 yıl,kadınlarda 8 yıl hayat kaybına yol açmaktadır(63).Dolayısı ile çocukluk çağı obezitesi çok önemli ve müdahale edilmesi gereken bir sağlık sorununu oluşturmaktadır.

Çocukluk çağı obezitesinin medikal sonuçları Tablo II’de sunulmuştur.

İnsulin rezistansı,hiperinsulinemi ve obezite

İnsulin rezistansı,klinik olarak belli miktardaki insulinin glukoz alımını ve kullanımını normal bireylerde gözleendiği kadar arttıramaması durumu olarak tanımlanır (64).İnsulin rezistansının bulunduğu durumda insulin duyarlılığı azalmış demektir.

Normal glukoz homeostazı ,pankreasın beta hücrelerinin insulin salgısı ile periferik dokuların (kas,karaciğer ve yağ dokusu) insulin duyarlılığı arasındaki hassas denge ile sağlanır.Sağlıklı bireylerde,insulin duyarlılığı ile salgısı arasındaki ilişki çizgisel olmayıp hiperbolik bir fonksiyonla tanımlanır.Bu da belli bir glukoz tolerans düzeyi için insulin duyarlılığı ve insulin salgısının (beta hücre fonksiyonunun) çarpımının sabit olduğu anlamına gelir.Bu hiperbolik ilişkinin varlığı ,beta hücreleri ile periferik dokular arasındaki etkileşimin bir geri denetim (feedback) mekanizması ile sağlandığını gösterir.Böylece, insulin duyarlılığı azaldığında glukoz toleransının sabit kalması için ,insulin sekresyonu artmalıdır.Eğer insulin sekresyonundaki kompensatuar artış tam olmazsa ,glukoz toleransı bozulur ve hiperglisemi (Tip 2 DM) gelişir.Tip 2 diyabetes mellitus geliştiğinde insulinin hem etkisi,hem salgısı etkilenmiş durumdadır(7).

Tablo II :Çocukluk çağı obezitesinin medikal sonuçları(5)

A-İnsulin rezistansı ile ilişkili sendromlar
1-Sendrom X (metabolik sendrom)
Hipertansiyon
Tip 2 diabetes mellitus
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
Dislipidemi
2-Polikistik over sendromu
Hirsutizm
Sekonder amenore
Ovaryen hiperandrojenizm
3-Alkole bağlı olmayan steatohepatit
4-Psödötümör serebri*
B-Pulmoner bozukluklar
Obstruktif uyku apnesi
Obezite-hipoventilasyon (Pickwick) sendromu
Pulmoner hipertansiyon,cor pulmoenal
C-Ortopedik Bozukluklar
Düz tabanlık
Dejeneratif artrit(özellikle diz)
Kapital femoral epifiz kayması*
Blount hastalığı*
D-Reproduktif kanserler
Meme
Endometrium
Prostat
E-Kolelityaz,kolesistit
F-Depresyon,beden imgesinin değişmesi
G-İnfertilite

* çocuklara özgü

Çocukluk çağında Tip 2 DM'in gelişiminin aşağıdaki sıra ile olduğu ileri sürülmektedir :

- 1- İnsulin rezistansı vardır.
- 2- İnsulin rezistansının aşılması amacı ile insulin salgısı artırılarak (hiperinsulinemi) normoglisemi sağlanır.
- 3- Zaman içinde pankreasın beta hücreleri yorulur ve insulin salgısı azalır.
- 4- Tip 2 DM gelişir.

Bu sıralama insülin rezistansının insülin hipersekresyonunun sebebi olduğunu düşündürmektedir. Obezite ise insülin rezistansı açısından bir risk faktörü veya gösterge olarak karşımıza çıkmaktadır(7).

Karaciğerde ve kasta insülin rezistansı refleks mekanizmalarla kompensatuar hiperinsülinemiye sebep olabilir (65) ve yağ dokusu artışı şeklinde enerji birikimine ve obeziteye yol açabilir(66). Diğer taraftan insülin hipersekresyonu, glukoz transportunda değişikliklere yol açarak veya kendi reseptör sayısını azaltarak (downregulation) (67) insülin rezistansına sebep olabilir ve lipogeneze ve direkt olarak ağırlık artışına yol açabilir.

Obez çocuklarda insülin duyarlılığı azalmadan önce insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir(8). Üç-beş gün süren kronik fizyolojik hiperinsülineminin sağlıklı genç bireylerde insülin rezistansına yol açtığı saptanmıştır(9).

Sonuç olarak hiperinsülineminin insülin rezistansından önce mi sonra mı geliştiği bilinmemektedir. Bilinen insülin rezistansı, insülin hipersekresyonu ve obezitenin ilişkili olduğudur.

Arslanian ve Suprasongsin (68) sağlıklı çocuklarda total yağ dokusu miktarının insülin duyarlılığının primer belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Obez adolesan kızlarda viseral yağ miktarının insülin duyarlılığının azalmasında önemli rol oynadığı saptanmış da (69), puberte sırasında gözlenen viseral yağ miktarındaki değişikliklerin insülin duyarlılığının azalması ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir(70).

Caprio ve Tamborlane(6) preadolesan, adolesan ve genç erişkin dönemde olan obez olgularda, aynı yaştaki obez olmayan kontrollere göre öglisemik hiperinsülinemik klamp tekniği ile insülinle uyarılmış glukoz metabolizmasını ölçerek belirledikleri insülin duyarlılığının azalmış olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar aynı zamanda obezitede insülin rezistansının periferik dokular ile sınırlı kaldığını ve hepatik glukoz yapımının etkilenmediğini saptamışlardır(6).

Obezitede insülin rezistansı glukoz metabolizması yanında lipid metabolizmasını da etkilemektedir. Obez adolesanlarda obez olmayan kontrollere göre insülinin plazma serbest yağ asidi düzeyleri üzerindeki supresif etkisi azalmış bulunmuştur(6).

Akantozis nigricans, ekstansör yüzeylerde hiperpigmente ve hipertrofik deri bölgeleri, hiperinsülineminin klinik bir göstergesidir. Açlık hiperinsülinemisi ise insülin rezistansına işaret eden bir bulgudur.

Obez çocuklarda açlık ve uyarılmış insülin düzeylerinin obez olmayan kontrol olgularından yüksek olduğu gösterilmiştir(71-73). Caprio ve ark.(6) hiperglisemik klamp tekniği ile plazma glukozunda standart bir artış oluşturarak obez çocuklarda obez olmayan çocuklara göre insülin sekresyonunun belirgin olarak arttığını saptamışlardır(6).

İnsülin rezistansı ayrıca merkezi sinir sistemi (MSS) aktivitesi ile, MSS aktivitesi ise kardiyovasküler risk faktörleri ile korelasyon gösterir. Hangisinin sebep hangisinin sonuç olduğu bilinmemekle birlikte, kronik olarak yüksek MSS aktivitesinin obez bireylerde hipertansiyon ve metabolik sendrom gelişimi açısından predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir (5).

İnsülin Rezistansı

Çocukluk çağında insülin rezistansının Pima Kızılderilileri gibi bazı popülasyonlarda primer bir antite olduğu bilinmektedir. Bu durumda obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM 'la birliktelik göstermektedir. Bu popülasyonlarda 'tutumlu' bir genin varlığından sözedilmektedir. Bu genin açlık zamanlarında enerji ekonomisini sağladığı , bolluk zamanlarında ise aşırı enerji depolanmasını olası kıldığı düşünülmektedir(5).

Glukoz toleransı ve obezite

Obez bireylerde, insülin rezistansına rağmen pankreatik beta hücreleri insülin sekresyonunu kompanse olarak arttırabildiği sürece glukoz homeostazı normal kalır. Obez çocuklarda bozulmuş glukoz toleransı %4.1 ile %25 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (74-77). Tip 2 DM ise %4 oranında saptanmıştır (75). Obez çocuklarda glukoz toleransının bozulması beta hücre yetersizliğine bağlanmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada Tip 2 DM gelişen obez adolesanlarda minimal model ile belirlenen birinci faz insülin cevabındaki kompanse artışın azaldığı gözlenmiştir (78). Sonuç olarak obez adolesanlarda diyabetin ancak insülin etkisi ve insülin sekresyonu arasındaki hassas dengenin bozulması halinde ortaya çıktığı söylenebilir.

İnsülin rezistansı ve puberte

Pubertede hiperinsülinemi ile karakterize geçici insülin rezistansı gözlenmektedir. Değişik çalışmalarda puberte döneminde glukoz tolerans testine verilen insülin cevabının arttığı gösterilmiştir (71,79-82).

In vivo insülin duyarlılığını ölçen yöntemler ile ise puberte döneminde insülin rezistansının varlığı direkt olarak kanıtlanmıştır. Hiperinsülinemik-öglisemik klamp tekniği ile saptanan insülin duyarlılığı, pubertenin Tanner II ve Tanner IV evreleri arasında hem prepuberte dönemindeki çocuklara

göre ,hem de genç erişkinlere göre ortalama %30 oranında azalmaktadır (83-85). Bu azalma obezitede olduğu gibi(6) periferik dokulara sınırlı kalmakta ve hepatik glukoz yapımı etkilenmemektedir (86). Pankreasın beta hücrelerinin normal fonksiyon görmesi durumunda puberte ile ilişkili insülin rezistansı insülin salgısı artırılarak kompanse edilebilmektedir (87). Diğer teknikler ile de ,puberte döneminde insülin duyarlılığının azaldığı ve insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (100,88,89).

Puberte döneminde gözlenen geçici insülin rezistansı puberte döneminde geçici artış gösteren büyüme hormonu salgısı ile ilişkilendirilmektedir(7).

Sonuç olarak,insülin rezistansı bulunan ve normal glukoz toleransı ancak kompensatuar hiperinsülinemi ile sağlanmış bulunan bir çocuğun puberte dönemine ulaşması insülin rezistansını arttırarak glukoz intoleransına yol açabilir.

Glukoz toleransının değerlendirilmesi

Glukoz toleransı oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile değerlendirilir.Test sırasında alınan örneklerde yapılan glukoz ölçümlerine göre sonuçlar normal glukoz toleransı,bozulmuş glukoz toleransı,bozulmuş açlık glukozu veya diyabetes mellitus kategorilerinde sınıflandırılır.Diğer taraftan glukoz ölçümlerin venöz veya kapiller ve plazma veya tam kanda yapılmış olmasına göre normal sınırlar değişkenlik gösterir.

Tablo III 'de OGTT ile glukoz toleransının 4 kategorisi ve değişik ve örneklerle göre bu kategorilerin sınır değerleri sunulmuştur(90,91).

Tablo III. Oral glukoz tolerans testinde kan şekerinin (mg/dl) değerlendirilmesi

		Venöz Plazma	Venöz Tam Kan	Kapiller Plazma	Kapiller Tam Kan
Normal	Açlık	< 110	< 110	< 110	< 100
	2.saat	< 140	< 120	< 160	< 140
Bozulmuş Glukoz Toleransı	Açlık	< 126	< 110	< 126	< 110
	2.saat	140-199	120-179	160-199	140-199
Bozulmuş Açlık Glukozu	Açlık	110-125	100-109	110-125	100-109
	2.saat	< 140	< 120	< 160	< 140
Diyabetes Mellitus	Açlık	≥ 126	≥ 110	≥ 126	≥ 110
	2.saat	≥ 200	≥ 180	≥ 220	≥ 200

Beta hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığının değerlendirilmesi

Glukoz klamp:

Klamp tekniği beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığını ölçmek için altın standart metodu oluşturur. Karmaşık ve uzun süreli olan bu testin iki çeşidi vardır:

Öglisemik hiperinsulinemik klamp insulin duyarlılığını, hiperglisemik klamp ise beta hücre fonksiyonunu ölçer(12). Klamp tekniğinin güç olması nedeni ile gerek bazal durumda , gerekse uyarılmış durumda ,ki uyarı oral glukoz veya intravenöz glukoz verilerek yapılabilir, klamp tekniği ile elde edilen sonuçlara en yakın sonuçların alınmasını sağlayan indeksler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Bazal durum indeksleri:

Bu indeksler açlık kan örneklerinde glukoz ve insulin ölçülerek belirlenir.

İnsulin duyarlılığı indeksleri:

1-Homeostaz modeli değerlendirme(Homeostasis model assesment) insulin rezistans (direnc) indeksi(HOMA İR)

HOMA İR : $\frac{\text{glukoz(mmol/L)} \times \text{insulin mU/L}}{22.5}$ formülü ile belirlenir(15).

Bu formülün kullanılabilmesi için ülkemizde genellikle mg/dl cinsinden ifade edilen glukoz değerinin mmol/L 'ye çevrilmesi gerekir.

HOMA İR 'nin normal insulin ve glukoz değerlerinde değeri 1 'dir.HOMA İR insulin direncini gösterir ve insulin duyarlılığı (HOMA-İS)1/ HOMA İR ile ifade edilir(22).

Reinehr ve ark(92) çocuk ve adolesanlarda 4'ün üzerindeki HOMA İR değerlerinin insulin rezistansını yansıttığını kabul etmişlerdir. Keskin ve arkadaşları (93) çocuk ve adolesanlarda insulin direnci için sınır HOMA İR değerini 3.16 olarak bildirmişlerdir.

2-Kantitatif insulin duyarlılığı indeksi (QUICKI) :Özgün bir indeks değildir ve HOMA İR 'nin nonlinear bir transformasyonudur(94).

