

İnhale Kortikosteroidlerin Prepubertal Astımlı Çocuklarda İnsülin Direnci Üzerine Etkisi

The Effect of Inhaled Corticosteroids on Insulin Resistance in Prepubertal Children with Asthma

Hayrunnisa BULUT YILDIZ¹  Zülfikar AKELMA^{2,3}  Sacit GÜNBEY¹ 

ÖZ

Amaç: Astım sık hastane başvurusu, ilaç kullanımı ve yaşam kalitesi bozukluğuna neden olan kronik bir hastalıktır. Astım tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidlerin (İKS) insülin direnci üzerindeki etkisi ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, prepubertal dönemde İKS kullanan astımlı çocuklarda İKS'nin insülin direnci üzerindeki etkisini araştırmak amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya en az 1 ay idame astım tedavisi alan astımlı çocuklar ve sağlıklı çocuklar dâhil edildi. Hastaların açlık glikoz, açlık insülin, VKİ ve Homeostatis model assesment insülin resistansı (HOMA-IR) değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 117 astımlı çocuk ve 103 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 220 kişi dahil edildi. Astımlı çocuklar aldıkları idame tedaviye göre İKS grubu (n=60) ve montelukast grubu (n=57) olarak ikiye ayrıldı. Grupların demografik bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark yok idi. Astımlı hastalarda kullanılan total kümülatif inhale kortikosteroid dozları karşılaştırıldığında İKS grubunda medyan 40 (7.75-1090) mg iken montelukast grubunda medyan 3.75 (0-50) mg olarak tespit edildi (p<0.01).

Grupların açlık glikoz ve açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri benzer saptandı. İKS grubunda açlık glikoz, açlık insülin, VKİ, IgE ve deri prik testi ile kortikosteroid dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak HOMA-IR ile idame kümülatif ve total kümülatif kortikosteroid dozu arasında pozitif ilişki saptandı (p= 0.017).

Sonuç: Çalışmada astımlı çocukların kullandığı kümülatif kortikosteroid miktarı ile insülin rezistansı arasında pozitif ilişki olduğu saptandı. Astımlı çocuklarda uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid kullanımının insülin direncine neden olacağını düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: açlık glikoz; açlık insülin; homeostatis model assesment insulin resistance(HOMA-IR); kümülatif kortikosteroid doz; montelukast

ABSTRACT

Purpose: Asthma is a chronic disease that causes frequent hospital admissions, medication use and impaired quality of life. The purpose of this study was to investigate the effect on insulin resistance of ICS in children with asthma using ICS in the prepubertal period.

Materials and Methods: Asthmatic children receiving at least one month of maintenance asthma treatment and healthy children were included in the study. Patients' fasting glucose, fasting insulin, BMI, and homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA-IR) values were compared.

Results: Two hundred twenty individuals were included in the study, 117 asthmatic and 103 healthy children. The children with asthma were divided into two groups depending on the maintenance treatment received-ICS (n=60) and montelukast (n=57).

The median total cumulative inhaled corticosteroid doses were 40 mg (7.75-1090) in the ICS group and 3.75 mg (0-50) in the montelukast group (p<0.01). The groups' fasting glucose, fasting insulin, and HOMA-IR levels were similar. It has been revealed no statistically significant relationship between fasting glucose, fasting insulin, BMI, IgE, or the skin prick test and corticosteroid doses in the ICS group. However, a positive correlation was found between HOMA-IR and maintenance cumulative and total cumulative corticosteroid doses (p=0.017).

Conclusion: A positive correlation was determined between the cumulative amount of corticosteroid used by children with asthma and insulin resistance. We think that prolonged and high-dose corticosteroid use by children with asthma will cause insulin resistance.

Keywords: cumulative corticosteroid dose; fasting glucose; fasting insülin; homeostatis model assesment insulin resistance (HOMA-IR); montelukast

Gönderilme tarihi: 01.10.2022; Kabul edilme tarihi: 01.11.2022

¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi), Ankara, Türkiye.

² Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi), Ankara, Türkiye.

³ Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Zülfikar Akelma, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye.
e-posta: akelma@gmail.com

Makaleye atf için: Bulut Yıldız H, Akelma Z, Günbey S. İnhale kortikosteroidlerin prepubertal astımlı çocuklarda insülin direnci üzerine etkisi. Ahi Evran Med J. 2023;7(2):165-170. DOI: 10.46332/aenj.1179770

GİRİŞ

Astım çoğu zaman düzenli ilaç kullanımı gerektiren, sık hastane başvurusuna neden olabilen ve hastaların ve ebeveynlerinin yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan kronik bir hastalıktır. Astım tedavisinde hastalık kontrol edici ve semptom düzeltici ilaçlar kullanılmaktadır. Akut iyileşmeyi sağlayan ilaçlar, bronkokonstriksiyonu düzeltmek için hızlı olarak etki ederler ve öksürük, vizing ve nefes darlığı gibi akut atak semptomlarını tedavi etmek için kullanılırlar. Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grup; İKS (budesonid, flutikazon propiyonat vb) ve lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast vb) ile birlikte kullanılan uzun etkili inhaler beta2-agonistleri, yavaş salınan teofilin, kromonlar, sistemik kortikosteroidler, monoklonal antikolar ve sistemik kortikosteroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içermektedir. Astım tedavisinde en iyi kontrolü sağlayan ve en çok tercih edilen ilaçlar inhale glukokortikosteroidlerdir.^{1,2}

Glukokortikoidlerin sistemik kullanımı sonrası yan etkileri iyi bilinmektedir. Ancak, İKS'lerin yan etkileri konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. İKS'lerin astımlı çocuklarda kullanımında boy uzamasında duraksama, hipotalamik-hipofizer-adrenal baskılama gibi bazı yan etkiler bildirilmiştir. Ancak, İKS'lerin insülin direnci üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli bilgi literatürde henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada, İKS kullanan prepubertal astımlı çocuklarda insülin direncinin araştırılması hedeflendi.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Etik Onay

Bu çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. (Tarih: 24.02.2016 ve Sayı:1092)

Çalışma Popülasyonu

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasına Mart – Temmuz 2016 ayları arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Polikliniği'ne başvuran ve astım tanısı konulan 2-7 yaş arası çocuklar

alındı. Persistan astım nedeni ile takip edilen çocuklarda profilaktik tedavi olarak en az bir ay süre ile İKS veya montelukast verildi. Aynı zaman diliminde Sağlam Çocuk Polikliniği'nde takip edilen, herhangi bir kronik hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan çocuklar kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışma popülasyonunun cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, doğum şekli, ailelerin sosyoekonomik düzeyleri, deri prik testi sonuçları, astım şiddeti, kullandığı ilaç ne kadar ve ne süre ile profilaksi aldığı, atopi öyküsü ve aile öyküsünü içeren formlar oluşturuldu. Astımlı çocuklar hastalık şiddetine göre hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırıldı.²

Persistan astım nedeniyle takip edilen, ancak profilaktik tedavi uyumu iyi olmayanlar, astım dışında ek hastalığı olanlar ve astım ilaçları dışında devamlı ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar Değerlendirme

Çalışma popülasyonunun serum total immünglobülin E (IgE) düzeyi, total eozinofil sayısı, açlık glukoz ve insülin değerleri için 12 saatlik açlıktan sonra kan alındı.

Homeostatis model assesment insülin resistansı (HOMA-IR) ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanarak astım grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldı. VKİ; kilo/boy² formülüne göre hesaplandı.

HOMA-IR, glikoz ve insülin değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayabilen güvenilir bir testtir. Çalışmamızda da açlık glikoz (mmol/l) x açlık insülin(mU/l) /22.5 formülü ile hesaplanmış olup prepubertal kızlarda 2.22, erkeklerde ise 2.67 değerinin üstü insülin direnci pozitif olarak kabul edilmiştir.³

