

# Pubertal jinekomastinin plazma ghrelin düzeyi ve insülin direnciyle ilişkisi

## Pubertal gynecomastia, plasma ghrelin levels and insulin resistance

Tolga Altuğ Şen

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Afyon

### Özet

**Amaç:** Pubertal jinekomastinin plazma ghrelin düzeyleri ve insülin direnciyle ilişkisini göstermek.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma grubumuz Ocak 2007-Aralık 2009 arasında ilk defa bizim endokrinoloji kliniğimizde pubertal jinekomasti tanısı konulan, 11-17 yaş arasında, yaşa göre boyu ve kilosu normal olan 54 erkek adolestandan oluşturuldu. Kontrol grubu olarak yaş, vücut ölçümleri ve puberte evresi açısından benzer 50 erkek adolesan seçildi. Olguların açlık plazma ghrelin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Ghrelinle birlikte tiroid hormonları, prolaktin, total ve serbest testosteron, östradiol, luteinizan hormon, folikül stimülan hormon ve dihidroepiandrostenedion-sülfat düzeyleri ölçüldü. İnsülin direncini göstermek için oral glukoz tolerans testi yapılarak, olguların HOMA-IR indeksleri hesaplandı.

**Bulgular:** Pubertal jinekomasti olan ve olmayan çocuklar arasında ghrelin düzeyleri açısından fark bulunamadı ( $340.25 \pm 122.31$  pg/mL ve  $325.66 \pm 162.55$  pg/mL,  $p > 0.05$ ). Pubertal jinekomasti olan çocukların HOMA-IR indeksleri kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde bulundu ( $2.1 \pm 1.35$  ve  $1.6 \pm 0.95$ ,  $p < 0.05$ ). Diğer hormonal parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

**Sonuçlar:** Plazma ghrelin düzeyleri pubertal jinekomastili olgularda sağlıklı kontrollere göre değişiklik göstermezken, pubertal jinekomastili çocuklarda insülin direnci daha belirgindir. İnsülin direncinin pubertal jinekomastinin patogeneğinde rol oynayan faktörlerden biri olduğu düşünülebilir.

**Anahtar sözcükler:** ghrelin, jinekomasti, insülin direnci, puberte

**Yazışma Adresi | Correspondence:** Dr. Tolga Altuğ Şen  
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Afyon - e-mail: tolgasen69@yahoo.com

**Başvuru tarihi | Submitted on:** 22.07.2010

**Kabul tarihi | Accepted on:** 14.09.2010

### Abstract

**Aim:** To document the relationships between pubertal gynecomastia, plasma ghrelin levels and insulin resistance.

**Material and methods:** Our study group consisted of 54 pubertal boys aged 11 to 17 years, of normal height and weight for age and who were diagnosed as pubertal gynecomastia in our endocrinology clinic, between January 2007 and December 2009. Fifty healthy adolescents matching in age, body measurements and pubertal stage constituted the control group. Fasting plasma ghrelin levels were measured by ELISA method. Routine hormonal parameters including thyroid hormones, prolactin, total and free testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and dehydroepiandrosterone sulfate levels were also determined. All subjects were subjected to an oral glucose tolerance test and HOMA-IR index of each participant was calculated to show insulin resistance.

**Results:** No significant differences existed in plasma ghrelin levels of the boys with pubertal gynecomastia and of the boys in the control group ( $340.25 \pm 122.31$  pg/ml and  $325.66 \pm 162.55$  pg/mL,  $p > 0.05$ ). Boys with pubertal gynecomastia had higher HOMA-IR values compared to the control group, indicating that they were more insulin resistant than controls ( $2.1 \pm 1.35$  and  $1.6 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ ). There were no significant differences in other hormonal parameters between boys with pubertal gynecomastia and controls.

**Conclusion:** While ghrelin levels did not differ in adolescents with pubertal gynecomastia and those in the control group, insulin resistance was more evident in boys with pubertal gynecomastia. This finding may indicate that insulin resistance may play a role in the pathogenesis of pubertal gynecomastia.