3- Açlık glukoz (mg/dl) insulin oranı (FGIR): İnsulin duyarlılığı için iyi bir gösterge olduğu belirlenmiştir.Çocuklarda normal sınır değer 7 olarak belirlenmiş ve 7'nin altındaki değerlerin insulin direncinin göstergesi olduğu belirtilmiştir (95,96).

4- Açlık insulin direnci indeksi (97)

$$(FIRI) \frac{\text{Insulin(mU/L)} \times \text{glukoz (mmol/l)}}{25}$$

FIRI ile HOMA İR arasında kuvvetli korelasyon bildirilmiştir (15,97).

Beta hücre fonksiyonu indeksleri

1-Açlık insulin düzeyi (mU/L)

Açlık insulin düzeyleri için 95. persantil değerleri 3 yaşında 10, 6 yaşında 12, 9 yaşında 14, 12 yaşında 19, 15 yaşında 22 ve 18 yaşında 22 mU/l olarak saptanmıştır(98). Diğer bir çalışmada ise bu değerler puberte öncesi dönemde ≥ 15 , pubertenin ortasında ≥ 30 ve puberteden sonra ≥ 20 mU/L olarak bildirilmiştir (99).

2- İnsulinojenik indeks (22)

$$\frac{\text{Açlık insulin (mU/L)}}{\text{Açlık glukoz (mg/dl)}}$$

3- HOMA beta hücre indeksi: Bu indeks aşağıdaki denklem ile belirlenir(15):

$$\frac{20 \times \text{insulin } 0'}{\text{glukoz } 0' - 3.5}$$

Uyarılmış durum indeksleri:

Oral glukoz tolerans testi veya intravenöz glukoz tolerans testi sırasında glukoz ve insulin ölçülerek belirlenirler.

Oral glukoz tolerans testi sırasında yapılan ölçümlere dayanan indeksler:

OGTT, glukoz toleransını değerlendirmek üzere geliştirilmiş olmakla birlikte basit bir metabolik değerlendirme yöntemidir ve OGTT sırasında glukozun , insulinin ve (C-peptidin) değişimi beta hücre fonksiyonununa ve insulin duyarlılığına bağlıdır(11).

İnsulin duyarlılığı indeksleri

- 1- Cederholm indeksi(100-102)
- 2- Belfiore indeksi(103,104)
- 3- Matsuda indeksi (ISI Comp)

Matsuda indeksi aşağıdaki indeks aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır(103):

$$\frac{10000}{\sqrt{[(APG \times API) \times (\text{ortalama glukoz} \times \text{ortalama insulin})]}}$$

karekök $[(APG \times API) \times (\text{ortalama glukoz} \times \text{ortalama insulin})]$

APG = Açlık plazma glukozu

API = Açlık plazma insulini

4-AUC gluk AUC ins OGTT oranı (AUCgluk/AUCins)(105)

5-Stumvoll indeksi

Öglisemik hiperinsulinemik klamp yöntemi ile ölçülen insulin duyarlılığını en doğru olarak bu indeksin yansıttığı belirtilmektedir. Insulin duyarlılığının daha sonra doğruluk sırası ile Matsuda indeksi, insulin 120 min^{-1} ($1/\text{ins}120'$), IR HOMA ve Cederholm indeksi ile belirlendiği sonucuna varılmıştır(100).

Diğer taraftan Alberada ve ark(101) OGTT ile insulin duyarlılığının belirlenmesini sağlayan indekslerin hiperbolik eğriye uyumunu araştırmışlar ve bu bağlamda açlık glikoz/ açlık insulin ile en iyi uyum gösterdiğini saptamışlardır. OGTT ile belirlenen indekslerden ise AUC gluk AUC ins OGTT oranı (AUCgluk/AUCins) ile en iyi uyumu gösterdiğini belirlemişlerdir.

6-Öğün tolerans testi /OGTT ile minimal model(106)

7- Gutt indeksi(107)

8-OGIS (oral glukoz insulin duyarlılık)indeksi

Bu indeks ile glukoz klampı ile belirlenen glukoz klirensi öngörülebilmektedir. OGIS indeksinin belirlenmesi için 3 saatlik OGTT'nin 0, 2 ve 3. saatlerindeki veya 2 saatlik OGTT'nin 0,1.5 ve 2. saatlerindeki glukoz ve insulin konsantrasyonlarının ölçülmesi gerekli olmaktadır.

Bu indeksle elde edilen insulin duyarlılığı değeri, klamp çalışmasının son saatinde hesaplanan glukoz infuzyonunun konsantrasyonuna oranı (glukoz klirensi) ile korelasyon göstermektedir. İki saatlik ve 3 saatlik OGTT ile elde edilen sonuçlar farklılık göstermemektedir.

Sadece 3 kan örneğinin alınmasını gerektirdiği için basit bir metot olarak değerlendirilmektedir.

OGIS indeksinin hesaplanması için gerekli olan denklem internet aracılığı ile <http://www.ladseb.pd.cnr.it/bioing/ogis/home.html> adresinden indirilebilmektedir(108).

9-Soonthornpun indeksi(109)

Beta hücre fonksiyonu indeksleri

1-Insulinojenik indeks 30'

Seltzer ve ark(110) tarafından tanımlanan bu indeksin kullanılması ve OGTT ile insulin sekresyon kapasitesindeki farklılıklar ilk 30 dakika içinde belirlenebilmektedir. Dolayısı ile insulinojenik indeks, OGTT ile $(\text{insulin } 30' - \text{insulin } 0') / (\text{glukoz } 30' - \text{glukoz } 0')$, formülü ile belirlenebilmektedir.

2-Insulinojenik indeks 120'(105)

3- β hücre sekresyonunun minimal analogik modeli(111)

4-Stumvoll indeksi(100)

5- 300 dakikalık OGTT ile çift kompartman C-peptid minimal modeli(112)

İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) sırasında yapılan ölçümlere dayanan indeksler

IVGTT'nin yöntemi

IVGTT, glikozun infüze edilmesi sonrasında alınan kan örneklerinde glukoz ve insulin ölçülmesi esasına dayanır. Testten önce en az 3 gün süre ile karbonhidratlardan zengin veya herhangi bir kısıtlamanın bulunmadığı bir diyet uygulanmalıdır.

Testten bir gün önce ise aşırı egzersiz yapılmamalıdır.

On-onaltı saatlik bir açlıktan sonra teste sabah 07.30 ile 10.00 arasında başlanabilir. Beş dakika ara ile en az iki bazal örnek alınmalıdır. İkinci örnek glukoz infüzyonundan hemen önce alınmış olmalıdır. 0.5 gr/kg (maksimum 35 gr) glukoz sabit hızda ve 3 dakika (± 15 saniye) içinde infüze edilir. İnfüze edilen solüsyon %25'lik bir glukoz solüsyonu olmalıdır.

Glukoz infüzyonunun bitişi testin 0. dakikasını oluşturur.

Intravenöz yol 10 ml serum fizyolojinin hızla verilmesi ile yıkandıktan sonra 1., 3., 5., 10., 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda olmak üzere infüzyon sonrası 8 kan örneği alınır(91).

İnsulin duyarlılığı indeksleri

1- Sık Örnekli IVGTT ve Bergman'ın Minimal Modeli

Bergman ve arkadaşları (13) 1979 yılında insulin duyarlılığını belirleyebilmek için glukozun kaybolmasının (disappearance) matematiksel bir modelini geliştirmişlerdir. Bu model intravenöz glukoz verildikten sonra IVGTT'ye göre sadece daha sık örnek alınmasını gerektirmekte ve bu nedenle klamp metodundan daha az invaziv özellik taşımaktadır. IVGTT'nin bu sık örnek alınan şekli 'frequently sampled IVGTT (FSIVGTT)': sık örnekli IVGTT olarak adlandırılmaktadır. Yeterli bilgi sağlayabilmesi ve aynı zamanda yeterince basit olması nedeniyle söz edilen model 'minimal model' olarak tanımlanmıştır (113). Daha sonra diğer minimal modeller de geliştirildiğinden 'klasik minimal model' olarak adlandırılmaktadır.

Bir dakikada, 0.3 g/kg glukoz enjekte edildikten sonra (0.dakika) 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120, 140, 160, 180. dakikalarda kan örnekleri alınmakta ve bu örneklerde insulin ve glukoz konsantrasyonları ölçülmektedir.

Intravenöz glukoz tolerans testi standart, veya tolbutamid veya insulinle modifiye edilmiş olabilir ve sonuçlar klasik minimal modelle (minimal model) yorumlanır.

Çocuklarda minimal model ile insulin duyarlılığının belirlenmesi Cutfield ve ark (114) tarafından gerçekleştirilmiştir. Çocuklarda uzun süre kan almanın zor olması nedeniyle , bu araştırmacılar standard FSIVGTT 'ni modifiye etmişler ve testi 120 dakikaya kısaltmışlardır. İlk 30 dakikada bazal ölçümler gerçekleştirilmiş ve test IV glukozdan sadece 90 dakika sonrasına kadar sürdürülmüştür. Kan örnekleri -30, -15, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6

,8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80 ve 90. dakikalarda alınmış dekstroz infüzyonundan 20 dakika sonra 5 mg/kg tolbutamid 30 saniyede verilmiştir.

2-Sıcak minimal model

Bu yöntemde glukoz bolusu, glukoz işaretleyicisi (radyoaktif veya stabil izotop) eklenerek işaretlenmiş ve verilerin minimal modelle yorumlanması ile 'sıcak minimal model' olarak adlandırılmıştır. Klasik minimal modelde ise işaretleyici kullanılmadığından, sıcak minimal model geliştirildikten sonra, klasik minimal model 'soğuk minimal model' olarak anılmaya başlanmıştır(115).

3- İki kompartman minimal Model

İki kompartman modeli ile insulinden bağımsız glikoz atılımının (disposal) ulaşılabilir kompartmanda olduğu, insuline bağımlı glikoz atılımının ise ulaşılabilen kompartmanda bulunduğu kabul edilir(115).

Beta hücre fonksiyonu

IVGTT ile insülin sekresyonunun birinci ve ikinci fazlarının değerlendirilmesi

Birinci faz glikoz infüzyonundan sonraki ilk 10 dakikayı, ikinci faz ise 10-60. dakika arasını kapsar. Normal bireylerde, birinci fazın en yüksek (pik) insülin konsantrasyonu, ikinci fazdaki herhangi bir insülin değerinden mutlaka yüksektir.

Glukozla stimüle edilen insülin sekresyonunun birinci ve ikinci fazlarının ölçümü için hiperglisemik klamp altın standardı oluşturur. Diğer taraftan beta hücre fonksiyonunun belirlenmesi için kullanılması uygun olan bir diğer metod da IVGTT'dir(11).

IVGTT ile β hücre fonksiyonu aşağıdaki yöntemler ile belirlenebilir:

1-Basit yöntem

Birinci faz insülin salgısının belirlenmesi için bir yöntem insülin değerlerinin toplanmasıdır. 1. ve 3. dakikalardaki insülin değerleri toplanır.

Diğer bir yöntem ise uyarılmış insülin salgısının, açlık insülin düzeyinin üzerinde kalan kısmının , " 0'-10' insülin alanı" olarak hesaplanmasıdır.

Benzer şekilde, ikinci faz insülin salgısı da, uyarılmış salgının, yine açlık insülin düzeyinin üzerinde kalan kısmının, "10'-60' insülin alanı "olarak hesaplanabilir(11) .

2-İnsülinojenik indeks 10'

İnsülinojenik indeks, IVGTT ile (insülin 10' - insülin 0')/ (glikoz 10' - glikoz 0') formülü ile belirlenebilmektedir(110).

3- Bergman'ın minimal modeli(13)

4- İnsülinin posthepatik salınımının minimal modeli(116)

5- Çift kompartman C-peptid minimal modeli (Prehepatik insülin salgısı)(117)

6-Glikoz infuzyonunun azaltılması ve artırılması ile ilişkili (çift kompartman C-peptid minimal model ile analiz edilen) beta hücre fonksiyon indeksi (118)

OLGULAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 1997-2002 yılları arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine müracaat eden ve 'basit obezite' tanısı alan 31 adolesan kız olguda (Obez grup) gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak yine adolesan döneminde bulunan, obez veya fazla kilolu olmayan ve sağlıklı 6 kız alınmıştır. Bu kızların ön seçiminde sağlıklı ve 18 yaşından küçük olmaları ve puberte döneminde bulunmaları esas alınmıştır. Obezite ve BKİ'nin normal olması Cole ve ark.'nın (32) kriterlerine göre tanımlanmıştır (Tablo IV).

Dolayısı ile ne obez grupta, ne de kontrol grubunda 'fazla kilolu' kız bulunmamaktadır (sırası ile Tablo V Tablo VI).

Obez grubu ve kontrol grubunu oluşturan kızların hepsi 18 yaşının altında olup, yaş desimal olarak hesaplanmıştır (119). Obez olguların yaşları 8.4 ile 16.2 arasında değişmekte olup ortalama yaş 12.02 ± 2.00 (ortalama \pm standart sapma) bulunmuştur. (Tablo V) Kontrol grubunda ise yaş ortalaması 14.79 ± 2.29 olarak saptanmıştır (Tablo VI).