Glukokortikoid Kullanım Miktarları

Astımlı çocuklar idame tedavide ve ataklarda flutikazon propiyonat ve budesonid kullanıldı. İnhaler kortikosteroidlerin eşdeğer dozları kullanılarak, flutikazon propiyonat dozu budesonid dozuna dönüştürülerek kortikosteroid miktarları hesaplandı.² İdame kümülatif doz, günlük

idame dozu x 30 x aldığı süre (ay) olarak hesaplandı. Total kümülatif kortikosteroid dozu ise hastaların idame dozlarına son 3 ayda ataklarda kullandığı inhale kortikosteroid dozları eklenerek hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 21.0 paket programı ile değerlendirildi.⁴ Veriler, ortalama±standart değer veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlendirmede bağımsız t testi, Mann Whitney-U test ve Ki-kare analizi kullanıldı. Kategorik veriler n (%) olarak gösterildi. Sperman testi ile korelasyon değerlerine bakıldı. Değerlendirmede p<0.05 ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 117 astımlı çocuk ve 103 sağlıklı çocuk olmak üzere 220 kişi dahil edildi. Astımlı çocuklar aldıkları idame tedavilerine göre İKS grubu (n=60) ve montelukast

grubu (n=57) olarak ikiye ayrıldı. Çalışma popülasyonunun demografik bulguları Tablo 1’de gösterilmiş olup grupların demografik bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark yok idi.

Astım şiddetlerine göre gruplar değerlendirildiğinde, İKS grubunda hafif persistan 20 hasta (%35.1), orta persistan 32 hasta (%56.1) ve ağır persistan 5 hasta (%8.8) olduğu görüldü. Montelukast grubunda ise bu sayılar ve oranlar hafif persistan 40 hasta (%66.7), orta persistan 18 hasta (%30), ağır persistan 2 hasta (%3.3) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.003) (Tablo 1). İKS ve montelukast grubunun aldığı inhale kortikosteroid dozları Tablo 2’de gösterildi. Astımlı hastalarda kullanılan kortikosteroid dozları karşılaştırıldı. Total kümülatif inhale kortikosteroid dozu, İKS grubunda medyan 40 (7.75-1090) mg iken montelukast grubunda medyan 3.75 (0-50) mg olarak tespit edildi (p<0.01). (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması.

Demografik Özellikler	Astım Grup (n=117)			P değeri
	İKS Grup (n=57)	Montelukast Grup (n=60)	(n=103)	
Yaş (ay), Medyan (min-max)	60 (24-94)	48 (27-88)	60 (25-87)	0.77 ^a
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	33 (57.9)	43 (71.7)	58 (56.3)	0.132 ^b
Kadın	24 (42.1)	17 (28.3)	45 (43.7)	
VKİ (kg/m ²), Ort ± SS	16.35±0.34	16.02±0.26	15.45±0.19	0.036^c
Alerjik hastalık öyküsü, n (%)				
Atopik dermatit	8 (14.0)	9 (15.0)	0 (0)	<0.01
Alerjik rinit	11 (19.3)	12 (20.0)	0 (0)	<0.01
Besin alerjisi	1 (1.8)	4 (6.7)	0 (0)	0.021
Astım şiddet sınıflaması, n (%)				
Hafif persistan, n (%)	20 (35.1)	40 (66.7)		0.003
Orta persistan, n (%)	32 (56.1)	18 (30)		
Ağır persistan, n (%)	5 (8.8)	2 (3.3)		
Pozitif alerjen duyarlılığı, n (%)	10 (17.9)	12 (20.0)	-	0.76

a: Kruskal- Wallis testi b:Ki Kare testi c:One-Way ANOVA testi

Tablo 2. Astımlı hastalarda kullanılan inhale kortikosteroid (İKS) dozlarının karşılaştırılması.

İnhale Kortikosteroid Dozları	İKS Grup (n=57) Medyan (min-max)	Montelukast Grup (n=60) Medyan (min-max)	P ^a
Günlük idame İKS dozu, mg	0.4 (0.16-1)		
İdame kümülatif İKS dozu, mg	36 (6-1080)		
Son 3 ayda ataklarda kullanılan İKS, mg	4.5 (0-45)	3.75 (0-50)	0.324
Total kümülatif İKS dozu, mg	40 (7.75-1090)	3.75 (0-50)	<0.01
Son 3 ayda ataklarda kullanılan sistemik kortikosteroid, mg	24.5 (15-161)	18.5 (13-44)	0.095

a =Mann Whitney U test

Grupların açlık glikoz ve açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri benzer saptandı (Tablo 3). İKS grubunda kortikosteroid dozlarının, laboratuvar bulguları ve VKİ ile korelasyonu incelendiğinde, açlık glikoz, açlık insülin, VKİ, IgE ve deri prik testi ile kortikosteroid dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak HOMA-IR ile idame kümülatif ve

total kümülatif kortikosteroid dozlarının korelasyon analizi yapıldığında, aralarında istatistiksel anlamlı, zayıf ilişki gözlenmiştir. ($p=0.017$, $r=0.316$). ($p=0.0316$, $r=0.288$) (Tablo 4). Montelukast grubunda İKS kümülatif dozu ile HOMA-IR arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (veri gösterilmedi).