**Keywords:** ghrelin, gynecomastia, insulin resistance, puberty

## Giriş

Pubertal jinekomasti ergenlik döneminde erkek çocukların %65'inde görülen, meme dokusunun glandüler proliferasyonudur.<sup>1</sup> Pubertal jinekomasti tek taraflı veya iki taraflı, simetrik veya asimetrik olabilen, meme kanallarındaki elemanların selim seyirli artışından kaynaklanmaktadır.<sup>2-4</sup> Ergenlikte erkek çocuklarda görülen fizyolojik bir durum olduğu düşünülse de, altta yatan ciddi endokrinolojik problemleri gösteren bir bulgu olabileceği unutulmamalıdır. Pubertal jinekomastiye neden olduğu bilinen pek çok klinik tablo bildirilmişken, bunların sayıları her geçen gün artmaktadır. Çalışmamızda pubertal jinekomastili olgularda daha önce hiç araştırılmamış olan plazma ghrelin düzeylerini ölçmeyi, bununla birlikte insülin direnciyle pubertal jinekomasti ilişkisini göstermeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Endokrinoloji kliniğimize, Ocak 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında göğüslerinde büyüme nedeniyle başvuran erkek olgular arasından çalışmada yer almayı kabul edenler çalışma grubumuz olarak seçildi. Seçilen olguların tamamına ilk defa kliniğimizde pubertal jinekomasti tanısı konulmuştu. Olguların hiçbirisi fazla kilolu veya obez değildi. Pubertal jinekomasti tanısı konulan 11-17 yaş arasındaki 54 erkek adolesan çalışma grubumuzu oluşturdu. Kronik sistemik hastalığı olan ve diğer endokrin patolojileri olan olgular çalışma dışında tutuldu. Kontrol grubu yaşça benzer, daha önce jinekomasti veya başka bir kronik sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı 50 erkek adolesandan oluşturuldu. Bütün olguların anne ve babalarından çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılım için onayları alındı.

Olguların tamamı polikliniğimizde aynı hekim tarafından değerlendirildi, jinekomasti tanısı da bu hekim tarafından konuldu. Meme dokusu çapları, çevreleyen yağ dokusu sıyrıldıktan sonra cetvelle ölçüldü. Ağırlık, boy, vücut kitle indekslerinin (VKİ) değerlendirilmesinde Türk çocukları için Neyzi ve ark.<sup>5</sup> tarafından hazırlanmış olan çizelgeler kullanıldı. Bütün olguların tam kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren tam biyokimyasal analizleri yanında, sadece pubertal jinekomastili olguların  $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -HCG düzeylerinin ölçümleri yapıldı. Seçilen olguların herhangi bir ilaç kullanmıyor olmasına dikkat edildi.

İnsülin direncini göstermek için, 12 saatlik açlığı takiben sabah 08:30-10:30 arasında ağızdan 1.75 g/kg glukoz (maksimum 75 g) verilmek üzere oral glukoz tolerans testi yapıldı. Test öncesi bütün olgulara üç gün süreyle 300 gram karbonhidrat içeren diyet uygulandı. Test sonrası HOMA-IR indeksleri hesaplandı,  $HOMA-IR = \frac{[insülin (mU/L) \cdot glucose (mmol/L)]}{22.5}$ .<sup>6,7</sup>

Kan glukoz düzeyi ölçümü için glukoz oksidaz metodu kullanıldı (Roche/Hitachi Modular Analytics 917-P 800/D 2400 module). İnsülin düzeyleri için Roche Modular Analytics E 170 (Konversiyon faktörü:  $pmol/L \times 0,144 = \mu U/mL$ ) kullanıldı. Bazal folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), total testosteron, östradiol (E2) düzeyleri için "kemiluminsens assay" ile otoanalizörde (Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD) ölçüm yapıldı. Tiroid hormonları, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri standart radioimmünassay (RIA) ile ölçüldü. Antekübital venden alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra 80°C'de saklandı. Plazma ghrelin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü (Desacyl-Ghrelin-ELISA Kit, SCETI-Mitsubishi Kagaku Iatron).