Hem obez grupta, hem kontrol grubunda puberte bulguları Tanner evrelerine göre değerlendirilmiştir (120). Göğüs gelişimi ve pubik kıllanma açısından Tanner II ve/veya III evrelerinde olan kızlar pubertenin erken döneminde (Puberte dönemi = erken), göğüs gelişimi ve pubik kıllanması, menarş gerçekleşmiş olsun veya olmasın, Tanner'ın III. evresinin üzerinde olan kızlar ise pubertenin geç döneminde (Puberte dönemi = geç) olarak sınıflandırılmıştır (121). Sırası ile Tablo V ve Tablo VI'da obez gruba ve kontrol grubuna ait puberte sınıflaması sunulmuştur.

Hem obez grupta, hem de kontrol grubunda glukoz toleransı, beta hücre fonksiyonu (insulin sekresyonu) ve insulin duyarlılığı araştırılmıştır.

Tablo IV. Brezilya, İngiltere, Hong Kong, Hollanda, Singapur ve ABD'den elde edilen verilerin ortalaması ile belirlenen ve 18 yaşında 25 ve 30 mg/m² beden kitle indeksi değerlerine uyan 2 ile 18 yaşları arasında cinsiyete göre sırası ile fazla kilolu olmanın ve obezitenin uluslararası sınır değerleri.

Yaş (yıl)	Beden kitle indeksi 25 kg/m ²		Beden kitle indeksi 30 kg/m ²	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız
2	18.41	18,02	20,09	19.81
2,5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3,5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4,5	17.47	17.19	19.26	19.Ara
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5,5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6,5	17.71	17.53	20.23	20,08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7,5	18.16	18,03	21,09	39103
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8,5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19,10	19,07	22.77	22.81
9,5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24,11
10,5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25,10	25.42
11,5	20.89	21.20	25.58	26,05
12	21.22	21.68	26,02	26.67
12,5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13,5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14,5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	39415
15,5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16,5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17,5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30

Glukoz toleransının değerlendirilmesi

Glukoz toleransı standart oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilmiştir(91). Gerek obez olgulara,gerekse kontrol olgularına testten önce 3 g¼n s¼re ile karbonhidratlardan zengin veya herhangi bir kısıtlamanın bulunmadığı bir diyet ve normal aktivite önerilmiştir.Sekiz-oniki saatlik bir açlıktan sonra bazal kan örneği alınmış(0.dakika) ve 5 dakika içinde (1.75 gr/kg maksimum 75 gr) glukoz içerecek şekilde hazırlanmış %25-30'luk sol¼syon içirilmiştir.Otuz.,60.,90. ve 120. dakikalarda damardan kan örnekleri alınmış; bu örneklerde glukoz ve beta hücre fonksiyonunun ve insulin duyarlılığının belirlenmesi için insulin ölçümü yapılmıştır. Glukoz tayini venöz plazmada glukoz oksidaz metodu ile yapılmış ve mg/dl cinsinden ifade edilmiştir. Glukoz toleransı Tablo III'de belirtilen kriterlere göre değerlendirilmiştir. İnsulin radioimmunassay yöntemi ile DPC(LA, CA,USA) kiti kullanılarak belirlenmiştir.

Beta hücre fonksiyonunun belirlenmesi

Bazal beta hücre fonksiyonu HOMA beta hücre indeksi ile, uyarılmış beta hücre hücre fonksiyonu ise insulinojenik indeks 30' ile değerlendirilmiştir(Bakınız sayfa 19,21).

İnsulin duyarlılığının (ya da rezistansının) belirlenmesi

İnsulin duyarlılığı 1/insulin rezistansıdır. Bu çalışmada insulin duyarlılığı bazal durumda açlık glukoz/insulin oranı ve HOMA-IR indeksi ile ,uyarılmış durumda ise OGİS (oral glukoz insulin duyarlılık indeksi) ile belirlenmiştir(Bakınız sayfa 18,20).

Tablo V.: Obez kızların oksolojik bulguları

Olgu No	Desimal yaş (Yıl)	BKİ (kg/m ²)	BKİ SDS	Boya göre ağırlık	Puberte dönemi
1	11,9	34,1	8,3	168	2
2	9,6	28,6	11,17	150	2
3	10,4	28,1	6,06	150	2
4	11,0	29,2	6,11	153	2
5	12,4	33,3	7,76	174	2
6	11,6	32,6	7,62	168	2
7	10,5	31,5	7,78	165	2
8	14,0	28,7	3,78	132	3
9	10,5	26,9	5,36	142	2
10	10,1	29,1	6,84	155	2
11	13,2	31,2	5,55	152	3
12	14,3	32,0	4,95	166	2
13	11,7	29,8	6,23	148	2
14	10,3	31,3	7,88	168	2
15	14,0	28,9	3,88	151	2
16	13,1	42,4	10,67	216	3
17	11,5	33,5	8,11	165	2
18	12,1	33,4	7,8	175	2
19	8,4	26,8	7,39	144	2
20	13,6	32,9	5,87	171	2
21	16,2	31,0	5,71	199	3
22	11,5	29,1	5,92	153	2
23	13,4	38,5	8,6	200	3
24	10,3	30,1	7,19	157	2
25	15,5	30,9	4,21	161	3
26	12,5	31,9	6,68	161	3
27	12,1	31,4	6,9	152	2
28	15,4	41,7	8,35	196	3
29	8,7	26,5	5,82	140	2
30	13,7	35,0	6,6	164	3
31	9,2	25,4	5,68	141	2
Ortalama	12,02	31,48	6,80	162,48	
+ SD	2,00	3,95	1,70	19,16	

Tablo VI Kontrol grubunun oksolojik bulguları

Olgu No	Desimal yaş (Yıl)	BKİ (kg/m ²)	BKİ SDS	Boya göre ağırlık	Puberte dönemi
1	12,88	17	0,5	81	2
2	17,79	24	1,3	124	3
3	15,51	17	-1,1	86	3
4	16,89	22	0,8	105	3
5	12,08	17,8	0,12	97	2
6	13,61	20,7	0,74	97	3
Ortalama	14,79	19,75	0,39	98,33	
\pm SD	2,29	2,93	0,83	15,23	

İstatistiksel analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. Obez grup ile kontrol grubu arasında 0. dakika ve OGTT'nin 120. dakikasındaki qglukoz değerlerinin karşılaştırılması, beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indekslerinin karşılaştırılması ve obez grupta pubertenin erken döneminde olanlar ile pubertenin geç döneminde olanların karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri ile 0. ve 120. dakika glukoz düzeyleri arasındaki, bazal durum indekslerinin kendi aralarındaki ve uyarılmış durum indeksleri ile aralarındaki ve obez grupta beden kitle indeksi standart deviasyon skoru ile indeksler arasındaki ilişki / ilişkiler Pearson metodu ile saptanmıştır. Korelasyonların bağımsızlığı parsiyel korelasyon kat sayısı belirlenerek araştırılmıştır.

OGİS formülüne giren “insulin 0, insulin 90, açlık glukoz, glukoz 90, glukoz 120, ağırlık, boy” bağımsız değişkenlerinin (independent variable) formülle üretilen OGİS bağımlı değişkeni (dependent variable) ile doğrusal ilişkilerini ortaya koymak için geriye doğru adimsal eliminasyonlu çoklu doğrusal regresyon analizi uygulandı (Multiple linear regression model with backward stepwise elimination).

BULGULAR

I Glukoz toleransının değerlendirilmesi:

OGTT sırasında obez grupta ve kontrol grubunda OGTT sırasında 0.dakika ve 120.dakika glukoz değerleri Tablo VII ve Tablo VIII'de sunulmuştur.İki obez olguda (Olgu No.12,Olgu No.23) bozulmuş glukoz toleransı,iki olguda ise (Olgu No.1,Olgu No.13) diyabetes mellitus saptanmıştır. Açlık glukoza normal üst sınırı 110 mg/dl kabul edildiğinde olguların hiç birinde bozulmuş açlık glukoza saptanmamıştır(90,91). Kontrol grubundaki kızların hiçbirinde bozulmuş açlık glukoza, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetes mellitus saptanmamıştır. American Diabetes Association(ADA)' in önerisine uygun olarak(122) 100 mg/dl ve üzerindeki açlık glukoz değerleri bozulmuş açlık glukoza olarak kabul edildiğinde ise 8 obez olguda ve 1 kontrol olgusunda bozulmuş açlık glukoza saptanmıştır.

Sıfırıncı dakika ve OGTT'nin 120. dakikasındaki glukoz değerleri arasında tüm olgularda, obez olgularda ve kontrol olgularında pozitif korelasyon saptanmıştır(sırası ile r:0.420, p:0.01; r:0.418, p:0.019; r:0.865, p:0.026).

Tablo VII Obez olgularda bazal (0') ve OGTT 'nin 120. dakikasında glukoz değerleri (mg/dl)

Olgu No	Glukoz(mg/dl)	
	Bazal	120'
1	109	272
2	67	98
3	94	105
4	98	118
5	80	138
6	52	97
7	76	89
8	92	90
9	80	112
10	82	136
11	100	104
12	118	163
13	100	257
14	103	124
15	98	131
16	101	123
17	108	125
18	87	116
19	94	102
20	93	114
21	81	110
22	81	116
23	106	179
24	95	95
25	95	90
26	99	102
27	69	129
28	91	120
29	93	97
30	94	131
31	85	109
Ortalama	91,00	125,55
<u>±</u> SD	13,64	42,28

Tablo VIII Kontrol grubunda (0') ve OGTT'nin 120. dakikasındaki glukoz değerleri (mg/dl).

Olgu No	Glukoz(mg/dl)	
	Bazal	120'
1	96	123
2	82	94
3	81	80
4	90	99
5	95	110
6	107	118
Ortalama	91,83	104,00
\pm SD	9,75	16,09

Tablo IX Obez grup ile kontrol grubunun 0. dakika ve OGTT'nin 120. dakikasındaki glukoz değerlerinin karşılaştırılması.

	0' Glukoz (mg/dl)	120' Glukoz (mg/dl)
Obez grup (n:31)	91,00 \pm 13,64	125,55 \pm 42,28
(Ort. \pm SD)		
Kontrol grubu (n:6)	91,83 \pm 9,75	104,00 \pm 16.09
(Ort. \pm SD)		
P	0,98	0,17

Tablo IX'de gösterildiği gibi, obez grup ile kontrol grubu arasında 0. ve OGTT'nin 120. dakikasındaki glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo X Obez olgularda OGTT sırasındaki glukoz(mg/dl) ve insulin (mU/L)değerleri.

Olgu No	G0	G30	G60	G90	G120	İ0	İ30	İ60	İ90	İ120
1	109	232	349	212	272	60	180	140	170	240
2	67	87	88	82	98	25	153	92	63	136
3	94	140	130	115	105	23	72	78	53	52
4	98	156	162	130	118	22	177	337	160	175
5	80	62	125	154	138	3,3	3,2	18,9	69,5	42,5
6	52	163	83	112	97	29	200	119	138	128
7	76	139	108	111	89	23	241	126	192	74
8	92	141	100	99	90	15	93	53	54	37
9	80	126	119	108	112	18	153	140	104	122
10	82	188	198	128	136	1,1	5,4	25	16,8	15,2
11	100	110	134		104	30	32	80		46
12	118	200	168		163	49	254	127		209
13	100	163	143	122	257	58	500	500	500	500
14	103	146	144	125	124	51	279	400	300	380
15	98	160	118	108	131	75	220	150	120	140
16	101	129	139	133	123	16	21	70	50	66
17	108	145	141	129	125	21,1	220	123	112	71,9
18	87	160	137	119	116	75	260	460	260	280
19	94	131	124	92	102	14	85	120	62	60
20	93	130	120	105	114	18,4	121	84	80	64
21	81	70	56	88	110	19	73	74		45
22	81	162	157	132	116	37	165	130	144	133
23	106	191	211		179	44	314	289		119
24	95	121	104		95	7	57,7	58,6	32,7	25,7
25	95	157	149	84	90	30	150	160	66	95
26	99	177	143	148	102	62	340	270	620	580
27	69	70	107	153	129	22	6	6	5,5	401
28	91	124	125	130	120	90	360	190	480	230
29	93	157	144	125	97	11,8	150	216	209	10,2
30	94	98	100	129	131	22	25	30	74	100
31	85	117	99	116	109	31	57	46	32	36

G=Glukoz, İ=İnsulin

Tablo XI Kontrol olgularında OGTT sırasında glukoz(mg/dl) ve insulin değerleri(mU/L).

Olgu No	G0	G30	G60	G90	G120	i0	i30	i60	i90	i120
1	96	129	124	124	123	12	100	85	60	84
2	82	115	144	117	94	15	29	48	50	36
3	81	140	140	87	80	25	95	100	90	52
4	90	164	133	105	99	23	140	140	60	60
5	95	141	128	136	110	14	42	40	75	25
6	107	140	99	94	118	14	110	54	30	34

Sıfırncı dakika glukozu ile 0. dakika insulin arasında tüm olgularda, obez olgularda ve kontrol olgularında korelasyon saptanmadı.

II Beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indekslerinin obez grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Tablo XII Obez grupta beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri

Olgu No	Beta hücre fonksiyonu		İnsulin duyarlılığı		
	Bazal	Uyarılmış	Bazal		Uyarılmış
	HOMA beta hücre indeksi	İnsulinojenik indeks 30'	Açlık glukoz/insulin	HOMA-İR	OGİS
1	400	0,7	1,8	17,5	264
2	1000	2	2,7	4,3	547
3	219	0,4	4	5,6	445
4	183,3	1,1	4,5	5,6	322
5	46,2	0,05	26,6	0,6	437
6	1450	1,3	1,8	3,9	572
7	418,1	1,9	3,3	4,5	379
8	150	0,5	6,1	3,6	432
9	276,9	1,2	4,4	3,7	424
10	14,2	0,02	82	0,04	487
11	240	0,03	3,3	7,8	
12	40	0,13	2,4	15	
13	64	0,4	1,7	15	120
14	60,8	0,2	2	13,7	248
15	133,3	0,14	1,3	19,1	373
16	128	0,44	6,3	4,2	384
17	140	1,6	5,1	5,9	312
18	95,2	0,17	1,16	16,9	313
19	133,3	1,64	6,7	4	422
20	180	0,9	5,2	4,5	381
21	271,4	1,05	4,2	4,2	
22	528,6	1,02	2,1	7,8	405
23	293,3	1,83	2,4	12,1	
24	116,7	0,44	13,6	1,7	
25	500	0,94	3,2	7,4	423
26	128,6	0,22	1,6	15,9	174
27	733,3	0,33	5,1	3,9	626
28	120	0,33	1	21,3	210
29	114,3	1,02	7,8	2,9	316
30	275	0,17	4,2	5,5	379
31	387,5	0,18	2,7	6,8	533
Ortalama	288,39	0,70	6,97	7,87	381.85
+SD	300,50	0,61	14,49	5,80	120.47

Obez grupta ve kontrol grubunda beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri sırası ile Tablo XII ve Tablo XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII :Kontrol grubunda beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri

Olgu No	Beta hücre fonksiyonu		İnsulin duyarlılığı		
	Bazal	Uyarılmış	Bazal		Uyarılmış
	HOMA beta hücre indeksi	İnsulinojenik indeks 30'	Açlık glukoz/insulin	HOMA-İR	OGİS
1	104	0,58	7,8	3,2	414
2	214,3	0,14	5,4	3,2	498
3	357,1	0,6	3,2	5,3	489
4	242,1	0,8	3,9	5,4	447
5	127,3	0,22	6,7	3,7	429
6	215,4	0,76	7,6	3,9	391
Ortalama	210,03	0,52	5,77	4,12	446.67
+SD	90,32	0,28	1,93	0,99	42.14

Tablo XIV Obez grup ile kontrol grubunun beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indekslerinin karşılaştırılması.

	Beta hücre fonksiyonu		İnsulin duyarlılığı		
	Bazal	Uyarılmış	Bazal		Uyarılmış
	HOMA beta hücre indeksi	İnsulinojenik indeks 30'	Açlık glukoz/insulin	HOMA-İR	OGİS
Obez grup (n:31)	288,39	0,70	6,97	7,87	381.85
ort. + SD	300,50	0,61	14,49	5,80	120.47
Kontrol grubu (n:6)	210,03	0,52	5,77	4,12	446.67
ort. + SD	90,32	0,28	1,93	0,99	42.14
P	0,93	0,71	0,09	0,10	0,10

Tablo XIV'de gösterildiği gibi,obez grup ile kontrol grubu arasında beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

III – Obez grupta pubertenin erken ve geç döneminde bulunan olgular arasında insulin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonu indekslerinin karşılaştırılması

Tablo XV Erken pubertede olan obez olgular ile geç pubertede olan obez olguların beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indekslerinin karşılaştırılması.

	Beta hücre fonksiyonu		İnsulin duyarlılığı		
	Bazal	Uyarılmış	Bazal		Uyarılmış
	HOMA beta hücre indeksi	İnsulinojerik indeks 30'	Açlık glukoz/insulin	HOMA-İR	OGİS
Erken puberte (n:22)	306,12	0,77	8,54	7,41	396.30
SD	354,31	0,63	17,32	5,87	121.77
Geç puberte (n:9)	234,03	0,61	3,59	9,11	333.67
SD	122,36	0,57	1,83	6,12	112.27
P	0,63	0,68	0,63	0,40	0,37

Obez olgular puberte dönemine göre ayrıldığında, erken pubertede olanlar ile geç pubertede olanlar arasında da tüm indeksler açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo XV).

IV - Beta hücre fonksiyonu indeksleri ile 0. ve 120. dakika kan glukoz düzeyleri arasındaki ilişkilerin araştırılması

A - HOMA beta hücre indeksi ile :

1-Tüm (obez grup+kontrol grubu) kızlarda

HOMA beta hücre indeksi ile sadece 0.dakika glukoz değeri arasında negatif korelasyon mevcuttu.($r=-0.698, p < 0.0001$).

2- Obez grupta

HOMA beta hücre indeksi ile sadece 0.dakika glukoz değeri arasında negatif korelasyon mevcuttu($r=-0.715, p < 0.0001$).

3-Kontrol grubunda

HOMA beta hücre indeksi ile 0. ve 120.dakika glukoz değerleri arasında korelasyon yoktu.

B - İnsulinojenik indeks 30' ile :

Tüm kızlarda,obez grupta ve kontrol grubunda insulinojenik indeks 30' ile 0. ve 120. dakika glukoz değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

V – İnsulin duyarlılığı indeksleri ile kan glukoz düzeyleri (0. ve 120. dakika) arasındaki ilişkilerin araştırılması

A - Açlık glukoz/insulin oranı ile:

Sadece kontrol grubunda 120.dakika glukoz değeri ile pozitif korelasyon mevcuttu($r=0.932, p=0.007$).

B - HOMA insulin rezistans indeksi (HOMA IR indeksi) ile:

1- Tüm kızlarda

Hem 0.dakika, hem de 120. dakika glukoz değerleri ile korelasyon mevcuttu (sırası ile $r=0.422, p=0.009$ ve $r=0.485, p=0.002$). HOMA-İR ile 120. dakika glukoz değeri arasındaki korelasyonun 0. dakika ve 120. dakika glukozu arasındaki korelasyonundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı 0. dakika glukozu kontrol edilerek araştırıldığında(parsiyel korelasyon) HOMA-İR ile 120. dakika glukozu arasındaki korelasyonu daha düşük düzeyde olmakla birlikte devam ettiği saptandı($r=0.373, p=0.025$).

2- Obez grupta

Hem 0.dakika,hem de 120.dakika glukoz değerleri ile korelasyon mevcuttu (sırası ile $r=0.468, p=0.008$ ve $r=0.470, p=0.008$). Sıfırıncı dakika glukozu kontrol edilerek araştırıldığında 120. dakika ile korelasyon devam etmedi.

3- Kontrol grubunda

HOMA insulin rezistans indeksi ile 0. ve 120. dakika glukoz değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

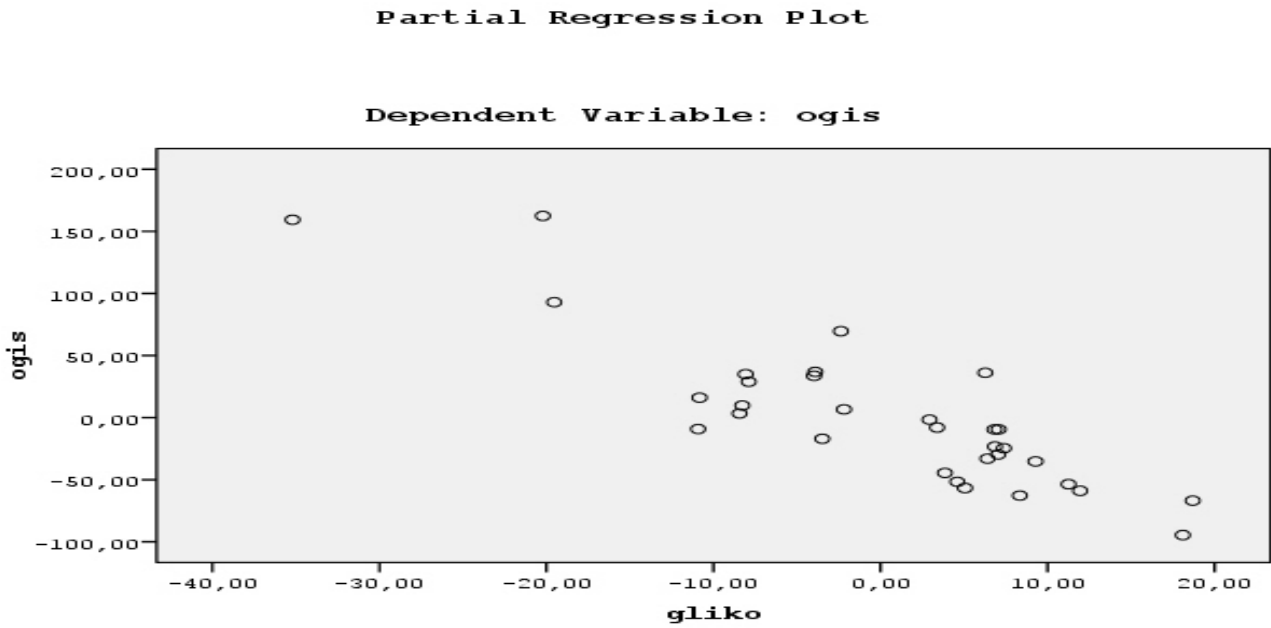
C - Oral glukoz insulin duyarlılık (OGİS) indeksi ile :

Tüm kızlarda,obez grupta ve kontrol grubunda OGİS indeksi ile 0. ve 120. dakika glukoz değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu.(sırası ile $r=-0.684$, $p<:0.001$, $r=-0.482$, $p:0.005$; $r=-0.719$, $p<0.001$, $r=-0.446$, $p=0.22$; $r=-0.974$, $p=0.001$, $r=-0.896$, $p=0.016$). OGİS indeksi ile 0. ve 120. dakika glukozu arasındaki korelasyonların 0. ve 120. dakika glukoz değerlerinin OGİS indeksinin hesaplanması için kullanılan formülde(108) yer almasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı regresyon analizi ile araştırıldığında OGİS ile sadece 0. dakika glukozu ve ayrıca 90. dakika insulini arasında anlamlı bir ilişki sağlandı(Şekil 1 ve Şekil 3). $n=32$ için en son adımda elde edilen model şöyle idi:

$$R^2=0,933 (F=129,78 p<0.001) n=32$$

Variable	β	SE of β	t	p
Constant	899,19	39,99	22,48	$p<0,001$
Glucose 0	-4,47	0,48	-9,35	$p<0,001$
Glucose120	-0,26	0,15	-1,76	0,09
Insulin 90	-0,52	0,04	-13,04	$p<0,001$

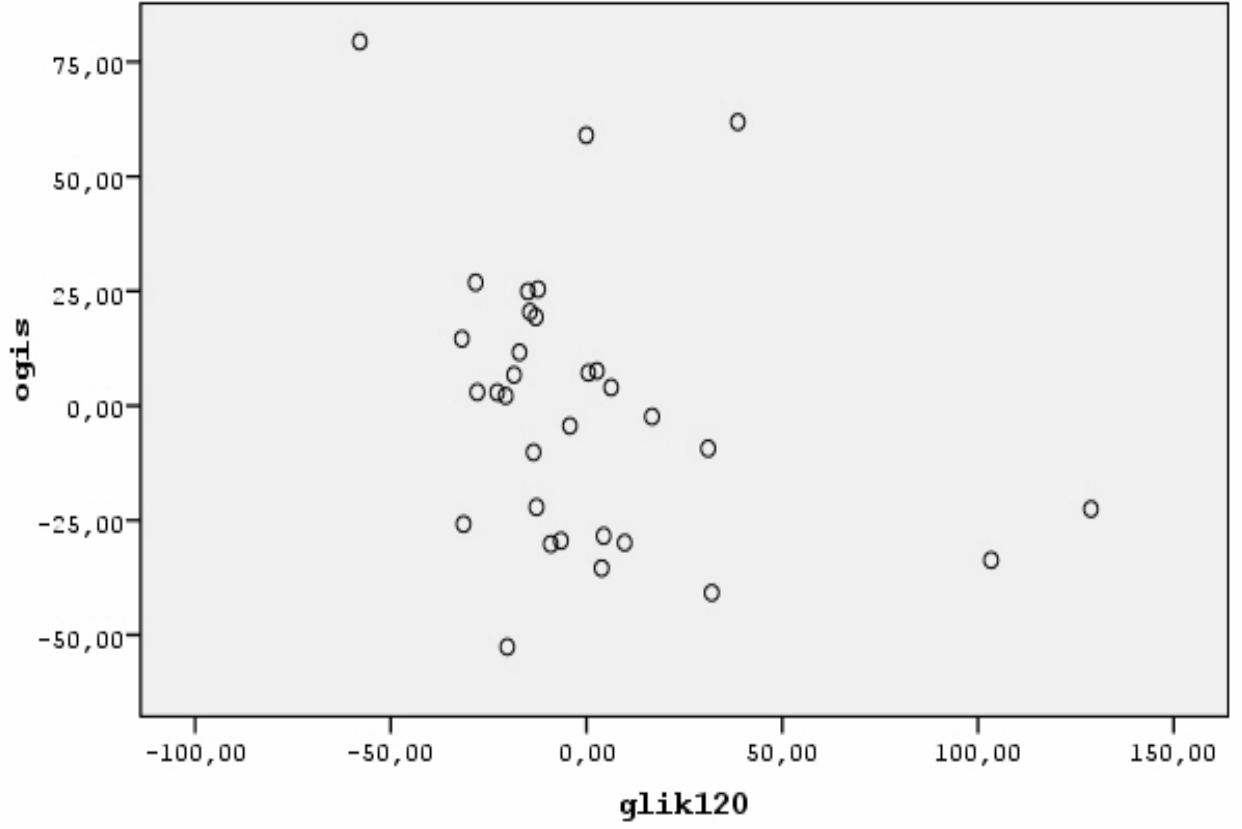
Tablo XVI OGİS değeri ile açlık glukoz ve, OGTT sırasında 90. dakika insulin ve 120. dakika glukoz düzeylerinin ilişkisi.