Tablo 3. Olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar Bulguları	İKS Grup (n=57)	Montelukast Grup (n=60)	Kontrol Grup (n=103)	P ^a değeri
Açlık glikoz, mg/dL, (Ort ± SS)	84.21±1.05	84.61±1.17	85.10±0.92	0.826
Açlık insülin μ IU/mL, (Ort ± SS)	5.17±0.37	4.75±0.36	4.83±0.38	0.764
Homa-IR (insülin x glikoz)/405,(Ort ±SS)	1.12±0.08	1.01±0.09	1.03±0.09	0.710

a: One-Way ANOVA test

Tablo 4. İnhale kortikosteroid alan hastalarda kortikosteroid dozlarının, laboratuvar bulguları ve VKİ ile korelasyonu^a.

Laboratuvar bulguları	İdame günlük kortikosteroid dozu	İdame kümülatif kortikosteroid dozu	Total kümülatif kortikosteroid dozu	Son 3 ayda alınan sistemik kortikosteroid dozu
Glukoz	r= 0.690 p= 0.611	r= 0.140 p= 0.300	r= 0.147 p= 0.275	r= 0.528 p= 0.052
İnsülin	r= 0.063 p= 0.644	r= 0.251 p= 0.060	r= 0.224 p= 0.094	r= 0.161 p= 0.583
Homa-IR	r= 0.062 p= 0.649	r= 0.316 p= 0.017	r= 0.288 p= 0.03	r= 0.253 p= 0.383
VKİ	r= -0.125 p= 0.356	r= -0.037 p= 0.786	r= -0.040 p= 0.766	r= -0.146 p= 0.619
IgE	r= -0.073 p= 0.591	r= -0.115 p= 0.395	r= -0.251 p= 0.060	r= 0.414 p= 0.142
Deri prick testi	r= 0.012 p= 0.931	r= 0.118 p= 0.387	r= 0.029 p= 0.833	r= 0.353 p= 0.215

^a=Sperman test

TARTIŞMA

Prepubertal astımlı çocuklarda İKS kullanımının açlık glikoz ve insülin rezistansını üzerindeki etkisini inceleyen literatürde kısıtlı miktarda veri bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda İKS'nin astımlı çocuklarda insülin rezistansı etkisini anlayabilmek amaçlanmış olup İKS ya da montelukast tedavisi alan her iki astımlı grupta çalışma yürütülmüştür. İKS ve montelukast grubu arasında insülin rezistansı arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Aynı zamanda bu grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak, çalışmamızda astımlı çocuklardan idame tedavi olarak İKS kullananlarda total kümülatif İKS dozu ile insülin rezistansı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptadık. İdame tedavi olarak İKS kullanan çocuklarda,

kullanılan total kümülatif İKS dozu arttıkça HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptayarak yüksek doz İKS kullanımında insülin rezistansı riskinin artabileceğini ortaya koyduk.

Astım heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Astımdaki inflamasyona bağlı olarak insülin rezistansı görülebileceği gibi kullanılan ilaçlara bağlı olarak da görülebilmektedir. İKS'ya bağlı yan etki riski özellikle ağır astımlılarda, yüksek doz kortikosteroid kullanım gereksinimi olanlarda yüksektir.^{5,6} Ancak İKS'lerin obezite ve insülin direnci başta olmak üzere sistemik yan etkileri ile ilgili yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız, astımlı çocukların tedavisinde kullanılan İKS'nin insülin rezistansı üzerindeki etkisi hakkındaki verileri ile literatüre katkıda bulunmaktadır.