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS programı (Statistical Package for Social Sciences/Windows version 13.0) kullanıldı. Değerlerin normal dağılımını göstermek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Pubertal jinekomastili olgular ve kontrol grubundaki çocuklardan oluşan iki grup arasındaki klinik ve laboratuvar bulgularından elde edilen ortalama değerler arasındaki farkları göstermek için student's t-testi kullanıldı. İki grup arasında pozitif aile öyküsü açısından anlamlı fark bulunduğunu göstermek için ki-kare testi kullanıldı. Ghrelin ve HOMA-IR değerleriyle diğer değişkenler arasındaki ilişkileri göstermek için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Ergenlik evreleriyle ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyonu tespit etmek için Spearman korelasyon analizinden yararlanıldı. Hesaplanan "p" değerinin 0.05'ten küçük olması ölçülen değerler arasındaki ilişkilerin anlamlı olduğunu, "r" değeri korelasyonların kuvvetini göstermekteydi.

## Sonuçlar

Pubertal jinekomastili olgularla kontrol grubundaki olguların yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, testis volümleri gibi genel klinik özellikleri birbirine benzer bulundu (Tablo 1). Pubertal jinekomastili olgularda her iki tarafta meme dokusu büyümesi (olguların %85.2'si) ve meme dokusu çaplarının 2 cm ve üzerinde olmasına (olguların %63'ü) daha fazla eğilim olduğu gözlemlendi (Tablo 1). Pubertal jinekomastili olguların 14'ünde (%25.9), kontrol grubundakilerin sadece 4'ünde (%8) jinekomasti için pozitif aile öyküsü saptandı ( $p < 0.05$ , Ki-kare testi).

Bazal hormonal değerler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1,  $p > 0.05$ ). Plazma ghrelin düzeyleri pubertal jinekomasti olan grupta ( $340.25 \pm 122.31$  pg/mL) ve kontrol grubundaki adolesanlarda ( $325.66 \pm 162.55$  pg/mL) benzer bulundu (Tablo 2,  $p > 0.05$ ).

Pubertal jinekomastili olguların HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, başka bir ifa-

**Tablo 1:** Pubertal jinekomastili olguların ve kontrol grubundaki olguların klinik ve laboratuvar bulguları.

	Pubertal Jinekomasti (n=54)	Kontrol grup (n=50)	p
Yaş (yıl)	13.6 ±0.94	14.2 ±0.76	>0.05*
Boy (cm)	159.8±7.9	163.2±8.5	>0.05*
Ağırlık (kg)	51.5±11.2	53.4±8.8	>0.05*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	20.35±1.56	21.48±2.12	>0.05*
Sağ testis (mL)	12±4.3	13.5±4.1	>0.05*
Sol testis (mL)	13.5±3.5	15.5±4.4	>0.05*
HOMA-IR	2.1±1.35	1.6±0.95	<0.05*
Ghreltin (pg/mL)	340.25±122.31	325.66±162.55	>0.05
FSH (mIU/mL)	2.56±0.98	2.78±0.79	>0.05
LH (mIU/mL)	1.46±0.83	1.33±0.56	>0.05
Estradiol (pg/mL)	8.50±7.60	7.77±6.50	>0.05
Prolaktin (ng/mL)	10.56±3.65	9.99±4.23	>0.05
Total testosteron (ng/dL)	152.33±98.87	166.51±85.67	>0.05
Serbest testosteron (pg/mL)	2.99±1.49	3.2±1.62	>0.05
DHEA-S (µg/dL)	154.41±62.13	168.92±76.51	>0.05

\*Student's t-testi, p<0.05: Anlamlı.

deyle bu çocuklarda insülin direnci daha belirgindi (2.1±1.35 ve 1.6±0.95, Tablo 1, p<0.05).

Kontrol grubunda ghreltinle HOMA-IR değerleri arasında ilişki bulunmazken, pubertal jinekomastili çocuklarda ghreltinin HOMA-IR ile ters yönde ilişkili olduğu, başka bir ifadeyle insülin direnci arttıkça ghreltin düzeylerinin baskılandığı gözlemlendi (Tablo 2). Her iki grupta ghreltinle östrojen, FSH, DHEA-S, serbest tes-

tosteron ve prolaktin düzeyleri arasında ilişki bulunmazken ghreltinle LH ve total testosteron düzeyleri arasında negatif yönde ilişki olduğu saptandı (Tablo 2).