Şekil 1 OGİS değeri ile açlık glukoz değerinin ilişkisi.

Partial Regression Plot

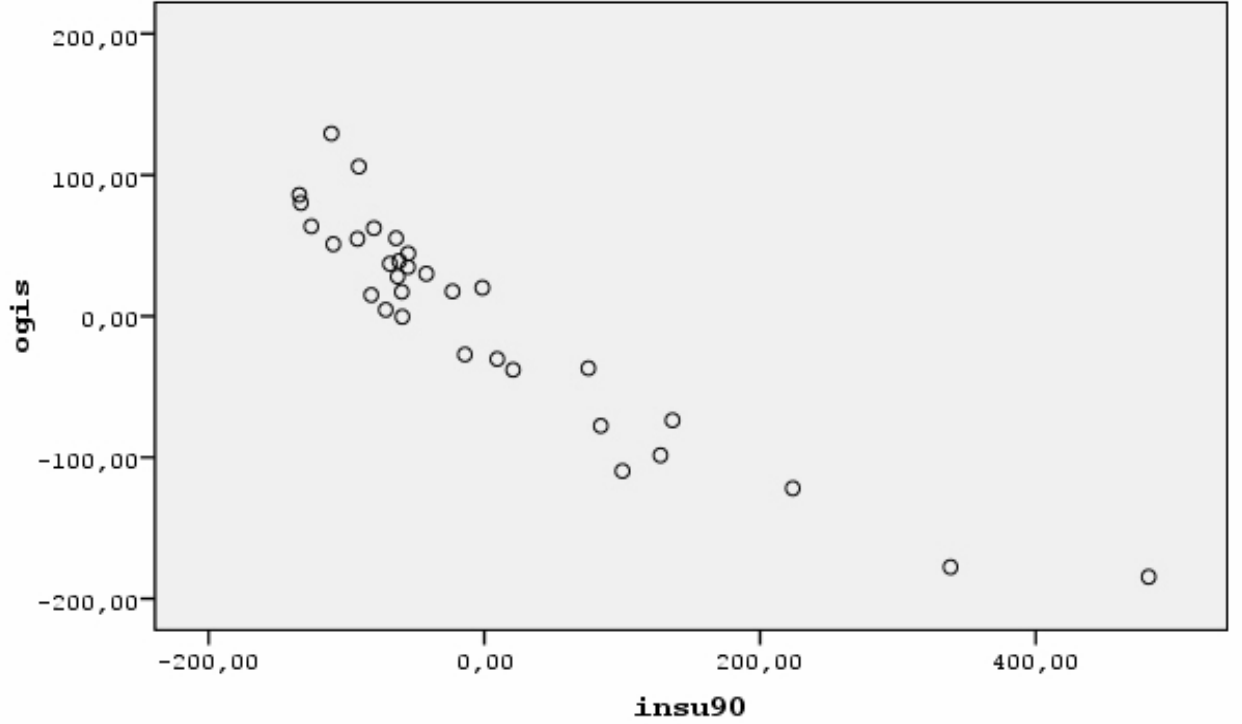
Dependent Variable: ogis



Şekil 2 OGİS değeri ile 120. dakika glukoz değerinin ilişkisi

Partial Regression Plot

Dependent Variable: ogis



Şekil 3 OGİS değeri ile 90. dakika insulin değerinin ilişkisi

VI- Bazal durum beta hücre fonksiyonu indeksi (HOMA beta hücre indeksi) ile uyarılmış durum beta hücre fonksiyonu indeksi (insulinojenik indeks 30') arasındaki ilişkinin araştırılması

A- Tüm kızlarda

HOMA beta hücre indeksi ile insulinojenik indeks 30' arasında korelasyon saptandı($r=0.443, p=0.006$).

B - Obez grupta

HOMA beta hücre indeksi ile insulinojenik indeks 30' arasında korelasyon mevcuttu($r=0.440, p=0.013$).

C - Kontrol grubunda

İki indeks arasında korelasyon saptanmadı.

VII – Bazal durum insulin duyarlılığı indekslerinin (HOMA IR indeksi ve açlık glukoz/insulin oranı) kendi aralarındaki ilişkinin araştırılması

A - Tüm kızlarda

Açlık glukoz/insulin oranı ile HOMA IR indeksi arasında negatif korelasyon vardı ($r = -0.388$, $p:0.018$).

B - Obez grupta

Açlık glukoz/insulin oranı ile HOMA IR indeksi arasında negatif korelasyon vardı ($r = -0.409$, $p:0.022$).

C-Kontrol grubunda

İki indeks arasında korelasyon saptanmadı.

VIII – Bazal durum insulin duyarlılığı indeksleri (HOMA IR indeksi ve açlık glukoz/insulin oranı) ile uyarılmış durum insulin duyarlılığı indeksinin (OGİS) karşılaştırılması

A - Tüm kızlarda

HOMA IR indeksi ile OGİS arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0.678$, $p<0.001$). Açlık glukoz/insulin oranı ile OGİS arasında korelasyon saptanmadı.

B-Obez grupta

HOMA IR indeksi ile OGİS arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0.672$, $p<0.001$).). Açlık glukoz/insulin oranı ile OGİS arasında korelasyon saptanmadı.

C-Kontrol grubunda

Bazal durum insulin duyarlılığı indeksleri ile uyarılmış durum insulin duyarlılığı indeksi arasında korelasyon saptanmadı.

IX – Obez grupta beta hücre fonksiyon ve insulin duyarlılığı indeksleri ile beden kitle indeksi standart deviyasyon skoru (BKİ SDS) arasındaki ilişkinin araştırılması

İndekslerin hiç birisi ile BKİ SDS arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu araştırmanın sonuçları değerlendirildiğinde, obez olgular ile kontrol olguları arasında 0. dakika ve 120. dakika glukoz değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen obez olgularda %6 oranında bozulmuş glukoz toleransı,yine %6 oranında diyabetes mellitus saptanmıştır. Kontrol olgularında ise glukoz toleransının normal olduğu belirlenmiştir. Açlık glukozu normal üst sınırı 110 mg/dl kabul edildiğinde(90,91), ne obez olgularda ne de kontrol olgularında bozulmuş açlık glukozu saptanmamıştır. Ancak American Diabetes Association(ADA)' ın önerisine uygun olarak(122) 100 mg/dl ve üzerindeki açlık glukoz değerleri bozulmuş açlık glukozu olarak kabul edildiğinde 8 obez olguda ve 1 kontrol olgusunda bozulmuş açlık glukozu saptanmıştır. Obez olgulardan 4'ü bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetes mellitus saptanılan olgulardır. Kontrol olgusunda ise glukoz toleransı normal bulunmuştur. Bu sonuçlar açlık glukoz değerinin üst sınırının ADA önerisine uygun olarak 100mg/dl kabul edilmesinin klinik açıdan uygun olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca 0. dakika ve OGTT'nin 120. dakikasındaki glukoz değerleri arasında olguların tümünde, obez olgularda ve kontrol olgularında korelasyon saptanması, 0. dakika glukoz değerinin önemini ortaya koymaktadır .

Hem bozulmuş glukoz toleransının, hem de diyabetes mellitusun çocukluk çağı obezitesinin komplikasyonu olarak gözlendiği bilinmektedir(74-77,123). Yaklaşık kırk yıl önce obez çocuklarda %23 oranında bozulmuş glukoz toleransı bildirilmiştir(74).Adolesan obez çocuklarda bozulmuş glukoz toleransı %21 oranında saptanmıştır(75).Diğer çalışmalarda ise obez çocuk ve adolesanlarda bozulmuş glukoz toleransı açısından sıklık daha düşük olarak bulunmuş olup %4.1 ile %7.5 arasında değişmektedir (76,77,124,125). Yakın dönemde ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 69 obez adolesanda bozulmuş glukoz toleransı oldukça yüksek oranda (%27.5) bildirilmiştir (123).

Tip 2 diyabetes ise obez çocuk ve adolesanlarda değişik çalışmalarda %0 ile %1.5 oranında saptanmıştır (77,124-126). Sadece obez adolesanlarda ise %4 ve %4.3 oranında bildirilmiştir(75,123). Bu çalışmada olgular adolesan kızlardan oluşmakta olup ,bu oran %6 olarak belirlenmiştir.Puberte döneminde insulin duyarlılığının ortalama %30 oranında azaldığı ve bu durumun insulin sekresyonunun artırılması ile kompanse edildiği bilinmektedir(10,127,123).Obezite ise insulin rezistansı açısından bir risk faktörü veya gösterge oluşturmaktadır. Dolayısı ile puberte döneminde bulunan obez olgularda glukoz homeostazının sağlanması için insulin sekresyonunun puberte döneminden önceki döneme göre daha fazla artırılması gerekir.Bu sebep ile puberte dönemi, obez olgularda Tip 2 diyabetin gelişmesi açısından

riskli bir dönem olarak kabul edilmelidir çünkü insülin ihtiyacının görece fazla olması nedeni ile glukoz homeostazının bozulma olasılığı da artmaktadır.

Tip 2 diyabetin hiperinsülinemik aşamadan sonra insülin salgısının azalması ile birlikte ortaya çıktığı belirtilmektedir(78).Oysa Tip 2 diabet saptanan her ikisi de yaklaşık 12 yaşındaki iki olguda (Tablo X Olgu 1 ve 13) bazal insülin düzeyleri sırası ile 60 ve 58 mU/L gibi çok yüksek bulunmuştur.Uyarılmış insülin düzeyleri de her iki olguda da oldukça yüksek olup (Tablo X), özellikle 13 numaralı olguda tüm olgular içinde en yüksek uyarılmış insülin düzeyleri saptanmıştır.Diğer bir deyişle bu olgularda insülin sekresyonu azalmamıştır.Bozulmuş glukoz toleransı saptanan olgularda (Olgu 12 ve 23) da durum farklı değildir(Tablo X).Dolayısı ile, glukoz homeostazı bozulmuş olan bu olgularda beklenenin tersine (78) insülin salgısı azalmamış olup,insülin rezistansı ve insülin hipersekresyonu bir arada bulunmaktadır.Diğer taraftan bozulmuş glukoz toleransının ve tip 2 diyabetin saptanması,olgularda insülin salgısının artmış olmasına rağmen,artışın boyutunun mevcut insülin rezistansının aşılması için yeterli olmadığını,diğer bir deyişle mutlak değilse de görece bir insülin yetersizliğinin bulunduğunu akla getirmektedir.Bu bağlamda olguların puberte döneminde bulunmalarına bağlı olarak insülin gereksinimlerinin artmış olma olasılığının da bu görece yetersizliğe katkıda bulunmuş olabileceği düşünülebilir.

Bu durumda olgularda Tip 2 diyabetin ve bozulmuş glukoz toleransının mevcut olması hiperinsülinemiye rağmen glukoz homeostazının sağlanamadığını ve insülin rezistansının bulunduğunu göstermektedir.Nitekim insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan ve adolesanlarda 4'ün üzerinde olmasının (92) insülin rezistansını yansıttığı belirtilen HOMA IR değeri bu olgularda (sırası ile Olgu 1,12,13 ve 23) 17.5,15.0, 15.0 ve 12.1 (Tablo XII) gibi çok yüksek bulunmuştur. Yine 7'nin altında bulunmasının insülin rezistansına işaret ettiği belirtilen açlık glukoz/insülin oranı da 1.8,2.4,1.7 ve 2.4 gibi oldukça düşük bulunmuştur. Diğer taraftan bu veriler bu olgularda insülin rezistansının sebebinin hiperinsülinemi olduğunu da akla getirebilir; diğer bir deyişle hiperinsülineminin insülin rezistansına öncül olduğunu da düşündürebilir(8,9).Bu durumda hiperinsülineminin neden geliştiğinin sorgulanması gerekir ki, bu bağlamda akla hemen tüketilen besin maddelerinin niteliği gelmektedir.Günümüzde tüketilen besin maddelerinin pek çoğunun doğal olmaktan çok uzak olduğu ve yüksek glisemik indekse sahip olmaları nedeni ile hiperinsülinemiye yol açtıkları bilinmektedir.Bu olgularda da hiperinsülineminin bu şekilde gelişmiş olması ve hatta hareket azlığı,genetik yatkınlık vb.gibi olası sebepler ile birlikte obezitenin gelişmesinde de etken olmuş olması olasıdır.

Obez olgular ile kontroller arasında, belirlenen insulin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyon indeks değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Caprio ve arkadaşları (6) klamp tekniği ile belirlenen insulin duyarlılığının obez adolesanlarda aynı yaştaki obez olmayan adolesanlardan anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Yine klamp tekniği ile insulin düzeylerinin de obez adolesanlarda obez olmayan kontrollerden belirgin olarak yüksek olduğu da belirlenmiştir (6).