İnhale kortikosteroidlerin temel olarak astımda akciğerlerde lokal bir tedavi sağlaması amaçlanmışsa da, inhalasyon sırasında dozun önemli bir kısmının ağızda birikecek lokal yan etkilere, bir kısmının ise hem gastrointestinal sistem hem de pulmoner damarlar aracılığı ile absorbe edilerek sistemik yan etkilere sebep olduğu bilinmektedir.^{7,8} Kortikosteroidlerin uzun süreli veya yüksek dozda sistemik kullanımında ortaya çıkan, cushing sendromu, obezite, insülin direnci, diyabet, katarakt, hipotalamik-hipofizer-adrenal baskılanma, osteoporoz, çocuklarda büyüme durması gibi birçok yan etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür.^{5,9,10}

İnsülin rezistansı astımda sık görülmektedir, düşük akciğer kapasitesi ve bronkodilatatör ve kortikosteroid tedavisine rağmen normalin altında akciğer fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.¹¹ Aynı zamanda, insülin direnci obez çocuklarda astım için risk faktörü olarak bulunmuştur.¹² İnsülin direncinin solunum fonksiyon testlerinde bozukluk ile ilişkili olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur.¹³ Adolesan obez astımlılarda yapılan çalışmada, insülin rezistansı ve metabolik sendromun akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.¹⁰ Yakın zamanda yayımlanan iki doğum kohort çalışmasında, erken çocuklukta yüksek insülin düzeyinin, VKİ'den bağımsız olarak astım riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterildi.¹⁴ Prepubertal dönemde astımlı obez çocukların solunum fonksiyon testleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Astımlı çocukların İKS kullanımı en az 1 ay olarak belirlendi. Daha uzun süreli İKS kullanımı sonrası insülin rezistansı değerlendirmek İKS kullanım süresi ile insülin rezistansı ilişkisi açısından daha anlamlı olabilirdi. İkinci olarak, çalışma popülasyonumuzdaki astımlı çocuk sayısı, özellikle astım şiddet sınıflamasına göre değerlendirme yapabilmek için yeterli olmamasıdır. Üçüncü olarak, alerjik inflamasyonun da insülin direnci üzerine etkisini daha iyi anlayabilmek için tedaviye başlanmadan önce açlık glikoz ve insülin düzeyleri bakılmaması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmada astımlı çocukların kullandığı kümülatif kortikosteroid miktarı ile insülin rezistansı arasında pozitif ilişki olduğu saptandı. Astımlı çocuklarda uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid kullanımının

insülin direncine neden olacağını düşünüyoruz. Ancak İKS'nin insülin rezistansı üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak için daha uzun dönemi kapsayan ve hasta sayısının fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Araştırma bütçesi için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden fon desteği alınmıştır (07.09.2015 / 120).

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (24.02.2016 tarih ve 1092 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: ZA, HBY, SG. Veri toplama/İşleme: ZA, HBY, SG. Veri analizi ve yorumlama: ZA, HBY, SG. Literatür taraması: ZA, HBY, SG. Yazım: ZA, HBY, SG. Gözden geçirme ve düzeltme: ZA, SG. Danışmanlık: ZA, SG.

KAYNAKÇA

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-997.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. www.ginasthma.org. Erişim tarihi 1 Ağustos, 2022.
3. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazcoglu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100-106.
4. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
5. Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, et al. Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):776-781.
6. Arshi M, Cardinal J, Hill RJ, Davies PSW, Wainwright C. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology*. 2010;15(5):779-784.
7. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*. 2006;28(5):1042-1050.
8. Zöllner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children.

- Pediatrics. 2012;130(6):e1512-e1519.
9. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):201-207.
 10. Cavkaytar O, Vuralli D, Arik Yilmaz E, et al. Evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression during moderate-to-high-dose inhaled corticosteroid use. *Eur J Pediatr.* 2015;174(11):1421-1431.
 11. Peters MC, Schiebler M, Cardet JC, et al. The Impact of Insulin Resistance on Loss of Lung Function and Response to Treatment in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(9):1096-1106.
 12. Sánchez Jiménez J, Herrero Espinet FJ, Mengibar Garrido JM, et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):699-705.
 13. Goyal JP, Kumar P, Thakur C, Khera D, Singh K, Sharma P. Effect of insulin resistance on lung function in asthmatic children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;35(2):217-222.
 14. Carr TF, Granell R, Stern DA, et al. High Insulin in Early Childhood Is Associated with Subsequent Asthma Risk Independent of Body Mass Index. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(3):785-792.