Ghreltin düzeyleri her iki grupta puberte evresiyle ters yönde ilişkili bulunurken, puberte evresiyle birlikte görülen azalmanın jinekomasti olan çocuklarda daha belirgin olduğu gözlemlendi (sırasıyla p<0.001, r=-0.637 ve p<0.001, r=-0.345, Spearman korelasyon analizi).

**Tablo 2:** Jinekomastili olgularda ve kontrol grubundaki olgularda ghreltin ve HOMA-IR ile hormonal parametreler arasındaki korelasyonlar.

	Pubertal jinekomasti (n=54)		Kontrol grubu (n=50)	
	p	r	p	r
<b>Ghreltin</b>				
HOMA-IR	0.001	-0.453	0.203	0.345
BMI	0.077	0.211	0.113	0.088
FSH	0.097	0.214	0.453	0.117
LH	0.003*	-0.567	0.001*	-0.454
Östradiol	0.105	-0.556	0.089	-0.356
Total testosteron	0.001*	0.249	0.001*	0.422
Serbest testosteron	0.115	0.662	0.234	0.771
DHEA-S	0.414	0.331	0.211	0.551
Prolaktin	0.092	0.252	0.015	0.348
<b>HOMA-IR</b>				
FSH	0.097	0.214	0.453	0.117
LH	0.003*	0.567	0.001*	0.454
Östradiol	0.105	0.556	0.089	0.356
Total testosteron	0.005*	-0.369	0.001*	-0.458
Serbest testosteron	0.001*	-0.611	0.004*	-0.687
DHEA-S	0.214	-0.631	0.211	-0.551
Prolaktin	0.099	-0.303	0.216	-0.433

Pearson korelasyon analizi, \*p<0.05: Anlamlı.

Pubertal jinekomastili olgularda ve kontrol grubunda HOMA-IR değerleriyle hem total hem serbest testosteron düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 2). Her iki grupta ghrelinle VKİ ve meme dokusu çapları arasında korelasyon bulunmadı ( $p>0.05$ , Pearson korelasyon analizi). Pubertal jinekomastili olgularda HOMA-IR değerleriyle VKİ ve meme dokusu çapları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $r=-0.721$  ve  $p<0.001$ ,  $r=-0.548$ , Pearson korelasyon analizi).

## Tartışma

Pubertal jinekomasti adolesan erkek çocuklarda sık görülen bir problemdir, pubertal erkeklerin %40-65'i etkilenmektedir.<sup>8</sup> Erkek meme dokusunda östrojen ve androjen reseptörleri bulunmaktadır ve östrojen meme dokusu proliferasyonunu uyarırken, androjenler inhibe etmektedir. Pubertal jinekomastinin bu ikisi arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Artmış aromataz aktivitesi, azalmış androjenik aktivite, artmış östrojen düzeylerine yol açması nedeniyle pubertal jinekomasti gelişiminde rol oynar.<sup>8</sup> Pubertal jinekomastinin kesin nedeni bilinmemekte, meme dokusu üzerine etkili olan, östrojen reseptörlerini aktive eden veya östrojen uyarımını güçlendiren birçok muhtemel mekanizma olabileceği ileri sürülmektedir. En çok kabul gören görüş meme dokusu üzerinde östrojen ve androjen etkileri açısından geçici bir dengesizlik oluştuğu, östrojenin meme dokusunun proliferasyonu üzerine olan etkinliğinin androjenler tarafından karşılanmasında yetersizlik olduğudur. Östrojen ile androjen arasındaki dengesizliği oluşturabilecek birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Pubertal jinekomastili olgularda adrenal androjenlerin ve gonadal testosteronun aromataz enzimiyle periferde östrojene dönüşümünün artmış olduğu düşünülmüştür.<sup>9</sup> Ancak yapılan çalışmalarda bazal hormon değerleri açısından pubertal jinekomastili olgularla, jinekomasti bulunmayan adolesanlar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.<sup>10-13</sup> Artmış östrojen veya azalmış serbest testosteron düzeyleri bildirilmemiş olmasına rağmen pubertal jinekomastili olguların meme dokularının normal seviyedeki östrojene duyarlılığının arttığı ileri sürülmüştür.<sup>14</sup>