Bu çalışmada obez olgularda tüm indeks değerlerinin kontrol olgularına göre çok daha geniş bir dağılım gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu özellik, obez olguların birbirlerinden metabolik açıdan farklılık gösterdiklerini ve obezitenin yol açtığı metabolik değişiklik spektrumunun farklı noktalarında bulduklarını akla getirmektedir. Obez olgular arasında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet saptanmış olgular ile birlikte glukoz toleransı normal olan olguların bulunması da buna kanıt oluşturmaktadır. Diğer taraftan obez grupta beden kitle indeksi standart deviasyon skoru ile indeks değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu neden ile metabolik değişikliklerin derecesi açısından olgular arasındaki farklılığının obezitenin derecesi ile ilişkili olmadığı da belirlenmiştir.

Klamp yöntemi gerek insulin duyarlılığının, gerekse beta hücre fonksiyonunun ölçülmesi için altın standart metoddur. Bu çalışmada kullanılan ve bazal ve uyarılmış durumda hesaplanan indeksler ile belirlenen değerler klamp yöntemi ve minimal model ile belirlenen değerler ile çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmıştır (14, 15, 17-20, 100).

HOMA - IR indeksi ile ve klampla belirlenen insulin duyarlılığı arasındaki korelasyon farklı çalışmalarda değişken olup bu korelasyonun çok yüksek bulunduğu (16) çalışmalar vardır. Diyabetik olmayan çocuk ve adolesanlarda Güngör ve arkadaşları (17) klamp tekniği ile ölçülen insulin duyarlılığı değeri ile kullandığımız bazal insulin duyarlılığı indekslerinden açlık glukoz/insulin oranı ve HOMA - IS ile belirlenen değerler arasında kuvvetli korelasyon (sırası ile $r = 0.92$ ve $r = 0.91$) saptamışlardır; olgular 45 obez adolesanı da içermektedir.

Diğer bir çalışmada da Tanner I-III evresindeki %81'i obez olan 31 çocukta klamp metodu ile belirlenen insulin duyarlılığı ile HOMA - IR ile belirlenen insulin duyarlılığı arasında korelasyon bulunmuştur (19). Tanner I-II evresindeki 156 çocukta HOMA-IR indeksi ile minimal model ile saptanan insulin duyarlılığının da öngörülebileceği belirlenmiştir (18). Onsekiz obez çocuk ve adolesanda minimal model ile belirlenen insulin duyarlılığı ile HOMA - IR ve açlık glukoz/insulin oranı ile belirlenen

değerler arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır ve obez çocuklarda insulin duyarlılığının belirlenmesi için bazal durumda belirlenen bu indekslerin kullanılabileceği belirtilmiştir (20).

Beta hücre fonksiyonu açısından ise diyabetik olmayan çocuk ve adolesanlarda, bu çalışmada kullanılan bazal beta hücre fonksiyon indeksi olan HOMA beta hücre indeksi ile klamp tekniği ile ölçülen birinci faz ve ikinci faz insulin salınımı ile korelasyon bulmuştur(17). Tanner I-III evresindeki %81'i obez olan 31 çocukta klamp tekniği ile belirlenen 1. ve 2. faz insulin salınımı ile HOMA beta hücre indeksi arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır(19).

Stumvoll ve ark.(100), bu çalışmada kullanılan OGTT ile uyarılmış durum beta hücre fonksiyon indeksi olan insulinojenik indeks 30' 'un klamp yöntemi ile belirlenen beta hücre fonksiyonunu oldukça iyi ve beşinci sırada doğru olarak yansıttığı belirtilmiştir. Dördüncü sırada gelen indeks ise HOMA beta hücre fonksiyonu indeksidir(100). Bu çalışmada tüm grupta ve obez kızlarda HOMA beta hücre indeksi ile insulinojenik indeks 30' arasında korelasyon saptanmıştır.

Diğer taraftan kullanılan uyarılmış durum insulin duyarlılığı indeksi (OGIS) ile belirlenen insulin duyarlılığı ile de HOMA - IR indeksi arasında korelasyon saptanmıştır.

Böylece,bu çalışmada kullanılmış olan indekslerin hepsi insulin duyarlılığını ve beta hücre fonksiyonunu yansıtmaya açısından altın standart kabul edilen klamp yöntemi ile direkt veya sonuçlara dayanılarak indirekt olarak ilişkili bulunmuştur(17-20,100).

Bu neden ile bu çalışmada kullanılan indekslerin insulin duyarlılığını ve beta hücre fonksiyonunu belirlemek için uygun indeksler oldukları kabul edilebilir.Diğer taraftan kontrol grubu Cole ve ark.'nın (32) kriterlerine göre normal beden kitle indeksine sahip adolesan kızlardan oluşmaktadır. Bu nedenler ile, Caprio ve arkadaşlarından (6) farklı olarak, obez grup ve kontrol grubu arasında insulin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonu açısından farklılık saptanmaması şaşırtıcı bulunmuştur.

Bu şaşırtıcı durumu kısmen, obez olguların obezitenin yol açtığı metabolik değişiklik spektrumunun farklı noktalarında, dolayısı ile bazı olgularda metabolik değişikliklerinin ortaya çıkmamış oluşu ile açıklamak mümkündür. Nitekim, obez olgular arasında açlık glukoz/insulin oranı, diğer bir deyişle insulin duyarlılığı, çok yüksek olan üç olgu(Olgu no:5,10 ve 24), HOMA-İR değeri 4'ün altında olan 8 olgu (Olgu no:5,6,8,9,10,24,27,29) (Tablo XII) ve açlık insulin düzeyi yaşa göre 95. persantil değerinin altında olan(98) beş olgu (Olgu no:5,10,16,21,24)

(Tablo X) mevcuttur. Üç obez olguda(Olgu no 5,10,24) her üç parametre de normal sınırlarda olup bu üç olguda glukoz metabolizmasının (henüz) etkilenmemiş olduğu düşünülebilir.

Diğer taraftan, kontrol olgularda, patolojik sınırları belirtilmiş olan(92,95,96) açlık glukoz/ insulin oranı ve HOMA-İR indeksleri ile belirlenen insulin duyarlılığı değerlerine dikkat edildiğinde iki kontrol olgusunda(Olgu no:3 ve 4) açlık glukoz/ insulin oranının 7'nin oldukça altında olduğu (sırası ile 3.2,3.9), HOMA-İR değerinin ise aynı iki olguda 4'den büyük olduğu (sırası ile 5.3,5.4) (Tablo XIII) gözlenmektedir. Yine bu iki olguda bazal insulin düzeyleri 22'nin üzerinde bulunmuş olup yaşlarına göre yüksektir(98) (Tablo XI). Bu iki kontrol olgusunda her üç parametre de etkilenmiş olup, bu iki olguda beden kitle indeksi ve glukoz toleransının normal olmasına rağmen insulin hipersekresyonunun ve rezistansının bulunduğu düşünülebilir.

Böylece üç obez olguda insulin sekresyonu ve duyarlılığının normal, iki kontrol olgusunda ise normal olmaması obez olgular ile kontrol olguları arasında insulin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyon ölçümlerinin neden farklılık göstermediğine açıklama getirebilir.

Bu bulgular kilolu veya şişman olmayan adolesan kızlarda(kontrol olgularında) da hiperinsulinemi ve insulin rezistansının saptanabileceğini göstermektedir. Bunda genetik yatkınlık yanında, günümüzün sorunları olan yüksek glisemik indeksli besin maddelerinin tüketilmesinin ve hareket azlığının etkili olmuş olacağı düşünülebilir.

Bu çalışmada obez adolesan kızların pubertenin erken ve geç döneminde bulunanları arasında insulin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyon indeksleri karşılaştırıldığında iki grup arasında hiç bir indeks açısından farklılık saptanmamıştır.Bu bulgular Guzzaloni ve arkadaşlarının(121) bulguları ile uyumludur.Bu araştırmacılar obez kızlarda insulin duyarlılığının erken pubertede puberte öncesi döneme göre azalmış olduğunu ve daha sonra değişmediğini göstermişlerdir. Dolayısı ile Guzzaloni ve arkadaşları(121)'da erken pubertedeki obez kız olgular ile geç pubertedeki obez kız olgular arasında insulin duyarlılığı açısından fark bulmamışlardır. Aynı araştırmacılar obez kızlarda, obez erkek çocuklardan farklı olarak, puberte öncesi dönem ile karşılaştırıldığında ne erken pubertede, ne de geç pubertede insulin salgısını arttığını gösterememişler ve yine ne bazal durum ne de uyarılmış durum indeksleri ile pubertenin erken dönemindeki obez adolesan kızlar ile pubertenin geç dönemindeki obez adolesan kızlar arasında insulin salgısı açısından farklılık saptamamışlardır(121).

İndeksler ile elde edilen değerler ile 0.dakika ve OGTT'nin 120.dakika glukoz değerleri karşılaştırıldığında HOMA beta hücre indeksi ile 0.dakika glukoz değeri arasında negatif korelasyon bulunması,bu indekse ait

formülde 0.dakika glukoz değerinin paydada bulunması ile uyumludur(bkz. Genel bilgiler).

Kontrol olgularında açlık glukoz/insulin oranı ile 120.dakika glukoz değeri arasında korelasyon bulunmuş ancak ne tüm grupta ne de obez olgularda bu korelasyon saptanmamıştır.Bu bulgu 0.dakika ve 120.dakika glukoz değerleri arasında korelasyon bulunması ile ilişkili olabilir.Durum böyle ise neden aynı korelasyonun mevcut olduğu tüm grupta ve obez olgularda açlık glukoz/insulin oranı ile 120.dakika glukoz değeri arasında korelasyon saptanmadığına açıklama getirmek gerekir: Kontrol olguları ile obez olgular arasında açlık glukoz/insulin oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamış olsa da (Tablo XIV),bu oran kontrol olgularında 3.2 ile 7.8 arasında seyrederken (Tablo XIII), obez olgularda 1 ile 82 arasında seyrederek (Tablo XII) çok geniş bir dağılım göstermektedir.Dolayısı ile 0.dakika glukozu ile açlık glukoz/insulin oranı kontrol olgularında obez olgulara göre daha paralel seyretmektedir.Bu durum da 0. ve 120. dakika glukoz değerleri arasındaki korelasyonun neden sadece kontrol olgularında açlık glukoz/insulin oranı ile 120.dakika glukoz değeri arasındaki ilişkiye yansıdığına açıklama getirebilir.Bu durumda açlık glukoz/insulin oranının insulin duyarlılığının normal veya normale yakın olduğu durumda 120.dakika glukozunun tahmin edilmesinde yararlı olacağı sonucuna varılabilir.

Tüm kızlarda ve obez grupta HOMA insulin rezistans indeksi ile hem 0.dakika, hem de 120.dakika glukoz değerleri arasında korelasyon saptanmış olup,HOMA insulin rezistans indeksi ile 0.dakika glukozu arasındaki ilişki 0.dakika glukoz değerinin bu indeksin formülünün payında bulunması ile açıklanabilir.Diğer taraftan HOMA insulin rezistans indeksi ile 120.dakika glukozu arasındaki ilişkinin 0.dakika glukoz değeri ile 120.dakika glukoz değeri arasındaki ilişkiden bağımsız olduğu ortaya konmuştur.Bu bulgu HOMA insulin rezistans indeksi ile elde edilen değer ile OGTT yapılmadan 120.dakika glukozunun kabaca da olsa tahmin edilebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda HOMA insulin rezistans indeksinin klinik açıdan yararlı ve sadece açlık insulin ve glukoz değerlerini gerektirmesi nedeni ile basit bir indeks olduğu sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada tüm kızlarda ,obez grupta ve kontrol grubunda OGİS indeksi ile 0. ve 120.dakika glukoz değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.Bu ilişkiler araştırıldığında iki glukoz değerinden 0.dakika glukozunun OGİS değerinin belirlenmesinde önemli bir payı olduğu saptandığından 0.dakika glukozunun klinik açıdan OGİS'in öngörülmesi

yönünde yararlı olmadığı sonucuna varıldı.Yüzyirminci dakika glukozunun ise OGİS değerinin belirlenmesinde önemli bir payının olmadığına saptanması her ne kadar bağımsız bir korelasyonu düşündürdüysede, hem 0.dakika glukozu ile 120.dakika glukozu arasında korelasyonun bulunması,hem de 120.dakika glukozunun belirlenmesi açısından OGTT 'nin gerekliliği nedeni ile bu bulgu da klinik açıdan yararlı olarak değerlendirilmedi.

Bazal durum beta hücre fonksiyon indeksi ile uyarılmış durum beta fonksiyon hücresi arasındaki ilişki araştırıldığında,HOMA beta hücre indeksi ile insulinojenik indeks 30' arasında tüm kızlarda ve obez grupta pozitif korelasyon saptandı.Bu bulgu HOMA beta hücre indeksinin obez adolesan kızlarda uyarılmış beta hücre fonksiyonunun öngörülmesinde yararlı olacağını düşündürmektedir.

Bazal durum insülin duyarlılığı indeksleri ile uyarılmış durum insülin duyarlılığı indeksleri arasındaki ilişki araştırıldığında ise sadece HOMA-İR ile OGİS arasında negatif korelasyon saptandı.Bu bulgu da HOMA insülin rezistans indeksinin obez adolesan kızlarda uyarılmış durum insülin duyarlılığının öngörülmesinde yararlı olacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada obez adolesan kızlarda hem 120. dakika glukoz değeri ile pozitif, hem de uyarılmış durum insülin duyarlılığı indeksi ile negatif korelasyon göstermesi nedeni ile HOMA İR indeksinin bilgi verici bir indeks olduğu belirlenmiş ve sadece 0. dakika insülin ve glukoz değerlerini gerektirmesi göz önüne alındığında uyarılmış durum indeksine üstün olduğu düşünülmüştür. Bu bağlamda insülin duyarlılığının belirlenmesinde tercih edilmesi uygun bulunmuştur.