Çalışmamızda pubertal jinekomastili olgularla kontrol grubu arasında bazal hormonal parametreler açısından anlamlı fark bulunmamış olması daha önceki bilgilerle uyumluluk göstermiş, ancak plazma ghrelin düzeylerinin pubertal jinekomasti gelişimine katkısı açısından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ghrelinin LH düzeyleri arasında ters yönde, total testosteron düzeyleriyle pozitif yönde ilişki bulunmuşken, östrojen düzeyleriyle ghrelin arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Ghrelinin gonadotropinler ve seks steroidleriyle olan ilişkileri, ghrelinin jinekomasti üzerine muhtemel etkilerini açıklamak için yeterli gözükmemektedir. Ghrelinle östrojen arasındaki ilişkilerin kesin olarak anlaşılmasını engellediği unutulmamalıdır. Ghrelin karşıtı etkinliği olduğu bilinen leptinin östrojen düzeylerini artırdığı bilinmesine rağmen, hayvan modelleri üzerinde yapılmış olan farklı çalışmalarda ghrelinin östrojen düzeylerini azalttığını gösteren çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.<sup>15-18</sup> Obez olmayan pubertal jinekomastili olgularda leptin düzeyleri kontrol grubundaki olgulara kıyasla yüksek bulunmuştur.<sup>19</sup> Daha önce meme dokusunda leptin reseptörleri bulunduğu gösterilmiş, bu durum leptinin meme dokusu üzerinde direkt uyarıcı etkisinin bulunduğunun kanıtı olarak düşünülmüştür.<sup>20</sup> Leptinin hem yağ dokusunda hem de meme dokusunda aromataz enziminin aktivitesini artırdığı, böylece östrojenin lokal olarak artış gösterdiği, androjen/östrojen oranını değiştirdiği bilinmektedir.<sup>20</sup> Leptin meme dokusunda östrojen reseptörlerini aktive ederek östrojen etkinliğini artırabilmektedir.<sup>19</sup> Benzer bilgilerin henüz ghrelin için mevcut olmaması ghrelin açısından yorum yapılmasını kısıtlamaktadır. Ghrelinin leptin karşıtı bir hormon olması nedeniyle pubertal jinekomastili çocuklarda leptinin tersine plazma ghrelin düzeylerini kontrol grubundakilerden düşük bulmayı bekliyorduk, ancak anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Güncel literatür incelememizde ghrelinin pubertal jinekomasti açısından bir rolü olduğunu gösteren herhangi bir bulguya rastlayamadık. Bizim çalışmamız ghrelin pubertal jinekomasti ilişkisini inceleyen ilk çalışma olarak, bu ikisi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Daha önce bizimkine benzer bir çalışma bulunmadığından ghrelin için elde ettiğimiz bulgularımızı kıyaslama şansımız bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, daha önce adolesanlarda ghrelin düzeylerini inceleyen bir çalışmada da bildirildiği gibi, ghrelin düzeylerinin ilerleyen puberte evresiyle beraber azaldığı gözlemlendi.<sup>21</sup> Puberte evresinin ilerlemesiyle androjen düzeyleri artmakta, erişkin düzeylerine yaklaşmakta, androjen:östrojen oranı artmaktadır.<sup>22,23</sup> Bu bulgulara paralel olarak çalışmamızda ghrelin total testosteron düzeyleriyle negatif korelasyon gösterirken, serbest testosteron düzeyleriyle de negatif yönde olan ilişki anlamlı bulunmamıştır. Pubertal jinekomastili olgularla kontrol grubu arasında ghrelin düzeyleri açısından bir fark bulunamadıysa da, ghrelinin östrojenden veya testosteron düzeyleriyle dolaylı olarak pubertal jinekomasti üzerine etkili olabileceği düşünülebilir. Ancak ghrelinin testosteron ve östrojenle ilişkisi açısından da anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Diğer yandan leptine benzer şekilde ghrelinin reseptör düzeyinde veya genler üzerindeki etkileşimler sonucunda meme dokusunun büyümesine katkı sağlayabileceği akla gelmektedir.