HOMA beta hücre indeksinin uyarılmış durum beta hücre indeksi ile pozitif korelasyon göstermesi ve sadece 0. dakika insülin ve glukoz değerlerini gerektirmesi nedeni ile uyarılmış durum beta hücre indeksine üstün olduğu düşünülmüştür. Bu bağlamda insülin salgısının belirlenmesinde tercih edilmesi uygun bulunmuştur.

Alberada ve arkadaşları (101) sağlıklı kadınlarda OGTT ile uyarılmış durum indekslerinin çoğunun insülin salgısı ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişkinin oluşturduğu hiperbolik eğriye uyum göstermediğini, bazal durum indekslerinin hepsinin ise bu eğriye uyum gösterdiğini saptamışlardır.En iyi uyum gösteren beta hücre fonksiyon indeksinin HOMA indeksi, en iyi uyum gösteren insülin duyarlılığı indeksinin ise açlık glukoz/insülin oranı olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada HOMA-IR ve açlık glukoz/insülin oranı ile elde edilen değerler arasında korelasyon saptanmış olup bu bulgu daha önce bu iki indeksin minimal model ile belirlenen insülin duyarlılığı ile benzer düzeyde korelasyon gösterdiğinin belirlenmiş oluşu (20) ile uyumludur. Diğer taraftan bu iki bazal durum

insulin duyarlılığı indeksi arasında korelasyon olsa da, açlık glukoz/insulin oranının HOMA- İR'den farklı olarak sadece kontrol olgularında 120. dakika glukoz değeri ile korelasyon göstermesi ve yine HOMA- iR'den farklı olarak açlık glukoz / insulin oranı ile OGİS arasında korelasyonun saptanmamış oluşu insulin duyarlılığının belirlenmesi açısından HOMA- İR'nin tercih edilmesine yol açmıştır. Keskin ve arkadaşları (129) da obez çocuk ve adolesanlarda HOMA- İR'nin insulin rezistansını belirlemek açısından açlık glukoz / insulin oranından daha iyi bir ölçüt olduğunu bildirmişlerdir.

Açlık glukoz düzeyinin de hem 120. dakika glukoz değeri ile pozitif korelasyon göstermesi, hem de patolojik alt sınırın 100 mg/dl alınması halinde glukoz toleransının öngörülmesinde yararlı olduğunun belirlenmiş olması nedeni ile basit ve bilgi verici olduğu düşünülmüştür.

SONUÇLAR

- 1- Obez adolesan kızlarda %6 oranında bozulmuş glukoz toleransı,%6 oranında diyabetes mellitus saptanmıştır. Kontrol olguları glukoz toleransı açısından normal bulunmuştur.
- 2- Bozulmuş açlık glukozu açlık glukoz değerinin 110 mg/dl veya üzerinde olması olarak kabul edildiğinde obez adolesan kızlarda ve kontrol olgularında bozulmuş açlık glukozu saptanmamıştır.
- 3- Bozulmuş açlık glukozu açlık glukoz değerinin 100mg/dl veya üzerinde olması olarak kabul edildiğinde 8 obez adolesan kızda ve bir kontrol olgusunda bozulmuş açlık glukozu saptanmıştır.
- 4- Bozulmuş açlık glukozu saptanan 8 obez olgudan 2'sinde bozulmuş glukoz toleransı, 2'sinde diyabetes mellitus saptanmıştır.
- 5- Açlık glukoz değerleri ile OGTT 'nin 120.dakikasındaki glukoz değerleri arasında tüm olgularda,obez olgularda ve kontrol olgularında ayrı ayrı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.
- 6- Obez grup ile kontrol grubunun açlık ve 120. dakika glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 7- Açlık glukoz değeri ile açlık insulin değeri arasında tüm olgularda, obez olgularda ve kontrol olgularında korelasyon saptanmamıştır.
- 8- Obez grup ile kontrol grubu arasında beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 9- Obez olguların erken pubertede bulunanları ile geç pubertede bulunanları arasında beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 10- Kontrol grubunda açlık glukoz/insulin oranı ile 120.dakika glukoz değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
- 11- HOMA IR indeksi değeri ile 120.dakika glukoz değeri arasında tüm olgularda pozitif korelasyon saptanmıştır.

12- HOMA beta hücre indeksi değeri ile insulinojenik indeks 30' arasında tüm olgularda ve obez olgularda pozitif korelasyon saptanmıştır.

13- HOMA IR indeksi ile OGİS arasında tüm olgularda ve obez olgularda negatif korelasyon saptanmıştır.

14- HOMA IR indeksi ile açlık glukoz/insulin oranı arasında tüm olgularda ve obez grupta negatif korelasyon saptanmıştır.

15- Obez grupta beta hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı indeksleri ile beden kitle indeksi standart deviyasyon skoru arasında ilişki saptanmamıştır.

16- Obez adolesan kızlarda insulin duyarlılığının belirlenmesinde HOMA-IR 'nin tercih edilmesi uygun bulunmuştur.

17- Obez adolesan kızlarda insulin salgısının belirlenmesinde HOMA beta hücre indeksinin tercih edilmesi uygun bulunmuştur.

18- Obez adolesan kızlarda glukoz toleransının öngörülmesinde açlık glukoz düzeyinin, patolojik sınırın 100 mg/dl olarak alınması koşulu ile, dikkate alınabileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

OBEZ ADOLESAN KIZLARDA GLUKOZ TOLERANSININ, İNSULİN DUYARLILIĞININ VE BETA HÜCRE FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu tez çalışmasında obez adolesan kızlarda glukoz toleransı (GT)'nin, insülin duyarlılığı (İD)'nin ve beta hücre fonksiyonu (BHF)'nin değerlendirilmesi ve İD'ni ve BHF'ni basit ve doğru olarak yansıtan indekslerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

OLGULAR VE YÖNTEMLER :

Basit obezite tanısı olan 31 adolesan kız olguda (Obez grup) ve normal ağırlıktaki sağlıklı 6 adolesan kızda (Kontrol grubu) GT oral glukoz tolerans testi, BHF HOMA beta hücre indeksi ve insulinojenik indeks 30 ve İD açlık glukoz/insülin oranı, HOMA-IR indeksi ve oral glukoz insülin duyarlılık indeksi (OGIS) ile belirlenmiştir .

BULGULAR

Obez grupta bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve diyabetes mellitus (DM) %6 oranlarında saptanmıştır.

Bozulmuş açlık glukozu sınır 110 mg/dl iken saptanmazken ,sınır 100 mg/dl iken 8 obez olguda (2BGT, 2DM) ve bir kontrol olgusunda saptanmıştır.Obez grup ile kontrol grubu ve erken pubertedeki obez olgular ile geç pubertedekiler arasında İD ve BHF indeksleri açısından farklılık saptanmamıştır.

HOMA-IR indeksi ile glukoz 120 ve OGIS arasında ,HOMA beta hücre indeksi ile insulinojenik indeks 30 arasında ve açlık glukozu ile glukoz 120 glukozu arasında korelasyonlar saptanmıştır. Vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru ile indeksler arasında korelasyon saptanmamıştır.

SONUÇLAR

Obez adolesan kızlar obezitenin yol açtığı metabolik değişiklik spektrumunun farklı noktalarında bulunabilirler.Metabolik değişikliklerin derecesi obezitenin derecesi ve puberte evresi ile öngörülememektedir.

HOMA-IR indeksi ve HOMA beta hücre indeksinin sırası ile İD'nin ve BHF'un değerlendirilmesinde basit ve uygun indeksler olduğu ve açlık glukozunun, sınırın 100 mg/dl kabul edilmesi koşulu ile, glukoz toleransının öngörülmesinde yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

İNGİLİZCE ÖZET

EVALUATION OF GLUCOSE TOLERANCE, INSULIN SENSITIVITY AND BETA CELL FUNCTION IN OBESE ADOLESCENT GIRLS

The aims of this study were to evaluate glucose tolerance (GT), insulin sensitivity (IS) and beta cell function (BCF) and to determine simple and accurate IS and BCF indices in obese adolescent girls(OAG)

SUBJECTS AND METHODS

In 31 OAG and in 6 controls, GT, BCF and IS were evaluated with OGTT, HOMA beta cell index (HBCI) and insulinogenic index 30, and HOMA-IR, oral glucose IS(OGIS) index and fasting glucose(FG) / insulin ratio respectively.

RESULTS

Both 6% of AOG had impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes mellitus(DM).

With 110 and 100 mg/dl cut-offs, none and, 8 OAG (2IGT, 2DM) and 1 control girl had impaired FG respectively. IS and BCF indices were not different between OAG and controls and, between early and late pubertal OAG.

There were correlations between HOMA-IR and, glucose 120 and OGIS; HBCI and insulinogenic index 30 and, FG and glucose 120. There was no correlation between body mass index standart deviation score and indices.

CONCLUSION

Findings of this study suggest that OAG might be at different points of spectrum of ' metabolic states in obesity '. The degree of metabolic alterations might not be predicted from the degree of obesity and pubertal stage.

The results also suggest that HbC1 and HOMA-IR may serve as simple and accurate indices for evaluation of IS and BHF and that FG (100 mg/dl cut-off)may be useful in predicting glucose tolerance.

KAYNAKLAR

1- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood Obesity: Public health crisis, common sense cure. Lancet 2002;360:473-482.

2- Gür E,Ercan O,Akkuş S,Can G,Güzelöz Ş,Çiftçili S,Arvas A, İter Ö.Prevalence of obesity in Turkish school children.Yayınlanmamış çalışma.

3-Süzek H, Arı Z, Uyanık BS. Muğla'da yaşayan 6-15 yaş arası okul çocuklarında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. Türk Biyokimya Dergisi (Turk J. Biochem) 2005;30(4):290-295.

4- Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Başkan Gülnar S, Adıyaman P, Öcal G. Ankara'da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı . Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2005;58:163-166.

5- Lustig RH, Preyasombat C, Velasquez-Mieyer PA. Childhood obesity. In: Pescovitz OH,Eugster EA,eds.Pediatric Endocrinology.Mechanisms,Manifestations and Management.Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004 : 682-714.

6- Caprio S, Tamborlane WV. Metabolic impact of obesity in childhood. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:731-747.

7-Güngör N,Libman IM,Arslanian SA.Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents.In: : Pescovitz OH,Eugster EA,eds.Pediatric Endocrinology.Mechanisms, Manifestations and Management.Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004:450-466.

8-LeStunff C, Bourneres P: Early changes in postprandial insulin secretion, not insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. Diabetes 1997; 43:696.

9- Del Prato S, Leonetti F, Simonson D, et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia 1994 ; 37:1025.

10- Travers SH,Jeffers BW,Bloch CA, et al. Gender and Tanner stage difference in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children.J Clin Endocrinol Metab 1995;80:172-178.

11- Ercan O,Önal H,Ercan G.Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi : Oral ve intravenöz glukoz tolerans testi.İçinde: Yordam N,Alikaşifoğlu A,Bideci A,editörler.Çocuk ve adolesanda endokrin testler.Ankara : Öncü Basımevi,2006: 77-89.

12-De Fronzo RA,Tobin JD,Andres R.Glucose clamp technique :a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979 ; 237(3): 214-223

13-Bergman RN,Ider YZ,Bowden CR,Cobelli C.Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol 1979 ; 236(6):E667-77.

14- Pacini G,Mari A.Methods for clinical asesment of insulin sensitivity and β -cell function.Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism ; 17 (3) : 305-322,2003.

15-Matthews DR,Hosker JP,Rudenski AS,Naylor BA,Treacher DF,Turner RC.Homeostasis model assessment:Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.Diabetologia 1985 ; 28:412-419.

16- Bonora E,Targher G,Alberiche M,Bonadonna RC,Saggiani F,Zenere MB, Monauni T,Muggeo M.Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity.Diabetes Care ; 23 (1) : 57 - 63, 2000.

17- Güngör N,Saad R,Janosky J,Arslanian S.Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents.J Pediatr 2004 ; 144: 47-55.

18- Huang TTK,Johnson MS,Goran MI.Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children.Diabetes Care 2002 ; 25(7) : 1203-1210

19- Uwaifo GI, Fallon EM,Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA .Indices of insulin action, disposal and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children.Diabetes Care ; 25 (11): 2081 - 2087 , 2002.

20-Conwell LS,Trost SG,Brown WJ,Batch JA.Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents.Diabetes Care ; 2004 ; 27 (11) : 2081-2087.

21- Stumvoll M,Mitrakou A,Pimenta W,Jenssen T,Yk-Jarvinen H,Van Haeften T et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000;23:295-301.

22-Darendeliler F.Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi : bazal ölçümlerin değerlendirilmesi ve glukoz klamp testi .İçinde: Yordam N,Alikaşifoğlu A,Bideci A,editörler.Çocuk ve adolesanda endokrin testler.Ankara : Öncü Basımevi,2006 ; 69-75.

23- Hintz RL..Management of disorders of size In: Brook CGD,Hindmarsh PC, eds .Clinical Pediatric Endocrinology . 4th Edition.Oxford : Blackwell Science,2001 : 124-139.

24-Roland -Cachera M-F,Cole TJ,Sempe M,Tichet J,Rossignol C,Charraud A.Body mass index variations :centile from birth to 87 years.Eur J Clin Nutr 1991; 45:13-21.

25-Dietz WH,Robinson TN.Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescents J Pediatr 1998 ; 132:191-193.

26 -World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 1998.

27-Roland-Cachera MF,Sempè M,Guilloud-Bataille M,Patois E,Pequignot-Guggenbuhl F,Faudrad V.Adiposity indices in children.Am J Clin Nutr 1982,36 :178-84)

28 - Cole TJ,Freeman JV,Preece MA.Body mass index reference curves for the UK,1990.Arch Dis Child 1995 ; 73:25-9.

29-Barlow SE,Dietz H.Obesity evaluation and treatment.Expert committee recommendations.The Maternal and Child Health Bureau , Health Resources and Services Administration, and the Department of Health and Humas Services Pediatrics 1998 ; 102 : E29.

30-Bundak R,Furman A,Gunoz H,Darendeliler F,Bas F,Neyzi O.Body mass index references for Turkish children.Acta Paediatr 2006 ;95(2):194-198.

31-Cinaz P. Ve ark. Vücut kitle indeksi persantilleri.

32-Cole TJ,Belizzi MC,Flegal KM,Dietz WH.Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey.BMJ 2000 ; 320 : 1240-3.

33-Dizdärer C,Kalkan S,Korkmaz S,Keskin YE,Özcan T,Bilgili G,Darcan Ş.İzmir ili iki-on beş buçuk yaş arası çocuklarda obezite ve fazla tartı sıklığı ve bağlantılı olduğu risk faktörlerin belirlenmesi. IX.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27 Eylül - 1 Ekim 2004 Malatya Kongre Kitabı S:186

34-Brown LR.Obesity epidemic threatens health in exercise deprived societies.Worldwatch Institute internet release.2000 Available at: <http://www.worldwatch.org/press/news/03/04>.

35- James WPT, Nelson M, Ralph A, et al. Socioeconomic determinants of health. The contribution of nutrition to inequalities in health. BMJ 1997;314:1545-1549

36- Gordon-Larsen P, Adair LS, Popkin BM. Ethnic differences in physical activity an inactivity patterns and overweight status. Obes Res 2002;10:141-149.

37- Martorell R, Khan LK, Hughes ML, et al Obesity in Latin-American women and children. J Nutr 1998;128:1464-1473

38- Drewnowski A.Energy density, palatability and satiety:implications for weight control. Nutr Rev 1998;56:347-353.

39-Ogden CL,Flegal KM,Carroll MD, et al.Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents,1999-2000.JAMA 2002 ; 288:1728-1732.

40-Kanbur NO,Derman O,Kinik E.Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents.Int J Adolesc Med Health 2002,14:61-65)

41-Uckun-Kitapci A,Tezic T,Firat S et al.Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents.J Pediatr Endocrinal Metab 2004 ; 17(12) :1633-40.

42- Öner N,Vatansever Ü,Sari A et al.Prevalence of underweight,overweight and obesity in Turkish adolescents Swiss Med Wkly 2004 ; 134:529-33.

- 43- Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics* 1998;101:525-539.
- 44- Johndon-Down L, O'Laughlin J, Koski KG, et al. High prevalence of obesity in low income and multiethnic schoolchildren: a diet and physical activity assessment. *J Nutr* 1997;127:2310-2315
- 45- Bandini LG, Schoeller DA, Dietz WH. Energy expenditure in obese and nonobese adolescents. *Pediatr Res* 1990;28:198-203.
- 46- Harnark L, Jeffery RW, Boutelle KN. Temporal trends in energy intake in the United States: an ecologic perspective. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1478-1484.
- 47- Binkley JK, Eales J, Jekanowski M. The relation between dietary change and rising US obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1032-1039
- 48- McNutt SW, Hu Y, Schreiber GB, et al. Longitudinal study of the dietary practices of black and white girls 9 and 10 years old at enrollment: the NHLBI Growth and Health study. *J Adolesc Health* 1997;20:27-37.
- 49- El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity: *J Clin Invest* 2000;105:1827-1832.
- 50- Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanism relating to obesity, diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414-2423.
- 51- Kimm SYS. The role of dietary fiber in the development and treatment of childhood obesity. *Pediatrics* 1996;96:1010-1014.
- 52- Roberts SB, Savage J, Coward WA, et al. Energy expenditure and intake in infants born to lean and overweight mothers. *N Engl J Med* 1988;318:461-466
- 53- Treuth MS, Figueroa-Colon R, Hunter GR, et al. Energy expenditure and physical fitness in overweight versus non-overweight prepubertal girls. *Int J Obes* 1998;22:440-447.

- 54- Levine JA, Eberhardt NI, Jensen MD. Role of noneexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999;283:212-214.
- 55- Beilins R, Shultz y, Jequier E. Energy metabolism during the post exercise recovery period. *Am J Clin Nutr* 1985;42:69-82.
- 56- Jorgensen JO, Petersen SB, Borglum J, et al. Fuel metabolism energy expenditure, and thyroid function in growth hormone treated obese women: a double-blind, placebo-controlled study. *Metabolism* 1994;43:872-877.
- 57- DeLany JP, Harsha DW, Kime JC. et al. Energy expenditure in lean an obese prepubertal children. *Obes Res* 1995;3:67-72.
- 58- Andersen RE,Crespo CJ,Bartlett SJ, et al. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health an Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998;270:938-942.
- 59-Kopelman PG.Obesity as a medical problem.*Nature* 2000;404:635-643.
- 60- Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-525.
- 61- Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatr Clin Norh Am* 2001;48-823-854.
- 62- Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-1355.
- 63- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-193.
- 64-Lebovitz HE.Insulin resistance:Definition and consequences.*Exp Clin Endocrine Diabetes* 2001;109(Suppl2):135-148.
- 65- Michael MD, Kulkarni RN, Postic C et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000;6:87-97.
- 66- Assimacopoulos-Jeannet F, Brichard S, Rencurel F et al. In vivo effects of hyperinsulinemia on lipogenic enzymes and glucose

transporter expression in rat liver and adipose tissues. *Metabolism* 1995;44(2):228-233.

67- Kolterman OG, Reaven GM, Olefsk JM. Relationship between in vivo insulin resistance and decreased insulin receptors in obese man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:487-494.

68- Arslanian S, Danadian K. Insulin secretion, sensitivity and diabetes in black children. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9:194-199.

69- Caprio S, Hyman LD, Limb C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995;256:E118-E126.

70- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50(11):2444-2450.

71- Rosenbloom AL, Wheeler L, Bianchi R, et al. Age-adjusted analysis of insulin responses during normal and abnormal glucose tolerance tests in children and adolescents. *Diabetes* 1975;24:820-828.

72- Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, et al. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinemia in preadolescent obese children. *Diabetologia* 1996;39:1489-1497.

73- Legido A, Sarria A, Bueno M, et al. Relationship of body fat distribution to metabolic complications in obese prepubertal boys; gender related differences. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:440-446.

74- Paulsen EP, Richenderfer L, Ginsberg-Feller F. Plasma glucose, free fatty acids, and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. Studies in reference to a family history of diabetes mellitus. *Diabetes* 1968;17:261-269.

75- Sinha R, Fics G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.

76- Uwaifo GI, Elberg J, Yanovski JA, Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl. J Med* 2002;347:290-292;author response 290-292.

77- Invitti C, Gilardini L, Viberti G. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med* 2002;347:290-292;author response 290-292.

- 78- Kobayashi K, Amemiya S, Higashida K, et al. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004;49:186-191.
- 79- Lestradet H, Deshamps I, Giron B. Insulin and free fatty acid levels during oral glucose tolerance test and their relation to age in 70 healthy children. *Diabetes* 1976;25:505-508.
- 80- Smith CP, Dunger DB, Williams AJK et al. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty and adult life. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:932-937.
- 81- Smith CP, Williams AJK, Thomas JM, et al. The pattern of basal and stimulated insulin responses to intravenous glucose in first degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic children and unrelated adults aged 5 to 50 years. *Diabetologia* 1988;31:430-434.
- 82- Hindmarsh P, DiSilvio L, Pringle PJ, et al. Changes in serum insulin concentration during puberty and their relationship to growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:381-388.
- 83- Amiel SA, Sherwin RS, Simenson DC, et al. Impaired insulin action in puberty. *N Engl J Med* 1986;315:2152-19.
- 84- Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987;110:482-487.
- 85- Arslanian SA, Kalhan SC. Correlations between fatty acid and glucose metabolism. Potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes* 1994;43:908-914.
- 86- Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, et al. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:277-282.
- 87- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989;114:963-967.
- 88- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty. *Diabetes* 1994;48:2039-2044.
- 89- Cook JS, Hoffman RP, Steine MA, et al. Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:725-730.

90- Heinze E, Holl RW. Tests for beta cell function in childhood and adolescence. In: Ranke MB (ed). Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg Leipzig 1996;299-313.

91-Heinze E,Holl RW,Ulm.Tests of β -cell function in childhood and adolescence.In : Ranke MB (ed). Diagnostics of endocrine function in children and adolescents.Basel,Karger.2003;318-338.

92- Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss.Arch Dis Child. 2004;89 : 419 -422.

93-Keskin M,Kurtoğlu S,Kendirci M,Atabek ME,Yazıcı 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 ;115:500-503.

94- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G,Quon MJ.Quantitative insulin sensitivity check index : a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans.J Clin Endocrinol Metab 2000; 85 (7) : 2402- 2410.

95- Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE.Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: The fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure.J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (6): 2863- 2868.

96- Vuguin P,Saenger P,Dimartino-Nardi J.Fasting glucose insulin ratio:a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche.J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(10):4618-4621.

97-Duncan MH,Singh BM,Wise PH,Carter G,Alaghband-Zadeh J.A simple measure of insulin resistance.Lancet 1995;346:120-121.

98- Lautala P,Akerblom HK,Viikari J,Louhivuori K,Uhari M,Dahlstrom S et al.Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents.VII.Serum immunoreactive insulin.Acta Pediatr Scand (Suppl)1985;318:127-133.

99-Goran MI,Gower BA.Longitudinal study on pubertal insulin resistance.Diabetes 2001;50:2444-2450.

- 100- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et. al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000,23:295-301.
- 101- Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000,43:1507-11.
- 102- Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabete Res Clin Pract* 1993,10:167-75.
- 103-Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999,22:1462-70.
- 104-Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Gen Metab* 1998,63:134-41.
- 105-Drivsholm T, Hansen T, Urhamaer SA et. al. Assessment of insulin-sensitivity and beta-cell function from oral glucose tolerance test.
- 106-Caumo A, Bergman RN, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: a minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab* 2000,85(11):4396-4403.
- 107- Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et. al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI 0-120) comparison with other measures. *Diab Res Clin Pract* 2000,47:177-84.
- 108- Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001,24(3):539-48.
- 109- Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Chayanunnukul W, Rattarasarn C, Geater A. Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 2003,88(3):4391019-23.
- 110- Seltzer HS, Allen EW, Herron AR, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1967,46:323-35.

- 111- Cretti A, Levtovirta M, Bonora E et. al. Assessment of beta cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion. *Euro J Clin Invest* 2001,31:405-516.
- 112- Breda E, Cavaghan MK, Toffolo G, Polonsky KS, Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta cell function and insulin sensitivity. *Diabetes* 2001,50:150-58.
- 113- Bergman RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal model approach. *Diabetes* 1989,38:1512-27.
- 114- Cutfield WS, Bergman RN, Menon K, Sperling MA. The modified minimal model: Application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990,70:1644-50.
- 115- Caumo A, Vicini P, Zachwieja JJ et. al. Undermodeling affects minimal model indexes: insights from a two-compartment model. *Am J Physiol* 1999,276:E1171-93.
- 116- Toffolo G, Bergman RN, Finegood DT, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog. *Diabetes* 1980,29:979-90.
- 117- Cobelli C, Pacini G. Insulin secretion and hepatic extraction in humans by minimal modelling of C-peptide and insulin kinetics. *Diabetes* 1988,37:223-31.
- 118- Toffolo G, Breda E, Cavaghan MK, Ehrman DA, Polonsky KS, Cobelli C. Quantitative indexes of beta cell function during graded up&down glucose infusion from C-peptide minimal model. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001,280:E2-E10
- 119- Hindmarch PC, Brook CGD. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD, ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Second edition Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1989:57-73.
- 120- Brook CGD, Stanhope R. Normal puberty : Physical characteristics and endocrinology. In: Brook CGD, ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Second edition Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1989: 169-188.
- 121- Guzzaloni G, Grugni G, Mazzilli G, Moro D, Morabito F. Comparison between β -cell function and insulin resistance indexes in prepubertal and pubertal obese children. *Metabolism* 2002 ; 51(8):1011-1016.

122- Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160-3167.

123- Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents : *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006 ; 72: 315-321.

124- Tresaco B, Bueno G, Moreno L.A, Garagorri J.M, Bueno, Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents , *J Physiol Biochem* 59 (2003) 217-223.

125- Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O., Biebermann H., Tarnow P., Gruters A., Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups, *Eur J Endocrinol* 151 (2004) 199-206.

126- Wabitsch M., Hauner H., Hertrampf M., Muehe R., Hay B., Mayer H. et al., Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany, *Int J Obes Relat Metab Disord* 28 (2004) 307-313.

127- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989; 114:963-967.

128- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty. *Diabetes* 1999;48:2039-2044.

129- Keskin M, Kurtoğlu S, Kendirci M, Atabak 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 ;115:500-503.