Ghrelinin tersine, insülin direnci pubertal jinekoma-  
stiyle daha fazla ilişkili gözükmektedir. Her iki grupta  
bazal hormon değerlerinin benzer bulunmasına karşın,  
HOMA-IR indeksleriyle hem total hem de serbest tes-  
tosteron düzeylerinin negatif yönde korelasyon göster-  
miş olması, insülin direncinin androjen aktivitesini  
azalttığını düşündürdü. Azalan androjen aktivitesinin  
pubertal jinekoma-  
sti oluşumuna katkı sağlayabileceği  
bilinmelidir.

Meme doku çaplarıyla VKİ arasında negatif yönde  
korelasyon bulunmuş olmamız, daha önceki benzer iki çalı-  
şmanın bulgularıyla paralellik göstermektedir.<sup>24,25</sup> Pu-  
bertal jinekoma-  
stili olgularımızda kontrol grubuna göre  
daha yüksek oranda pozitif aile öyküsü bulunması dik-  
kat çekicidir. Aile öyküsünün benzer başka çalışmalarda  
da yüksek olması genetik faktörlerin etkili olduğunu  
düşündürmüştü, Lawrence ve arkadaşlarının<sup>9</sup> çalışmaları-  
nda pubertal jinekoma-  
stili olguların yarıya yakınında  
pozitif aile öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Pubertal ji-  
nekoma-  
sti için genetik faktörlerin rolü günümüzde hâlâ  
kesin olarak ortaya konulamamıştır.

Sonuç olarak, ghrelin düzeyleriyle pubertal jineko-  
masti arasında anlamlı ilişki bulmamıza rağmen, bu  
ikisi arasındaki muhtemel ilişkilerin gösterilmesi için  
daha fazla bilgi sahibi olmamız gerektiği anlaşılmaktadır.  
Çalışmamızın ghrelin pubertal jinekoma-  
sti ilişkisini in-  
celeyen ilk çalışma olarak önemli olduğunu düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Nydick M, Butos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961;178:449-454.
2. Abaci A, Buyukgebiz A. Gynecomastia: review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5:489-499.
3. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:497-519.
4. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-1237.
5. Neyzi O, Gunoz H. Growth disturbances. Neyzi O, Ertugrul T (eds.). *Pediatrics*, Nobel Publications. Istanbul. 2th edition, 1993, pp 69-100.
6. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care*, 2006;29:4-42.
7. Hatun S. Obesity and insulin resistance during childhood. *Turk J Endocrinol Metab* 2003;7:23-26.
8. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:497-519.
9. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145:71-76.
10. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990;116:450-455.
11. LaFranchi SH, Parlow AF, Lippe BM, Coyotupa J, Kaplan SA. Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. *Am J Dis Child* 1975;129:927-931.
12. Marynick SP, Nisula BC, Pita JC Jr, Loriaux DI. Persistent pubertal macromastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:128-130.
13. Large DM, Anderson DC. Twenty-fourhour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynaecomastia. *Clin Endocrinol* 1979;11:505-521.
14. Andersen J, Orntoft TF, Andersen JA, Poulsen HS. Gynecomastia. Immunohistochemical demonstration of estrogen receptors. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1987;95:263-267.
15. Sirotkin AV, Grossmann R. Leptin directly controls proliferation, apoptosis and secretory activity of cultured chicken ovarian cells. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2007;148:422-429.
16. Rak A, Gregoraszcuk EL. Modulatory effect of ghrelin in prepubertal porcine ovarian follicles. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:781-793.
17. Sirotkin AV, Grossmann R. Effects of ghrelin and its analogues on chicken ovarian granulosa cells. *Domest Anim Endocrinol* 2008;34:125-134.
18. Sirotkin AV, Grossmann R. The role of ghrelin and some intracellular mechanisms in controlling the secretory activity of chicken ovarian cells. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2007;147:239-246.
19. Dundar B, Dundar N, Erci T, Bober E, Buyukgebiz A. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:929-934.
20. Nordt AC, Diavasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 2008;20:375-382.
21. Park HS, Lee KU, Kim YS. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism* 2005;54:925-929.
22. Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal changes during puberty: V. Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:492-499.
23. Lazala C, Saenger P. Pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:553-560.
24. Rivera NF, Eisenstein E, Cardoso CB. The relation between pubertal gynecomastia and body mass index in a sample of adolescents attended at the Outpatient Health Unit of a University Hospital. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53:435-439.
25. Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77:633-638.